ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2018/03, 2018-02-12

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

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications - 2016 084 - 2017 521
Patentai / Patents - 6494 - 6498

3 2018 VILNIUS I dalis part

TURINYS

OFICIALŪS PRANEŠIMAI 2
Valstybinio patentų biuro pranešimas 3
Patentinių patikėtinių sąrašas 4
Valstybių kodai 7
IŠRADIMAI 9
BB1A* Paskelbtos paraiškos (A)** 10
FG9A Išduoti patentai 13
PD9A, TA9A, TC9A, TH9A Patento pakeitimai 18
PC9A Patento perleidimas 19
MM9A Panaikinti patentai 20
Vardinė rodyklė 21
Sisteminė rodyklė 23
Numerinė išradimų rodyklė 24
Numerinė paraiškų rodyklė 25
EUROPOS PATENTAI 26
FG4D Paskelbti patentai 26
PC9D Patento perdavimas 469
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 470
MM9D Išplėtimo panaikinimas 474
MG9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 475
MK9D Baigę galioti patentai 476
MG9A Patentai, kurių atsisakyta 477
MM4D Panaikinti patentai 478
MG4D Patentai pripažinti negaliojančiais 479
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 545
TK9D Atitaisymai 548
Sisteminė patentų rodyklė 550
Numerinė patentų rodyklė 560
Klasifikacijos skyriai 570

* *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.

LIETUVOS RESPUBLIKOS PATENTINIŲ PATIKĖTINIŲ SĄRAŠAS

Duomenys iš Lietuvos Respublikos patentinių patikėtinių registro.
Numeracija - pagal patentinių patikėtinių registro duomenis.

1.	Vytautas Dovydėnas	V. Grybo g. 41-38, LT-10320 Vilnius tel. +370 6 205 05 33 faks. +370 5 261 76 93 vdovydenas2@gmail.com
2.*	Angelė Gurklytė	J. Basanavičiaus g. 11, LT-03108 Vilnius tel. +370 5 212 35 58, +370 5 261 62 83 faks. +370 5 212 35 57 ppc@post.omnitel.net
3.	Marius Jakulis - Jason	AAA Law, J. Jasinskio 16 A, LT-03163 Vilnius tel. +370 5 252 66 76 faks. +370 5 252 66 70 info@AAALaw.EU
6.	Marija Lenkutienė	Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11, LT-03108 Vilnius tel. +370 5 212 35 58, +370 5 261 62 83 faks. +370 5 212 35 57 ppc@ppcpatent.lt
7.	Reda Žabolienė	Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius tel. +370 5 249 08 30, +370 5 249 08 31, +370 5 249 08 32 faks. +370 5 249 08 33 patent@metida.lt, reda.zaboliene@metida.lt
8.	Virgina Adolfina Draugelienė	UAB TARPINĖ, p.o. box 1202, LT-01007, A. P. Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius tel. +370 5 230 56 52, +370 614 13 670 faks. +370 5 248 97 37 draugeliene@tarpine.lt
9.	Liudmila Gerasimovič	IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius tel. +370 5 231 08 27 faks. +370 5 231 05 93 info@gerasimovic.com
10.	Vytautas Guobys	Ateities g. 3-9, LT-08306 Vilnius tel. +370 680 11 245 faks. +370 5 269 76 16 vgpatent.lt@gmail.com
11.	dr. Nijolė Viktorija Mickevičienė	Panerių g. 79a, LT-48425 Kaunas tel. +370 37 26 02 23, +370 686 40 510 faks. +370 37 30 86 68 nemlietuva@hotmail.com
12.	Genė Ona Sruogienė	UAB TARPINĖ, p.o. box 1202, LT-01007, A. P. Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius tel. +370 5 230 56 52, +370 614 13 671 faks. +370 5 248 97 37 sruogiene@tarpine.lt
16.	Nijolė Aliukaitė	p.o.box 2860, LT-01008 Vilnius ACP tel. +370 5 275 04 54, +370 616 00266 n.aliukaite@takas.lt
18.	Jarūta Lotužytė	Medžiotojų g. 12-30, LT-92240 Klaipėda tel. +370 46 21 68 14, +370 46 29 30 15
19.	Nijolė Nemcevičienė	Nijolės Nemcevičienės patentinių paslaugų firma, Laisvės al. 101a - 105, LT-44291 Kaunas tel. +370 687 155 95 nijole.nemceviciene@gmail.com
20.	Aldona Orlienė	Kęstučio g. 59-11, LT-44303 Kaunas tel. +370 37 22 76 57, +370 37 70 58 04, +370 686 3 34 50 faks. +370 37 20 43 59
21.	Aldona Pacevičienė	A. Mickevičiaus g. 29-6, LT-44245 Kaunas tel. +370 37 20 44 42, +370 37 40 78 02, +370 98 3 13 37 faks. +370 37 40 78 03 apaceviciene@takas.lt
22.	Petras Puzinas	P. Puzino įmonė „Kalnuočiai“, Aguonų g. 140, LT-37452 Panevėžys tel. +370 45 57 63 00, +370 687 267 14 faks. +370 45 57 63 00 kalnuociai@post.omnitel.net
23.	Raimonda Algimanta Skutelė	Architektų g. 45-69, LT-04221 Vilnius tel. +370 5 244 05 74 faks. +370 5 244 05 74 Raimonda.skutele@gmail.com
25.	Aurelija Šidlauskienė	Dr. V. Šidlauskas ir partneriai, UAB K. Būgos g. 29, LT-44326 Kaunas tel. +370 37 22 14 42, +370 698 787 25 faks. +370 37 22 14 42 aurelijosfirma@gmail.com
26.	Lyra Tarnauskienė	Maironio g. 14 B-1, LT-44298 Kaunas tel. +370 687 160 17 lyra.tarnauskiene@gmail.com

27. Milda Tumkevičienė	Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11, LT-03108 Vilnius tel. +370 5 212 35 58, +370 5 261 62 83 faks. +370 5 212 35 57 ppc@ppcpatent.lt
29. Liucija Janickaitė	Inpatra UAB Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius tel. +370 5 246 45 38, +370 686 518 25 faks. +370 5 246 45 38 pat.janickaite@gmail.com
30. Ramunė Garšvienė	Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius tel. +370 5 248 21 53 faks. +370 5 248 21 53 rgarsv@garsviene.lt
31. Stanislava Teleišienė	UAB „Brainera“, Savanorių pr. 217, LT-02300 Vilnius tel. +370 5 264 80 88, +370 601 094 42 faks. +370 5 264 80 99 info@brainera.lt, stase@skynet.lt
32. Ona Vaičiulienė	V. Druskio g. 9-46, LT-04306 Vilnius tel. +370 5 244 47 49, +370 611 37 406 faks. +370 5 244 47 49 ovaic@takas.lt
34.* Liudmila Čebotariova	Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius tel. +370 5 212 35 58, +370 5 261 62 83 faks. +370 5 212 35 57 ppc@post.omnitel.net
35. Otilija Klimaitienė	AAA Law, J.Jasinskio 16 A, LT-03163 Vilnius tel. +370 5 252 66 76 faks. +370 5 252 66 70 o.klimaitiene@AAALaw.EU
36. Zita Grigienė	Savanorių pr. 222a-46, LT-50196 Kaunas tel. +370 37 31 40 50, +370 37 77 04 24, +370 686 550 16 faks. +370 37 31 40 50 zita.grigiene@gmail.com
37. Tatjana Sterlina	UAB „Intels“, Naugarduko g.32/2, LT-03225 Vilnius tel. +370 5 233 54 77 faks. +370 5 216 22 88 info@intels.lt, sterlina@post.5ci.lt
38. Gražina Pečiulienė	Bajorų kel. 11-18, LT-08466 Vilnius tel. +370 6 860 32 86 grazina.peciuliene38@gmail.com
40. Nelia Janiušina	UAB „Intels“, Naugarduko g.32/2, LT-03225 Vilnius tel. +370 5 233 54 77 faks. +370 5 216 22 88 info@intels.lt, intels@takas.lt
41. Danutė Lišauskaitė	Studentų g. 32-3, LT-50249 Kaunas tel. +370 37 73 84 56
42. Aleksandras Loginovas	Studentų g. 32-3, LT- 50249 Kaunas tel. +370 37 43 84 56
43.* Marija Vanda Antanaitienė	p.o.box 3197, LT-06002 Vilnius tel. +370 5 247 04 42 faks. +370 5 247 04 42 patent@takas.lt
44. Audronė Juodzevičienė	Medeinos g. 13-8, LT-06139 Vilnius tel. +370 5 240 84 37 audrone.juodzeviciene@vilnius.lt
45. dr. Juozas Lapienis	UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius tel. +370 5 271 26 45, +370 685 11 286 faks. +370 5 271 26 45 lt@mikhailyuk.com, juzalap@gmail.com
46. Telesforas Urbaitis	Advokatas Telesforas Urbaitis, Gedimino pr. 28/2-801, LT-01104 Vilnius tel. +370 673 30 429, +370 685 66 354 advokatas.Telesforas@gmail.com
47. Vaclovas Kiškis	Bebrų g. 20, Adomaičiai, LT-15234 Vilniaus raj. tel. +370 673 44 400 vaclovas@invent.lt, vaclovas@patentas.lt
48. Eglė Mickevičiūtė – Tiažkijienė	Advokatų kontora SORAINEN ir partneriai, Jogailos g. 4, Vilnius, LT-01116 tel. +370 5 272 39 24, +370 687 85880 faks. +370 5 272 39 24 emt@takas.lt
50. Aušra Pakėnienė	AAA Law, J.Jasinskio 16 A, LT-03163 Vilnius tel. +370 5 252 66 76 faks. +370 5 252 66 70 a.pakeniene@AAALaw.EU

51.	Jurga Petniūnaitė	AAA Law, J.Jasinskio 16 A, LT-03163 Vilnius tel. +370 5 252 66 76 faks. +370 5 252 66 70 j.petniunaite@AAALaw.EU
52.	Jelena Gerasimovič	IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius tel. +370 5 231 08 27 faks. +370 5 231 05 93 info@gerasimovic.com
53.	Malvina Milda Pranskevičienė	IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius t el. +370 5 231 08 27 faks. +370 5 231 05 93 info@gerasimovic.com
54.	Gediminas Pranevičius	Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius tel. +370 698 15064 faks. +370 5 231 84 79 info@ipforma.lt
55.	Vitalija Banaitienė	UAB TARPINĖ, p.o. box 1202, LT-01007, A. P. Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius tel. +370 5 230 56 52, +370 699 02 023 faks. +370 5 248 97 37 banaitiene@tarpine.lt
56.	Vilija Viešūnaitė	Advokatų profesinė bendrija „TRINITI LT“, L. Stuokos-Gucevičiaus g. 9, LT-01122 Vilnius tel. +370 5 231 22 11, +370 687 48 149 faks. +370 5 231 22 44 vilija.viesunaite@triniti.lt
57.	Gvidas Urbonas	K. Donelaičio g. 33-101, LT-44240 Kaunas tel. +370 37 324 432, +370 698 83 666 faks. +370 37 208 930 gvidasu@one.lt
58.	Birutė Dauderienė	Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius tel. +370 5 249 08 30 faks. +370 5 249 08 33 birute.dauderiene@metida.lt
59.	Inga Lukauskienė	Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius tel. +370 5 249 08 30 faks. +370 5 249 08 33 inga.lukauskiene@metida.lt
60.	Lina Meškauskienė	Advokatės Meškauskienės kontora, Pylimo g. 19, LT-01141 Vilnius tel. +370 5 272 17 17 faks. +370 5 272 19 84 lina.meskauskiene@akmp.lt, info@akmp.lt
61.	Edita Ivanauskienė	Advokatės Editos Ivanauskienės kontora, Vokiečių g. 7-2, LT-01130 Vilnius, Lietuva tel. +370 5 277 77 04, +370 686 11 584 faks. +370 5 277 77 04 edita_ivanauskiene@yahoo.com, edita.ivanauskiene@eiip.lt
62.	Tomas Jakubauskas	Advokatų kontora Eversheds Saladžius, J. Jasinskio g. 16B, LT-01112 Vilnius tel. +370 5 239 2391 faks. +370 5 239 2390 tomas.jakubauskas@eversheds.lt
63.	Valters Gencs	A. Tumėno g. 4, LT-01109, Vilnius, Lietuva, Kr. Valdemara g. 21, LV-1010, Riga, Latvija tel. +370 5 261 1000, +371 6 724 0090 faks. +370 5 261 1100, +371 6 724 0091 gencs.valters@gencs.eu
64.	Evaldas Pabrėža	UAB „IAM consultants“, Kalvarijų g. 125 B, LT-08221 Vilnius tel. +370 683 78384 info@iam.lt, evaldas@iam.lt
65.	Vilma Dauskurdienė	J. Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius tel. +370 5 252 66 76 faks. +370 5 252 66 70 v.dauskurdiene@AAALaw.EU

* *Patentinis patikėtinis yra pranešęs apie savo veiklos sustabdymą*

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
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 (GCC) patentų tarnyba	GC	Patent Office of the Cooperation Council for the Arab States of the Gulf (GCC)
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	Ypatingasis Administracinis Kinijos Regionas Honkongas	HK	The Hong Kong Special Administrative Region of the People's Republic of 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	Buvusioji Jugoslavijos Respublika Makedonija	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia
ML	Malis	ML	Mali
MM	Mianmaras	MM	Myanmar
MN	Mongolija	MN	Mongolia
MO	Makao	MO	Macao
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	Virdžinijos Salos (Britų)	VG	Virgin Islands (British)
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 of)
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)

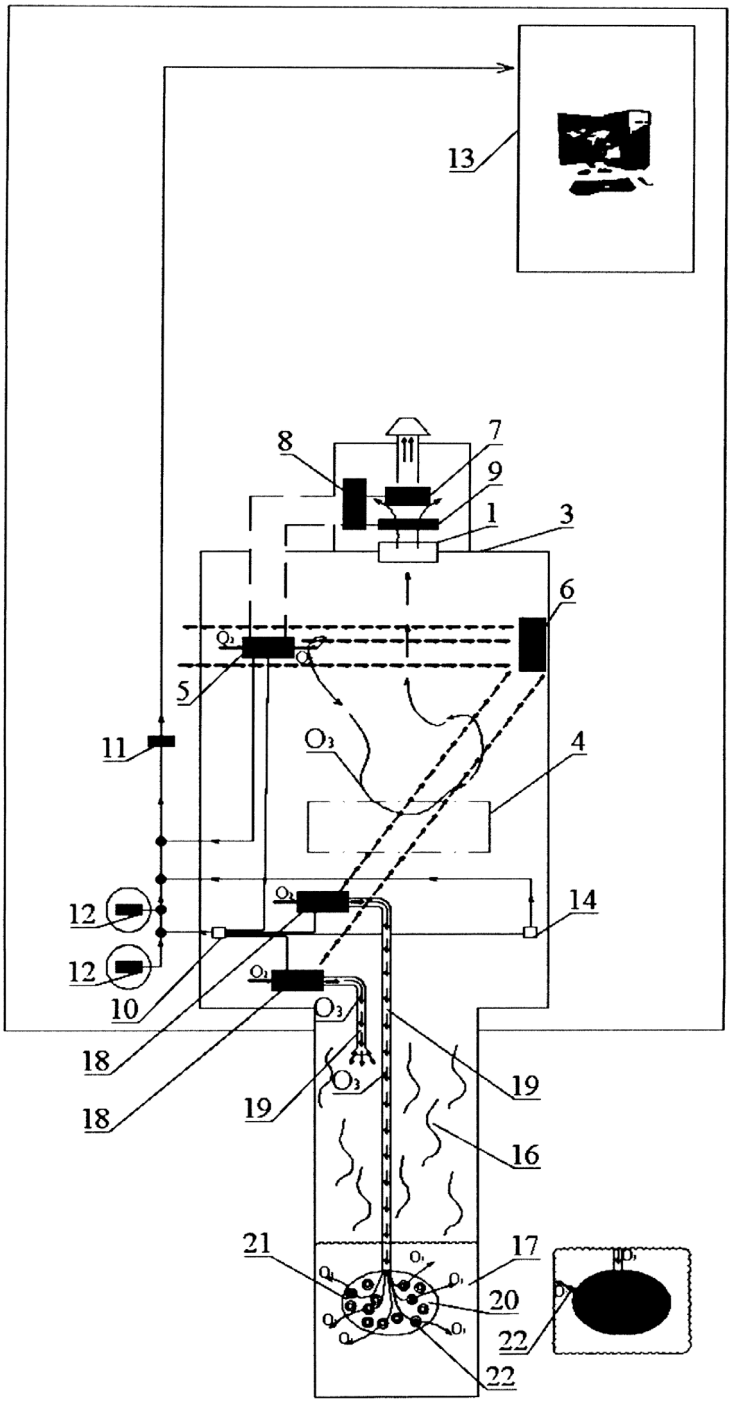
** Pagal PINO standartą ST.9*
*** Pagal PINO standartą ST.16*
**** Pagal PINO standartą ST.3*

Patento paraiškos, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 26 straipsnį

(51) Int. Cl. (2018.01): **A61K 31/00**
(21) **2017 521**
(13) **A**
(22) 2017-07-28
(71) UAB “ORIGMED”, Laisvės al. 101A, LT-44291 Kaunas, LT
(72) Algirdas ŽUKAUSKAS, LT
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Akių lašai su morkų ir mėlynių ekstraktais ir jų gamybos būdas
(57) Išradimas skirtas oftalmologijai, tiksliau - akių lašams, turintiems savo sudėtyje morkų ir mėlynių ekstraktų, skirtų regėjimo aštrumo išsaugojimui, ir jų gamybos būdui. Farmacinis preparatas akims kompleksiškai apima morkų ir mėlynių ekstraktus, panaudotus su bet kokiu neutralaus rūgštingumo baziniu monokomponenčiu arba daugiakomponenčiu tirpalu, kur morkų ir mėlynių ekstraktų kiekis tirpale neviršija 10 % tirpalo masės, morkų ir mėlynių ekstraktų tarpusavio santykis tirpale yra nuo 3:7 iki 7:3, o gauto preparato pH yra ribose tarp 6,9 - 7,6.
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

---

(51) Int. Cl. (2018.01): **A61L 11/00**
C02F 1/00
B65F 7/00
(21) **2016 086**
(13) **A**
(22) 2016-07-29
(71) UAB “AirPlus1 Lithuanica”, I Kanto g. 15-2, Klaipėda, LT
(72) Saulius ČAJAUSKIS, LT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Nuotekų perpumpavimo stočių bei nuotekų valymo stočių dezinfekavimo sistema
(57) Dezinfekavimo sistema, skirta montuoti nuotekų perpumpavimo stotyse, nuotekų valymo stotyse (atviruose nuotekų valymo rezervuaruose). Sistema apima daugiau negu vieną ozono generatorių (5, 18); daugiau negu vieną ozono lygio detektorių (6, 6’, 7); programuojamą laikmatį (10); bent vieną užimtumo detektorių (14); bent vieną pagrindinę sistemos procesų valdymo priemonę (13); bent vieną tarpinę sistemos procesų valdymo priemonę (11). Išradimas yra skirtas dezinfekuoti ne tik orą, pašalinant blogą kvapą, bet taipogi dezinfekuoti ir nuotekas, patalpas ir įrangą, reguliuojant ozono koncentraciją. Tokiu būdu panaikinama ne tik blogo kvapo pasekmė, kuri atsiranda dėl bakterijų, pirmuonių, pelėsių bei kitų grybelių, bet ir priežastis dėl ko tas blogas kvapas atsiranda, t.y. naikinant virusus, bakterijas, grybus, pelėsį ir visas pagrindines biodujas dezinfekuojamoje aplinkoje. Šio išradimo modifikacijos teikia galimybę reguliuoti ozono koncentraciją siekiant dezinfekuoti nuotekas, patalpas bei aplinką išvengiant ozono galimo kenksmingo poveikio žmonėms, kurie dirba dezinfekuoti numatytose aplinkose ar gyvena netoliese tokiu aplinkų.



1 pav.

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 2.

---

(51) Int. Cl. (2018.01): **C23C 18/00**
(21) **2016 084**
(13) **A**
(22) 2016-07-18
(71) VMTI FIZINIŲ IR TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS, Savanorių pr. 231, LT-02300 Vilnius, LT
(72) Leonas NARUŠKEVIČIUS, LT
(54) Plastikų paviršiaus adhezinio paruošimo prieš metalizavimą būdas

(57) Išradimas priskiriamas prie plastikų paviršiaus adhezinio paruošimo prieš jų metalizavimą cheminiu arba elektrocheminiu būdu, ir gali būti naudojamas pramonės srityse, kur reikalingos dekoratyvinės arba funkcinės metalų dangos ant plastikinių paviršių. Siūlomo išradimo tikslas yra kokybiškas plastikų paviršiaus paruošimas prieš jų metalizavimą. Tikslas pasiekiamas tuo, kad plastiką po ėsdinimo kambario temperatūros rūgščiame permanganatiniame tirpale, susidedančiame iš fosforo rūgšties, šarminio metalo permanganato, vario nitrato ir vandens, išlaiko 1-5 min. 50-70° C temperatūros šarminiame permanganato jonų tirpale, turinčiame 1-3 M NaOH ir 0,1-0,5 M permanganato jonų, o rūgštus permanganatinis tirpalas papildomai turi 0,01-0,05 M sidabronitrato.

Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 0.

Patentai 6494-6498 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2018.01): **A01B 49/00**
A01C 5/00
(11) **6496**
(13) B
(21) 2017 016
(22) 2017-04-27
(41) 2018-01-10
(72) Petras STEPONAVIČIUS, LT
Rimvydas VAŠTAKAS, LT
Arūnas SVITOJUS, LT
Ginutis JUOZAPAVIČIUS, LT
Artūras STEPONAVIČIUS, LT
(73) Petras STEPONAVIČIUS, Maumedžių g. 9-17, 08307 Vilnius, LT
Rimvydas VAŠTAKAS, Vandenio g. 6, 12186 Vilnius, LT
Arūnas SVITOJUS, Tyzenhauzų g. 39 A, 02118 Vilnius, LT
Ginutis JUOZAPAVIČIUS, Vaidevučio g. 18, 08402 Vilnius, LT
Artūras STEPONAVIČIUS, Maumedžių g. 9-17, 08307 Vilnius, LT
(74) dr. Juozas LAPIENIS, 45, UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius, LT
(54) Būdas trąšoms ar meliorantui įterpti lokaliai į dirvos apatinį sluoksnį ir/arba į podirvį

(57) 1. Būdas trąšoms ar meliorantui įterpti lokaliai į dirvos apatinį sluoksnį ir/ar į podirvį, apimantis viršutinio dirvos sluoksnio įdirbimą juostomis, paliekant tarp juostų neįdirbtą žemę, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dirvožemyje, žemiau išartos vagos dugno, esantį apatinį dirvos ir/ar podirvio sluoksnį suardo, į jį maišant įterpia organines trąšas ar meliorantą ir taip suformuoja technologinį ritinį, bei į suformuotą technologinį ritinį pakloja vandens ir oro tiekimo žarną, o technologinio proceso užbaigimui technologinį ritinį užverčia dirvožemiu.

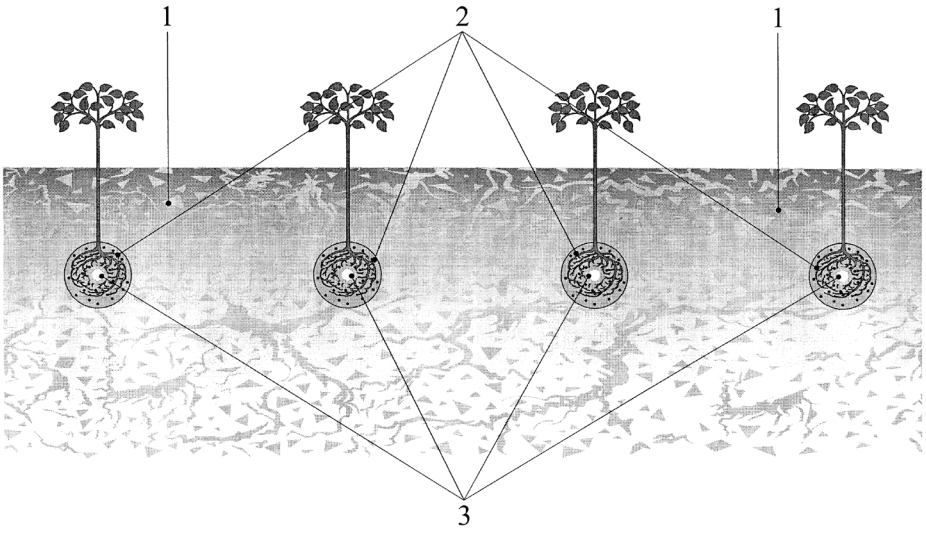
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vagos gylis yra nuo 10 cm iki 20 cm, plotis nuo 10 cm iki 25 cm.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žemiau vagos dugno formuoja technologinį ritinį, kurio skersmuo yra nuo 14 cm iki 16 cm.

4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dirvos sluoksnio atkėlimą, žemiau vagos dugno esančio apatinio dirvos sluoksnio ir/ar podirvio supurenimą, trąšų ar melioranto įterpimą ir sumaišymą atlieka mechanizuotai.

5. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į technologinį ritinį pakloja perforuotą vandens ir oro tiekimo žarną, o apdirbamo lauko galuose ją prijungia prie vandens ir oro tiekimo sistemos.

6.Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad technologinių ritinių ašis mechaniškai pažymi dirvožemio paviršiuje suformuojant vagelę arba technologinių ritinių ašies koordinates įveda į GPS sistemą.

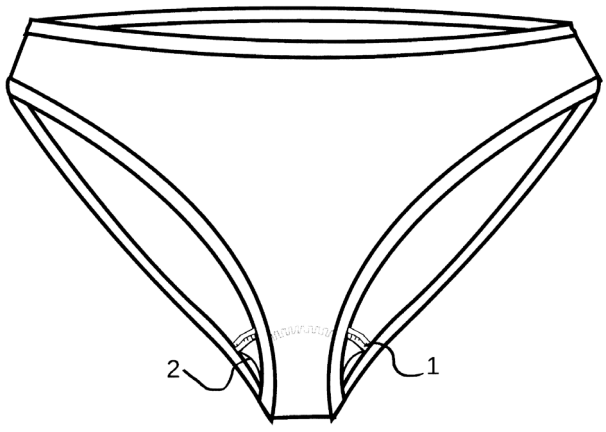


(51) Int. Cl. (2018.01): **A41B 9/00**
A61F 13/00
(11) **6495**
(13) B
(21) 2016 073
(22) 2016-06-22
(41) 2017-12-27
(72) Vilmantė MARKEVIČIENĖ, LT
(73) UAB AAAA Europe Distribution, A. Juozapavičiaus g. 9A-111, Vilnius, LT
(74) Evaldas PABRĖŽA, 64, UAB „IAM consultants“, Kalvarijų g. 125B, LT-08221 Vilnius, LT
(54) Kelnaitės su specialiu papildomu medžiagos sluoksniu, skirtu įklotų sparneliams pritvirtinti

(57) 1. Kelnaitės, turinčios prilaikančią gumą, kiaurymes arba movas kojoms įkišti, pagrindinį medžiagos sluoksnį, jungiantį prilaikančią gumą su minėtomis kiaurymėmis, besiskiriančios tuo, kad turi papildomą vidinį medžiagos sluoksnį, išdėstytą bent srityje tarp minėtų movų, skirtą įklotų sparneliams pritvirtinti ir paslėpti taip, kad sparneliai būtų klijuojami užlenkiant juos už minėto papildomo vidinio sluoksnio ir priklijuojant šio sluoksnio apatinėje pusėje, tarp pagrindinio medžiagos sluoksnio ir papildomo vidinio medžiagos sluoksnio.

2. Kelnaitės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad papildomo sluoksnio medžiaga yra parinkta taip, kad geriausiai sukibtų su higieninio paketo sparneliuose naudojamais klijais.

3. Kelnaitės pagal 1 arba 2 punktą, besiskiriančios tuo, kad papildomo medžiagos sluoksnio sritis yra siauresnė nei pagrindinio medžiagos sluoksnio sritis tarp movų.



(51) Int. Cl. (2018.01): **A63F 3/00**
(11) **6494**
(13) B
(21) 2016 045
(22) 2016-04-08
(41) 2017-10-10
(72) Andrey KOLESOV, LT
(73) Andrey KOLESOV, Šiaulių g. 10-43, LT-01134 Vilnius, LT
(74) Vaclovas KIŠKIS, 47, Bebrų g. 20, Adomaičiai, LT-15234 Vilniaus raj., LT
(54) Loterijos vykdymo būdas
(57) 1. Loterijos vykdymo būdas, apimantis sekančias pakopas:
skelbia loterijos vykdymo sąlygas;
skelbia loterijos pravedimo datą;
nustato pagrindinio ir papildomų laimėjimo vertes – absoliučias arba sąlygines;
nustato pagrindinio ir papildomų laimėjimų formavimo kriterijus;
nustato pagrindinio ir papildomų laimėjimų gavimo sąlygas;
loterijos duomenų bazės formavimą atlieka šiuo būdu:
paraiškos dalyvauti loterijoje pateikimo metu registruojami dalyvio asmens duomenys;
paraiškos dalyvauti registruojamos realiu laiku, o loterijos bilieto numeris suteikiamas paraiškų pateikimo eilės tvarka;
registruojant fiksuojamas paraiškos pateikimo laikas ir loterijos bilieto pardavimo laikas;
lošiant pagrindinį laimėjimą dalyvauja visi loterijai registruoti bilietai;
laimėjęs loterijos bilietas nustatomas sukant loterijos būgną, tai atliekama šiuo būdu:
loterijos būgną užpildo rutuliais su skaitmenimis pradedant nuo „0“ ir baigiant „9“;
nustato visų loterijoje dalyvaujančių loterijos bilietų skaičių ir jį sudarančių skaitmenų eilę;
laimingo bilieto numerio nustatymą pradeda nuo pirmos eilės skaitmens, dėl to į loterijos būgną patalpina rutulius su numerių seka nuo „0“ iki pirmojo skaitmens ;
sekančių laimingo bilieto eilių skaitmenų nustatymui loterijos būgno užpildymas rutulių skaičiumi priklauso nuo to, koks skaitmuo iškrito nustatant prieš einantį skaitmenį – jei prieš tai iškrito skaitmuo, kuris sutapo su tuo skaitmeniu, tai į loterijos būgną patalpina rutulius su numerių seka nuo „0“ iki tos eilės skaitmens, jei prieš tai iškrito skaitmuo, mažesnis savo reikšme už tos eilės skaitmenį, tada į loterijos būgną patalpina rutulius su numerių seka nuo „0“ iki „9“,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:
loterijos bilieto numerį kiekvienam dalyviui suteikia bilieto pirkimo metu arba loterijos dalyvio paraiškoje nurodytu būsimu laiku;
minimalus laiko tarpas, kurį fiksuoja loterijos biliete, yra sekundė;
vienos sekundės intervale pirktiems bilietams numerius suteikia atsitiktiniu būdu;
loterijos papildomų laimėjimų laimingų bilietų ar bilietų sekų nustatymą vykdo šiuo būdu:
loterijos būgno pagalba nustato loterijos bilietų numerių laikiną pataisą,
nustato pataisos ženklą, kuris gali būti „+“ , „-“ , nustato pataisos eilę (vienaženklė, dviženklė, triženklė ar kitokia, įskaitant nulinę) ir nustato pataisos skaitmeninę reikšmę,
suteikia loterijos bilietams, dalyvaujantiems loterijoje, naujus laikinus numerius, loterijos bilietų numeriai laikinai pakeičiami į didėjimo pusę, esant pataisai su ženklu „+“, arba į mažėjimo pusę, esant pataisai su ženklu „-“, nustatyta laikinos pataisos skaitmenine reikšme;
laimėję papildomą prizą ar papildomus prizus loterijos bilietai su laikinai pakeistais numeriais nustatomi loterijos būgno pagalba;
atstato pirminius laimėjusių loterijos bilietų numerius.

2. Loterijos vykdymo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laimėję bilietai, nustatomi kompiuteriu su įdiegta atsitiktinių skaičių generatoriaus programa.

3. Loterijos vykdymo būdas pagal 1, 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laikinų pataisų nustatymas atliekamas kiekvienam papildomam laimėjimui arba laimėjimų grupei.

4. Loterijos vykdymo būdas pagal 1, 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildomų laimėjimų nustatymą atlieka šiuo būdu:

loterijos bilietai laimėjimui „vienodų skaičių eilė laikinajame loterijos bilieto numeryje“ – laimėję loterijos bilietai nustatomi tie, kurie tokiais tapo įvertinus laikiną pataisą;

loterijos bilietai laimėjimui „ypatingas skaičių derinys laikinajame loterijos bilieto numeryje“ - laimėję loterijos bilietai nustatomi tie, kurie tokiais tapo įvertinus laikiną pataisą.

---

(51) Int. Cl. (2017.01): **C23F 11/00**
C09K 3/00

(11) **6498**

(13) B

(21) 2016 510

(22) 2016-07-05

(41) 2018-01-10

(72) Virginijus PETRONIS, LT
Lukas PAKELTIS, LT

(73) UAB „ESSPO“, Troškūnų g. 1, 29100 Anykščiai, LT

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

(54) Inhibitorių kompozicijos, skirtos skystiems ledo tirpikliams

(57) 1. Korozijos inhibitorių kompozicija, įeinanti į skystų ledo tirpiklių sudėtį, skirta lėktuvų korpusų metalų bei oro uostų infrastruktūros apsaugai nuo korozijos, b e s i s k i r i n t i tuo, kad, siekiant sumažinti korozijos poveikį aplinkos elementams bei padidinti korozijos inhibitoriaus veikimą, kompozicija apima karboksirūgštis intervale nuo 0,1 iki 100 g, tiokarbamidą nuo 0,1 iki 20 g bei natrio metasilikatą nuo 0,01 iki 30 g, skaičiuojant 1 kg ledo tirpiklio.

2. Korozijos inhibitorių kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad karboksirūgštys yra parinktos iš grupės, susidedančios iš 1-etilheksono rūgšties, benzoinės rūgšties, sebaco rūgšties, propiono rūgšties ir pieno rūgšties.

3. Korozijos inhibitorių kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad 2-etilheksono rūgšties yra intervale nuo 0,1 iki 20 g, geriau 1 g; benzoinės rūgšties yra intervale nuo 0,1 iki 20 g, geriau 1 g; sebaco rūgšties yra intervale nuo 0,1 iki 30 g, geriau 1 g; skaičiuojant 1 kg ledo tirpiklio.

4. Korozijos inhibitorių kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tiokarbamido kiekis yra intervale nuo 0,1 iki 20 g, geriau 0,5 g, skaičiuojant 1 kg ledo tirpiklio.

5. Korozijos inhibitorių kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad natrio metasilikato kiekis yra intervale nuo 0,01 iki 30 g, geriau 0,4 g, skaičiuojant 1 kg ledo tirpiklio.

---

(51) Int. Cl. (2018.01): **H01R 13/00**

(11) **6497**

(13) B

(21) 2016 080

(22) 2016-07-08

(41) 2018-01-10

(72) Aleksej NAVOIČIK, LT
Andrejus MASLOVAS, LT
Mykola KOMANOV, LT

(73) UAB „Dielektrik“, Kalvarijų g. 98-33, 08211 Vilnius, LT

(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

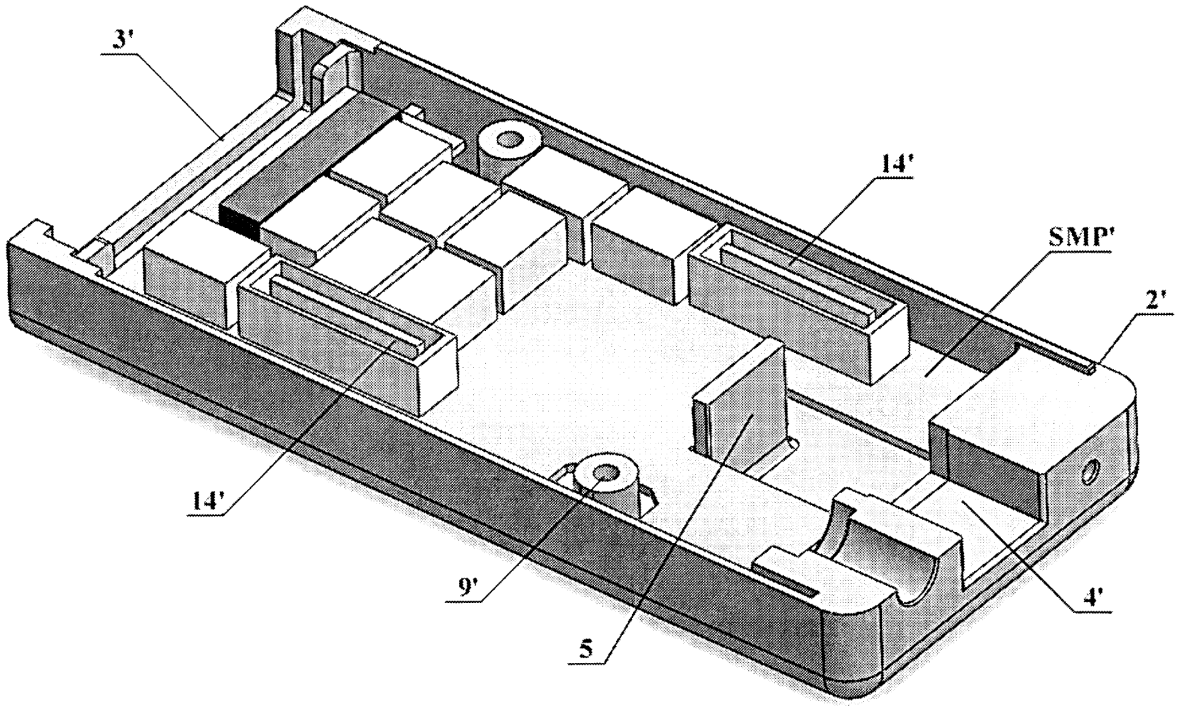
(54) Padidinto tvirtumo automobilio diagnostikos komunikavimo sąsaja

(57) 1. Automobilių diagnostikos įtaisas (1) apimantis korpusą, įvesties jungtį ir išvesties jungtį, montažinę plokštę su prie jos pritvirtintais elektronikos komponentais b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad automobilių diagnostikos įtaisas (1) apima - pirmą korpuso dalį (2‘), apimančią pirmos montažinės plokštės (SMP‘) periferines atramas (12‘), centrinį atramos elementą (5), papildomą šoninį atramos elementą (9‘), kištuko nukreipimo link išėjimo jungties (4) ertmę (4‘);

- pirmą montažinę plokštę (SMP‘) su elektronikos komponentais, papildomai apimančią tarp-plokštines jungtis (14‘);
- antrą korpuso dalį (2‘‘), apimančią antros montažinės plokštės (SMP‘‘) periferines atramas (12‘‘, 13), centrinį atramos elementą (5), papildomą šoninį atramos elementą (9‘‘), kištuko nukreipimo link išėjimo jungties (4) ertmę (4‘‘);
- antrą montažinę plokštę (SMP‘‘), papildomai apimančią tarp-plokštines jungtis (14‘‘), maitinimo šaltinio (6) laikiklį (7), į kurį remiasi išėjimo jungtis (4), skaitmeninių duomenų laikmenos lizdą (15).

2. Automobilio diagnostikos įtaisas (1) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
-pirmos korpuso dalies (2‘) periferinės atramos (12‘), yra suformuotos integraliai su pirmos dalies (2‘) šoninėmis sienelėmis su tarpais tarp jų;
- centrinis atramos elementas (5) yra integraliai suformuotas su pirmos korpuso dalies (2‘) dugnu ir yra priešingame korpuso dalies (2‘) gale negu įvesties jungties (3) tvirtinimo galas;
- antros korpuso dalies (2‘‘) periferinės briaunos (12‘‘) yra suformuotos integraliai su antros dalies (2‘‘) šoninėmis sienelėmis, su tarpais tarp jų;
- antros korpuso dalies (2‘) periferinės atramos apima periferines atramas (13), besitęsiančias nuo pirmos korpuso dalies pagrindo srityje po išvesties jungtimi (4);
- maitinimo šaltinio (6) laikiklis (7) yra nejudamai pritvirtintas prie pirmos montažinės plokštės (SMP‘) ir apima maitinimo šaltinio įstatymo ertmę, centrinės atramos (5) įstatymo ertmę (10) ir laikiklio (7) periferijoje esančias išėmas (8, 11), kur viena iš periferijoje esančių išėmų (11) yra pritaikyta nejudamai įstatyti išvesties jungties (4) galinę dalį, o antra laikiklio (7) periferijoje esanti išėma (8) yra pritaikyta atsiremti į prie korpuso pirmos ir atros dalies (2‘, 2‘‘) vidinės sienelės suformuotą šoninį korpuso dalių (2‘, 2‘‘) sujungimo elementą (9‘, 9‘‘), papildomai apribojat laikiklio (7) judesį bent lygiagrečiai dėklo pirmos dalies (2‘) sienelių plokštumų atžvilgiu, kur centrinis atramos elementas (5) nejudamai įsistato į minėto laikiklio (7) ertmę (10), taip, kad laikiklio judėjimas būtų apribotas bent lygiagrečiai dėklo pirmos dalies (2‘) sienelių plokštumų atžvilgiu;
- skaitmeninių duomenų laikmenos lizdas (15) yra pritvirtintas taip, kad kada antra montažinė plokštė (SMP‘‘) yra įstatyta į antrą korpusą dalį (2‘‘), skaitmeninės laikmenos judėjimas yra neleidžiamas visomis kryptimis;
- korpuso antra dalis (2‘‘) spaudžia pirmą montažinę plokštę (SMP‘) prie minėtos pirmos korpuso dalies (2‘) periferinių briaunų (12‘) per antrą montažinę plokštę (SMP‘‘) ir maitinimo šaltinio (6) laikiklį (7).

3. Automobilių diagnostikos įtaisas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirma ir antra korpuso dalys (2‘, 2‘‘) yra pagamintos iš metalo.



Patento pakeitimai, pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 30 ir 61 straipsnius

(11) **5690**
(51) Int. Cl. (2006): **A61L 11/00**
B65F 7/00
(13) **B**
(54) Šiukšlių surinkimo sistemų dezinfekavimo ir dezodoravimo ozonu būdas ir sistema
(45) 2010-10-25
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Gediminas PRANEVIČIUS, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g.30, LT-01203 Vilnius, LT
2018-01-24

---

(11) **5977**
(51) Int. Cl. (2013.01): **A61L 11/00**
C02F 1/00
B65F 7/00
(13) **B**
(54) Nuotekų perpumpavimo stočių ozonavimo būdas ir sistema
(45) 2013-12-27
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Gediminas PRANEVIČIUS, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g.30, LT-01203 Vilnius, LT
2018-01-24

---

(11) **6462**
(51) Int. Cl. (2017.01): **A61L 11/00**
C02F 1/00
B65F 7/00
(13) **B**
(54) Nuotekų surinkimo ir perpumpavimo stočių ozonavimo būdas
(45) 2017-09-25
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Gediminas PRANEVIČIUS, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g.30, LT-01203 Vilnius, LT
2018-01-24

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

(11) **5690**
(51) Int. Cl. (2006): **A61L 11/00**
B65F 7/00
(13) B
(54) Šiukšlių surinkimo sistemų dezinfekavimo ir dezodoravimo ozonu būdas ir sistema
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) UAB „AirPlus1 Lituanica“, Šilutės pl. 105 B, 95112 Klaipėda, LT
2018-01-24

---

(11) **5977**
(51) Int. Cl. (2013.01): **A61L 11/00**
C02F 1/00
B65F 7/00
(13) B
(54) Nuotekų perpumpavimo stočių ozonavimo būdas ir sistema
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) UAB „AirPlus1 Lituanica“, Šilutės pl. 105 B, 95112 Klaipėda, LT
2018-01-24

---

(11) **6462**
(51) Int. Cl. (2017.01): **A61L 11/00**
C02F 1/00
B65F 7/00
(13) B
(54) Nuotekų surinkimo ir perpumpavimo stočių ozonavimo būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) UAB „AirPlus1 Lituanica“, Šilutės pl. 105 B, 95112 Klaipėda, LT
2018-01-24

Patentai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento nr.	Panaikinimo data
5918	2017-07-12
6004	2017-07-13
6007	2017-07-11
6131	2017-07-11
6250	2017-07-10
6371	2017-07-07

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
JUOZAPAVIČIUS Ginutis, LT	I,S	A01B 49/00 A01C 5/00	6496	B
KOLESOV Andrey, LT	I,S	A63F 3/00	6494	B
KOMANOV Mykola, LT	I	H01R 13/00	6497	B
MARKEVIČIENĖ Vilmantė, LT	I	A41B 9/00 A61F 13/00	6495	B
MASLOVAS Andrejus, LT	I	H01R 13/00	6497	B
NARUŠKEVIČIUS Leonas, LT	I	C23C 18/00	2016 084	A
NAVOIČIK Aleksej, LT	I	H01R 13/00	6497	B
PAKELTIS Lukas, LT	I	C09K 3/00 C23F 11/00	6498	B
PETRONIS Virginijus, LT	I	C09K 3/00 C23F 11/00	6498	B
STEPONAVIČIUS Artūras, LT	I,S	A01B 49/00 A01C 5/00	6496	B
STEPONAVIČIUS Petras, LT	I,S	A01B 49/00 A01C 5/00	6496	B
SVITOJUS Arūnas, LT	I,S	A01B 49/00 A01C 5/00	6496	B
UAB „AirPlus1 Lithuanica“, LT	P	A61L 11/00 B65F 7/00 C02F 1/00	2016 086	A
UAB „Dielektrik“, LT	S	H01R 13/00	6497	B
UAB „ESSPO“, LT	S	C09K 3/00 C23F 11/00	6498	B
UAB „ORIGMED“, LT	P	A61K 31/00	2017 521	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 AAAA Europe Distribution, LT	S	A41B 9/00 A61F 13/00	6495	B
VAŠTAKAS Rimvydas, LT	I,S	A01B 49/00 A01C 5/00	6496	B
VMTI FIZINIŲ IR TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS, LT	P	C23C 18/00	2016 084	A
ČAJAUSKIS Saulius, LT	I	A61L 11/00 B65F 7/00 C02F 1/00	2016 086	A
ŽUKAUSKAS Algirdas, LT	I	A61K 31/00	2017 521	A

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
A01B 49/00	6496	B
A01C 5/00	6496	B
A41B 9/00	6495	B
A61F 13/00	6495	B
A61K 31/00	2017 521	A
A61L 11/00	2016 086	A
A63F 3/00	6494	B
B65F 7/00	2016 086	A
C02F 1/00	2016 086	A
C09K 3/00	6498	B
C23C 18/00	2016 084	A
C23F 11/00	6498	B
H01R 13/00	6497	B

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2016 045	6494
2016 073	6495
2016 080	6497
2016 510	6498
2017 016	6496

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2016 084	C23C 18/00
2016 086	A61L 11/00
2016 086	C02F 1/00
2016 086	B65F 7/00
2017 521	A61K 31/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int.Cl. ***A01N 43/50*** (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
(11) **2268137**
(13) T
(96) 09727402.1
(96) 2009-03-31
(97) 2011-01-05
(97) 2017-10-11
(86) PCT/JP2009/057038
(86) 2009-03-31
(87) WO 2009/123346
(87) 2009-10-08
(30) 2008090141, 2008-03-31, JP
(72) ISHIHARA, Yoshiaki, JP
SHINDO, Takeshi, JP
(73) ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD., Osaka-shi Osaka 550-0002, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Skystos suspensijos pesticidinė kompozicija
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 0.
(57) 1. Skystos suspensijos pesticidinė kompozicija, apimanti
a) ciazofamidą,
b) polialkileno modifikuotą polimetilsiloksano nejoninį paviršiaus aktyvųjį agentą,
c) klampumą mažinantį tirpiklį, parinktą iš dihidroksilio alkoholio ir polioksietileno stirilfenilo eterio anijoninio paviršinio aktyvumo agento,
d) putojimą mažinantį agentą,
e) pH reguliuojančią medžiagą, parinktą iš buferio, rūgšties, druskos ir bazės, ir
f) dispergatorių.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur a) ir b) sumaišymo svorio santykis yra nuo 1:5000 iki 100:1.

3. Kompozicija pagal 1 punktą, kur d) aktyvioji sudedamoji dalis yra polidimetilsiloksanas.

4. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicijos pH lygus 6–8.

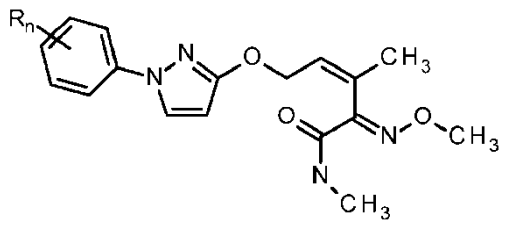
5. Kompozicija pagal 1 punktą, kur c) yra propileno glikolis arba polioksietileno tristirilfenilo eterio fosforo rūgšties esterio kalio druska.

---

(51) Int.Cl. ***A01N 43/56*** (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
(11) **3010344**
(13) T
(96) 14729887.1
(96) 2014-06-10

(97) 2016-04-27
(97) 2017-11-15
(86) PCT/EP2014/061959
(86) 2014-06-10
(87) WO 2014/202421
(87) 2014-12-24
(30) 13172461, 2013-06-18, EP
13181864, 2013-08-27, EP
(72) GRAMMENOS, Wassilios, DE
ROHRER, Sebastian Georgios, DE
RHEINHEIMER, Joachim, DE
WINTER, Christian, DE
ESCRIBANO CUESTA, Ana, DE
HADEN, Egon, DE
MONTAG, Jurith, DE
(73) BASF SE, 67056 Ludwigshafen 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) Fungicidiniai mišiniai I, apimantys strobilurino tipo fungicidus
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Mišinys, kaip aktyvius komponentus apimantis:
1) mažiausiai vieną junginį, kurio formulė I:



I,

kurioje:

n yra sveikas skaičius ir yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5; ir

R, kuri gali būti vienoda arba skirtinga, negu bet kuri kita R, yra halogenas, hidroksilas, karboksilas, C_1-C_4-alkilas, C_2-C_4-alkenilas, C_2-C_8-alkinilas, C_1-C_4-haloalkilas, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-haloalkoksi, C_1-C_4-alkilsulfanilas, C_1-C_4-haloalkilsulfanilas, C_1-C_6-alkoksi-imino-C_1-C_4-alkilas, C_2-C_6-alkeniloksiimino-C_1-C_4-alkilas, C_2-C_6-alkiniloksiimino-C_1-C_4-alkilas, C_1-C_4-alkoksiimino-C_1-C_4-alkilas, C_1C_6-alkoksiimino-, C_2-C_6-alkeniloksiimino-, C_2-C_6-alkiniloksiimino-, C_2-C_6-haloalkeniloksiimino-, C_3-C_6-cikloalkilas, C_3-C_6-cikloalkenilas, fenilas arba 5-naris sotus, iš dalies nesotus arba aromatinis heterociklilas, kuris be anglies atomų turi vieną-tris heteroatomus iš grupės, susidedančios iš N, O ir , kaip žiedo narų; kur aukščiau minėtos R ciklinės grupės yra prisijungusios per tiesioginę jungtį, deguonies arba sieros atomą ir kur alifatinės arba ciklinės R^c grupės savo dalimi gali pernešti 1, 2, 3 arba iki maksimaliai galimo skaičiaus identiškų arba skirtingų R^a grupių:

R^a, kuri gali būti vienoda arba skirtinga, negu bet kuri kita R^a, yra halogenas, C_1-C_4-alkilas arba C_1-C_4-haloalkilas;

ir

2) mažiausiai vienas fungicidiniu požiūriu aktyvus junginys arba biopesticidas II parinktas iš A) - I) grupių:

A) C14 demetilazės inhibitorių, parinktų iš:

2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-olio, 1-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-ciklopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanolio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio, 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-olio, 2-[4-(4-fluorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio, 3-(4-chlor-2-fluor-fenil)-5-(2,4-difluorfenil)izoksazol-4-il]-(3-piridil)metanolio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-3-in-2-olio; 1-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-ciklopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanolio; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-pent-3-inil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-ciklopropil-2-metoksi-etil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-metoksi-propil]-1,2,4-triazolo; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-3,3-dimetil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-ciklopropil-2-metoksi-etil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-3,3-dimetil-butil]-1,2,4-triazolo;

1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-metoksi-butil]1,2,4-triazolo; 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-3-in-2-olio; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-metoksi-pent-3-inil]-1,2,4-triazolo; 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)but-3-in-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-propil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-butil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-pentil]-1,2,4-triazolo; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1,1,1-trifluor-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-3-fluor-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio hidrochlorido; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-4-in-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-metoksi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]-1-metoksi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio;

B) inhibitorių II komplekso, parinkto iš:

3-(difluormetil)-1-metil-N-(1,1,3-trimetilindan-4-il)pirazol-4-karboksamido, 3-(trifluormetil)-1-metil-N-(1,1,3-trimetilindan-4-il)pirazol-4-karboksamido, 1,3-dimetil-N-(1,1,3-trimetilindan-4-il)pirazol-4-karboksamido, 3-(trifluormetil)-1,5-dimetil-N-(1,1,3-trimetilindan-4-il)pirazol-4-karboksamido, 1,3,5-trimetil-N-(1,1,3-trimetilindan-4-il)pirazol-4-karboksamido, N-(7-fluor-1,1,3-trimetil-indan-4-il)-1,3-dimetil-pirazol-4-karboksamido, N-[2-(2,4-dichlorfenil)-2-metoksi-1-metil-etil]-3-(difluormetil)-1-metil-pirazol-4-karboksamido;

C) nežinomo poveikio junginių parinktų iš:

2,6-dimetil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirol-1,3,5,7(2H,6H)-tetraono, etilo (Z)-3-amino-2-ciano-3-fenil-prop-2-enoato, tret-butilo N-[6-[[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metilen]amino]oksimetil]-2-piridil]karbamato, pentilo N-[6-[[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metilen]amino]oksimetil]-2-piridil]karbamato, 2-[2-[(7,8-difluor-2-metil-3-chinolil)oksi]-6-fluor-fenil]propan-2-olio, 2-[2-fluor-6-[(8-fluor-2-metil-3-chinolil)oksi]fenil]propan-2-olio, 3-(5-fluor-3,3,4,4-tetrametil-3,4-dihidroizochinolin-1-il)chinolono, 3-(4,4-difluor-3,3-dimetil-3,4-dihidroizochinolin-1-il)chinolino, 3-(4,4,5-trifluor-3,3-dimetil-3,4-dihidroizochinolin-1-il)chinolono;

D) mikrobinių pesticidų su fungicidinių, baktericidinių, antivirusinių ir (arba) augalų apsaugos aktyvatorių aktyvumu, parinktu iš:

Bacillus altudinis, Bacillus amiloliquefaciens, Bacillus amiloliquefaciens ssp. plantarum MBI 600, B. amiloliquefaciens ssp. plantarum D747, B. megaterium, B. mojavensis, B. micoides, B. pumilus INR-7, B. pumilus GHA 180, B. simpleks, B. solisalsi, Bacillus subtilis, Burkholderia sp., Clavibacter michiganensis (bakteriofagai)*, Gliocladium roseum, Microsfaeropsis ochracea, Muscodor albus, Paenibacillus alvei, Paenibacillus polimiksa, Pantoea agglomerans, Pantoea vagans, Penicillium bilaiae, Pseudomonas sp., Pseudomonas chlorafis, P. fluorescens, Sfaerodes micoparasitica, Streptomices lidicus, S. violaceusniger, Trichoderma fertile JM41R, Tifula facorrhiza, Verticillium dahlia,* cukinijų geltonojo Mozambiko viruso (nevirulentinė padermė);

E) biocheminių pesticidų fungicidinių, baktericidinių, antivirusinių ir (arba) augalų apsaugos aktyvatorių aktyvumu, parinktu iš:

harpino baltymo, laminarino, žasmono rūgšties arba jos druskų arba darinių, laminarino, Menhaden žuvų aliejaus, natamicino, slyvų raupligės viruso dangalo baltymo, kalio arba natrio bikarbonato, salicilo rūgšties, arbatmedžio aliejaus;

F) mikrobinių pesticidų su insekticidiniu, akaricidiniu, moliuskų naikinimo ir (arba) nematicidiniu aktyvumu, parinktu iš:

Agrobacterium radiobacter, Bacillus cereus, Bacillus firmus, B. turingiensis ssp. israelensis, B. t. ssp. galleriae, B. t. ssp. kurstaki, Beauveria bassiana, Beauveria brongniartii, Burkholderia sp., Chromobacterium subtsugae, Cidia pomonella granulosis virus, Isaria fumosorosea, Lecanicillium longisporum, L. muscarium (formerli Verticillium lecanii), Metarhizium anizopliae, M. anizopliae var. anizopliae, M. anizopliae var. acridum, Paecilomices fumosoroseus, P. lilacinus, Paenibacillus popilliae, Pasteuria spp., P. nishizawae, P. reneformis, P. usagae, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas putida, Steinernema feltiae, Steinernema kraussei, Streptomces galbus, Streptomices microflavus;

G) biocheminių pesticidų su insekticidiniu, akaricidiniu, moliuskų naikinimo, feromonų skleidimo ir (arba) nematicidiniu aktyvumu, parinktu iš:

L-karvono, citralio, (E,Z)-7,9-dodekadien-1-il acetato, etilo formiato, (E,Z)-2,4-etilo dekadienoato (kriaušių esteris), (Z,Z,E)-7,11,13-heksadekatrienalo, heptilo butirato, izopropilo miristato, lavanulilo senecioato, 2-metilo 1-butanolio, metilo eugenolio, metilo žasmonato, (E,Z)-2,13-oktadekadien-1-olio, (E,Z)-2,13-oktadekadien-1-olio acetato, (E,Z)-3,13-oktadekadien-1-olio, R-1-okten-3-olio, pentatermanono, kalio silikato, sorbitolio aktanoato, (E,Z,Z)-3,8,11-tetradekatrienilo acetato, (Z,E)-9,12-tetradekadien-1-ilo acetato, Z-7-tetradecen-2-ono, Z-9-tetradecen-1-ilo acetato, Z-11-tetradecenalio, Z-11-tetradecen-1-olio, *Acacia negra* ekstrakto, greipfruktų sėklų ir minkštimo ekstrakto, *Chenopodium ambrosiodae* ekstrakto, katžolių aliejaus, indinio nimbamedžio aliejaus, *Chillai* ekstrakto, gvazdikėlių aliejaus;

H) mikrobinių pesticidų su augalų stresą mažinančiu, augalų augimą reguliuojančiu, augalų augimą skatinančiu ir (arba) išeigą didinančiu aktyvumu, parinktu iš:

Azospirillum amazonense, A. brasilense, A. lipoferum, A. irakense, A. halopraeferens, Bradirhizobium sp., B. japonicum, B. elkanii, B. lupini, B. liaoningense, Delftia acidovorans, Glomus intraradices, Mesorhizobium sp., M. cikeri, M. huakii, M. loti, Paenibacillus alvei, Penicillium bilaiae, Rhizobium leguminosarum bv. faseolii, R. l. trifolii, R. l. bv. viciae, Sinorhizobium meliloti;

I) biocheminių pesticidų su augalų stresą mažinančiu, augalų augimą reguliuojančiu ir (arba) augalų išeigą didinančiu aktyvumu, parinktu iš:

abscizo rūgšties, aliuminio silikato (kaolinas), 3-decen-2-ono, homobrazinolido, humatų, indol-3-acto rūgšties, lizofosfatidilo etanolamino polimerinės polihidroksirūgšties, *Ascofillum nodosum* (Norwegian rudadumbliai, Brown rudadumbliai) ekstrakto ir Ecklonia maksima (rudadumbliai) ekstrakto.

2. Mišinys pagal 1 punktą, apimantis I junginį ir II junginį arba biopesticidą nuo 100:1 iki 1:100 masių santykiu.

3. Mišinys pagal bet kurį vieną iš 1 – 2 punktų, kur 2) komponentas yra parinktas iš 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi) fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-olio, 1-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-ciklopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il) etanolio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi) fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio, 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi) fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-olio, 2-[4-(4-fluorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio, 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi) fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-3-in-2-olio; 1-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-ciklopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanolio; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-pent-3-inil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-ciklopropil-2-metoksietil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-metoksi-propil]-1,2,4-triazolo; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-3,3-dimetil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil) fenil]-2-ciklopropil-2-metoksi-etil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-3,3-dimetil-butil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-metoksibutil]1,2,4-triazolo; 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil) fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-3-in-2-olio; 1-[2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-2-metoksi-pent-3-inil]-1,2,4-triazolo; 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)but-3-in-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-propil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-butil]-1,2,4-triazolo; 1-[2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-2-metoksi-pentil]-1,2,4-triazolo; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1,1,1-trifluor-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-3-fluor-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-olio hidrochlorido; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-4-in-2-olio; 2-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-metoksi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio ir 2-[2-chlor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]-1-metoksi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio.

4. Mišinys pagal 3 punktą, kur 2) komponentas yra parinktas iš 1-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-ciklopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanolio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il) butan-2-olio, 2-[4-(4-chlorfenoksi)-2-(trifluormetil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-olio ir 1-[2-chlor-4-(4-chlorfenoksi)fenil]-1-ciklopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanolio.

5. Mišinys pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur 1) komponento ir 2) komponento bendras masių santykis yra nuo 100:1 iki 1:100, kur 2) komponento bendra masė yra skaičiuojama nuo 2) komponento kietos medžiagos (sausos medžiagos) pagrindu.

6. Mišinys pagal bet kurį iš 1 - 2 arba 5 punktų, kur II biopesticidas yra parinktas iš D), F) ir H) grupių ir kur 1) komponento ir 2) komponento bendras masių santykis yra nuo 100:1 iki 1:10000, kur kur 2) komponento bendra masė yra skaičiuojama nuo 2) komponento CFU kiekio, kur 1 x 10^{10} CFU lygu 2) komponento bendros masės vienam gramui.

7. Mišinys pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų, kur mažiausiai vienas I formulės junginys yra parinktas iš (Z,2E)-5-[1-(4-chlorfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(2,4-difluorfenil) pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(2,4-dichlorfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(2-chlor-4-metil-fenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-2-metoksiimino-N,3-dimetil-5-[1-(p-tolil)pirazol-3-il]oksi-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(2-metil-4-fluorfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-2-metoksiimino-N,3-dimetil-5-[1-[4-(trifluormetil)fenil]pirazol-3-il]oksi-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(3,4-dichlorfenil)pirazol-3-il] oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(3,4-dimetilfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(3-chlor-4-fluor-fenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(3-fluor-4-chlor-fenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(4-chlor-2-fluorfenil)pirazol-3-il] oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-[4-(difluormetoksi)fenil]pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(3-ciklopropilfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-[4-chlor-3-(trifluormetil)fenil]pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-2-metoksiimino-N,3-dimetil-5-[1-(3,4,5-trifluorfenil)pirazol-3-il]oksi-pent-3-enamido ir (Z,2E)-2-metoksiimino-N,3-dimetil-5-[1-[4-(trifluormetilsulfanil)fenil]pirazol-3-il]oksi-pent-3-enamido.

8. Mišinys pagal 7 punktą, kur 1) komponentas yra parinktas iš (Z,2E)-5-[1-(4-chlorfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido, (Z,2E)-5-[1-(2,4-dichlorfenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido ir (Z,2E)-5-[1-(4-chlor-2-fluor-fenil)pirazol-3-il]oksi-2-metoksiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamido.

9. Mišinys pagal bet kurį iš 1 – 8 punktų, papildomai apimantis kitą aktyvų III junginį kaip 3) komponentą.

10. Mišinys pagal 9 punktą, apimantis I junginį ir II junginį nuo 100:1 iki 1:100 masių santykiu ir I junginį ir III junginį nuo 100:1 iki 1:100 masių santykiu.

11. Žemės ūkiui skirta kompozicija, apimanti tirpiklį arba kietą nešiklį ir mišinį pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų.

12. Kompozicija pagal 11 punktą, papildomai apimanti nuo 1 g iki 1000 g aktyvių komponentų sėklų kiekį 100 kg sėklų.

13. Mišinio pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų arba kompozicijos pagal 11 punktą panaudojimas fitopatogeninių žalingų grybelių kontrolei.

14. Fitopatogeninių žalingų grybelių kontrolės būdas, apimantis grybelių, jų arealų arba sėklų, dirvožemio arba augalų, kuriems reikalinga apsauga nuo grybelių poveikio, apdorojimą mišinio pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų arba kompozicijos pagal 11 punktą veiksmingu kiekiu.

15. Augalų dauginamoji medžiaga, padengta mišiniu pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų arba kompozicija pagal 11 punktą.

---

(51) Int.Cl. ***A24B 15/12*** (2006.01)
A24B 15/16 (2006.01)
A24F 47/00 (2006.01)
(11) **2536302**
(13) T
(96) 11709629.7
(96) 2011-02-18
(97) 2012-12-26
(97) 2018-01-10
(86) PCT/EP2011/000800
(86) 2011-02-18
(87) WO 2011/101164
(87) 2011-08-25
(30) 10250295, 2010-02-19, EP
(72) RENAUD, Jean-Marc, CH
PIADÉ, Jean-Jacques, CH
ZUBER, Jacques, CH
ZUCHUAT, Fabien, CH
AJITHKUMAR, Anu, CH
BONNELY, Samuel, CH
PIJNENBURG, Johannes Petrus Maria, CH
(73) Philip Morris Products S.A., 2000 Neuchātel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Aerozolio generavimo substratas rūkomiesiems gaminiams
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 8.
(57) 1. Homogenizuotos tabako medžiagos pluoštas, apimantis bent vieną aerozolio formuotuvą, pluoštas turi masės ir paviršiaus santykį bent 0,09 mg/mm^2, aerozolio formuotuvo turinį tarp 12 % ir 25 % masės ir tankį tarp 1100 mg/cm^3 ir 1450 mg/cm^3.

2. Homogenizuotos tabako medžiagos pluoštas pagal 1 punktą, turintis ilgį, kuris yra bent tris kartus didesnis už jo skersinį matmenį.

3. Homogenizuotos tabako medžiagos pluoštas pagal 1 arba 2 punktą, turintis masės ir paviršiaus ploto santykį mažesnį arba lygų 0,25 mg/mm^2.

4. Homogenizuotos tabako medžiagos pluoštas pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, turintis aerozolio formuotuvo turinį tarp 15 % ir 25 % masės.

5. Homogenizuotos tabako medžiagos pluoštas pagal bet kurį ankstesnį punktą, dar apimantis bent vieną skoninę medžiagą 10 % masės kiekio arba mažiau.

6. Aerozolio generavimo substratas rūkomajam gaminiui, apimantis daugelį homogenizuotos tabako medžiagos pluoštų pagal bet kurį ankstesnį punktą.

7. Aerozolio generavimo substratas pagal 6 punktą, kuriame daugelis homogenizuotos tabako medžiagos pluoštų yra išlygiuoti iš esmės lygiagrečiai vienas kito atžvilgiu aerozolio generavimo substrate.

8. Aerozolio generavimo substratas pagal 6 arba 7 punktą, turintis tankį tarp 500 mg/cm^3 ir 1000 mg/cm^3.

9. Homogenizuotos tabako medžiagos pluošto pagal bet kurį 1 – 5 punktų panaudojimas rūkomojo gaminio aerozolio generavimo substrate.

10. Būdas rūkomajam gaminiui gaminti, apimantis:
aerozolio generavimo substrato, apimančio daugelį homogenizuotos tabako medžiagos pluoštų pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, formavimą; ir
aerozolio generavimo substrato įtraukimą į rūkomąjį gaminį.

11. Rūkomasis gaminys, apimantis:
šilumos šaltinį; ir
aerozolio generavimo substratą pagal 6, 7 arba 8 punktą.

12. Rūkomasis gaminys pagal 11 punktą, kuriame aerozolio generavimo substratas yra patalpintas už šilumos šaltinio.

13. Rūkomasis gaminys pagal 12 punktą, kuriame šilumos šaltinis yra degus šilumos šaltinis.

14. Rūkomasis gaminys pagal 13 punktą, dar apimantis:
šilumą praleidžiantį elementą aplinkui ir kontakte su degaus šilumos šaltinio užpakaline dalimi ir greta aerozolio generavimo substrato priekinės dalies.

---

(51) Int.Cl. ***A24C 5/00*** (2006.01)
A24D 1/02 (2006.01)
A24C 5/56 (2006.01)
(11) **3048906**
(13) T
(96) 14824344.7
(96) 2014-09-25
(97) 2016-08-03
(97) 2017-11-01
(86) PCT/AT2014/050219
(86) 2014-09-25
(87) WO 2015/042627
(87) 2015-04-02
(30) 506262013, 2013-09-27, AT
(72) GRIESMAYR, Guenter, AT
PUEHRINGER, Barbara, AT
KNAUSEDER, Bernhard, AT
SCHOPPER, Eike, AT

(73) Tannpapier GmbH, 4050 Traun, AT

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

(54) Padengimo būdas

Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 1.

(57) 1. Vyniojimo medžiagos, gautos iš popieriaus arba kartono, skirto rūkymo gaminiams arba rūkimo galinių dalims, padengimo būdas, skirtas sumažinti minėtos vyniojimo medžiagos polinkiui absorbuoti ir paskleisti vandenines ir aliejines medžiagas, kur vyniojimo medžiaga yra pateikiama ant tos pačios pusės su dviem vienas ant kito uždėtais dangalais, kurie yra uždėti naudojant du padengimo būdus, vykdomus chronologine eile ir kiekvienu atveju skystos formos, kur abejuose padengimo būduose skystas padengimo mišinys susideda iš dengiančios medžiagos ir skystos lakios matricos,

kur:pirmajame padengimo būde yra uždedamas pirmosios dangalo medžiagos mažiausiai vienas sluoksnis, kuris sumažina popieriaus arba kartono absorbcijos pajėgumą antrojo dangalo medžiagos skystos lakios matricos atžvilgiu,

antrajame padengimo būde yra uždedamas antrosios dangalo medžiagos mažiausiai vienas sluoksnis, kuris yra repelentas arba sandarus mažiausiai vienos arba daugiau iš šių medžiagų, konkrečiai aliejų, riebalų, vaškų, alkoholio ir vandens, atžvilgiu, kur pirmojoje dangalo medžiagoje yra naudojama skirtinga skysta laki matrica, negu antrojoje dangalo medžiagoje,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vyniojimo medžiaga yra parinkta iš vyniojimo medžiagų grupės, turinčios: rūkymo gaminių pakuotės vidinio apvalkalo iš susidedančio iš kelių apvalkalų, esančių vienas kito viduje; rūkymo gaminių pakuočių vidinio įdėklo; rūkymo gaminių pakuotės dėžės; cigaretės arba cigarilės kandiklio pamušalo medžiagos popieriaus.

2. Dengimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai pirmoji dangalo medžiaga yra hidrofobinė.

3. Dengimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrosios dangalo medžiagos skysta laki matrica yra vanduo arba vandeninis tirpalas.

4. Dengimo būdas pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmosios dangalo medžiagos skysta laki matrica yra organinis tirpiklis.

5. Dengimo būdas pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antroji dangalo medžiaga yra daugiau hidrofobinė negu pirmoji dangalo medžiaga.

6. Dengimo būdas pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skysto dangalo mišinio, uždedamo pirmajame padengimo būde, klampumas yra didesnis negu skysto dangalo mišinio, uždedamo antrajame padengimo būde.

7. Dengimo būdas pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

- skysto dangalo mišinio, uždedamo pirmajame padengimo būde, klampumas yra toks, kad ištekėjimo laikas tarp 13 ir 35 sekundžių, geriau tarp 18 ir 22 sekundžių, yra gautas tekėjimo į indą bandymo ISO 4 mm metu, kad:

- skysto dangalo mišinio, uždedamo antrajame padengimo būde, klampumas yra toks, kad ištekėjimo laikas tarp 11 ir 23 sekundžių, geriau tarp 11 ir 12 sekundžių, yra gautas tekėjimo į indą bandymo ISO 4 mm metu, kad:

- pirmajame padengimo būde yra uždedama 1 - 6 g/m^2 pirmosios dangalo medžiagos sauso dangalo ir geriau mažiausiai 3 g/m^2 sauso dangalo ir kad:

- antrajame padengimo būde yra uždedama 1 - 6 g/m^2 antrosios dangalo medžiagos sauso dangalo ir geriau 3 – 3,5 g/m^2 sauso dangalo.

8. Dengimo būdas pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

- pirmajame padengimo procese kaip dangalo mišinys yra naudojama vieno arba daugiau lakų šelakas, etilceliuliozės lakas, nitroceliuliozės lakas arba alkidinės dervos lakas arba lakas su fizinėmis savybėmis, kurios yra panašios su minėtais lakais tankio ir hidrofobiškumo atžvilgiu ir kad:

- antrajame padengimo procese kaip dangalo mišinys yra naudojama stireno-akrilato lakas arba lakas su fizinėmis savybėmis, kurios yra panašios tankio ir hidrofobiškumo atžvilgiu.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priedai ir/arba kiti komponentai, tokie kaip ypač parafino vaškai, yra pridedami į mažiausiai vieną dangalo mišinį.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dviejų dangalų taikymas mažiausiai dvejuose padengimo priemonėse (1.1, 1.2) vyksta tinkliniu būdu ant nepertraukiamų popieriaus juostų (4), kur džiovinimo elementai, susidedantys iš infraraudonųjų spindulių šaltinių (3.1, 3.2, 3.3) ir/arba karšto oro šaltinių (2.1, 2.2) yra prijungti už kiekvienos iš padengimo priemonės (1.1, 1.2).

11. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra taikomas absorbento popieriui su ne didesne negu 80 g/m^2, ir geriau ne didesne negu 40 g/m^2 gramatūra.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis ir antrasis dangalai yra taikomi ant abiejų popieriaus arba kartono pusių.

13. Rūkymo gaminių arba rūkymo gaminių dalių vyniojimo medžiaga parinkta iš vyniojimo medžiagų grupės, turinčios: rūkymo gaminių pakuotės vidinį apvalkalą, susidedantį iš keleto apvalkalų esančių vienas kito viduje; rūkymo gaminių pakuočių vidinio įdėklo; rūkymo gaminių pakuotės dėžės; cigaretės arba cigarilės kandiklio pamušalo medžiagos popieriaus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra padengta padengimo būdu pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų.

14. Vyniojimo medžiaga pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rūkymo gaminiai yra gvazdikėlių cigaretės.

15. Vyniojimo medžiaga pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra cigaretės arba cigarilės kandiklio pamušalo medžiagos popierius ir yra uždėtas ant cigaretės ar cigarilės viena puse, kaip išorinė pusė, padengta pagal vieną iš 1 - 12 punktų, ir tuo, kad ji turi mažiausiai vieną kitą spaudinį arba dangalą uždėtą virš dangalo, gauto pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų.

16. Vyniojimo medžiaga pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomas spaudinys arba dangalas turi vandeninę, aliejinę, vaškinę arba alkoholinę medžiagą.

17. Vyniojimo medžiaga pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad medžiaga yra natūrali arba dirbtinė skoninė medžiaga arba jo nešiklis.

18. Vyniojimo medžiaga pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra cigaretės arba cigarilės kandiklio pamušalo medžiagos popierius ir yra uždėtas ant cigaretės ar cigarilės viena puse, kaip išorinė pusė, padengta pagal vieną iš 1 - 12 punktų, kur cigaretė arba cigarilė turi vandeninę, aliejinę, vaškinę arba alkoholinę medžiagą.

19. Vyniojimo medžiaga pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vandeninė, aliejinė, vaškinė arba alkoholinė medžiaga yra kaip skoninė medžiaga arba nešiklis vienoje arba daugiau skonio kapsulių.

20. Vyniojimo medžiaga pagal bet kurį iš 15 – 19 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai ant vienos pusės dangalas, uždėtas pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų yra pertrauktas mažiausiai tokioje kandiklio pamušalo medžiagos popieriaus paviršiaus srityje, kuri yra kaip pilnus paviršius cigaretės arba cigarilės, susidedančios iš keleto atskirų dalių, surinkimui.

21. Vyniojimo medžiaga pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangalo pertraukimas yra srityje, kurioje kandiklio pamušalo medžiagos popierius pats uždengia pabaigtą cigaretę arba cigarilę.

22. Vyniojimo medžiaga pagal bet kurį iš 15 – 21 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangalas yra uždedamas ant kandiklio pamušalo medžiagos popieriaus išorės padengimo būdu pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų, kur šis dangalas kur šis dangalas yra ribojamas plotu, kuris paprastai yra liečiamas rūkančiojo lūpomis, t.y. maždaug trečdaliu kandiklio pamušalo medžiagos popieriaus, kuris yra tabako lazdelės tolimajame krašte, išilginio ilgio.

---

(51) Int.Cl. ***A61F 5/455*** (2006.01)
A61B 10/00 (2006.01)
(11) **2819623**
(13) T
(96) 12870138.0
(96) 2012-02-28

(97) 2015-01-07
(97) 2017-10-11
(86) PCT/ZA2012/000012
(86) 2012-02-28
(87) WO 2013/131109
(87) 2013-09-06
(72) Desai, Akhil Rajendra, ZA
(73) Desai, Akhil Rajendra, 4399 Tongaat, ZA
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Moteriškas šlapimo surinkimo indas
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 6.

(57) 1. Šlapimo surinkimo indas (10), apimantis balnelio formos profilį (12) atviru viršumi, kuris apytikriai atitinka šlaunų vidinės pusės, lytinių lūpų ar kitos patogios kūno srities formą ir išleidimo angą (19), esančią ties surinkimo indo dugnu jo turiniui išleisti, kur išleidimo angą (19) galima sujungti su mėginių ėmimo konteineriu (40) šlapimo mėginiams imti, kur išleidimo anga (19) yra uždaroma įtraukiamuoju kaiščiu (24); b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sujungus mėginių ėmimo konteinerį (40) su išleidimo anga (19), įtraukiamasis kaištis (24) nustatomas į atidarymo padėtį tam, kad turinys ištekėtų į mėginių ėmimo konteinerį (40).

2. Surinkimo indas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkimo indas apima rankeną (22) ir snapelį (20) turinio išpylimui palengvinti.

3. Surinkimo indas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mėginių ėmimo konteineris (40) ir išleidimo anga (19) apima kaištinę jungtį, kad mėginių ėmimo konteinerį būtų galima lengvai prijungti prie surinkimo indo ir nuo jo atjungti.

4. Surinkimo indas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mėginių ėmimo konteineris ir išleidimo anga yra sujungta sriegine jungtimi.

5. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkimo indas apima lakmuso ir kitų indikatorių laikiklius.

6. Surinkimo indas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad indikatorių laikiklis apima kanalus, išdėstytus pagal surinkimo indo vidinę sienelę.

7. Surinkimo indas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad indikatorių laikiklis apima atskirą įdėklą (30), įstatomą į surinkimo indą.

8. Surinkimo indas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (30) yra pasirinktinai arba papildomai suformuotas taip, kad būtų galima naudoti filtrą ir (arba) kempinę, atitinkančią surinkimo indo vidaus formą pirminiam šlapimo srautui sugerti ir užkirsti kelią nepageidaujamam mikroorganizmų bei kitų nešvarumų prasiskverbimui.

9. Surinkimo indas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kempinė yra sudaryta iš celiuliozės ar kitos sugeriamosios medžiagos.

10. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 7–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (30) yra įtaisytas iš karto po surinkimo indo snapeliu (20).

11. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 7–10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (30) remiasi į briauną, besitęsiančią aplink surinkimo indo vidų.

12. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 7–11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas apima standų pagrindą (32), nusklembtą link angos (34), per kurią gali tekėti kempinės sugeriamas šlapimas.

13. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 7–12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (30) apima atitinkamą kakliuko (20) apsaugos nuo taškymosi priemonę (38).

14. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 1–13 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkimo indas apima nuimamą atraminį pagrindą (18), ant kurio surinkimo indą galima padėti tada, kai jis nenaudojamas.

15. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 1–14 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkimo indas apima keičiamą apvado elementą, pritaikytą apvadui uždėti ir sričiai užsandarinti naudojimo metu.

16. Surinkimo indas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apvado elementas yra lankstus ir tamprus, kad jį būtų galima uždėti minimaliomis pastangomis.

17. Surinkimo indas pagal bet kurį iš 1–16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkimo indas apima nuimamą dangtelį (16).

---

(51) Int.Cl. ***A61H 7/00*** (2006.01)
A61H 15/00 (2006.01)
(11) **3151805**
(13) T
(96) 15724337.9
(96) 2015-04-17
(97) 2017-04-12
(97) 2018-01-03
(86) PCT/FR2015/051042
(86) 2015-04-17
(87) WO 2015/185813
(87) 2015-12-10
(30) 1455162, 2014-06-06, FR
(72) FUSTER, Arnaud, FR
(73) LPG SYSTEMS, 26000 Valence, FR
(74) dr. Juozas LAPIENIS, 45, UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius, LT
(54) Masažinė galvutė ir masažo įrenginys, naudojantis tokią galvutę
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 24.

(57) 1. Masažinė galvutė, apimanti korpusą, suformuojantį vidinę ertmę, apribotą galinės sienelės, dviejų šoninių sienelių, ir dviejų skersinių sienelių, ir atvira paviršiuje, priešingame galinei sienelei, ir turinti ten suformuojamą odos raukšlę, kai galvutė prispaudžiama prie paciento odos, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad:

- ji suformuota iš dviejų modulių (50, 51), aprūpintų priemonėmis, leidžiančiomis grįžtamai prisitvirtinti vienam prie kito,
- kiekvienas iš paminėtų modulių (50, 51) apima funkcinį elementą (10, 53, 54, 55, 100), apibrėžiantį vieną iš vidinės ertmės skersinių sienelių.

2. Masažo galvutė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent vienas iš funkcinių elementų, tvirtinamų prie kiekvieno iš modulių, yra aktyvus.

3. Masažo galvutė pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad funkcinis elemenas yra vožtuvas (10), minėtas vožtuvas yra prikabintas greta jo viršutinio galo ant šoninių modulio sienelių ir jo sukamieji judesiai išgaunami pasitelkiant redukcinį variklį (20, 21), pritvirtintai sumontuotą minėto vožtuvo viduje, ir turintį išėjimo veleną (22), sukantį kumštelį (32), gautą kumštelio darbinį paviršių (31) pritvirtinus prie vienos iš minėtų modulio šonininių sienelių.

4. Masažo galvutė pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad funkcinis elemenas yra variklio varomas priverstinai sukamas ritinys (100), sukimas išgaunamas panaudojant redukcinį variklį (103, 104), pritvirtintai sumontuotą ritinio viduje ir turintį išėjimo veleną (105), apimantį prisikabinimo prie minėto ritinio priemones.

5. Masažo galvutė pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vienas iš funkcinių elementų yra fiksuotas vožtuvas arba sienelė (53).

6. Masažo galvutė pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vienas iš funkcinių elementų yra suformuotas iš ritinio, galinčio laisvai suktis fiksuotu tarp ašių atstumu.

7. Masažo galvutė pagal bet kurį iš 1–6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėti moduliai, būdami grįžtamai vienas prie kito pritvirtinti, apibrėžia galinę vidinės ertmės sienelę ir suformuoja angą (52), kurioje siurbimo grandinė, prijungta prie masažo įrenginio, ant kurio sumontuota masažo galvutė.

8. Masažo įrenginys, naudojantis masažo galvutę pagal bet kurį iš 2–7 punktų, ir apimantis elektros energijos šaltinį, galintį aktyvuoti bent vieno iš funkcinių elementų redukcinį variklį.

9. Masažo įrenginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima vakuuminį arba oro išretinimo šaltinį, susietą su masažo galvute, atsidarantį į ją.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 8/97*** (2017.01)
A61Q 1/02 (2006.01)
A61Q 1/06 (2006.01)
A61Q 5/12 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(11) **2914242**

(13) T

(96) 13792719.0

(96) 2013-10-31

(97) 2014-05-08

(97) 2017-12-13

(86) PCT/FI2013/051030

(86) 2013-10-31

(87) WO 2014/068190

(87) 2014-05-08

(30) 20126144, 2012-11-01, FI

(72) BACKMAN, Josefin, FI
ISOHANNI, Tiina, FI
JAAKKOLA, Mari, FI
MALINEN, Hanna-Liisa, FI
MÄKI, Marianne, FI
RÄTY, Jarkko, FI
VIRTANEN, Vesa, FI

(73) Lumene Oy, 02780 Espoo, FI

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Kosmetinės kompozicijos, turinčios bruknių ekstraktų frakcijų

Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.

(57) 1. Bruknių ekstraktų, turinčių fenolio junginių, frakcijų gamybos būdas, apimantis šiuos žingsnius:

a) džiovintų bruknių pluošto miltelių ekstrahavimą etanoliu, siekiant gauti pirmąjį ekstraktą (E1);

b) etanolio išgarinimą iš pirmojo ekstrakto E1, siekiant gauti pirmąją frakciją (F1),

c) pirmosios frakcijos F1 ekstrahavimą etilo acetatu, siekiant gauti antrą ekstraktą (E2),

d) etilo acetato išgarinimą iš antrojo ekstrakto E2, siekiant gauti garinimo likučius (ER2),

e) garinimo likučių ER2 ekstrahavimą etanoliu, siekiant gauti trečiąjį ekstraktą (E3) kartu su lipidiniu sluoksniu ir

f) nepašalinant lipidinio sluoksnio, etanolio ir etilo acetato likučių išgarinimą, siekiant gauti antrąją frakciją (F2), arba, alternatyviai

g) trečiojo ekstrakto E3 atskyrimą nuo lipidinio sluoksnio, ir

h) etanolio ir etilo acetato likučių išgarinimą iš trečiojo ekstrakto E3, siekiant gauti trečiąją frakciją (F3).

2. Būdas pagal 1 punktą, kur ekstrakcijoje naudojamas nepraskiestas etanolis ir etilo acetatas.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur fenolio junginys yra kvercetinas.

4. Kosmetinė kompozicija, apimanti kosmetiškai priimtinas medžiagas ir, papildomai, dvi kvercetino turinčias frakcijas, gaunamas iš džiovintų bruknių pluošto miltelių, būdu pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų.

5. Kosmetinė kompozicija pagal 4 punktą, kur minėtos dvi kvercetino turinčios frakcijos yra frakcijos F1 ir F3.

6. Kosmetinio žmogaus odos gydymo būdas, apimantis kosmetinės kompozicijos pagal 4 arba 5 punktą kosmetiškai veiksmingo kiekio vietinio užtepimo ant odos žingsnį.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur ant odos tepama kosmetinė kompozicija turi poveikį prieš senėjimą.

8. Būdas pagal 6 punktą, kur ant odos tepama kosmetinė kompozicija turi apsauginį poveikį prieš II tipo kolageno irimą.

9. Kosmetinė kompozicija pagal 4 arba 5 punktą, skirta naudoti genų taisymo mechanizmo skatinimo būde, esant vandenilio peroksido sukeltam oksidaciniam stresui.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(11) **2659881**

(13) T

(96) 12166110.2

(96) 2012-04-30

(97) 2013-11-06

(97) 2017-11-29

(72) Bravo Gonzales, Roberto Carlos, CH
Buser, Thomas, CH
Goutte, Frédéric Jean-Claude, FR
Basit, Abdul Waseh, GB
Varum, Felipe José Oliveira, CH
Freire, Ana Cristina, GB

(73) Tillotts Pharma AG, 4310 Rheinfelden, CH

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

(54) Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma, skirta vartoti per burną, įvedant vaistą į subjekto gaubtinę žarną, kur minėta forma apima šerdį ir šerdies dangalą, kur šerdis apima vaistą ir dangalas apima išorinį sluoksnį ir vidinį sluoksnį, kur išorinis sluoksnis apima pirmosios polimerinės medžiagos, kuri gali būti veikiama gaubtinės žarnos bakterijomis, ir antrosios polimerinės medžiagos, kuri turi pH ribą ties pH 6,5 arba virš, mišinį, ir kur vidinis sluoksnis apima trečiąją polimerinę medžiagą, kuri yra tirpi žarnyno skystyje, kur minėta trečioji polimerinė medžiaga yra polikarboksirūgšties polimeras, kuris mažiausiai iš dalies yra neutralizuotas, kur mažiausiai 10% polikarboksirūgšties polimero karboksirūgščių grupių yra karboksilato anijonų formos.

2. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal 1 punktą, kur mažiausiai 90 % polikarboksirūgšties polimero karboksirūgšties grupių yra karboksilato anijonų formos.

3. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, kur trečioji polimerinė medžiaga yra pilnai neutralizuota.

4. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur antroji ir trečioji polimerinės medžiagos yra to paties polikarboksirūgšties polimero pagrindo, kur trečioji polimerinė medžiaga turi aukštesnį neutralizacijos laipsnį, negu antroji polimerinė medžiaga.

5. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur trečioji polimerinė medžiaga yra parinkta iš polimetakrilatų; celiuliozės acetato ftalato (CAP); polivinilacetato ftalato (PVAP); hidroksipropilmetilceliuliozės ftalato (HPMCP); hidroksipropilmetilceliuliozės acetato sukcinato (HPMC-AS); celiuliozės acetato trimelitato (CAT); ksantano gumos; alginatų; ir šelako.

6. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur trečioji polimerinė medžiaga yra mažiausiai iš dalies neutralizuotas (met)akrilo rūgšties ir (met)akrilo rūgšties C_{1-4} alkilo esterio kopolimeras.

7. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur trečioji polimerinė medžiaga yra pilnai neutralizuotas (met)akrilo rūgšties ir (met)akrilo rūgšties metilo esterio kopolimeras.

8. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vidinis sluoksnis apima buferį, parinktą iš neorganinės druskos arba farmakologiniu požiūriu priimtinos karboksirūgšties, turinčios 1 - 16 anglies atomų.

9. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vidinis sluoksnis apima farmakologiniu požiūriu priimtiną bazę, parinktą iš neorganinės bazės arba fiziologiniu požiūriu toleruojamo amino.

10. Uždelsto atpalaidavimo vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur trečioji polimerinė medžiaga yra tirpi vandenyje, nepriklausomai nuo pH.

11. Uždelsto atpalaidavimo vaisto formos, skirtos vartoti per burną, įvedant vaistą į subjekto gaubtinę žarną, pagal 1 punktą gavimo būdas, kur minėtas būdas apima:

šerdies, apimančios vaistą, paruošimą;

šerdies padengimą, naudojant vidinio dangalo preparatą, apimantį trečiąją polimerinę medžiagą, kuri yra tirpi žarnyno skystyje, tirpiklių sistemoje, siekiant gauti vidiniu sluoksniu padengtą šerdį; ir

vidiniu dangalu padengtos šerdies padengimą išorinio dangalo preparatu, apimančiu pirmąją polimerinę medžiagą, kuri gali būti veikiama gaubtinės žarnos bakterijomis, ir antrąją polimerinę medžiagą, kuri turi pH ribą ties pH 6,5 arba virš, tirpiklių sistemoje, siekiant gauti išoriniu sluoksniu padengtą šerdį;

kur minėta trečioji polimerinė medžiaga yra polikarboksirūgšties polimeras, kuris mažiausiai iš dalies yra neutralizuotas, kur mažiausiai 10 % polikarboksirūgšties polimero karboksirūgščių grupių yra karboksilato anijonų formos.

12. Būdas pagal 11 punktą, kur išorinio dangalo preparato tirpiklių sistema yra vandeninė.

13. Būdas pagal 11 arba 12 punktą, kur būdas apima polikarboksirūgšties polimero dispergavimą tirpiklyje, pasirinktinai su buferiu, ir pridedant bazę iki mažiausiai iš dalies neutralizuoti polikarboksirūgšties polimerą, siekiant gauti vidinio dangalo preparatą.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur pridėtos bazės kiekis yra mažiausiai pakankamas neutralizuoti mažiausiai 90% polikarboksirūgšties polimero karboksirūgščių grupių.

15. Būdas pagal 13 arba 14 punktą, kur pridėtos bazės kiekis yra daugiau negu pakankamas pilnai neutralizuoti polikarboksirūgšties polimerą.

16. Būdas pagal bet kurį iš 11–15 punktų, kur vidinio dangalo preparato pH yra sureguliuotas nuo pH 7,5 iki pH 10.

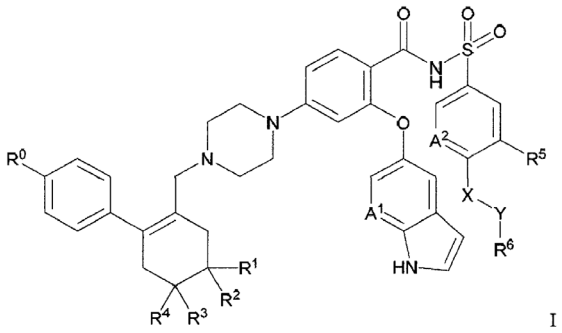
---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/14*** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(11) **2613769**
(13) T
(96) 11770975.8
(96) 2011-10-05
(97) 2013-07-17
(97) 2017-09-27
(86) PCT/US2011/054959
(86) 2011-10-05
(87) WO 2012/121758
(87) 2012-09-13
(30) 408527 P, 2010-10-29, US
(72) RÖSCH, Esther, DE
HOELIG, Peter, DE
LINDLEY, David J., US
SANZGIRI, Yeshwant D., US
TONG, Ping, US
(73) AbbVie Ireland Unlimited Company, Dublin 2, IE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Lydytos-ekstruduotos solidinės dispersijos, turinčios apoptozę sukeliantį agentą
Apibrėžties punktai: 37, brėžiniai: 0.

(57) 1. Solidinė dispersija, iš esmės apimanti nekristalinę formą, taip, kad ne daugiau negu apie 5 % kristališkumo yra nustatyta Rentgeno spinduliuotės difrakcijos analize, iš junginio, kurio formulė I:



I

kur:
R^0 yra chloras;
R^1 ir R^2 yra H;
R^3 ir R^4 yra metilas;
A^1 yra N ir A^2 yra CH;
R^5 yra nitro;
X yra -NH-;
Y yra $-(CH_2)_n-$, kur n yra 1; ir
R^6 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš tetrahidropiranilo ir 4-hidroksi-4-metilcikloheksilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos; kur I formulės junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra disperguotas solidinėje matricoje, kuri apima (a) mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną vandenyje tirpų polimerinį nešiklį ir (b) mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną paviršiaus aktyvumo medžiagą;
kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra nuo apie 5 % iki apie 15 masės % pirminio junginio ekvivalentinio kiekio, mažiausiai vienas farmaciniu požiūriu priimtinas vandenyje tirpus polimerinis nešiklis yra nuo apie 70 % iki apie 85 masės % kiekio ir mažiausiai viena farmaciniu požiūriu priimtina paviršiaus aktyvumo medžiaga yra nuo apie 5 % iki apie 15 masės % kiekio.

2. Solidinė dispersija pagal 1 punktą, kur I formulės junginys yra 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il] metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi) benzamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

3. Solidinė dispersija pagal 1 punktą, kur I formulės junginys yra 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il] metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-iloksi)benzamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

4. Solidinė dispersija pagal 1 punktą, kur I formulės junginys yra 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il] metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-iloksi)benzamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

5. Solidinė dispersija pagal 1 punktą, kur mažiausiai vienas farmaciniu požiūriu priimtinas vandenyje tirpus polimerinis nešiklis yra kopovidonas.

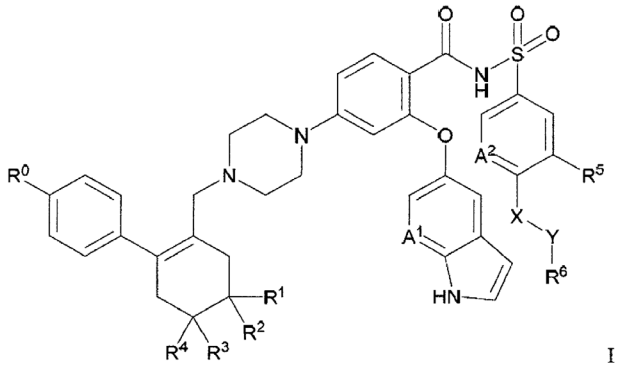
6. Solidinė dispersija pagal 5 punktą, kur mažiausiai viena farmaciniu požiūriu priimtina paviršiaus aktyvumo medžiaga yra polisorbatas.

7. Solidinė dispersija pagal 6 punktą, papildomai apimanti mažiausiai vieną slidinantį agentą.

8. Solidinė dispersija pagal 7 punktą, kur mažiausiai vienas slidinantis agentas apima koloidinį silicio dioksidą.

9. Solidinės dispersijos gavimo būdas, apimantis:

(a) (i) aktyvaus farmacinio ingrediento (API), kuris yra junginys, kurio formulė I:



I

kur:

R^0 yra chloras;

R^1 ir R^2 yra H;

R^3 ir R^4 yra metilas;

A^1 yra N ir A^2 yra CH;

R^5 yra nitro;

X yra -NH-;

Y yra $-(CH_2)_n-$, kur n yra 1; ir

R^6 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš tetrahidropiranilo ir 4-hidroksi-4-metilcikloheksilo;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos (ii) farmaciniu požiūriu priimtino vandenyje tirpaus polimerinio nešiklio ir (iii) farmaciniu požiūriu priimtinos paviršiaus aktyvumo medžiagos apdorojimą padidinta temperatūra, siekiant gauti ekstruduojamą pusiau kietą mišinį;

(b) pusiau kietą mišinio ekstrudavimą; ir

(c) gauto ekstrudato vėsinimą, siekiant gauti solidinę matricą, apimančią farmaciniu požiūriu priimtiną vandenyje tirpų polimerinį nešiklį ir farmaciniu požiūriu priimtiną paviršiaus aktyvumo medžiagą ir turinčią I formulės junginį I arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, disperguotus iš esmės nekritalinės formos jame, taip, kad ne daugiau negu apie 5 % kristališkumo yra nustatyta Rentgeno spinduliuotės difrakcijos analize.

10. Būdas pagal 9 punktą, papildomai apimantis API, farmaciniu požiūriu priimtino vandenyje tirpaus polimerinio nešiklio ir farmaciniu požiūriu priimtinos paviršiaus aktyvumo medžiagos kartu maišymo pakopą prieš minėtos

pakopos apdorojimą padidinta temperatūra; arba papildomai apimantis API, farmaciniu požiūriu priimtino vandenyje tirpaus polimerinio nešiklio ir farmaciniu požiūriu priimtinos paviršiaus aktyvumo medžiagos kartu maišymo pakopą minėtos pakopos apdorojimo padidinta temperatūra metu.

11. Būdas pagal 9 punktą, kur minėta padidinta temperatūra yra nuo apie 70°C iki apie 250°C arba nuo apie 90°C iki apie 160°C.

12. Būdas pagal 9 punktą, papildomai apimantis ekstrudato kalandavimo pakopą prieš arba minėtos vėsinimo pakopos metu.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur ekstrudato kalandavimo pakopą yra vykdoma prieš minėtą vėsinimo pakopą.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur API yra 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

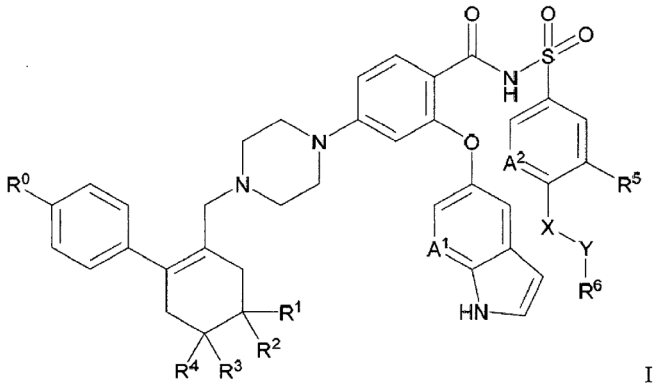
15. Būdas pagal 9 punktą, kur API yra 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)metil]amino }-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

16. Būdas pagal 9 punktą, kur API yra 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il] metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

17. Būdas pagal 14 punktą, kur farmaciniu požiūriu priimtinas vandenyje tirpus polimerinis nešiklis yra kopovidonas.

18. Būdas pagal 14 punktą, kur farmaciniu požiūriu priimtina paviršiaus aktyvumo medžiaga yra polisorbatas.

19. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma, kur forma apima solidinę dispersiją, iš esmės apimančią nekristalinę formą, taip, kad ne daugiau negu apie 5 % kristališkumo yra nustatyta Rentgeno spinduliuotės difrakcijos analize, iš junginio, kurio formulė I:



I

kur:

R^0 yra chloras;

R^1 ir R^2 yra H;

R^3 ir R^4 yra metilas;

A^1 yra N ir A^2 yra CH;

R^5 yra nitro;

X yra -NH-;

Y yra $-(CH_2)_n-$, kur n yra 1; ir

R^6 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš tetrahidropiranilo ir 4-hidroksi-4-metilcikloheksilo;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos; disperguotoje solidinėje matricoje taip, kad apima (a) mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną vandenyje tirpų polimerinį nešiklį ir (b) mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną paviršiaus aktyvumo medžiagą;

kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra nuo apie 5 % iki apie 15 masės % pirminio junginio ekvivalentinio kiekio, mažiausiai vienas farmaciniu požiūriu priimtinas vandenyje tirpus polimerinis nešiklis yra nuo

apie 70 % iki apie 85 masės % kiekio ir mažiausiai viena farmaciniu požiūriu priimtina paviršiaus aktyvumo medžiaga yra nuo apie 5 % iki apie 15 masės % kiekio.

20. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur solidinė dispersija apima 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-]piridin-5-iloksi)benzamidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską.

21. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur solidinė dispersija apima 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)metil]amino}-3-nitrofenil) sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską.

22. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur solidinė dispersija apima 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(cis-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)metil]amino}-3-nitrofenil) sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską.

23. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur mažiausiai vienas farmaciniu požiūriu priimtinas vandenyje tirpus polimerinis nešiklis yra kopovidonas ir mažiausiai viena farmaciniu požiūriu priimtina paviršiaus aktyvumo medžiaga yra polisorbatas.

24. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur vaisto forma yra kapsulė.

25. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur vaisto forma yra tabletė.

26. Peroraliai vartojama farmacinė vaisto forma pagal 19 punktą, kur I formulės junginio dozės vienetas yra tarp 10 mg ir 1000 mg.

27. Solidinė dispersija pagal 1 punktą, skirta naudoti kaip vaistas.

28. Solidinė dispersija pagal 27 punktą, skirta naudoti neoplastinės, imuninės arba autoimuninės ligos gydymui.

29. Solidinė dispersija, skirta naudoti pagal 28 punktą, skirta naudoti neoplastinės ligos, parinktos iš grupės, susidedančios iš vėžio, mezoteliomos, šlapimo pūslės vėžio, kasos vėžio, odos vėžio, galvos ir kaklo vėžio, odos ir intraokulinės melanomos, kiaušidės vėžio, krūties vėžio, gimdos vėžio, kiaušintakių karcinomos, gimdos gleivinės karcinomos, gimdos kaklelio karcinomos, vaginos karcinomos, moteriškų lyties organų karcinomos, kaulų vėžio, gaubtinės žarnos vėžio, tiesiosios žarnos vėžio, analinės srities vėžio, skrandžio vėžio, virškinamojo trakto (skrandžio, kolorektalinio ir (arba) dvylikapirštės žarnos) vėžio, lėtinės limfocitinės leukemijos, ūmios limfocitinės leukemijos, ezofaginio vėžio, smulkiųjų žarnų vėžio, endokrininės sistemos vėžio, skydliaukės vėžio, prieskydinės liaukos vėžio, antinksčių liaukos vėžio, minkštųjų audinių sarkomos, šlapimtakių vėžio, varpos vėžio, sėklidės vėžio, hepatoceliulinio (kepenų ir (arba) tulžies trakto) vėžio, pirminio arba antrinio centrinės nervų sistemos naviko, pirminio arba antrinio smegenų naviko, Hodžkino ligos, lėtinės arba ūmios leukemijos, lėtinės mieloidinės leukemijos, limfocitinės limfomos, limfoblastinės leukemijos, folikulinės limfomos, T ląstelių arba B ląstelių kilmės limfoidinių piktybinių navikų, melanomos, išsėtinės mielomos, burnos vėžio, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, prostatos vėžio, smulkialąstelinio plaučių vėžio, inkstų ir (arba) šlaplės vėžio, inkstų ląstelių karcinomos, inkstų geldelių karcinomos, centrinės nervų sistemos neoplazmos, pirminės centrinės nervų sistemos limfomos, ne Hodžkino limfomos, stuburo ašies naviko, smegenų kamieno gliomos, hipofizio adenomos, adrenokortikalinio vėžio, tulžies pūslės vėžio, blužnies vėžio, cholangiokarcinomos, fibrosarkomos, neuroblastomos, retinoblastomos ir jų derinių, gydymui.

30. Solidinė dispersija, skirta naudoti pagal 29 punktą, kur neoplastinė liga yra ne Hodžkino limfoma.

31. Solidinė dispersija, skirta naudoti pagal 29 punktą, kur neoplastinė liga yra lėtinė limfocitinė leukemija arba ūmi limfocitinė leukemija.

32. Solidinė dispersija pagal 28 punktą, skirta naudoti imuninės arba autoimuninės ligos gydymui.

33. Solidinė dispersija, skirta naudoti pagal 28 punktą, kur solidinė dispersija yra skirta vartoti nuo apie 50 iki apie 500 mg per dieną I formulės junginio arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos pirminio junginio ekvivalentinės dozės vidutiniais gydymo intervalais nuo apie 3 valandų iki apie 7 dienų; arba

kur solidinė dispersija yra skirta vartoti kartą per dieną nuo apie 50 iki apie 500 mg per dieną I formulės junginio arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos pirminio junginio ekvivalentinės dozės.

34. Solidinė dispersija pagal 2 punktą, papildomai apimanti:
tarp 0,1 masės % ir 2 masės % koloidinio silicio dioksido.

35. Solidinė dispersija pagal 34 punktą, apimanti:
tarp 5 masės % ir 12 masės % 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamido arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos pirminio junginio ekvivalentinio kiekio.

36. Solidinė dispersija pagal 35 punktą, kur polimerinis nešiklis yra kopovidonas, paviršiaus aktyvumo medžiaga yra polisorbatas ir slidinantis agentas yra koloidinis silicio dioksidas.

37. Solidinė dispersija pagal 35 punktą, apimanti:
12 masės % aktyvaus farmacinio ingrediento (API), apimančio 4-(4-{[2-(4-chlorfenil)-4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloksi)benzamidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos pirminio junginio ekvivalentinio kiekio;
80 masės % kopovidono 60/40;
7 masės % polisorbato 80; ir,
1 masės % koloidinio silicio dioksido.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
(11) **3079671**
(13) T
(96) 14814804.2
(96) 2014-12-10
(97) 2016-10-19
(97) 2017-10-25
(86) PCT/EP2014/077127
(86) 2014-12-10
(87) WO 2015/086643
(87) 2015-06-18
(30) 13196904, 2013-12-12, EP
(72) PLATTEEUW, Johannes Jan, NL
COELINGH BENNINK, Herman Jan Tijmen, NL
(73) Donesta Bioscience B.V., 3701 CH Zeist, NL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Burnoje dezintegruojantis farmacinis dozės vienetas, turintis estetrolio komponentą
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.
(57) 1. Burnoje dezintegruojantis farmacinis dozės vienetas, turintis tarp 50 ir 1000 mg masę, kur minėtas dozės vienetas susideda iš:
• 4 - 95 masės % granulių, susidedančių iš:
- 3 - 80 masės % estetrolio komponento, parinkto iš estetrolio, estetrolio esterių ir jų derinių;
- 20 - 97 masės % C_4-C_{12} cukraus alkoholio;
- 0 - 45 masės % vieno arba daugiau kitų farmaciniu požiūriu priimtinų ingredientų;
• 5 - 96 masės % vieno arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų;
kur kietas dozės vienetas apima mažiausiai 0,1 mg estetrolio komponento.

2. Kietas dozės vienetas pagal 1 punktą, kur estetrolio komponentas yra estetrolis, geriau bevandenis estetrolis.

3. Kietas dozės vienetas pagal 1 arba 2 punktą, kur granulių yra tarp 5 ir 90 masės % dozės vieneto.

4. Kietas dozės vienetas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur granulės turi tūrio atžvilgiu pamatuotą vidutinį dydį tarp 30 ir 200 μm, geriau tarp 40 ir 150 μm.

5. Kietas dozės vienetas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur C_4-C_{12} cukraus alkoholis yra parinktas iš manitolio, eritritolio, izomalto ir jų derinių.

6. Kietas dozės vienetas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vienas arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų apima mažiausiai 30 masės % minėtų vieno arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų dalelių, turinčių dezintegruojantį agentą, disperguotą matricoje, turinčioje C_4-C_6 cukraus alkoholį.

7. Kietas dozės vienetas pagal 6 punktą, kur dalelės turi 10 - 50 masės % dezintegruojančio agento ir 40 - 90 masės % C_4-C_6 cukraus alkoholio.

8. Kietas dozės vienetas pagal 7 punktą, kur dezintegruojantis agentas yra parinktas iš krospovidono, hidroksipropilceliuliozės, natrio kroskarmeliozės ir kristalinės celiuliozės ir jų derinių.

9. Kietas dozės vienetas pagal bet kurį iš 6 - 8 punktų, kur C_4-C_6 cukraus alkoholis yra parinktas iš manitolio, ksilitolio ir jų derinių.

10. Kietas dozės vienetas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dozės vienetas turi 0,05 - 10 mg progestogeno.

11. Kietas dozės vienetas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirtas naudoti vaistiniam gydymui arba skirtas naudoti moterų hormonų papildymo terapijoje, kur minėtas panaudojimas apima dozės vieneto vartojimą po liežuviu, už žando arba už lūpos.

12. Kietas dozės vienetas, skirtas panaudoti pagal 11 punktą, kur panaudojimas apima vartojimą kartą per dieną mažiausiai 1 savaitės periodą.

13. Moterų kontracepcijos būdas, kur minėtas būdas apima dozės vieneto pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų vartojimą po liežuviu, už žando arba už lūpos.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur minėtas būdas apima vartojimą kartą per dieną mažiausiai 1 savaitės periodą.

15. Kietos dozės vieneto pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų gavimo būdas, kur minėtas būdas apima pakopas:
• estetrolio komponento, C_4-C_{12} cukraus alkoholio ir pasirinktinai vieno arba daugiau kitų farmaciniu požiūriu priimtinų ingredientų karšto pumpuojamo mišinio pateikimą, kur minėtas karštas pumpuojamas mišinys turi mažiausiai 105 °C temperatūrą;
• karšto pumpuojamo mišinio vėsinimą, siekiant sukietinti C_4-C_{12} cukraus alkoholį ir susmulkinti pumpuojamą mišinį prieš arba po vėsinimo, siekiant gauti kietas granules;
• granulių maišymą su vienu arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų; ir
• mišinio paruošimą kaip kietos dozės vieneto.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur pumpuojamas mišinys turi mažiausiai 160 °C, geriau nuo 180 iki 240 °C temperatūrą.

17. Būdas pagal 15 arba 16 punktą, kur karštas pumpuojamas mišinys yra nukreipiamas į šaldymą pučiant, siekiant gauti kietas granules.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/28*** (2006.01)
(11) **2914599**
(13) T
(96) 13796178.5
(96) 2013-10-29
(97) 2015-09-09
(97) 2017-11-22

(86) PCT/US2013/067273
(86) 2013-10-29
(87) WO 2014/070745
(87) 2014-05-08
(30) 201261720259 P, 2012-10-30, US
201361791894 P, 2013-03-15, US
(72) ANDRES, Patricia, US
DATAR, Yogesh, US
GADIRAJU, Ramakrishna, US
KOWALCZYK, Bruce, Andrew, US
KUKLIS, Gabriel, Christian, US
MIRMEHRABI, Mahmoud, CA
PASCHALIDES, Nicholas, US
(73) Nektar Therapeutics, San Francisco, CA 94158, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Alfa-6-mPEG6-hidroksikodono, kaip opioidų agonistų, kieta druskos forma ir jos panaudojimas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. α-6-mPEG$_6$-O-hidroksikodono fosfato arba D-tartrato kieta druskos forma.

2. Druska pagal 1 punktą, kur druskos forma yra amorfinė kristalinė forma.

3. Druska pagal 1 punktą, kur druskos forma yra kristalinė forma.

4. Druskos forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur druskos forma yra α-6-mPEG$_6$-O-hidroksikodono fosfato druska.

5. Druska pagal 4 punktą, kur α-6-mPEG$_6$-O-hidroksikodono fosfato druska yra monofosfato druska.

6. Druska pagal 1 punktą, kur druskos forma yra α-6-mPEG$_6$-O-hidroksikodono D-tartrato druska.

7. Druska pagal 6 punktą, kur α-6-mPEG$_6$-O-hidroksikodono D-tartrato druska yra monotartrato druska.

8. Druskos forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta naudoti paciento skausmo gydymui.

9. Druskos forma, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur skausmas yra nuo vidutiniško iki aštraus skausmo.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti druskos formą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų ir mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, kur farmacinė kompozicija yra tabletė.

12. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, kur tabletė turi druskos formos kiekį nuo 10 procentų iki 50 procentų.

13. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 10 – 12 punktų, kur kompozicija apima nuo 5 mg iki 1000 mg druskos formos.

14. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 10 – 13 punktų, kur kompozicija apima vieną arba daugiau užpildų, parinktų iš grupės, apimančios dvibazinį kalcio fosfatą, mikrokristalinę celiuliozę, natrio kroskarmeliozę, koloidinį silicio dioksidą ir magnio stearatą.

15. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 10 – 14 punktų, skirta naudoti paciento skausmo gydymui.

16. Kompozicija, skirta naudoti pagal 15 punktą, kur skausmas yra nuo vidutiniško iki aštraus skausmo.

(51) Int.Cl. ***A61K 9/50*** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(11) **2207526**
(13) T
(96) 08837670.2
(96) 2008-10-10
(97) 2010-07-21
(97) 2017-11-22
(86) PCT/IB2008/003199
(86) 2008-10-10
(87) WO 2009/047633
(87) 2009-04-16
(30) 07254049, 2007-10-12, EP
980549 P, 2007-10-17, US
200710186023, 2007-11-09, CN
0805953, 2008-04-01, GB
(72) XU, Haijun, CN
DIAO, Tiejun, CN
(73) Ferring International Center S.A., 1162 Saint-Prex, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Farmacinio produkto, apimančio citrinų rūgštį, magnio oksidą, kalio bikarbonatą ir natrio pikosulfatą, gavimo būdas, farmacinės kompozicijos, apimančios granules, gautas šiuo būdu, ir jų tarpiniai produktai

Apibrėžties punktai: 25, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicija, apimanti granules, įskaitant natrio pikosulfatą ir kalio bikarbonatą, kur granulės apima natrio pikosulfato sluoksnį, uždėtą ant kalio bikarbonato šerdies.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur granulės turi dalelių dydžio (diametro) diapazoną arba pasiskirstymą y tarp 100 μm ir 900 μm.

3. Kompozicija pagal 1 punktą, kur granulės turi dalelių dydžio (diametro) pasiskirstymą, kur daugiau negu 85 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) tarp 100 μm ir 900 μm.

4. Kompozicija pagal 1 arba 3 punktą, kur granulės turi dalelių dydžio (diametro) pasiskirstymą, kur mažiau negu 5 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) didesnį negu 900 μm; ir/arba kur mažiau negu 5% dalelių turi dalelių dydį (diametrą) mažesnį negu 100 μm.

5. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, papildomai apimanti citrinų rūgšties ir magnio oksido sausą mišinį.

6. Farmacinė kompozicija, apimanti kompoziciją pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti (a) granules, įskaitant citrinų rūgštį ir magnio oksidą, kur granulės apima magnio oksido sluoksnį uždėtą ant citrinų rūgšties šerdies;

ir (b) granules, įskaitant natrio pikosulfatą ir kalio bikarbonatą, kur granulės apima natrio pikosulfato sluoksnį, uždėtą ant kalio bikarbonato šerdies.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, kur magnio oksido sluoksnio storis yra nuo 2 iki 15 μm.

9. Farmacinė kompozicija pagal 7 arba 8 punktą, magnio oksido sluoksnio storis yra nuo 5 iki 10 μm.

10. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 9 punktų, kur granulės (a) yra tarp 450 ir 800 μm pločio jų plačiausiame taške.

11. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 10 punktų, kur granules (a) turi dalelių dydį (diametrą) intervale tarp 100 µm ir 900 µm.

12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 11 punktų, kur granulės (a) turi dalelių dydžio (diametro) pasiskirstymą, kur daugiau negu 85 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) tarp 100 µm ir 900 µm.

13. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 12 punktų, kur granulės (a) turi dalelių dydžio (diametro) pasiskirstymą, kur mažiau negu 5 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) didesnį negu 900 µm; ir/arba kur mažiau negu 5 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) mažesnį negu 100 µm.

14. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 6 – 13 punktų, papildomai apimanti natrio sachariną ir/arba apelsinų skonį.

15. Kompozicijos, apimančios kalio bikarbonatą ir natrio pikosulfatą, gavimo būdas, apimantis natrio pikosulfato tirpalo taikymo (pvz., purškiant) ant kalio bikarbonato; ir natrio pikosulfato ir kalio bikarbonato džiovinimo pakopą.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur kalio bikarbonatas yra pakaitinamas prieš taikymą (pvz., purškiant) natrio pikosulfato tirpalą ant kalio bikarbonato.

17. Būdas pagal 15 arba 16 punktą, kur natrio pikosulfatas ir kalio bikarbonatas yra kaitinami temperatūroje tarp 30° ir 100°C.

18. Būdas pagal bet kurį iš 15 – 17 punktų, kur džiovinimas yra vykdomas taikymo metu (pvz., purškiant) ir/arba iš karto arba iš esmės iš karto po taikymo (pvz., purškiant).

19. Būdas pagal bet kurį iš 15 – 18 punktų, kur natrio pikosulfato tirpalas yra taikomas du kartus arba daugiau, kur natrio pikosulfatas ir kalio bikarbonatas yra džiovinami taikymo metu arba iš karto arba iš esmės iš karto po kiekvieno taikymo.

20. Būdas pagal bet kurį iš 15 – 19 punktų, kur produktas arba kompozicija, gauti taikant (pvz., purškiant) natrio pikosulfato tirpalą ant kalio bikarbonato ir džiovinant, yra granulių arba dalelių formos.

21. Būdas pagal 20 punktą, kur granules kur granulės arba dalelės turi dalelių dydžio (diametro) pasiskirstymą, kur daugiau negu 85 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) tarp 100 µm ir 900 µm.

22. Būdas pagal 20 arba 21 punktą, kur granulės arba dalelės turi dalelių dydžio (diametro) pasiskirstymą, kur mažiau negu 5 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) didesnį negu 900 µm; ir/arba kur mažiau negu 5 % dalelių turi dalelių dydį (diametrą) mažesnį negu 100 µm.

23. Būdas pagal bet kurį iš 15 – 22 punktų, kur natrio pikosulfatas yra vandeninis tirpalas.

24. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 23 punktų, kur kalio bikarbonatas turi dalelių dydį (diametrą) intervale tarp 100 µm ir 900 µm.

25. Būdas pagal bet kurį iš 15 – 23 punktų, papildomai apimantis natrio pikosulfatu padengtų granulių maišymo su citrinų rūgšties ir magnio oksido sausu mišiniu ir pasirinktinai mažiausiai vienu iš natrio sacharino ir apelsinų skonio pakopą.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/00*** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **2694043**
(13) T
(96) 12719460.3
(96) 2012-04-04
(97) 2014-02-12
(97) 2017-11-01

(86) PCT/JP2012/059825
(86) 2012-04-04
(87) WO 2012/137971
(87) 2012-10-11
(30) 201161471911 P, 2011-04-05, US
201161580540 P, 2011-12-27, US
(72) HIROSE, Tsuyoshi, JP
MAEDA, Kenji, JP
KIKUCHI, Tetsuro, JP
TODA, Masafumi, JP
(73) Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo 101-8535, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Deriniai, apimantys brekspiprazolą arba jo druską ir antrą vaistą, skirti panaudoti CNS sutrikimo gydymui
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Vaistas, apimantis:
(I) junginį, kuris yra 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-onas arba jo druska, ir
(II) bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš serotonino reabsorbcijos inhibitoriaus ir serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriaus;
kur minėtas serotonino reabsorbcijos inhibitorius yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš fluoksetino, citalopramo, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, escitalopramo ir jų druskų, ir
minėtas serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš venlafaksino, duloksetino, milnaciprano, desvenlafaksino ir jų druskų.

2. Vaistas pagal 1 punktą, kur vaistas apima minėtą junginį iš (I) ir minėtą vaistą iš (II) atskirame preparate.

3. Vaistas pagal 1 punktą, kur vaistas apima kompoziciją, apimančią minėtą junginį iš (I) ir kompoziciją, apimančią minėtą vaistą iš (II), kuris yra atskirai suformuluotas, ir minėto junginio iš (I) kompozicija yra pateikta naudojimui derinyje su minėto vaisto iš (II) kompozicija.

4. Vaistas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur minėtas vaistas iš (II) yra serotonino reabsorbcijos inhibitorius, kuris yra mažiausiai vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš fluoksetino, citalopramo, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, escitalopramo ir jų druskų.

5. Vaistas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur minėtas vaistas iš (II) yra serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius, kuris yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš venlafaksino, duloksetino, milnaciprano, desvenlafaksino ir jų druskų.

6. Vaistas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, skirtas panaudoti centrinės nervų sistemos ligos profilaktikai arba gydymui.

7. Vaistas, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur centrinės nervų sistemos liga yra centrinės nervų sistemos liga, parinkta iš grupės, susidedančios iš šizofrenijos, atsparios gydymui, atsparios arba lėtinės šizofrenijos, emocinio sutrikimo, psichozinio sutrikimo, nuotaikos sutrikimo, bipolinio sutrikimo (pvz., I tipo bipolinio sutrikimo ir II tipo bipolinio sutrikimo), manijos, depresijos, endogeninės depresijos, didžiosios depresijos, melancholijos ir gydymui atsparios depresijos, distiminio sutrikimo, ciklotiminio sutrikimo, nerimo sutrikimo (pvz., panikos priepuolio, panikos sutrikimo, agorafobijos, socialinės fobijos, obsesinio-kompulsinio sutrikimo, potrauminio streso sutrikimo, išplitusio nerimo sutrikimo, ūminio streso sutrikimo), somatomatoforminio sutrikimo (pvz., isterijos, somatizacinio sutrikimo, konversijos sutrikimo, skausmo sutrikimo, hipochondrijos), apsimestinio sutrikimo, disociatyvaus sutrikimo, seksualinio sutrikimo (pvz., seksualinės disfunkcijos, lytinio potraukio sutrikimo, seksualinės jaudos sutrikimo, erekcijos disfunkcijos), valgymo sutrikimo (pvz., nervinės anoreksijos, nervinės bulimijos), miego sutrikimo, prisitaikymo sutrikimo, sutrikimų, susijusių su cheminėmis medžiagomis (pvz., piktnaudžiavimo alkoholiu, alkoholinės intoksikacijos ir narkomanijos, intoksikacijos stimuliatoriais, narkotizmo), emocinės nejautros (pvz., jatrogeninės angedonijos, psichinių arba protinių sutrikimų angedonijos, angedonija, susijusi su depresija, angedonija, susijusi su šizofrenija), delyro, kognityvinio sutrikimo, kognityvinio sutrikimo, susijusio su Alzheimerio liga, Parkinsono liga ir kitomis neurodegeneracinėmis ligomis, kognityvinio sutrikimo sukelto Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos ir kitų susijusių neurodegeneracinių ligų, kognityvinio sutrikimo šizofrenijos atveju, kognityvinio sutrikimo, sukelto atsparios gydymui, atsparios ir lėtinės šizofrenijos, vėmimo, judesio sutrikimo, nutukimo, migrenos, skausmo, protinio atsilikimo, autistinio sutrikimo (autizmo), Tureto sutrikimo, judesių arba vokų judesio sutrikimo, dėmesio trūkumo hiperaktyvumo sutrikimo, elgesio sutrikimo ir Dauno sindromo.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti vaistą pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų ir bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

9. Vaistas, apimantis (I) junginį, kuris yra 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-onas arba jo druska, skirtas panaudoti centrinės nervų sistemos ligos gydymui paciente, įvedamas su (II) bent vienu vaistu, parinktu iš grupės, susidedančios iš serotonino reabsorbcijos inhibitorius ir serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius;

kur minėtas serotonino reabsorbcijos inhibitorius yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš fluoksetino, citalopramo, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, escitalopramo ir jų druskų, ir

minėtas serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš venlafaksino, duloksetino, milnaciprano, desvenlafaksino ir jų druskų.

10. Vaistas, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur gydymas yra centrinės nervų sistemos ligos gydymas, parinktas iš grupės, susidedančios iš šizofrenijos, atsparios gydymui, atsparios arba lėtinės šizofrenijos, emocinio sutrikimo, psichozinio sutrikimo, nuotaikos sutrikimo, bipolinio sutrikimo (pvz., I tipo bipolinio sutrikimo ir II tipo bipolinio sutrikimo), manijos, depresijos, endogeninės depresijos, didžiosios depresijos, melancholijos ir gydymui atsparios depresijos, distiminio sutrikimo, ciklotiminio sutrikimo, nerimo sutrikimo (pvz., panikos priepuolio, panikos sutrikimo, agorafobijos, socialinės fobijos, obsesinio-kompulsinio sutrikimo, potrauminio streso sutrikimo, išplitusio nerimo sutrikimo, ūminio streso sutrikimo), somatomatoforminio sutrikimo (pvz., isterijos, somatizacinio sutrikimo, konversijos sutrikimo, skausmo sutrikimo, hipochondrijos), apsimestinio sutrikimo, disociatyvaus sutrikimo, seksualinio sutrikimo (pvz., seksualinės disfunkcijos, lytinio potraukio sutrikimo, seksualinės jaudos sutrikimo, erekcijos disfunkcijos), valgymo sutrikimo (pvz., nervinės anoreksijos, nervinės bulimijos), miego sutrikimo, prisitaikymo sutrikimo, sutrikimų, susijusių su cheminėmis medžiagomis (pvz., piktnaudžiavimo alkoholiu, alkoholinės intoksikacijos ir narkomanijos, intoksikacijos stimuliatoriais, narkotizmo), emocinės nejautros (pvz., jatrogeninės angedonijos, psichinių arba protinių sutrikimų angedonijos, angedonija, susijusi su depresija, angedonija, susijusi su šizofrenija), delyro, kognityvinio sutrikimo, kognityvinio sutrikimo, susijusio su Alzheimerio liga, Parkinsono liga ir kitomis neurodegeneracinėmis ligomis, kognityvinio sutrikimo sukelto Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos ir kitų susijusių neurodegeneracinių ligų, kognityvinio sutrikimo šizofrenijos atveju, kognityvinio sutrikimo, sukelto atsparios gydymui, atsparios ir lėtinės šizofrenijos, vėmimo, judesio sutrikimo, nutukimo, migrenos, skausmo, protinio atsilikimo, autistinio sutrikimo (autizmo), Tureto sutrikimo, judesių arba vokų judesio sutrikimo, dėmesio trūkumo hiperaktyvumo sutrikimo, elgesio sutrikimo ir Dauno sindromo.

11. Vaistas, apimantis (II) bent vieną vaistą, parinktą iš grupės, susidedančios iš serotonino reabsorbcijos inhibitorius ir serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius, skirtas panaudoti centrinės nervų sistemos ligos gydymui paciente, įvedant su (I) junginiu, kuris yra 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-onas arba jo druska; kur minėtas serotonino reabsorbcijos inhibitorius yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš fluoksetino, citalopramo, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, escitalopramo ir jų druskų, ir minėtas serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius yra bent vienas vaistas, parinktas iš grupės, susidedančios iš venlafaksino, duloksetino, milnaciprano, desvenlafaksino ir jų druskų.

12. Vaistas, skirtas panaudoti pagal 11 punktą, kur gydymas yra centrinės nervų sistemos ligos gydymas, parinktas iš grupės, susidedančios iš šizofrenijos, atsparios gydymui, atsparios arba lėtinės šizofrenijos, emocinio sutrikimo, psichozinio sutrikimo, nuotaikos sutrikimo, bipolinio sutrikimo (pvz., I tipo bipolinio sutrikimo ir II tipo bipolinio sutrikimo), manijos, depresijos, endogeninės depresijos, didžiosios depresijos, melancholijos ir gydymui atsparios depresijos, distiminio sutrikimo, ciklotiminio sutrikimo, nerimo sutrikimo (pvz., panikos priepuolio, panikos sutrikimo, agorafobijos, socialinės fobijos, obsesinio-kompulsinio sutrikimo, potrauminio streso sutrikimo, išplitusio nerimo sutrikimo, ūminio streso sutrikimo), somatomatoforminio sutrikimo (pvz., isterijos, somatizacinio sutrikimo, konversijos sutrikimo, skausmo sutrikimo, hipochondrijos), apsimestinio sutrikimo, disociatyvaus sutrikimo, seksualinio sutrikimo (pvz., seksualinės disfunkcijos, lytinio potraukio sutrikimo, seksualinės jaudos sutrikimo, erekcijos disfunkcijos), valgymo sutrikimo (pvz., nervinės anoreksijos, nervinės bulimijos), miego sutrikimo, prisitaikymo sutrikimo, sutrikimų, susijusių su cheminėmis medžiagomis (pvz., piktnaudžiavimo alkoholiu, alkoholinės intoksikacijos ir narkomanijos, intoksikacijos stimuliatoriais, narkotizmo), emocinės nejautros (pvz., jatrogeninės angedonijos, psichinių arba protinių sutrikimų angedonijos, angedonija, susijusi su depresija, angedonija, susijusi su šizofrenija), delyro, kognityvinio sutrikimo, kognityvinio sutrikimo, susijusio su Alzheimerio liga, Parkinsono liga ir kitomis neurodegeneracinėmis ligomis, kognityvinio sutrikimo sukelto Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos ir kitų susijusių neurodegeneracinių ligų, kognityvinio sutrikimo šizofrenijos atveju, kognityvinio sutrikimo, sukelto atsparios gydymui, atsparios ir lėtinės šizofrenijos, vėmimo, judesio sutrikimo, nutukimo, migrenos, skausmo, protinio atsilikimo, autistinio sutrikimo (autizmo), Tureto sutrikimo, judesių arba vokų judesio sutrikimo, dėmesio trūkumo hiperaktyvumo sutrikimo, elgesio sutrikimo ir Dauno sindromo.

(51) Int.Cl. ***A61K 31/095*** (2006.01)
A61B 1/04 (2006.01)
(11) **2696690**
(13) T
(96) 12770690.1
(96) 2012-04-16
(97) 2014-02-19
(97) 2017-10-04
(86) PCT/US2012/033769
(86) 2012-04-16
(87) WO 2012/142572
(87) 2012-10-18
(30) 201161475938 P, 2011-04-15, US
(72) PELHAM, Russell, W., US
GAT, Daniel, IL
ROSENTHAL, Shirrie, IL
(73) Braintree Laboratories, Inc., Braintree, MA 02185-0929, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Sulfato druskos, kaip tranzito laiko pagreitintojos
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Geriamojo sulfato tirpalo naudojimas paciento virškinamojo trakto paruošimui, norint ištirti paciento virškinamojo trakto vidų taikant kapsulinę endoskopiją,
kur geriamasis sulfato tirpalas yra skiriamas pacientui tokiu kiekiu, kuris gali veiksmingai pašalinti paciento virškinimo trakto turinį ir išvalyti virškinamąjį traktą, ir
kur geriamasis sulfato tirpalas yra tranzito greičio stiprintojas, apimantis natrio sulfatą, kalio sulfatą ir magnio sulfatą, apimantis nuo maždaug 0,0096 g/ml iki maždaug 0,50 g/ml sulfato, neorganinio sulfato druskos pavidalu, be fosfato druskos.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, kur geriamasis sulfato tirpalas apima nuo maždaug 0,0095 g/ml iki maždaug 0,038 g/ml natrio, nuo maždaug 0,002 g/ml iki maždaug 0,009 g/ml kalio, nuo maždaug 0,0005 g/ml iki maždaug 0,05 g/ml magnio ir nuo maždaug 0,02 g/ml iki maždaug 0,1 g/ml sulfato.

3. Panaudojimas pagal 1 punktą, kur geriamasis sulfato tirpalas apima apie 0,022 g/ml natrio, apie 0,005 g/ml kalio, apie 0,001 g/ml magnio ir apie 0,07 g/ml sulfato.

4. Panaudojimas pagal 2 arba 3 punktą, kur yra skiriama nuo maždaug 15 ml iki maždaug 1000 ml geriamojo sulfato tirpalo.

5. Panaudojimas pagal 1 punktą, kur geriamasis sulfato tirpalas skiriamas su kapsuliniu endoskopu arba
kur geriamasis sulfato tirpalas skiriamas po kapsulinio endoskopo įvedimo, arba
kur geriamasis sulfato tirpalas skiriamas daugiau nei vieną kartą prieš įvedant kapsulinį endoskopą arba
kur skiriamas papildomas osmosinis laisvinamasis, ir osmosinis laisvinamasis yra skiriamas prieš geriamojo sulfato tirpalo ir kapsulinio endoskopo įvedimą.

6. Geriamojo sulfato tirpalo panaudojimas paciento virškinamojo trakto paruošimui, siekiant nustatyti šaltinį, rūšį, vietą ir paciento virškinimo trakto patologijos priežastį,
kur geriamasis sulfato tirpalas turi būti skiriamas pacientui, turinčiam patologiją, siekiant paruošti paciento virškinamąjį traktą kapsulinei kolonoskopijai,
kur geriamasis sulfato tirpalas turi būti įvedamas tokiu kiekiu, kuris gali veiksmingai išplauti ir išvalyti virškinamąjį traktą, ir
kur tirpalas apima magnio sulfatą, kalio sulfatą ir natrio sulfatą, apima nuo maždaug 0,0096 g/ml iki maždaug 0,50 g/ml sulfato, neorganinės sulfato druskos pavidalu, be fosfato druskos.

7. Panaudojimas pagal 6 punktą, kur geriamasis sulfato tirpalas apima nuo maždaug 0,0095 g/ml iki maždaug 0,038 g/ml natrio, nuo maždaug 0,002 g/ml iki maždaug 0,009 g/ml kalio, nuo maždaug 0,0005 g/ml iki maždaug 0,05 g/ml magnio ir nuo maždaug 0,02 g/ml iki maždaug 0,1 g/ml sulfato.

8. Panaudojimas pagal 7 punktą, kur geriamasis sulfato tirpalas apima apie 0,022 g/ml natrio, apie 0,005 g/ml kalio, apie 0,001 g/ml magnio ir apie 0,07 g/ml sulfato.

9. Panaudojimas pagal 6 punktą, kur skiriama nuo 15 ml iki 1000 ml geriamojo sulfato tirpalo.

10. Panaudojimas pagal 6 punktą, kur geriamasis sulfato tirpalas skiriamas su kapsuliniu endoskopu arba
kur geriamasis sulfato tirpalas skiriamas prieš kapsulinio endoskopo įvedimą, arba
kur geriamasis sulfato tirpalas skiriamas daugiau nei vieną kartą prieš įvedant kapsulinį endoskopą arba
kur taip pat skiriamas osmosinis laisvinamasis, ir osmosinis laisvinamasis skiriamas prieš geriamojo sulfato tirpalo ir kapsulinio endoskopo įvedimą.

11. Panaudojimas pagal bet kurį iš 6-10 punktų, kur virškinimo trakto patologija yra kraujavimas, opa, polipas, žaizda, priešvėžinis pažeidimas, vėžys, divertikulitas arba uždegiminis sutrikimas, įskaitant Krono ligą, kolitą arba opinį kolitą.

12. Panaudojimas pagal 1 punktą, kur paciento virškinamojo trakto tyrimas per kapsulinę endoskopiją apima
suaktyvinto kapsulinio endoskopo įvedimą pacientui peroraliai; imtuvo nustatymą perduodamų duomenų nustatymui iš aktyvuoto kapsulinio endoskopo, kai jis praeina paciento virškinamojo trakto vidumi; ir
duomenų, kuriuos nustatė imtuvas prieš ir (arba) po to, kai įvestas kapsulinis endoskopas buvo išstumtas iš paciento storosios žarnos, analizę.

13. Panaudojimas pagal 6 punktą, kur virškinimo trakto patologijos šaltinio, rūšies, vietos ir priežasties nustatymas pacientui apima aktyvuoto kapsulinio endoskopo įvedimą pacientui peroraliai;
imtuvo nustatymą, siekiant aptikti ir saugoti iš kapsulinio endoskopo perduodamus duomenis, kai jis slenka paciento žarnynu; ir
duomenų, kuriuos imtuvas nustatė prieš ir (arba) po to, kai kapsulinis endoskopas buvo išstumtas iš paciento storosios žarnos, analizavimą, kai duomenys nurodo patologijos rūšį, vietą ir priežastį.

14. Geriamojo sulfato tirpalo panaudojimas paciento virškinamojo trakto paruošimui kapsulinei endoskopijai,
kur geriamasis sulfato tirpalas apima magnio sulfatą, kalio sulfatą ir natrio sulfatą, apima nuo maždaug 0,0096 g/ml iki maždaug 0,50 g/ml sulfato, neorganinės sulfato druskos pavidalu, ir neturi fosfato druskos.

15. Geriamojo sulfato tirpalo panaudojimas virškinamojo trakto arba plonųjų žarnų tranzito greičiui padidinti atliekant kapsulinę endoskopiją,
kur geriamasis sulfato tirpalas apima magnio sulfatą, kalio sulfatą ir natrio sulfatą, apima nuo maždaug 0,0096 g/ml iki maždaug 0,50 g/ml sulfato, neorganinės sulfato druskos pavidalu, ir neturi fosfato druskos.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/166*** (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
(11) **3125876**
(13) T
(96) 15723546.6
(96) 2015-03-31
(97) 2017-02-08
(97) 2017-11-29
(86) PCT/GB2015/050999
(86) 2015-03-31
(87) WO 2015/150793
(87) 2015-10-08
(30) 201406115, 2014-04-04, GB
(72) HALEY, Boyd Eugene, US
KLINGBERG, Ragnar Axel Theodor, SE
(73) EmeraMed Limited, Dublin 6, IE
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Savanorių pr. 217, LT-02300 Vilnius, LT
(54) N,N-bis-2-merkaptoetilizoftalamido naujas panaudojimas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.

(57) 1. N,N-*bis*-2-merkaptoetilizoftalamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydyme.

2. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur N,N-*bis*-2-merkaptoetilizoftalamido arba jo druskos dozė, kuri yra įvedama, geba regeneruoti askorbatą sistemiškai.

3. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur gydymas sumažina kvėpavimo takų sergamumo ir (arba) mirštamumo riziką.

4. N,N-*bis*-2-merkaptoetilizoftalamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vieno arba daugiau simptomų palengvinimui pacientui, kuris kenčia nuo to.

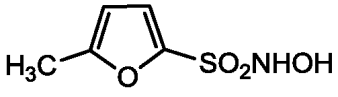
5. Junginys, skirtas panaudoti pagal 4 punktą, kur simptomas yra skeleto raumenų nuovargis ir (arba) kosulio/skreplių susidarymas.

6. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur gydymo būdas yra paciento, kuris yra rūkantis arba buvo rūkantis.

7. Junginys, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur pacientas taip pat gauna gydymą, kuris apima įvedimą aktyvaus ingrediento, parinkto iš bronchodilatoriaus, anticholinerginio vaisto arba kortikosteroido.

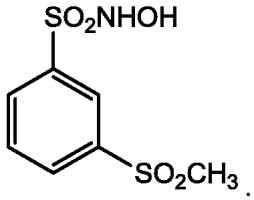
---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/18*** (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
(11) **2945620**
(13) T
(96) 14703009.2
(96) 2014-01-17
(97) 2015-11-25
(97) 2017-11-22
(86) PCT/US2014/012085
(86) 2014-01-17
(87) WO 2014/113696
(87) 2014-07-24
(30) 201361754237 P, 2013-01-18, US
201361782781 P, 2013-03-14, US
(72) KALISH, Vincent Jacob, US
BROOKFIELD, Frederick Arthur, GB
COURTNEY, Stephen Martin, GB
FROST, Lisa Marie, GB
TOSCANO, John, P., US
(73) Cardioxyl Pharmaceuticals, Inc., Chapel Hill, NC 27517, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Nitroksilo donorai, pasižymintys geresniais terapiniais rodikliais
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, turintis formulę (1):



(1)

2. Junginys, turintis formulę (2):



(2)

3. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal 1 arba 2 punktą ir bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur farmacinė kompozicija yra tinkama intraveniniam įvedimui.

5. Farmacinė kompozicija pagal 3 arba 4 punktą, kur farmacinės kompozicijos pH yra nuo maždaug 4 iki maždaug 6.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-5 punktą, kur farmacinės kompozicijos pH yra nuo maždaug 4 iki maždaug 5.

7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-6 punktą, kur farmacinės kompozicijos pH yra maždaug 4.

8. Rinkinys, apimantis junginį pagal 1 arba 2 punktą sausame pavidale arba farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 3-7 punktą sausame pavidale ir farmaciniu požiūriu priimtiną skystą skiediklį.

9. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti širdies ir kraujagyslių ligų gydymui.

10. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti širdies nepakankamumo gydymui.

11. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti ūmaus dekompensuoto širdies nepakankamumo gydymui.

12. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti pagal bet kurį iš 9-11 punktų, kur junginys arba farmacinė kompozicija yra skirti intraveniniam įvedimui.

13. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti pagal bet kurį iš 9-11 punktų, kur junginys arba farmacinė kompozicija yra skirti intraveniniam įvedimui kiekiu, svyruojančiu nuo 10 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę iki 50 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę.

14. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti pagal bet kurį iš 9-11 punktų, kur junginys arba farmacinė kompozicija yra skirti intraveniniam įvedimui kiekiu, ne didesniu nei 30 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę.

15. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-7 punktų, skirti naudoti pagal bet kurį iš 9-11 punktą, kur junginys arba farmacinė kompozicija yra skirti intraveniniam įvedimui kiekiu:
(a) bent 2,5 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę;
(b) bent 5 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę;
(c) bent 7,5 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę;
(d) bent 12 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę; arba
(e) bent 15 µg (1) arba (2) formulės junginio/kg/per minutę.

(51) Int.Cl. ***A61K 31/198*** (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
C07C 57/46 (2006.01)
C07C 57/32 (2006.01)

(11) **2413924**

(13) T

(96) 10759442.6

(96) 2010-04-01

(97) 2012-02-08

(97) 2017-09-27

(86) PCT/US2010/029708

(86) 2010-04-01

(87) WO 2010/115055

(87) 2010-10-07

(30) 166676 P, 2009-04-03, US

(72) ANDERSON, Keith, US
BEHLING, Jim, US
DOUGAN, Christine, Henderson, GB
WATT, Stephen, William, GB
MANINI, Peter, CH
FIGINI, Attilia, CH

(73) Ocera Therapeutics, Inc., Redwood City, CA 94065, US

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

(54) L-ornitino fenilo acetatas ir jo gavimo būdai

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicija, apimanti L-ornitino fenilacetato kristalinę formą, kur minėta kristalinė forma pateikia Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos modulį, apimantį mažiausiai tris būdingąsias smailes, kur minėtos būdingosios smailės yra parinktos iš grupės, susidedančios iš 6,0° ± 0,2° 2θ, 13,9° ± 0,2° 2θ, 14,8° ± 0,2° 2θ, 17,1° ± 0.2° 2θ, 17,8° ± 0,2° 2θ ir 24,1° ± 0,2° 2θ; ir pasirinktinai kur:

(i) minėta kristalinė forma pasižymi atskiro kristalo Rentgeno spindulių kristalografine analize su kristalo parametrais maždaug lygiais šiems:

atskirų ląstelių dydžiais: a=6,594(2) Å, b=6,5448(18) Å, c=31,632(8) Å, α=90°, β=91,12(3)°, γ=90°;

kristalo sistema: monoklininis; ir

erdvinė grupė: $P2_1$; ir/arba

ii) minėta kristalinė forma yra pavaizduota formule $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]$.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur minėta kristalinė forma pateikia Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos modulį, apimantį būdingąsias smailes ties 6,0° ± 0,2° 2θ, 13,9° ± 0,2° 2θ, 14,8° ± 0,2° 2θ, 17,1° ± 0,2° 2θ, 17,8° ± 0,2° 2θ ir 24,1° ± 0,2° 2θ.

3. Kompozicija pagal 1 punktą, kur minėta kristalinė forma turi tirpimo tašką ties 202° C.

4. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-3 punktų, apimanti:

mažiausiai 50 masės % L-ornitino fenilacetato kristalinės formos; ir

mažiausiai 0,01 masės % benzenkarboksirūgšties arba jos druskos.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, kur kompozicija apima:

(i) mažiausiai 0,10 masės % benzenkarboksirūgšties arba jos druskos; ir/arba

(ii) ne daugiau negu 5 masės % benzenkarboksirūgšties arba jos druskos arba ne daugiau negu 1 masės % benzenkarboksirūgšties arba jos druskos.

6. Kompozicija pagal 4 arba 5 punktą, kur kompozicija papildomai apima:
(i) mažiausiai 10 ppm sidabro arba mažiausiai 20 ppm sidabro, arba mažiausiai 25 ppm sidabro; ir/arba
(ii) ne daugiau negu 600 ppm sidabro, or ne daugiau negu 100 ppm sidabro, arba ne daugiau negu 65 ppm sidabro.

7. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur 50 mg/ml minėtos kompozicijos vandenyje yra izotoninė su kūno skysčiais.

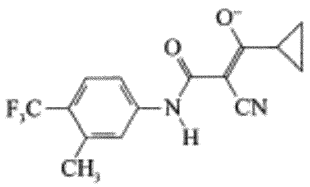
8. Kompozicija pagal 7 punktą, kur izotoninis tirpalas turi osmosinį slėgį intervale nuo apie 280 iki apie 330 mOsm/kg.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, skirta naudoti hiperamonemijos subjekte gydymui arba palengvinimui.

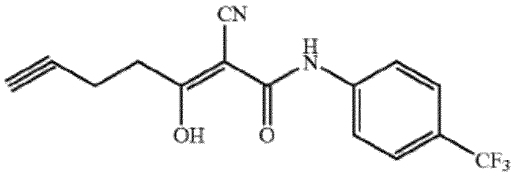
10. Kompozicija pagal 9 punktą, kur subjektas serga hepatitine encefalopatija arba hiperamonemija.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/277*** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(11) **2632451**
(13) T
(96) 11784418.3
(96) 2011-10-28
(97) 2013-09-04
(97) 2017-10-18
(86) PCT/EP2011/005452
(86) 2011-10-28
(87) WO 2012/055567
(87) 2012-05-03
(30) 408195 P, 2010-10-29, US
10014122, 2010-10-29, EP
(72) HASSE, Birgit, DE
KOOPMANS, Guido, NL
(73) Algiax Pharmaceuticals GmbH, 40699 Erkrath, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Malononitrilamidų panaudojimas esant neuropatiniam skausmui
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, skirtas panaudoti neuropatinio skausmo ir (arba) neuropatinio skausmo sindromo gydyme, kur junginys yra malononitrilamidas ir kur junginys turi formulę:



arba



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, solvatai, tautomerai arba stereoizomerai.

2. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur junginio tautomeras yra ketoninės arba enolinės formos, ypač ketoninės formos 2-ciano-3-okso-N-[4-(trifluormetil)fenil]-6-heptinamidas.

3. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 2 punktų, kur junginio stereoizomeras yra R arba S enantiomeras.

4. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur junginys yra panaudotas periferinio ir (arba) daugiausia periferinio neuropatinio skausmo arba centrinio ir (arba) daugiausia centrinio neuropatinio skausmo gydyme.

5. Junginys, skirtas panaudoti pagal 4 punktą, kur vyraujantis periferinis neuropatinis skausmas yra rūšies, kuri parinkta iš šių tipų neuropatinio skausmo ir (arba) turi priežastį, kuri yra parinkta iš šių priežasčių grupės:
- sisteminių ligų, pvz. diabetinės neuropatijos;
- vaistų sukeltų pažeidimų, pvz. neuropatijos dėl chemoterapijos;
- trauminio sindromo ir susilaikymo sindromo;
- nervų šaknelių ir nugaros nervinio mazgo pažeidimų;
- neuropatijų po ŽIV infekcijos;
- neuralgijos po herpeso infekcijos;
- nervinės šaknelės atitrūkimo;
- kaukolės nervų pažeidimų;
- kaukolės neuralgijos, pvz. trigeminalinės neuralgijos;
- neuropatinio vėžio skausmo;
- fantominio skausmo;
- periferinių nervų, neuroplekso ir nervų šaknelių suspaudimo;
- paraneuroplastinės periferinės neuropatijos ir ganglionopatijos;
- vėžio gydymo komplikacijų, pvz. chemoterapijos, spindulinės terapijos ir chirurginių intervencijų;
- kompleksinio regioninio skausmo sindromo;
- I tipo pažeidimų (anksčiau žinomų kaip simpatinės refleksinės distrofijos);
- II tipo pažeidimų (atitinka maždaug kauzalgijai); arba

kur vyraujantis centrinis neuropatinis skausmas yra tos rūšies, kuri turi priežastį, kuri yra parinkta iš šių priežasčių grupės:
- smegenų pažeidimų, kurie daugiausia yra talaminiai;
- infarkto, pvz. smegenų gumburo infarkto arba smegenų kamieno infarkto;
- smegenų navikų arba abscesų, suspaudžiančių smegenų gumburą arba smegenų kamieną;
- dauginės sklerozės;
- galvos skausmo sindromo, kurį sukelia centrinio skausmo mechanizmai, tokie kaip migrena ar migrenos skausmas;
- smegenų operacijų, pvz. talamotomijos, motorinių sutrikimų atvejais;
- nugaros smegenų pažeidimų;
- nugaros smegenų traumų;
- nugaros smegenų operacijų, pvz. anterolateralinės chordotomijos;
- išeminių pažeidimų;
- priekinės stuburo arterijos sindromo;
- Walenbergo sindromo; ir
- siringomielijos.

6. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur neuropatinio skausmo sindromas yra poherpinė neuralgija (sukelta *Herpes Zoster*), šaknelių atitrūkimo, skausmingos trauminės mononeuropatijos, skausmingos polineuropatijos (ypač dėl diabeto), centrinio skausmo sindromų (galimai sukeltų bet kokio pažeidimo bet kokiame nervų sistemos lygmenyje), pochirurginio skausmo sindromų (pvz. pomastektomijos sindromo, poterakotomijos sindromo, fantominio skausmo), kompleksinio regioninio skausmo sindromo (refleksinės simpatinės distrofijos ir kauzalgijos) ir (arba) migrenos arba migreninio skausmo.

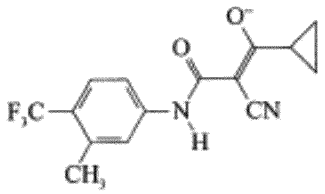
7. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur neuropatinis skausmas yra centrinio skausmo sindromas, sukeltas nugaros smegenų sužalojimo arba nugaros smegenų sumušimo.

8. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur neuropatinis skausmas yra lėtinis neuropatinis skausmas.

9. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur minėtas junginys yra įvedamas dienos doze tarp 1 mg -10 g/kūno, geriau 5 mg – 5 g/kūno ir dar geriau 10 mg – 2 g/kūno pradedant po nervų sistemos pažeidimo.

10. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti neuropatinio skausmo ir (arba) neuropatinio skausmo sindromo gydyme, apimanti junginį, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1 - 3 punktų, laisvos formos arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos kartu su farmaciniu požiūriu priimtinais skiedikliais arba nešikliais ir kur neuropatinis skausmas yra neuropatinis skausmas ir (arba) neuropatinio skausmo sindromas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 4 - 8 punktų.

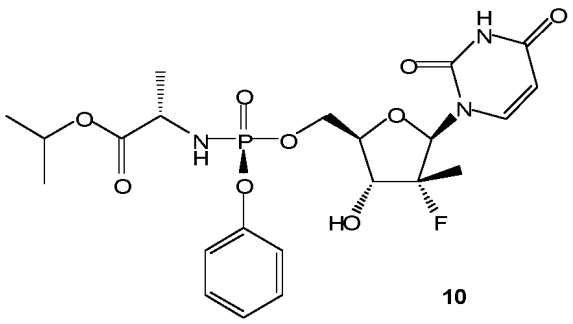
11. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 10 punktą, kur junginys turi formulę



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, solvatai, tautomerai arba stereoizomerai.

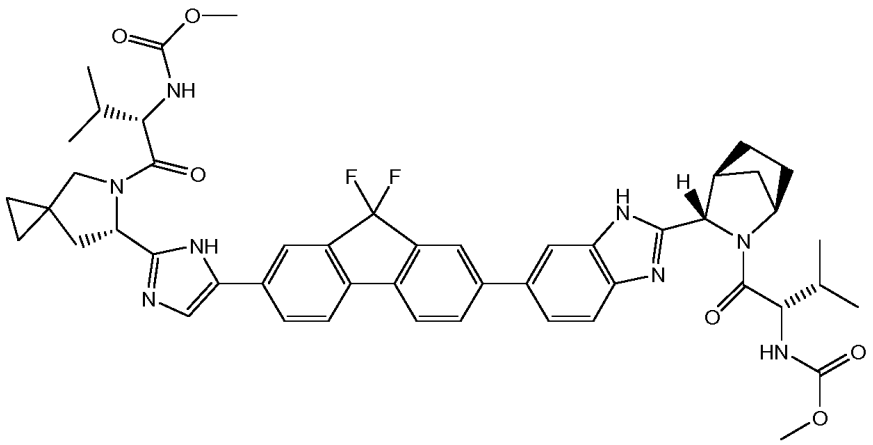
---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/381*** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(11) **2709613**
(13) T
(96) 12768967.7
(96) 2012-09-14
(97) 2014-03-26
(97) 2017-11-29
(86) PCT/US2012/055621
(86) 2012-09-14
(87) WO 2013/040492
(87) 2013-03-21
(30) 201161535885 P, 2011-09-16, US
201161561753 P, 2011-11-18, US
(72) RAY, Adrian S., US
WATKINS, William J., US
LINK, John O., US
OLDACH, David W., US
DELANEY, IV, William E., US
(73) Gilead Pharmasset LLC, Foster City, CA 94404, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Žmogaus hepatito viruso (HCV) gydymo būdai
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, apimanti: 1) junginį 10



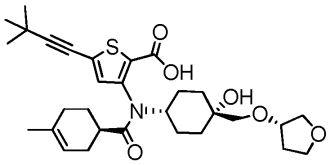
10

arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, ir 2) junginį 6



arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kuri dar apima junginį 5



arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską.

3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kuri dar apima vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų skiediklių arba nešiklių.

4. Kompozicija pagal 3 punktą, kuri yra sukomponuota kaip vienetinė vaisto forma, skirta įvedimui kartą dienoje.

5. Kompozicija pagal 3 arba 4 punktą, kuri yra sukomponuota geriamajam vartojimui, pasirinktinai, kuri yra sukomponuota kaip tabletė.

6. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktą, skirta naudoti medicininėje terapijoje.

7. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktą, skirta naudoti HCV infekcijos profilaktikai arba terapiniam gydymui.

8. Kompozicija, skirta naudoti pagal 7 punktą, kuri nėra skirta įvedimui su interferonu.

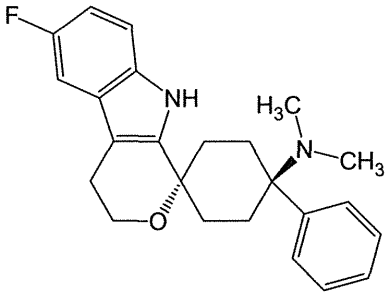
9. Kompozicija, skirta naudoti pagal 7 punktą, kuri yra skirta įvedimui su ribavirinu.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/407*** (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(11) **2849746**
(13) T
(96) 13724168.3
(96) 2013-05-16

(97) 2015-03-25
(97) 2017-11-15
(86) PCT/EP2013/001469
(86) 2013-05-16
(87) WO 2013/170970
(87) 2013-11-21
(30) 12003896, 2012-05-18, EP
(72) FROSCH, Stefanie, DE
LINZ, Klaus, DE
SCHIENE, Klaus, DE
(73) Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Farmacinė kompozicija, apimanti (1r,4r)-6’-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4’,9’-dihidro-3’H-spiro[cikloheksan-1,1’-pirano [3,4,b]indol]-4-aminą ir meloksikamą
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

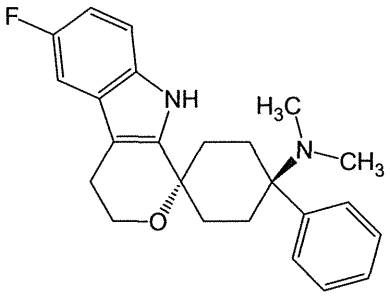
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti:
a) pirmą farmakologiškai veiklų ingredientą, kuris yra pasirinktas iš junginio, atitinkančio cheminę formulę (I)



(I)

ir jo fiziologiniu požiūriu priimtinų druskų, ir
b) antrą farmakologiškai veiklų ingredientą, kuris yra meloksikamas arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur pirmas farmakologiškai veiklus ingredientas yra junginys, atitinkantis cheminę formulę (I)



(I)

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur antras farmakologiškai veiklus ingredientas yra meloksikamas.

4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuri turi pirmą ir antrą farmakologiškai veiklius ingredientus tokiu masių santykiu, kad jie sukeltų sinerginį terapinį poveikį skyrus pacientui.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pirmo farmakologiškai veiklaus ingrediento santykinis masių santykis su antru farmakologiškai veikliu ingredientu yra intervale nuo 1 : 2 iki 1 : 10 000.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta naudoti skausmo profilaktikai arba gydymui.

7. Farmacinė kompozicija pagal 6 punktą, kur skausmas yra:
- periferinis, centrinis arba raumenų-skeleto skausmas; ir (arba)
- ūmus, poūmis arba lėtinis skausmas; ir (arba)
- skausmas nuo vidutinio iki stipraus; ir (arba)
- neuropatinis arba psichogeninis arba nociceptinis arba mišrus skausmas; ir (arba)
- nugaros apačios skausmas, visceralinis skausmas arba galvos skausmas; ir (arba)
- pooperacinis (pochirurginis), vėžio arba uždegiminis skausmas.

8. Farmacinė dozavimo forma, apimanti farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

9. Farmacinė dozavimo forma pagal 8 punktą, kuri turi pirmą farmakologiškai veiksmingą ingredientą doze nuo 10 iki 1 200 µg.

10. Farmacinė dozavimo forma pagal 8 arba 9 punktą, kuri turi antrą farmakologiškai veiksmingą ingredientą doze nuo 2 iki 50 mg.

11. Farmacinė dozavimo forma pagal bet kurį iš 8-10 punktų, kur pirmo farmakologiškai veiksmingo ingrediento dozė yra intervale nuo 1:20 iki 20:1 kiekio, kuris yra lygiai tiek pat veiksmingas kaip antro farmakologiškai veiksmingo ingrediento dozė.

12. Farmacinė dozavimo forma pagal bet kurį iš 8-11 punktų, kuri yra skirta peroraliniam, intraveniniam, intraperitoniniam, transderminiam, intratekaliniam, į raumenį, intranazaliniam, transmukoziniam, poodiniam arba rektaliniam skyrimui.

13. Rinkinys, apimantis pirmą farmacinę dozavimo formą, apimančią pirmą farmakologiškai veiksmingą ingredientą pagal 1 arba 2 punktą, ir antrą farmacinę dozavimo formą, apimančią antrą farmakologiškai veiksmingą ingredientą pagal 1 arba 3 punktą.

14. Rinkinys pagal 13 punktą, kur pirma ir antra farmacinės dozavimo formos yra pritaikytos skyrimui vienu metu arba paeiliui arba tokiu pačiu arba skirtingu skyrimo būdu.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/445*** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
(11) **2419104**
(13) T
(96) 10713790.3
(96) 2010-04-12
(97) 2012-02-22
(97) 2017-11-08
(86) PCT/US2010/030760
(86) 2010-04-12
(87) WO 2010/120695
(87) 2010-10-21
(30) 168741 P, 2009-04-13, US
292559 P, 2010-01-06, US

(72) BEATTIE, David, US
SHEN, Fei, US
SMITH, Jacqueline, A., M., US
MCKINNELL, Robert, Murray, US
CHANG, Ray, US

(73) Theravance Biopharma R&D IP, LLC, South San Francisco, CA 94080, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

(54) 5-HT4 receptoriaus agonistų ir acetilcholinesterazės inhibitorių deriniai, skirti pažinimo sutrikimų gydymui
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. 1-Izopropil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroksi-3-(metansulfonil-metil-amino)propil]-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il}amidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti derinyje su acetilcholinesterazės inhibitoriumi Alzheimerio ligos arba pažinimo sutrikimo gydymui.

2. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur minėtame gydyme minėtas junginys ir minėtas acetilcholinesterazės inhibitorius kiekvienas yra tokios dozės, kuri yra mažiau efektyvi Alzheimerio ligos arba pažinimo sutrikimo gydyme, kai jie įvedami pavieniui.

3. Junginys, skirtas naudoti pagal 1arba 2 punktą, kur acetilcholinesterazės inhibitorius yra donepezilo hidrochloridas.

4. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, skirtas naudoti derinyje su acetilcholinesterazės inhibitoriumi atminties pagerinimui pacientams, patiriantiems atminties trūkumą.

5. Junginys, skirtas naudoti pagal 4 punktą, kur minėtame gydyme minėtas junginys ir minėtas acetilcholinesterazės inhibitorius kiekvienas yra tokios dozės, kuri yra mažiau efektyvi atminties pagerinimui, kai jie įvedami pavieniui.

6. 1-Izopropil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroksi-3-(metansulfonil-metil-amino)propil]-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il}amidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti acetilcholinesterazės inhibitoriaus efektyvumo pagerinimui Alzheimerio ligos arba pažinimo sutrikimo gydyme.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti acetilcholinesterazės inhibitorių, 1-izopropil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroksi-3-(metansulfonil-metil-amino)propil]-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il}amidą arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, kur acetilcholinesterazės inhibitorius yra donepezilo hidrochloridas.

9. 1-Izopropil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroksi-3-(metansulfonilmetil-amino)propil]-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il}amido arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos panaudojimas gamyboje medikamento, skirto paciento Alzheimerio ligos arba pažinimo sutrikimo gydymui, kai minėtas gydymas apima minėto junginio įvedimą derinyje su acetilcholinesterazės inhibitoriumi.

10. Panaudojimas pagal 9 punktą, kur minėtas medikamentas vartojamas esant minėto junginio ir minėto acetilcholinesterazės inhibitoriaus dozei, kuri yra mažiau efektyvi Alzheimerio ligos arba pažinimo sutrikimo gydyme, kai jie įvedami pavieniui.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/496*** (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61K 38/11 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) **3079688**
(13) T
(96) 14812465.4
(96) 2014-12-12
(97) 2016-10-19
(97) 2017-11-22
(86) PCT/EP2014/077635
(86) 2014-12-12
(87) WO 2015/086836
(87) 2015-06-18
(30) 13306726, 2013-12-13, EP
(72) AUCLAIR, Agnes, FR
MOSER, Paul, FR
SOKOLOFF, Pierre, FR
(73) Pierre Fabre Médicament, 92100 Boulogne-Billancourt, FR
(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT
(54) Chromono darinys, kaip dopamino D3 receptoriaus antagonistas, skirtas panaudoti autizmo spektro sutrikimo gydymui
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 0.
(57) 1. N-(3-{4-[4-(8-okso-8H-[1,3]dioksolo[4,5-g]chromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metansulfonamidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas panaudoti kaip vaistas, gydant socialinio bendravimo stoką, susijusią su autizmo spektro sutrikimu.

2. N-(3-{4-[4-(8-okso-8H-[1,3]dioksolo[4,5-g]chromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metansulfonamidas, skirtas panaudoti pagal apibrėžties 1 punktą, kur farmaciniu požiūriu priimtina druska yra hidrochloridas.

3. Farmacinė kompozicija, apimanti N-(3-{4-[4-(8-okso-8H-[1,3]dioksolo[4,5-g]chromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metansulfonamidą arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą, skirta naudoti gydant socialinio bendravimo stoką, susijusią su autizmo spektro sutrikimu.

4. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal apibrėžties 3 punktą, sujungta su junginiu, parinktu iš grupės, susidedančios iš memantino, amantadino, baklofeno, R-baklofeno, fenobamo, akamprosato, bumetanido, karpipramino, oksitocino, vazopresino ir jų mišinių.

---

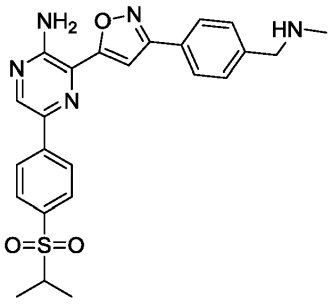
(51) Int.Cl. ***A61K 31/4965*** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2833973**
(13) T
(96) 13728551.6
(96) 2013-04-05
(97) 2015-02-11
(97) 2017-09-13
(86) PCT/US2013/035466
(86) 2013-04-05
(87) WO 2013/152298
(87) 2013-10-10
(30) 201261620717 P, 2012-04-05, US
(72) POLLARD, John, Robert, GB
REAPER, Philip, Michael, GB
ASMAL, Mohammed, US
(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA 02210, US

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

(54) Junginiai, tinkami naudoti kaip ATR kinazės inhibitoriai, ir jų kombinuotas gydymas

Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, pavaizduotas šia struktūrine formule:



VE-822

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska;

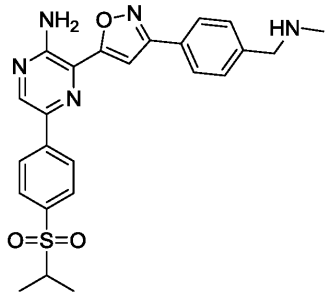
derinyje su papildomu terapiniu agentu, kur minėtas papildomas terapinis agentas slopina bazių ekscizinės reparacijos baltymą; ir kur bazių ekscizinės reparacijos baltymas yra PARP1 arba PARP2;

skirtas panaudoti:

a) ląstelės žūties paciento vėžio ląstelėje skatinimui; arba

b) ląstelių jautrinimui DNR pažeidžiantiems agentams paciente.

2. Junginys, pavaizduotas šia struktūrine formule:



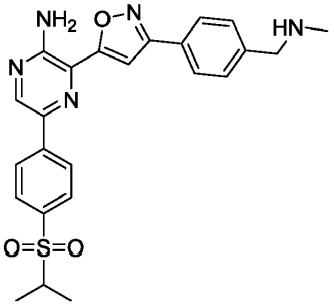
VE-822

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska;

derinyje su papildomu terapiniu agentu, kur minėtas papildomas terapinis agentas slopina bazių ekscizinės reparacijos baltymą; ir kur bazių ekscizinės reparacijos baltymas yra PARP1 arba PARP2;

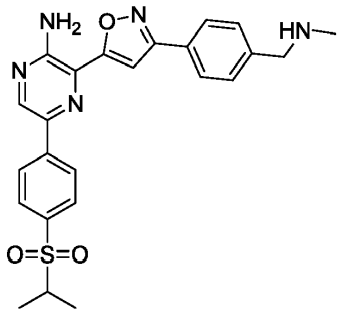
skirtas panaudoti paciento vėžio gydymui.

3. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur junginys yra:



VE-822.

4. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur junginys yra:



VE-822.

farmaciniu požiūriu priimtina druska.

5. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur:

a) minėta ląstelė yra vėžio ląstelė, turinti defektą ATM signalinėje kaskadoje, arba minėta vėžio ląstelė, arba vėžys turi defektą ATM signalinėje kaskadoje; pavyzdžiui, kur minėtas defektas yra vieno arba daugiau iš šių: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AKS, MCF1/BRIT1, CTIP ir SMC1 pakitusi ekspresija arba aktyvumas; arba

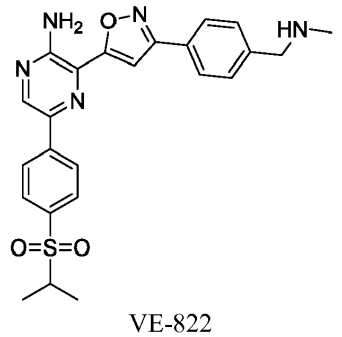
b) kur minėta ląstelė yra vėžio ląstelė, ekspresuojanti DNR pažeidžiantį onkogeną, arba minėta vėžio ląstelė, arba vėžys ekspresuoja DNR pažeidžiantį onkogeną; pavyzdžiui,

kur minėta vėžio ląstelė, vėžys arba ląstelė turi vieno arba daugiau iš šių: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Mic, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, E ciklino, A ciklino ir Rb pakitusią ekspresiją arba aktyvumą.

6. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur minėtas vėžys, vėžio ląstelė arba ląstelė turi defektą bazių ekscizinės reparacijos baltyme; ir pasirinktinai kur bazių ekscizinės reparacijos baltymas yra PARP1 arba PARP2.

7. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, kur minėtas papildomas terapinis agentas yra olaparibas (taip pat žinomas kaip AZD2281 arba KU-0059436), iniparibas (taip pat žinomas kaip BSI-201 arba SAR240550), veliparibas (taip pat žinomas kaip ABT-888), rukaparibas (taip pat žinomas kaip PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 arba AZD2461.

8. Junginys, pavaizduotas šia struktūrine formule:



VE-822

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska;

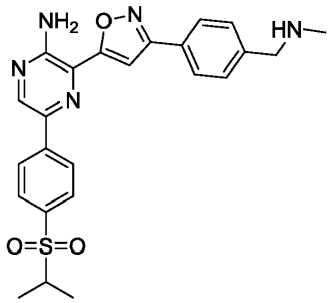
derinyje su papildomu terapiniu agentu, kur minėtas papildomas terapinis agentas slopina bazių ekscizinės reparacijos baltymą; ir kur bazių ekscizinės reparacijos baltymas yra PARP1 arba PARP2;

skirtas panaudoti:

a) kaip radiosensibilizatorius arba chemosensibilizatorius paciente; arba

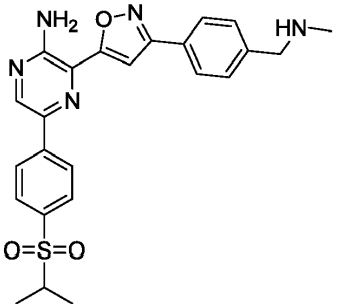
b) paciento, turinčio vėžį su DNR pažeidimo atsako (DDR) defektu, gydymui; pavyzdžiui, kur minėtas defektas ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AKS, MCF1/BRIT1, CTIP arba SMC1 mutacija arba praradimas.

9. Junginys, skirtas panaudoti pagal 8 punktą, kur junginys yra:



VE-822.

10. Junginys, skirtas panaudoti pagal 8 punktą, kur junginys yra:



VE-822.

farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 8 - 10 punktų, kur minėtas vėžys, vėžio ląstelė arba ląstelė turi defektą bazių ekscizinės reparacijos baltyme; pasirinktinai kur bazių ekscizinės reparacijos baltymas yra PARP1 arba PARP2.

12. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 8 - 11 punktų, kur minėtas papildomas terapinis agentas yra olaparibas (taip pat žinomas kaip AZD2281 arba KU-0059436), iniparibas (taip pat žinomas kaip BSI-201 arba SAR240550), veliparibas (taip pat žinomas kaip ABT-888), rukaparibas (taip pat žinomas kaip PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 arba AZD2461.

13. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė, parinkta iš grupės, susidedančios iš oralinio vėžio ląstelės, širdies vėžio ląstelės, plaučių vėžio ląstelės, virškinamojo trakto vėžio ląstelės, urogenitalinio trakto vėžio ląstelės, kepenų vėžio ląstelės, kaulų vėžio ląstelės, nervų sistemos vėžio ląstelės, ginekologinio vėžio ląstelės, odos vėžio ląstelės, skydliaukės vėžio ląstelės ir antinksčių liaukos vėžio ląstelės; pavyzdžiui,

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš oralinio vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: žandinės ertmės vėžio, lūpų vėžio, liežuvio vėžio, burnos vėžio ir ryklės vėžio;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš širdies vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: sarkomų (angiosarkomų, fibrosarkomų, rabdomiosarkomų, liposarkomų), miksomų, rabdomiomų, fibromų, lipomų ir teratomų;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš plaučių vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: bronchinių karcinomų (žvyninės ląstelės, epiderminės karcinomos, nediferencijuotų smulkiųjų ląstelių karcinomos, nediferencijuotų didžiųjų ląstelių karcinomos, adenokarcinomos), alveolių (bronchiolių) karcinomos, bronchų adenomos, sarkomos, limfomos, chondromatinės hamartomos ir mezoteliomos;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš virškinamojo trakto vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: ezofaginio vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, gerklų, adenokarcinomos, lejomiosarkomos, limfomos), skrandžio vėžio (karcinomos, limfomos, lejomiosarkomos), kasos vėžio (latakų adenokarcinomos, insulinomos, glukagonomos, gastrinomos, karcinoidinių navikų, vipomos), plonųjų žarnų arba plonojo žarnyno vėžio (adenokarcinomos, limfomos, karcinoidinių navikų, Karposi sarkomos, lejomiomos, hemangiomos, lipomos, neurofibromos, fibromos), storosios žarnos arba storojo žarnyno vėžio (adenokarcinomos, vamzdinės adenomos, žarnų gaurelių adenomos, hamartomos,

lejomiomos), gaubtinės žarnos vėžio, gaubtinės žarnos-tiesiosios žarnos vėžio, kolorektalinio vėžio ir tiesiosios žarnos vėžio;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš urogenitalinio trakto vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: inkstų vėžio (adenokarcinomos, Wilm naviko (nefroblastomos), limfomos), pūslės vėžio, šlaplės vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, pereinamųjų ląstelių karcinomos, adenokarcinomos), prostatos vėžio (adenokarcinomos, sarkomos) ir sėklidžių vėžio (seminomos, teratomos, embrioninės karcinomos, teratokarcinomos, choriokarcinomos, sarkomos, intersticinių ląstelių karcinomos, fibromos, fibroadenomos, adenomatoidinių navikų, lipomos);

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš kepenų vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: hepatomos (hepatoceliulinės karcinomos), cholangiokarcinomos, hepatoblastomos, angiosarkomos, hepatoceliulinės adenomos, hemangiomos ir tulžies pūslės latakų vėžio;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš kaulų vėžio parinkto iš grupės, susidedančios iš: osteogeninės sarkomos (osteosarkomos), fibrosarkomos, piktybinės pluoštinės histiocitomos, chondrosarkomos, Ewingo sarkomos, piktybinės limfomos (retikulinių ląstelių sarkomos), išsėtinės mielomos, piktybinės gigantinių ląstelių naviko chordomos, osteochronfromos (osteokartilaginės eksostozės), gerybinės chondromos, chondroblastomos, chondromiksofibromos, osteoidinės osteomos ir gigantinių ląstelių navikų;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš nervų sistemos vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: kaukolės vėžio (osteomos, hemangiomos, granulomos, ksantomos, Pageto ligos (*osteitis deformans*)), smegenų dangalų vėžio (meningiomos, meningiosarkomos, gliomatozės), smegenų vėžio (astrocitomos, meduloblastomos, gliomos, ependimomos, germinomos (pinasalomos), multiforminės glioblastomos, oligodendrogliomos, švanomos, retinoblastomos, įgimtų navikų), nugaros smegenų vėžio, neurofibromos, meningiomos, gliomos ir sarkomos;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš ginekologinio vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: gimdos vėžio (endometrinės karcinomos), gimdos kaklelio vėžio (gimdos kaklelio karcinomos, priešnavikinės gimdos kaklelio displazijos), kiaušidžių vėžio (kiaušidžių karcinomos (serzinės cistadenokarcinomos, mucininės cistadenokarcinomos, neklasifikuotos karcinomos), kiaušidžių grūdėtųjų ir apvalkalų ląstelių navikų, Sertoli-Leidig ląstelių navikų, disgerminomos, piktybinės teratomos), vulvos vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, intraepitelinės karcinomos, adenokarcinomos, fibrosarkomos, melanomos), makšties vėžio (šviesiųjų ląstelių karcinomos, žvyninių ląstelių karcinomos, kekinės sarkomos (embrioninės rabdomiosarkomos), kiaušintakių vėžio (karcinomos) ir krūties vėžio;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš odos vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: piktybinės melanomos, bazalinių ląstelių karcinomos, žvyninių ląstelių karcinomos, Karposi sarkomos, keratoakantomos, apgamų displazijos, lipomos, angiomos ir dermatofibromos;

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš skydliaukės vėžio, parinkto iš grupės, susidedančios iš: skydliaukės mazgų karcinomos, skydliaukės folikulinių ląstelių karcinomos; skydliaukės meduliarinės karcinomos, 2A tipo išsėtinės endokrininės neoplazijos, 2B tipo išsėtinės endokrininės neoplazijos, skydliaukės šeiminio meduliarinio vėžio, feochromocitomos ir paragangliomos; ir

kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš antinksčių liaukų vėžio ir kur pasirinktinai minėtas antinksčių liaukų vėžys yra neuroblastoma; pavyzdžiui, kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš plaučių vėžio arba kasos vėžio; kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš plaučių vėžio, galvos ir kaklo vėžio, kasos vėžio, virškinamojo trakto vėžio arba smegenų vėžio; arba kur minėta ląstelė arba vėžio ląstelė yra ląstelė iš nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, smulkialąstelinio plaučių vėžio, kasos vėžio, tulžies trakto vėžio, galvos ir kaklo vėžio, pūslės vėžio, kolorektalinio vėžio, glioblastomos, ezofaginio vėžio, krūties vėžio, hepatoceliulinės karcinomos arba kiaušidžių vėžio.

14. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 8 - 12 punktų, kur minėtas vėžys yra solidinis navikas, parinktas iš grupės, susidedančios iš: oralinio vėžio ląstelės, širdies vėžio ląstelės, plaučių vėžio ląstelės, virškinamojo trakto vėžio ląstelės, urogenitalinio trakto vėžio ląstelės, kepenų vėžio ląstelės, kaulų vėžio ląstelės, nervų sistemos vėžio ląstelės, ginekologinio vėžio ląstelės, odos vėžio ląstelės, skydliaukės vėžio ląstelės ir antinksčių liaukos vėžio ląstelės; pavyzdžiui,

kur minėtas vėžys yra oralinis vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: žandinės ertmės vėžio, lūpų vėžio, liežuvio vėžio, burnos vėžio ir ryklės vėžio;

kur minėtas vėžys yra širdies vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: sarkomų (angiosarkomų, fibrosarkomų, rabdomiosarkomų, liposarkomų), miksomų, rabdomiomų, fibromų, lipomų ir teratomų;

kur minėtas vėžys yra plaučių vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: bronchinių karcinomų (žvyninės ląstelės, epiderminės karcinomos, nediferencijuotų smulkiųjų ląstelių karcinomos, nediferencijuotų didžiųjų ląstelių karcinomos, adenokarcinomos), alveolių (bronchiolių) karcinomos, bronchų adenomos, sarkomos, limfomos, chondromatinės hamartomos ir mezoteliomos;

kur minėtas vėžys yra virškinamojo trakto vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: ezofaginio vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, gerklų, adenokarcinomos, lejomiosarkomos, limfomos), skrandžio vėžio (karcinomos, limfomos, lejomiosarkomos), kasos vėžio (latakų adenokarcinomos, insulinomos, glukagonomos, gastrinomos, karcinoidinių navikų, vipomos), plonųjų žarnų arba plonojo žarnyno vėžio (adenokarcinomos, limfomos, karcinoidinių navikų, Karposi sarkomos, lejomiomos, hemangiomos, lipomos, neurofibromos, fibromos), storosios žarnos arba storojo žarnyno vėžio (adenokarcinomos, vamzdinės adenomos, žarnų gaurelių adenomos, hamartomos, lejomiomos), gaubtinės žarnos vėžio, gaubtinės žarnos-tiesiosios žarnos vėžio, kolorektalinio vėžio ir tiesiosios žarnos vėžio;

kur minėtas vėžys yra urogenitalinio trakto vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: inkstų vėžio (adenokarcinomos, Wilm naviko (nefroblastomos), limfomos), pūslės vėžio, šlaplės vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, pereinamųjų ląstelių karcinomos, adenokarcinomos), prostatos vėžio (adenokarcinomos, sarkomos) ir sėklidžių vėžio (seminomos, teratomos, embrioninės karcinomos, teratokarcinomos, choriokarcinomos, sarkomos, intersticinių ląstelių karcinomos, fibromos, fibroadenomos, adenomatoidinių navikų, lipomos);

kur minėtas vėžys yra kepenų vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: hepatomos (hepatoceliulinės karcinomos), cholangiokarcinomos, hepatoblastomos, angiosarkomos, hepatoceliulinės adenomos, hemangiomos ir tulžies pūslės latakų vėžio;

kur minėtas vėžys yra kaulų vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: osteogeninės sarkomos (osteosarkomos), fibrosarkomos, piktybinės pluoštinės histiocitomos, chondrosarkomos, Ewingo sarkomos, piktybinės limfomos (retikulinių ląstelių sarkomos), išsėtinės mielomos, piktybinės gigantinių ląstelių naviko chordomos, osteochronfromos (osteokartilaginės eksostozės), gerybinės chondromos, chondroblastomos, chondromiksofibromos, osteoidinės osteomos ir gigantinių ląstelių navikų;

kur minėtas vėžys yra nervų sistemos vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: kaukolės vėžio (osteomos, hemangiomos, granulomos, ksantomos, Pageto ligos (*osteitis deformans*)), smegenų dangalų vėžio (meningiomos, meningiosarkomos, gliomatozės), smegenų vėžio (astrocitomos, meduloblastomos, gliomos, ependimomos, germinomos (pinasalomos), multiforminės glioblastomos, oligodendrogliomos, švanomos, retinoblastomos, įgimtų navikų), nugaros smegenų vėžio, neurofibromos, meningiomos, gliomos ir sarkomos;

kur minėtas vėžys yra ginekologinis vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: gimdos vėžio (endometrinės karcinomos), gimdos kaklelio vėžio (gimdos kaklelio karcinomos, priešnavikinės gimdos kaklelio displazijos), kiaušidžių vėžio (kiaušidžių karcinomos (serzinės cistadenokarcinomos, mucininės cistadenokarcinomos, neklasifikuotos karcinomos), kiaušidžių grūdėtųjų ir apvalkalų ląstelių navikų, Sertoli-Leidig ląstelių navikų, disgerminomos, piktybinės teratomos), vulvos vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, intraepitelinės karcinomos, adenokarcinomos, fibrosarkomos, melanomos), makšties vėžio (šviesiųjų ląstelių karcinomos, žvyninių ląstelių karcinomos, kekinės sarkomos (embrioninės rabdomiosarkomos), kiaušintakių vėžio (karcinomos) ir krūties vėžio;

kur minėtas vėžys yra odos vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: piktybinės melanomos, bazalinių ląstelių karcinomos, žvyninių ląstelių karcinomos, Karposi sarkomos, keratoakantomos, apgamų displazijos, lipomos, angiomos ir dermatofibromos;

kur minėtas vėžys yra skydliaukės vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: skydliaukės mazgų karcinomos, skydliaukės folikulinių ląstelių karcinomos; skydliaukės meduliarinės karcinomos, 2A tipo išsėtinės endokrininės neoplazijos, 2B tipo išsėtinės endokrininės neoplazijos, skydliaukės šeiminio meduliarinio vėžio, feochromocitomos ir paragangliomos; ir

kur minėtas antinksčių liaukos vėžys yra neuroblastoma;

pavyzdžiui, kur minėtas vėžys yra plaučių arba kasos vėžys; kur minėtas vėžys yra plaučių vėžys, galvos ir kaklo vėžys, kasos vėžys, virškinamojo trakto vėžys arba smegenų vėžys; arba kur minėtas vėžys yra nesmulialąstelinis plaučių vėžys, smulkialąstelinis plaučių vėžys, kasos vėžys, tulžies trakto vėžys, galvos ir kaklo vėžys, pūslės vėžys, kolorektalinis vėžys, glioblastoma, ezofaginis vėžys, krūties vėžys, hepatoceliulinė karcinoma arba kiaušidžių vėžys.

15. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti vėžio gydymui pagal bet kurį iš 2 - 7 punktų, kur minėtas vėžys yra solidinis navikas, parinktas iš grupės, susidedančios iš: oralinio vėžio ląstelės, širdies vėžio ląstelės, plaučių vėžio ląstelės, virškinamojo trakto vėžio ląstelės, urogenitalinio trakto vėžio ląstelės, kepenų vėžio ląstelės, kaulų vėžio ląstelės, nervų sistemos vėžio ląstelės, ginekologinio vėžio ląstelės, odos vėžio ląstelės, skydliaukės vėžio ląstelės ir antinksčių liaukos vėžio ląstelės; pavyzdžiui,

kur minėtas vėžys yra oralinis vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: žandinės ertmės vėžio, lūpų vėžio, liežuvio vėžio, burnos vėžio ir ryklės vėžio;

kur minėtas vėžys yra širdies vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: sarkomų (angiosarkomų, fibrosarkomų, rabdomiosarkomų, liposarkomų), miksomų, rabdomiomų, fibromų, lipomų ir teratomų;

kur minėtas vėžys yra plaučių vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: bronchinių karcinomų (žvyninės ląstelės, epiderminės karcinomos, nediferencijuotų smulkiųjų ląstelių karcinomos, nediferencijuotų didžiųjų ląstelių karcinomos, adenokarcinomos), alveolių (bronchiolių) karcinomos, bronchų adenomos, sarkomos, limfomos, chondromatinės hamartomos ir mezoteliomos;

kur minėtas vėžys yra virškinamojo trakto vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: ezofaginio vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, gerklų, adenokarcinomos, lejomiosarkomos, limfomos), skrandžio vėžio (karcinomos, limfomos, lejomiosarkomos), kasos vėžio (latakų adenokarcinomos, insulinomos, glukagonomos, gastrinomos, karcinoidinių navikų, vipomos), plonųjų žarnų arba plonojo žarnyno vėžio (adenokarcinomos, limfomos, karcinoidinių navikų, Karposi sarkomos, lejomiomos, hemangiomos, lipomos, neurofibromos, fibromos), storosios žarnos arba storojo žarnyno vėžio (adenokarcinomos, vamzdinės adenomos, žarnų gaurelių adenomos, hamartomos, lejomiomos), gaubtinės žarnos vėžio, gaubtinės žarnos-tiesiosios žarnos vėžio, kolorektalinio vėžio ir tiesiosios žarnos vėžio;

kur minėtas vėžys ura urogenitalinio trakto vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: inkstų vėžio (adenokarcinomos, Wilm naviko (nefroblastomos), limfomos), pūslės vėžio, šlaplės vėžio (žvyninių ląstelių

karcinomos, pereinamųjų ląstelių karcinomos, adenokarcinomos), prostatos vėžio (adenokarcinomos, sarkomos) ir sėklidžių vėžio (seminomos, teratomos, embrioninės karcinomos, teratokarcinomos, choriokarcinomos, sarkomos, intersticinių ląstelių karcinomos, fibromos, fibroadenomos, adenomatoidinių navikų, lipomos);

kur minėtas vėžys yra kepenų vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: hepatomos (hepatoceliulinės karcinomos), cholangiokarcinomos, hepatoblastomos, angiosarkomos, hepatoceliulinės adenomos, hemangiomos ir tulžies pūslės latakų vėžio;

kur minėtas vėžys yra kaulų vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: osteogeninės sarkomos (osteosarkomos), fibrosarkomos, piktybinės pluoštinės histiocitomos, chondrosarkomos, Ewingo sarkomos, piktybinės limfomos (retikulinių ląstelių sarkomos), išsėtinės mielomos, piktybinės gigantinių ląstelių naviko chordomos, osteochronfromos (osteokartilaginės eksostozės), gerybinės chondromos, chondroblastomos, chondromiksofibromos, osteoidinės osteomos ir gigantinių ląstelių navikų;

kur minėtas vėžys yra nervų sistemos vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: kaukolės vėžio (osteomos, hemangiomos, granulomos, ksantomos, Pageto ligos (*osteitis deformans*)), smegenų dangalų vėžio (meningiomos, meningiosarkomos, gliomatozės), smegenų vėžio (astrocitomos, meduloblastomos, gliomos, ependimomos, germinomos (pinasalomos), multiforminės glioblastomos, oligodendrogliomos, švanomos, retinoblastomos, įgimtų navikų), nugaros smegenų vėžio, neurofibromos, meningiomos, gliomos ir sarkomos;

kur minėtas vėžys yra ginekologinis vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: gimdos vėžio (endometrnės karcinomos), gimdos kaklelio vėžio (gimdos kaklelio karcinomos, priešnavikinės gimdos kaklelio displazijos), kiaušidžių vėžio (kiaušidžių karcinomos (serzinės cistadenokarcinomos, mucininės cistadenokarcinomos, neklasifikuotos karcinomos), kiaušidžių grūdėtųjų ir apvalkalų ląstelių navikų, Sertoli-Leidig ląstelių navikų, disgerminomos, piktybinės teratomos), vulvos vėžio (žvyninių ląstelių karcinomos, intraepitelinės karcinomos, adenokarcinomos, fibrosarkomos, melanomos), makšties vėžio (šviesiųjų ląstelių karcinomos, žvyninių ląstelių karcinomos, kekinės sarkomos (embrioninės rabdomiosarkomos), kiaušintakių vėžio (karcinomos) ir krūties vėžio;

kur minėtas vėžys yra odos vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: piktybinės melanomos, bazalinių ląstelių karcinomos, žvyninių ląstelių karcinomos, Karposi sarkomos, keratoakantomos, apgamų displazijos, lipomos, angiomos ir dermatofibromos;

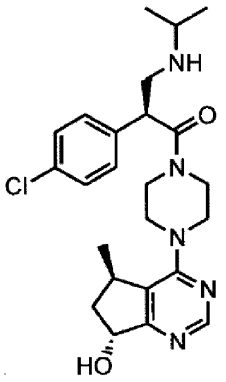
kur minėtas vėžys yra skydliaukės vėžys, parinktas iš grupės, susidedančios iš: skydliaukės mazgų karcinomos, skydliaukės folikulinių ląstelių karcinomos; skydliaukės meduliarinės karcinomos, 2A tipo išsėtinės endokrininės neoplazijos, 2B tipo išsėtinės endokrininės neoplazijos, skydliaukės šeiminio meduliarinio vėžio, feochromocitomos ir paragangliomos; ir

kur minėtas antinksčių liaukos vėžys yra neuroblastoma;

pavyzdžiui, kur minėtas vėžys yra plaučių arba kasos vėžys; kur minėtas vėžys yra plaučių vėžys, galvos ir kaklo vėžys, kasos vėžys, virškinamojo trakto vėžys arba smegenų vėžys; arba kur minėtas vėžys yra nesmulialąstelinis plaučių vėžys, smulkialąstelinis plaučių vėžys, kasos vėžys, tulžies trakto vėžys, galvos ir kaklo vėžys, pūslės vėžys, kolorektalinis vėžys, glioblastoma, ezofaginis vėžys, krūties vėžys, hepatoceliulinė karcinoma arba kiaušidžių vėžys.

16. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 - 15 punktų, derinyje su DNR pažeidžiančiu agentu; kur minėtas DNR pažeidžiantis agentas yra tinkamas ligai gydyti; ir minėtas DNR pažeidžiantis agentas yra kartu su minėtu junginiu, kaip viena vaisto forma, arba atskirai nuo minėto junginio, kaip dalis sudėtinės vaisto formos; pavyzdžiui, kur minėtas DNR pažeidžiantis agentas yra chemoterapiniam arba švitinimo gydymui; pasirinktinai kur minėtas DNR pažeidžiantis agentas yra jonizuojančiam švitinimui, radiomimetinis neokarzinostatinas, platinos agentas, Topo I inhibitorius, Topo II inhibitorius, antimetabolitas, alkilinimo agentas, alkilo sulfonatai arba antibiotikas; pavyzdžiui, kur minėtas platinos agentas yra cisplatina, oksaliplatina, karboplatina, nedaplatina, lobaplatina, triplatinos tetranitratas, pikoplatina, satraplatina, proLindakas arba aroplatina; minėtas Topo I inhibitorius yra kamptotecinas, topotekanas, irinotekanas/SN38, rubitekanas arba belotekanas; minėtas Topo II inhibitorius yra etopozidas, daunorubicinas, doksorubicinas, aklarubicinas, epirubicinas, idarubicinas, amrubicinas, pirarubicinas, valrubicinas, zorubicinas arba teniposidas; minėtas antimetabolitas yra aminopterinas, metotreksatas, pemetreksedas, raltitreksedas, pentostatinas, kladribinas, klofarabinas, fludarabinas, tioguaninas, merkaptopurinas, 6-merkaptopurinas, fluoruracilas, 5-fluoruracilas, kapecitabinas, tegafuras, karmofuras, floksuridinas, citarabinas, gemcitabinas, azacitidinas arba hidroksikarbamidas; minėtas alkilinimo agentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš azoto ipritų, nitrozokarbamidų, triazenų, alkilo sulfonatų, prokarbazino, aziridinų; mechloretamino, ciklofosfamido, ifosfamido, trofosfamido, chlorambucilo, melfalano, prednimustino, bendamustino, uramustino, estramustino, karmustino, lomustino, semustino, fotemustino, nimustino, ranimustino, streptozocin, busulfano, manosulfano, treosulfano, karbokvono, tioTEPA, triazikvono, trietilenmelamino, prokarbazino, dakarbazino, temozolomido, altretamino ir mitobronitolo; ir minėtas antibiotikas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksikarbamido, antraciklinų, antracendionų, antibiotikų iš *Streptomyces* šeimos, aktinomicino, bleomicino, mitomicino ir plikamicino; pavyzdžiui, kur DNR pažeidžiantis agentas yra vienas arba daugiau iš šių: cisplatinos, karboplatinos, gemcitabino, etoposido, temozolomido ir jonizuojančio švitinimo.

(51) Int.Cl. ***A61K 31/517*** (2006.01)
C07D 239/70 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2694072**
(13) T
(96) 12764765.9
(96) 2012-03-30
(97) 2014-02-12
(97) 2017-11-29
(86) PCT/US2012/031679
(86) 2012-03-30
(87) WO 2012/135759
(87) 2012-10-04
(30) 201161470803 P, 2011-04-01, US
201161470624 P, 2011-04-01, US
(72) NANNINI, Michelle, US
SAMPATH, Deepak, US
(73) Genentech, Inc., South San Francisco, CA 94080-4990, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) AKT slopinančio junginio ir abiraterono derinys, skirtas naudoti terapiniam gydymui
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė Ia:



Ia,

derinyje su abirateronu, skirtas terapiniam hiperproliferacinio sutrikimo gydymui, kur hiperproliferacinis sutrikimas yra prostatos vėžys.

2. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur formulės Ia junginys yra skiriamas kartu su abirateronu.

3. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur formulės Ia junginys yra skiriamas paeiliui su abirateronu.

4. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur formulės Ia junginys ir abirateronas yra skiriami atskirai.

5. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur vėžys yra susijęs su PTEN mutacija.

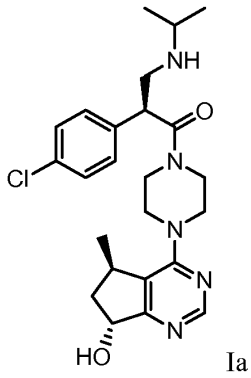
6. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur vėžys yra susijęs su AKT mutacija, per didele raiška ar amplifikacija.

7. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur vėžys yra susijęs su PI3K mutacija.

8. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur vėžys yra susijęs su Her2/ErbB2 mutacija.

9. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur derinys suteikia sinergetinį poveikį gydant hiperproliferacinį sutrikimą, pasirinktinai, kur sinergetinio poveikio kombinuotojo indekso reikšmė yra mažesnė nei maždaug 0,8.

10. Junginys, kurio formulė Ia



Ia

skirtas terapiniam naudojimui, gerinant paciento, gydomo abirateronu nuo prostatos vėžio, gyvenimo kokybę.

11. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur minėtas prostatos vėžys yra prostatos vėžys atsparus kastracijai.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/7076*** (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **3099307**
(13) T
(96) 15702549.5
(96) 2015-01-27
(97) 2016-12-07
(97) 2017-10-18
(86) PCT/GB2015/050177
(86) 2015-01-27
(87) WO 2015/114315
(87) 2015-08-06
(30) 201401465, 2014-01-29, GB
(72) ROACH, Arthur Henry, CH
REJDAK, Konrad, PL
(73) Chord Therapeutics S.a.r.l., 1228 Plan-les-Ouates, CH
(74) Tatjana STERLINA, 37, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT
(54) Kladribino naudojimas optinio neuromielito gydymui
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. 2-Chlor-2’-deoksiadenozinas, toliau vadinamas kladribinu, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti optinio neuromielito, toliau vadinamo NMO, gydymui arba palengvinimui.

2. Kladribinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, NMO gydymui arba palengvinimui paciento, kurio, kaip žinoma, NMO-IgG yra seropozityvus.

3. Kladribinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą NMO gydymui arba palengvinimui paciento, kuriam, kaip žinoma, yra būdingas optinis neuritas, mielitas ir mažiausiai du MRT tyrimai parodė 3 ar daugiau gretimų nugaros smegenų segmentų pažeidimą, smegenų nediagnostinis MRT dėl išsėtinės sklerozės arba kurio NMO-IgG yra seropozityvus.

4. Kladribinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą veiksmingu kiekiu, nustatytu empiriškai, kai bendras kladribino kiekis, skiriamas nuo 5 iki 20 dienų dozavimo intervalu, paskirstytu per 1 - 16 savaičių, dėl ko CD3+ T ląstelių sumažėja nuo 30 iki 80 %, lyginant su pirminiu gydymo lygiu.

5. Kladribinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 1, 2 arba 3 punktą per vienerius ar dvejus metus efektyviu kiekiu a) nuo 1 mg/kg iki 6 mg/kg arba b) nuo 1,5 mg/kg iki 3,5 mg/kg.

6. Kladribinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirti peroraliniam vartojimui.

7. Kladribinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirti kasdieniniam vartojimui kaip vienkartinė dozė.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti 2-chlor-2'-deoksiadenoziną (kladribiną) arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, skirta optinio neuromielito (NMO) gydymui arba palengvinimui.

9. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 8 punktą optinio NMO gydymui arba palengvinimui paciento, kurio, kaip žinoma, NMO-IgG yra seropozityvus.

10. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 8 punktą NMO gydymui arba pagerinimui paciento, kuriam būdingas optinis neuritas, mielitas ir mažiausiai du MRT tyrimai parodė 3 ar daugiau gretimų nugaros smegenų segmentų pažeidimą, smegenų nediagnostinis MRT dėl išsėtinės sklerozės arba kurio NMO-IgG yra seropozityvus.

11. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 8 - 10 punktų, kuri taip pat apima vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų.

12. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 8 - 11 punktų, pateikta vienetinės dozės formoje, apimanti:
a) nuo 1 mg iki 20 mg kladribino arba jo druskos vienetinę dozę arba
b) geriau nuo 2,5 mg iki 15 mg vienetinę dozę, arba
c) nuo 2,5 mg iki 15 mg vienetinę dozę.

13. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 12 punktą, apimanti (a) nuo 8 mg iki 12 mg vienetinės dozės arba (b) 10 mg vienetinės dozės.

14. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 8 - 13 punktų, kuri yra tabletės arba kapsulės formos.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/7076*** (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **2805723**
(13) T
(96) 14001970.4
(96) 2005-12-20
(97) 2014-11-26
(97) 2018-01-17
(30) 638669 P, 2004-12-22, US
04106909, 2004-12-22, EP
(72) De Luca, Giampiero, CH
Ythier, Arnaud, CH
Munafo, Alain, CH
Lopez-Bresnahan, Maria, US
(73) Merck Serono SA, 1267 Coinsins, Vaud, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Kladribino režimas, skirtas išsėtinei sklerozei gydyti

Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kladribino tabletės, skirtos naudoti išsėtinės sklerozės gydymui, kur minėtos tabletės yra skiriamos peroraliai pagal šias iš eilės einančias pakopas žemiau:

(i) indukcinis periodas trunka nuo 2 mėnesių iki 4 mėnesių, kur minėtos kladribino tabletės yra skiriamos nuo 1 iki 7 dienų kiekvieną mėnesį nuo 5 iki 20 mg kladribino dienos dozės, ir kur bendra kladribino dozė, pasiekta indukcinio periodo gale, yra nuo apie 1,7 mg/kg iki apie 3,5 mg/kg;

(ii) periodas be klabridino trunka mažiausiai 8 mėnesius, kai klabridinas nėra skiriamas;

(iii) palaikymo periodą, trunkantį nuo 2 mėnesių iki 4 mėnesių, kur minėtos kladribino tabletės yra skiriamos 1 - 7 dienas kiekvieną mėnesį nuo 5 iki 20 mg kladribino dienos dozės ir kur bendra kladribino dozė, pasiekta palaikymo periodo gale, yra apie 1,7 mg/kg;

(iv) periodas be klabridino trunka mažiausiai 8 mėnesius, kai klabridinas nėra skiriamas.

2. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal 1 punktą, kur kladribinas yra skiriamas kasdien apie 10 mg kladribino dienos dozės nuo kiekvieno mėnesio indukcinio periodo 1 dienos iki 4 dienos arba iki 5 dienos.

3. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal 1 punktą, kur kladribinas yra skiriamas kasdien apie 10 mg kladribino dienos dozės nuo kiekvieno mėnesio indukcinio periodo 1 dienos iki 5 dienos arba 6 dienos.

4. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal 1, 2 arba 3 punktą, kur indukcinis periodas trunka 4 mėnesius arba iki 3 mėnesių arba iki 2 mėnesių.

5. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal 1, 2 arba 3 punktą, kur indukcinis periodas trunka iki 2 mėnesių.

6. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bendra kladribino dozė pasiekta indukcinio periodo gale, yra apie 1,7 mg/kg.

7. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bendra kladribino dozė, pasiekta indukcinio periodo gale, yra apie 3,5 mg/kg.

8. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur periodas be klabridino trunka iki 10 mėnesių.

9. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur palaikymo periodas tęsiasi iki 4 mėnesių arba iki 3 mėnesių arba iki 2 mėnesių.

10. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bendra kladribino dozė, pasiekta palaikymo periodo gale, yra apie 1,7 mg/kg.

11. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bendra kladribino dozė, pasiekta indukcinio periodo gale, yra apie 3,5 mg/kg ir bendra kladribino dozė, pasiekta palaikymo periodo gale, yra apie 1,7 mg/kg.

12. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bendra kladribino dozė, pasiekta indukcinio periodo gale, yra apie 1,7 mg/kg ir bendra kladribino dozė, pasiekta palaikymo periodo gale, yra apie 1,7 mg/kg.

13. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kladribinas yra skiriamas peroraliai apie 10 mg dienos dozės.

14. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (iii) - (iv) pakopos yra kartojamos mažiausiai vieną arba du kartus.

15. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kladribino tabletės yra skiriamos derinyje su interferonu beta.

16. Kladribino tabletės, skirtos naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur išsėtinė sklerozė yra pasikartojanti-atsinaujinanti išsėtinė sklerozė arba ankstytoji antrinė progresyvinė išsėtinė sklerozė.

(51) Int.Cl. ***A61K 33/44*** (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01)
D01F 9/14 (2006.01)
D01F 9/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
B01J 20/20 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)

(11) **2772261**
(13) T
(96) 12838141.5
(96) 2012-10-05
(97) 2014-09-03
(97) 2017-11-22
(86) PCT/JP2012/075897
(86) 2012-10-05
(87) WO 2013/051680
(87) 2013-04-11
(30) 2011222949, 2011-10-07, JP
2012181466, 2012-08-20, JP
(72) NISHIWAKI, Yasumi, JP
MURAKAMI, Takashi, JP
ETO, Nobuaki, JP
IMAIZUMI, Keiichiro, JP
OHTAKI, Akihito, JP
SHIMAZAKI, Kenji, JP
(73) Teijin Pharma Limited, Tokyo 100-0013, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Peroraliai skiriamas adsorbentas, turintis aktyvuotos anglies pluošto
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Aktyvuotos anglies pluošto panaudojimas inkstų ligų arba dializės komplikacijų gydymo arba prevencijos būde, kur aktyvuotos anglies pluoštas yra skiriamas peroraliai, ir būdas apima ureminių toksinų adsorbciją su aktyvuotos anglies pluoštu.

2. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur aktyvuotos anglies pluoštai turi mikroporų tūrį nuo 0,1 iki 2,0 ml/g.

3. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur aktyvuotos anglies pluoštų skaidulų ilgis yra 15 μm ar daugiau, o mikroporų tūris yra nuo 0,5 iki 1,0 ml/g.

4. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur būdas apima selektyvią ureminių toksinų adsorbciją su aktyvuotos anglies pluoštu.

5. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur adsorbentas yra vartojamas dozėmis nuo 1 iki 3000 mg kasdien.

6. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur aktyvuoto anglies pluošto skerspjūvio diametras yra nuo 5 iki 50 μm, skaidulų ilgis 15 μm ar daugiau, specifinis paviršiaus plotas, nustatomas BET metodu, yra nuo 1400 iki 2700 m^2/g, bendras porų tūris yra nuo 0,8 iki 1,8 ml/g, o mikroporų tūris yra nuo 0,5 iki 1,0 ml/g.

7. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur inkstų liga yra parinkta iš lėtinės inkstų ligos, ūminio inkstų nepakankamumo, lėtinio pielonefrito, ūmaus pielonefrito, lėtinio glomerulonefrito, greitai progresuojančio nefritinio sindromo, nefrozinio sindromo, nefrosklerozės, intersticinio nefrito, diabetinės nefropatijos, židininės glomerulosklerozės, membraninės nefropatijos, policistinių inkstų sindromo, renovaskulinės hipertenzijos

ir hipertenzijos sindromo, taip pat ir antrinių inkstų ligų, susijusių su anksčiau minėtomis pirminėmis ligomis, hiperfosfatemijos, hiperkalemijos, hiperuricemijos ir hipernatremijos, lydinčių lėtines inkstų ligas.

8. Aktyvuotos anglies pluoštas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur dializės komplikacija yra niežulys, anemija, neramių kojų sindromas, širdies nepakankamumas, arteriosklerozė, dializės amiloidozė, hiperfosfatemija, hiperkalemija ir plaučių edema.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 36/185*** (2006.01)
A61K 36/50 (2006.01)
A61K 36/515 (2006.01)
A61K 36/11 (2006.01)
A61K 36/30 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 36/90 (2006.01)
A61K 36/56 (2006.01)
A61K 36/52 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 36/02 (2006.01)

(11) **2863931**
(13) T
(96) 13729369.2
(96) 2013-06-18
(97) 2015-04-29
(97) 2017-11-15
(86) PCT/EP2013/062573
(86) 2013-06-18
(87) WO 2013/189908
(87) 2013-12-27
(30) 12173200, 2012-06-22, EP
(72) BURMEISTER, Yvonne, DE
SEILHEIMER, Bernd, DE
(73) Biologische Heilmittel Heel GmbH, 76532 Baden-Baden, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompozicijos, skirtos panaudoti žaizdų gydymui
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, skirta panaudoti žaizdų gydymui, kur minėta kompozicija apima *Aranea diadematus*, Šiuslerio druską, *Equisetum hiemale*, geležies jodidą, *Fumaria officinalis, Gentiana lutea, Geranium robertianum*, levotiroksiną, *Myosotis arvensis, Nasturtium officinale*, natrio sukfatą, *Pinus silvestris, Sarsaparillae radix, Scrophularia nodosa, Teucrium scorodonia* ir *Veronica officinalis*.

2. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur minėta kompozicija apima minėtus komponentus šiuose homeopatiniuose preparatuose:
i) paprastojo kryžiuočio (*Aranea diadematus*) D6 tirpalą;
ii) Šiuslerio druskos (*Calcium phosphoricum*) D 12 tirpalą;
iii) šiurkščiojo asiūklio (*Equisetum hiemale*) D4 buvusio herbariumo tirpalą;
iv) geležies jodido D12 tirpalą;
v) vaistinių žvirbliarūčių (*Fumaria officinalis*) D4 tirpalą;
vi) gencinjono (*Gentiana lutea*) D5 tirpalą;
vii) raudonstiebio snapučio (*Geranium robertianum*) D4 tirpalą;
viii) levotiroksino D 12 tirpalą;
ix) dirvinės neužmirštuolės (*Myosotis arvensis*) D3 tirpalą;
x) paprastojo rėžiuko (*Nasturtium officinale*) D4 tirpalą;
xi) natrio sulfato D4 tirpalą;

xii) paprastosios pušies (*Pinus silvestris*) D4 tirpalą;
xiii) vaistinio sarsaparilio (*Sarsaparillae radix*) D6 tirpalą;
xiv) nariuotojo bervidžio (*Scrophularia nodosa*) D3 tirpalą;
xv) miškinio beručio (*Teucrium scorodonia*) D3 tirpalą; ir
xvi) vaistinės veronikos (*Veronica officinalis*) D3 tirpalą.

3. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur minėta kompozicija yra skiriama mažiausiai nuo 0,125 iki 0,25 ml kiekio kg subjekto kūno svorio gydyti kas antrą dieną.

4. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kur minėta kompozicija moduliuoja uždegiminius arba ląstelinius mechanizmus žaizdos gijimo metu.

5. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur minėta kompozicija apima mažiausiai vieną kitą farmaciniu požiūriu aktyvų ingredientą iš graikinio riešutmedžio (*Juglans regia*).

6. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kur minėta kompozicija papildomai apima farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (arba) skiediklį.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 36/48*** (2006.01)
A01N 65/20 (2009.01)
(11) **2155222**
(13) T
(96) 08715639.4
(96) 2008-04-14
(97) 2010-02-24
(97) 2017-11-15
(86) PCT/DK2008/050086
(86) 2008-04-14
(87) WO 2008/125120
(87) 2008-10-23
(30) 911653 P, 2007-04-13, US
(72) OLSEN, Jens Steen, DK
(73) V-Biotek Holding ApS, 1161 Copenhagen K, DK
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Vaistinės ožragės (*Trigonella foenum-graecum*) ekstraktas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Ekstrakto gavimo būdas, apimantis pakopas:
a. sėklų, gautų iš *Trigonella foenum-graecu*, ir vandens mišinio paruošimą,
b. minėto mišinio laikymą mažiausiai 3 valandas temperatūroje tarp 10 ir 45 °C,
c. minėto mišinio virimą 10 - 45 minutes, siekiant atpalaiduoti iš sėklų gemalus, ir
d. skysto ekstrakto iš mišinio išgavimą.

2. Būdas pagal 1 punktą, apimantis papildomą laikomo mišinio šaldymo pakopą prieš apdorojimą karščių pagal c pakopą arba karščiu apdoroto mišinio šaldymą.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur minėta papildoma pakopa apima mišinio šaldymą pagal 2 punktą ir c pakopos pakartojimą.

4. Ekstrakto frakcijos gavimo būdas vykdant atvirkštinių fazių chromatografiją ant B dydžio Lichroprep RP-18 (40 – 63 µm) (Merck) ekstrakto, gauto pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, naudojant šį gradientą: 0 - 1 min. H_2O/AcN 98:2, po to naudojant pastovų gradientą 1 - 40 min. gaunant 100 % AcN ir surenkant frakciją laiko intervalais tarp 5 ir 10 min.

5. Ekstrakto arba jo frakcijos gavimo būdas pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur ekstraktas arba jo frakcija yra koncentruojami iš dalies arba pilnai pašalinant tirpiklį būdu, parinktu iš grupės, susidedančios iš: membranų filtracijos, garinimo, nusodinimo, ekstrakcijos, azeotropo distiliacijos, liofilizacijos, sauso purškimo ir jų derinių.

6. Farmacinė kompozicija, apimanti ekstraktą arba jo frakciją, gautus būdu pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, skirta naudoti uždegiminės arba infekcinės būsenos gydymui.

7. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur uždegiminė būsena yra parinkta iš grupės, susidedančios iš vystyklų dermatito, aknės, astmos ir uždegiminės būsenos virškinamajame trakte.

8. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur minėta uždegiminė būsena yra paprastoji dedervinė (*Herpes simplex*).

9. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur minėta uždegiminė būsena yra parinkta iš grupės, susidedančios iš infekuotos žaizdos, chirurginės žaizdos, pūlinėlinės, *Staphylococcus*, tokio kaip *Staphylococcus aureus,* infekcijos, burnos ertmės infekcijos, periodonto ligos, infekcijos akyje arba akies priklausinių, įprasto karščiavimo, peršalimo, karpų ir faringito.

10. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 9 punktą, kur minėta periodonto liga yra parinkta iš gingivito, periodontito ir halitozės.

11. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 6 – 10 punktų, kur minėta farmacinė kompozicija yra paruošta kaip burnos plovimo skystis, kramtomoji guma, dantų pasta, balzamas, pleistras, lūpų balzamas, purškalas, tepalas, gelis, kapsulė, lašai arba tabletė.

12. Ekstrakto, gauto būdu pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, panaudojimas gamybai kompozicijos, skirtos odos dezinfekcijai; patalpų įrengimui, tokių kaip virtuvės, skerdyklos, tualetai ir tvartai; virtuvės įrangai, tokiai kaip šaldytuvai arba šaldikliai; vandeniui; vandens konteineriams; turinčioms sergančių asmenų arba betono elementų, kvapą.

13. Ekstrakto, gauto būdu pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, panaudojimas gamybai kompozicijos, skirtos maisto produktų, tokių kaip mėsa, naminiai paukščiai bei jų produktai, konservavimui.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/00*** (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)
(11) **2934568**
(13) T
(96) 13811510.0
(96) 2013-12-19
(97) 2015-10-28
(97) 2017-10-18
(86) PCT/EP2013/077313
(86) 2013-12-19
(87) WO 2014/096150
(87) 2014-06-26
(30) 12306647, 2012-12-21, EP
(72) HAACK, Torsten, DE
WAGNER, Michael, DE
HENKEL, Bernd, DE
STENGELIN, Siegfried, DE
EVERS, Andreas, DE
LORENZ, Martin, DE
LORENZ, Katrin, DE
(73) SANOFI, 75008 Paris, FR
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Dvigubi GLP1/GIP arba trigubi GLP/GIP/gliukagono agonistai
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. Peptido junginys, kurio formulė I:
R^1-Z-R^2 (I)
kur Z žymi peptido fragmentą, kurio formulė (II):

Tyr-Aib-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-X12-Gln-X14-X15-X16-
X17-X18-X19-X20-X21-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-X29-Gly-Pro-
Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-X40 (II)

X3 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Gln, Glu ir His;
X12 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ile ir Lys;
X14 žymi aminorūgšties liekaną, turinčią šoninę grandinę su -NH_2 grupe, kur -NH_2 šoninės grandinės grupė yra funkcionalizuota su -C(O)-R^5 grupe, kur R^5 gali būti fragmentas, apimantis iki 50 arba iki 100 anglies atomų ir nebūtinai heteroatomų, pasirinktų iš halogeno, N, O, S ir/arba P;
X15 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Asp ir Glu;
X16 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ser, Lys, Glu ir Gln;
X17 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr ir Ala;
X18 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ala, Arg, Aib, Leu ir Tyr;
X19 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ala, Val ir Aib;
X20 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Pip, (S)MeLys, (R)MeLys ir (S)MeOrn;
X21 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Asp, Glu ir Leu;
X28 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Asn, Ala, Aib ir Ser;
X29 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Gly, Thr, Aib, D-Ala ir Ala;
X40 arba nėra, arba žymi Lys;
R^1 žymi NH_2;
R^2 žymi peptido junginio C-galo grupę ir yra pasirinktas iš OH ir NH_2;
arba jo druska arba solvatas, kur junginys yra GLP-1 ir GIP receptoriaus agonistas.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur X14 žymi aminorūgšties liekaną su funkcionalizuota -NH_2 šoninės grandinės grupe, tokia kaip funkcionalizuota Lys, Orn, Dab arba Dap grupė, kur -NH_2 šoninės grandinės grupės bent vienas H yra pakeistas -C(O)-R^5, kuris yra pasirinktas iš (S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino-butirilo, (S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilo, 4-heksadekanoilamino-butirilo, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil) chroman-6-iloksikarbonil]propionilamino}-butirilo, 4-oktadekanoilamino-butirilo, 4-((Z)-oktadek-9-enoilamino)-butirilo, 6-[(4,4-difenil-cikloheksiloksi)hidroksifosforiloksi]-heksanoilo, heksadekanoilo, (S)-4-karboksi-4-(15-karboksipentadekanoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-karboksi-2,3,4,5-tetrahidroksi-pentanoilamino)propionilamino]propionilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil)chroman-6-iloksikarbonil]propionilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((9Z,12Z)-oktadeka-9,12-dienoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-karboksi-2,3,4,5-tetrahidroksipentanoilamino) heksanoilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-karboksi-2,3,4,5-tetrahidroksi-pentanoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-tetradekanoilamino-butirilo, (S)-4-(11-benziloksikarbonil-undekanoilamino)-4-karboksi-butirilo, (S)-4-karboksi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroksi-heksilkarbamoil)undekanoilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((Z)-oktadek-9-enoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-(4-dodeciloksi-benzoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-henikosanoilamino-butirilo, (S)-4-karboksi-4-dokozanoilamino-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((Z)-nonadek-10-enoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-(4-deciloksi-benzoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-[(4'-oktiloksi-bifenil-4-karbonil)amino]-butirilo, (S)-4-karboksi-4-(12-fenil-dodekanoilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-ikozanoilamino-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino-butirilamino)-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilamino)-butirilo, 3-(3-oktadekanoilamino-propionilamino)propionilo, 3-(3-heksadekanoilamino-propionilamino)-propionilo, 3-heksadekanoilamino-propionilo, (S)-4-karboksi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroksi-8,10,13-trimetil-heksadekahidrociklopenta[a]fenantren-17-il)pentanoilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroksi-10,13-dimetil-heksadekahidrociklopenta[a] fenantren-17-il)pentanoilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroksiheksadekanoilamino)-butirilo, tetradekanoilo, 11-karboksi-undekanoilo, 11-benziloksikarbonil-undekanoilo, (S)-4-karboksi-4-((S)-4-karboksi-4-tetradekanoilamino-butirilamino)-butirilo, 6-[hidroksi-(naftalen-2-iloksi)fosforiloksi]-heksanoilo, 6-[hidroksi-(5-fenilpentiloksi)fosforiloksi]-heksanoilo, 4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4-okso--butirilo, 4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4-okso--butirilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino]-etoksi}etoksi)-acetilamino]-etoksi}etoksi)acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-[2-

(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksi-heptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino] etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-2-{(S)-4-karboksi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}-etoksi)acetilamino]etoksi}etoksi)acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksi-heptadekanoilamino)butirilamino]etoksi}etoksi) acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilo, (S)-4-karboksi-2-{(S)-4-karboksi-2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino] butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi} etoksi)-acetilamino]-butirilo, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksi-heptadekanoilamino)-butirilamino]etoksi} etoksi)acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilo, 2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksiheptadekanoilamino)-butirilamino] etoksi}etoksi)-acetilo, (S)-4-karboksi-4-((S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[(S)-4-karboksi-4-(19-karboksi-nonadekanoilamino)-butirilamino]-butirilamino}-butirilamino)-butirilo, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-heksadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilo, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(16-karboksiheksadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[(S)-4-karboksi-4-(17-karboksi-heptadekanoilamino)-butirilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((S)-4-karboksi-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-karboksi-4-[10-(4-karboksifenoksi)-dekanoilamino]-butirilamino}etoksi)etoksi]-acetilamino}etoksi)etoksi]-acetilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(7-karboksi-heptanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(11-karboksi-undekanoilamino)-butirilamino] etoksi}etoksi)-acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(13-karboksitridekanoilamino)-butirilamino]-etoksi}etoksi)-acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(15-karboksi-pentadekanoilamino)-butirilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]etoksi}-etoksi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo ir (S)-4-karboksi-4-{(S)-4-karboksi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksi-4-(19-karboksi-nonadekanoilamino)-butirilamino]etoksi} etoksi)-acetilamino]etoksi}etoksi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo;

X40 nėra arba žymi Lys.

3. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-2 punktų, kur X14 žymi Lys, kur -NH_2 šoninės grandinės grupė yra funkcionalizuota su viena iš grupių, pasirinktų iš (S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino--butirilo, (S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilo, 4-oktadekanoilamino-butirilo, heksadekanoilo, (S)-4-karboksi-4-henikozanoilamino-butirilo, (S)-4-karboksi-4-((S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilamino)-butirilo, 3-(3-oktadekanoilamino-propionilamino)-propionilo.

4. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur X14 žymi Lys, funkcionalizuota su C(O)-R^5, kuris yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino-butirilo (γE-x53) ir (S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilo (γE-x70).

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur R^2 žymi NH_2.

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur peptido junginio santykinis aktyvumas yra bent 0,04%, geriau bent 0,08%, dar geriau bent 0,2%, palyginus su gamtinio GIP aktyvumu prie GIP receptoriaus.

7. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, kur peptido junginio santykinis aktyvumas yra bent 0,07%, optimaliai 0,1%, dar optimaliau 0,14%, dar geriau 0,35% ir dar geriau bent 0,4%, palyginus su GLP-1 (7-36) aktyvumu prie GLP-1 receptoriaus.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 6 arba 7 punktą, kur peptido junginys papildomai pasižymi santykiniu aktyvumu bent 0,1%, optimaliai bent 0,2%, dar optimaliau bent 0,3%, geriau bent 0,4% ir dar geriau bent 0,5% palyginus su gamtiniu gliukagono aktyvumu prie gliukagono receptoriaus.

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur X14 žymi Lys, kur -NH_2 šoninės grandinės grupė yra funkcionalizuota su viena iš grupių, pasirinktų iš (S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino-butirilo, (S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilo.

10. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur:

X3 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Gln, His ir Glu;

X12 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ile ir Lys;

X14 žymi Lys, kur -NH_2 šoninės grandinės grupė yra funkcionalizuota su viena iš grupių, pasirinktų iš (S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino-butirilo ir (S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilo;

X15 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Glu ir Asp;

X16 žymi Glu;

X17 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Arg ir Gln;
X18 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ala ir Arg;
X19 žymi Ala;
X21 žymi Glu;
X28 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Asn, Ser ir Ala;
X29 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Gly ir Thr;
X40 nėra.

11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur X19 žymi Ala.

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, kur X16 žymi Glu.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų, kur:
X28 žymi Ala;
X29 žymi Gly.

14. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų, kur:
X28 žymi Asn;
X29 žymi Thr.

15. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų, kur:
X3 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Gln ir Glu;
X12 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ile ir Lys;
X14 žymi Lys, kur -NH_2 šoninės grandinės grupė yra funkcionalizuota su -C(O)-R^5, kuris yra pasirinktas iš (S)-4-karboksi-4-heksadekanoilamino-butirilo (γE-x53) ir (S)-4-karboksi-4-oktadekanoilamino-butirilo (γE-x70);
X15 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Asp ir Glu;
X16 žymi Glu;
X17 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Arg ir Gln;
X18 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Ala ir Arg;
X19 žymi Ala;
X21 žymi Glu;
X28 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Asn, Ala ir Ser;
X29 žymi aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš Gly ir Thr;
X40 nėra.

16. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-15 punktų, pasirinktas iš junginių, kurių sekos SEQ ID NO.: 8-16, arba jo druska arba solvatas.

17. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-15 punktų, pasirinktas iš junginių, kurių sekos SEQ ID NO.: 8-13 ir 15, arba jo druska arba solvatas.

18. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-17 punktų, skirtas naudoti medicinoje, ypatingai žmogaus medicinoje.

19. Junginys pagal 18 punktą, skirtas naudoti pagal 18 punktą, kuris yra kaip veiklusis agentas farmacinėje kompozijoje kartu su bent vienu farmaciniu požiūriu priimtinu nešikliu.

20. Junginys pagal 18 punktą, skirtas naudoti pagal 18 arba 19 punktą kartu su bent vienu papildomu terapiniu agentu, kur papildomas terapinis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš insulino ir insulino darinių, GLP-1, GLP-1 analogų ir GLP-1 receptoriaus agonistų, su polimeru sujungtų GLP-1 ir GLP-1 analogų, dvigubų GLP1/gliukagono agonistų, PYY3-36 arba jo analogų, kasos polipeptido arba jo analogų, gliukagono receptoriaus agonistų, GIP receptoriaus agonistų arba antagonistų, grelino antagonistų arba inversinių agonistų, ksenino ir jo analogų, DDP-IV slopiklių, SGLT2 slopiklių, dvigubų SGLT2/SGLT1 slopiklių, biguanidų, tiazolidindionų, dvigubų PPAR agonistų, sulfonilkarbamidų, meglitinidų, alfa-glikozidazės slopiklių, amilino ir amilino analogų, GPR119 agonistų, GPR40 agonistų, GPR120 agonistų, GPR142 agonistų, sisteminių arba žemos absorbcijos TGR5 agonistų, cikloseto, 11-beta-HSD slopiklių, glikokinazės aktyvatorių, DGAT slopiklių, baltymo tirozinfosfatazės 1 slopiklių,

gliukozės 6-fosfatazės slopiklių, fruktozės 1,6 bisfosfatazės slopiklių, glikogeno fosforilazės slopiklių, fosfoenolo piruvatkarboksikinazės slopiklių, glikogeno sintazės kinazės slopiklių, piruvato dehidrogenazės kinazės slopiklių, alfa2-antagonistų, CCR-2 antagonistų, gliukozės transporterio-4 moduliatorių, somatostatino receptoriaus 3 agonistų, HMG-CoA-reduktazės slopiklių, fibratų, nikotino rūgšties ir jos darinių, nikotino rūgšties receptoriaus 1 agonistų, PPAR-alfa, gama arba alfa/gama agonistų arba modulatorių, PPAR-delta agonistų, ACAT slopiklių, cholesterolio absorbcijos slopiklių, tulžies rūgštį surišančių medžiagų, IBAT slopiklių, MTP slopiklių, PCSK9 modulatorių, LDL receptoriaus stimuliatorių su kepenų selektyviais tiroidinių hormonų receptoriaus β agonistais, HDL padidinančių junginių, lipidų metabolizmo moduliatorių, PLA2 slopiklių, ApoA-I stiprintojų, tiroidinių hormonų receptoriaus agonistų, cholesterolio sintezės slopiklių, omega-3 riebalų rūgščių ir jų darinių, aktyvių medžiagų nutukimo gydymui, pavyzdžiui, sibutramino, tezofenzino, orlistato, CB-1 receptoriaus antagonistų, MCH-1 antagonistų, MC4 receptoriaus agonistų ir dalinių agonistų, NPY5 arba NPY2 antagonistų, NPY4 agonistų, beta-3-agonistų, leptino arba leptino mimetikų, 5HT2c receptoriaus agonistų arba bupropiono/naltreksono (CONTRAVE), bupropiono/zonisamido (EMPATIC), bupropiono/fentermino arba pramlintido/metreleptino, QNEXA (fentermino + topiramato) derinių, lipazės slopiklių, angiogenezės slopiklių, H3 antagonistų, AgRP slopiklių, trigubų monoamino absorbcijos slopiklių (norepinefrino ir acetilcholino), MetAP2 slopiklių, kalcio kanalo blokatoriaus diltiazemo nazalinių kompozicijų, priešprasminių agentų prieš fibroblasto augimo faktoriaus receptoriaus 4 gamybą, prohibitiną nutaikančio peptido-1, vaistų, įtakojančių aukštą kraujo spaudimą, lėtinį širdies nepakankamumą arba aterosklerozę, pavyzdžiui, angiotenzino II receptoriaus antagonistų, ACE slopiklių, ECE slopiklių, diuretikų, beta-blokatorių, kalcio antagonistų, centrinio poveikio hipertenzinių agentų, alfa-2-adrenerginių receptorių antagonistų, neutralios endopeptidazės slopiklių, trombocitų agregacijos slopiklių.

21. Junginys pagal 18 punktą, skirtas naudoti pagal 18 arba 19 punktą kartu su bent vienu papildomu terapiškai veiksmingu agentu, kur papildomas terapiškai veiksmingas agentas yra būtent GLP-1 agonistas ir/arba insulinas arba insulino analogas ir/arba gastrointestinalinis peptidas.

22. Junginys pagal 18 punktą, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 18- 21 punktų, skirtas naudoti hiperglikemijos, 2 tipo diabeto, gliukozės tolerancijos sutrikimo, 1 tipo diabeto, nutukimo, metabolinio sindromo ir neurodegeneracinių sutrikimų gydymui arba profilaktikai, ypatingai skirtas naudoti 2 tipo diabeto ligos progresavimo atidėjimui arba profilaktikai, metabolinio sindromo gydymui, nutukimo gydymui arba antsvorio profilaktikai, maisto suvartojimo mažinimui, energijos eikvojimo didinimui, kūno masės mažinimui, gliukozės tolerancijos sutrikimo (IGT) progresavimo į 2 tipo diabetą pavėlinimui, 2 tipo diabeto progresavimo į nuo insulino priklausomą diabetą pavėlinimui; apetito reguliavimui; sotumo sukėlimui; kūno masės atgavimo po veiksmingo kūno masės metimo profilaktikai; ligos arba būklės, susijusios su viršsvoriu arba nutukimu, gydymui, bulimijos gydymui, persivalgymo gydymui, aterosklerozės, hipertenzijos, IGT, dislipidemijos, koronarinės širdies ligos, kepenų steatozės gydymui, apsinuodijimo su beta blokatoriais gydymui, skirtas naudoti skrandžio ir žarnų trakto motorikos slopinimui, skirtas naudoti sąryšyje su skrandžio ir žarnų trakto tyrimais, panaudojant tokius būdus kaip rentgenas, CT- ir NMR-skenavimą.

23. Junginys pagal 18 punktą, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 18- 21 punktų, skirtas naudoti hiperglikemijos, 2 tipo diabeto, nutukimo ir metabolinio sindromo arba kūno masės sumažinimo gydymui arba profilaktikai.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/10*** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
(11) **2854815**
(13) T
(96) 13730377.2
(96) 2013-05-30
(97) 2015-04-08
(97) 2017-11-22
(86) PCT/JP2013/065637
(86) 2013-05-30
(87) WO 2013/180310
(87) 2013-12-05
(30) 201261653524 P, 2012-05-31, US
(72) FUJIKI, Hiroyuki, JP
AIHARA, Miki, JP
KINOSHITA, Shizuo, JP

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., Chiyoda-ku Tokyo 101-8535, JP

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

(54) Vaistas, skirtas policistinės inkstų ligos profilaktikai ir (arba) gydymui

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Vaistas, skirtas policistinės inkstų ligos profilaktikai ir (arba) gydymui, apimantis tolvaptano arba jo provaisto derinį su somatostatino dariniu, kur provaistas žymi junginį, gautą tolvaptano hidroksigrupės fosforilinimu arba acilinimu, ir kur somatostatino darinys žymi bet kurį vieną arba derinį iš dviejų arba kelių iš somatostatino, oktreotido, pazireotido, lanreotido ir vapreotido arba jų druskų.

2. Vaistas pagal 1 punktą, apimantis tolvaptano arba jo provaisto pagal 1 punktą mažą dozę, kurį būtų neveiksminga naudojama viena.

3. Vaistas pagal 1 arba 2 punktą, kur somatostatino darinys yra oktreotidas, pazireotidas, lanreotidas, vapreotidas arba jo druska.

4. Kombinuotas vaistas, skirtas policistinės inkstų ligos profilaktikai ir (arba) gydymui, apimantis peroraliai skirtiną vaistą, turintį tolvaptano arba jo provaisto, ir injekuojamą preparatą, apimantį somatostatino darinį, kur provaistas yra junginys, gautas tolvaptano hidroksigrupės fosforilinimu arba acilinimu, ir somatostatino darinys žymi bet kurį vieną arba derinį iš dviejų arba kelių iš somatostatino, oktreotido, pazireotido, lanreotido ir vapreotido arba jų druskų.

5. Kombinuotas vaistas pagal 4 punktą, apimantis tolvaptano arba jo provaisto pagal 4 punktą mažą dozę, kurį būtų neveiksminga naudojama viena.

6. Kombinuotas vaistas pagal 4 arba 5 punktų, kur somatostatino darinys yra oktreotidas, pazireotidas, lanreotidas, vapreotidas arba jo druska.

7. Kombinuotas vaistas pagal bet kurį vieną iš 4-6 punktų, kur injekuojamas preparatas, apimantis somatostatino darinį pagal 4 punktą, yra po oda skiriamas vaistas.

8. Kombinuotas vaistas pagal bet kurį vieną iš 4-6 punktų, kur injekuojamas preparatas, apimantis somatostatino darinį pagal 4 punktą, yra į raumenį skiriamas vaistas.

9. Vaistas, apimantis tolvaptano arba jo provaisto derinį su somatostatino dariniu, kur provaistas yra junginys, gautas tolvaptano hidroksigrupės fosforilinimu arba acilinimu, ir somatostatino darinys žymi bet kurį vieną arba derinį iš dviejų arba kelių iš somatostatino, oktreotido, pazireotido, lanreotido ir vapreotido arba jų druskų, skirtas naudoti policistinės inkstų ligos profilaktikai ir (arba) gydymui.

10. Rinkinys, skirtas policistinės inkstų ligos profilaktikai ir (arba) gydymui, apimantis peroralinio skyrimo vaistą, apimantį tolvaptaną arba jo provaistą ir injekuojamą preparatą, apimantį somatostatino darinį, kur provaistas yra junginys, gautas tolvaptano hidroksigrupės fosforilinimu arba acilinimu, ir somatostatino darinys žymi bet kurį vieną arba derinį iš dviejų arba kelių iš somatostatino, oktreotido, pazireotido, lanreotido ir vapreotido arba jų druskų.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C12N 9/02 (2006.01)
A61K 38/44 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(11) **2280721**

(13) T

(96) 09753556.1
(96) 2009-04-17
(97) 2011-02-09
(97) 2017-11-15
(86) PCT/DK2009/000095
(86) 2009-04-17
(87) WO 2009/143843
(87) 2009-12-03
(30) 200800565, 2008-04-17, DK
(72) ANDERSEN, Mads, Hald, DK
STRATEN, Per, Thor, DK
(73) IO BIOTECH ApS, 2200 Copenhagen N, DK
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Indolamino 2,3-dioksigenazės pagrindo imunoterapija
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Vakcinos kompozicija, apimanti:
a) SEQ ID Nr. 1 indolamino 2,3-dioksigenazės (IDO) imunogeniniu požiūriu aktyvų peptido fragmentą, susidedantį iš iki 25 SEQ ID Nr. 1 iš eilės einančių aminorūgščių, kuris apima SEQ ID Nr. 6 seką; ir
b) adjuvantą,
skirta naudoti kaip vaistas.

2. Vakcinos kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas imunogeniniu požiūriu aktyvus peptido fragmentas yra:
a) iki 11 aminorūgščių ilgio; arba
b) 18 - 25 aminorūgščių ilgio.

3. Vakcinos kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas imunogeniniu požiūriu aktyvus peptido fragmentas susideda iš SEQ ID Nr. 6.

4. Vakcinos kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kur adjuvantas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš GM-CSF, bakterinės DNR pagrindo adjuvantų, aliejinio/paviršiaus aktyvumo medžiagos pagrindo adjuvantų, virusinių dsRNR pagrindo adjuvantų ir imidazochinilinų.

5. Vakcinos kompozicija, skirta naudoti pagal 4 punktą, kur adjuvantas yra Montanide ISA adjuvantas arba GM-CSF.

6. Vakcinos kompozicija, skirta naudoti pagal 5 punktą, kur adjuvantas yra Montanide ISA 51 arba Montanide ISA 720.

7. SEQ ID Nr. 1 iš eilės einančių 25 aminorūgščių liekanų išskirtas peptidas, kuris apima SEQ ID Nr. 6.

8. Išskirtas peptidas pagal 7 punktą, kuris susideda iš SEQ ID Nr. 6 sekos.

9. Vakcinos kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų, kur minėtas naudojimas yra taikomas vėžio gydymo arba prevencijos būdui.

10. Peptidas pagal 7 arba 8 punktą, skirtas naudoti vėžio gydymo arba prevencijos būdui.

11. Vakcina arba peptidas, skirtas naudoti pagal 9 arba 10 punktą, kur būdas apima minėtos vakcinos arba peptido skyrimą derinyje su kitu vėžiniu gydymu.

12. Vakcina arba peptidas, skirti naudoti pagal 11 punktą, kur kitas vėžio gydymas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš chemoterapijos, radioterapijos, gydymo su imunostimuliuojančiomis medžiagomis, genų terapijos, gydymo su antikūnais ir gydymo naudojant dendritines ląsteles.

(51) Int.Cl. ***A61K 38/18*** (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
(11) **2696889**
(13) T
(96) 12712874.2
(96) 2012-04-03
(97) 2014-02-19
(97) 2017-11-15
(86) PCT/US2012/031927
(86) 2012-04-03
(87) WO 2012/141936
(87) 2012-10-18
(30) 201161474024 P, 2011-04-11, US
(72) LEUNG, Donmienne, Doen, Mun, US
LU, Jirong, US
MERCHANT, Kalpana, Mahesh, US
GHANEM, Mahmoud, US
O`BRYAN, Linda, Maureen, US
SMITH, Rosamund, Carol, 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) Žmogaus GDNF variantai
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.
(57) 1. Žmogaus GDNF variantas, apimantis aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23:

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILXaa$_{84}$NLSXaa$_{88}$NXaa$_{90}$RLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHI
LRXaa$_{125}$HSAKXaa$_{130}$CGCI

kur:
i) Xaa$_{84}$ yra K arba A;
ii) Xaa$_{88}$ yra R arba K;
iii) Xaa$_{90}$ yra R arba K;
iv) Xaa$_{125}$ yra K arba E; ir
v) Xaa$_{130}$ yra R arba E.

2. Žmogaus GDNF variantas pagal 1 punktą, kur minėtas variantas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILKNLSRNRRLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHILRKHSAK
RCGCI (SEQ ID NO: 9),

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILANLSKNKRLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHILRKHSAK
RCGCI (SEQ ID NO: 12),

ir

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILANLSKNKRLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHILREHSAK
ECGCI (SEQ ID NO: 15).

3. Žmogaus GDNF variantas pagal 2 punktą, kur minėtas variantas yra

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILKNLSRNRRLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHILRKHSAK
RCGCI (SEQ. ID: 9).

4. Žmogaus GDNF variantas pagal 2 punktą, kur minėtas variantas yra

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILANLSKNKRLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHILRKHSAK
RCGCI (SEQ ID NO: 12).

5. Žmogaus GDNF variantas pagal 2 punktą, kur minėtas variantas yra

RGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYD
KILANLSKNKRLVSEKVGQACCRPIAFDDDLSFLDDNLVYHILREHSAK
ECGCI (SEQ ID NO: 15).

6. Tarpinis junginys, skirtas Δ31-N-galo sutrumpinto GDNF varianto gavimui, apimantis aminorūgščių seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš

METDTLLLWVLLLWVPGSTGRGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDLGLGYET
KEELIFRYCSGSCDAAETTYDKILKNLSRNRRLVSEKVGQACCRPIAFDD
DLSFLDDNLVYHILRKHSAKRCGCI (SEQ ID NO: 28);

ir

MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSARGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDL
GLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYDKILKNLSRNRRLVSEKVGQACC
RPIAFDDDLSFLDDNLVYHILRKHSAKRCGCI (SEQ ID NO: 35).

7. Tarpinis junginys pagal 6 punktą, kur aminorūgščių seka yra

MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSARGQRGKQRGCVLTAIHLNVTDL
GLGYETKEELIFRYCSGSCDAAETTYDKILKNLSRNRRLVSEKVGQACC
RPIAFDDDLSFLDDNLVYHILRKHSAKRCGCI (SEQ ID NO: 35).

8. Farmacinė kompozicija, apimanti žmogaus GDNF variantą pagal bet kurį vieną iš 1 - 5 punktų ir vieną arba kelis farmaciniu požiūriu priimtinus skiediklius, nešiklius arba ekscipientus.

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, skirta naudoti paciento žmogaus Parkinsono ligos gydymui.

10. Žmogaus GDNF variantas pagal bet kurį vieną iš 1 - 5 punktų, skirtas naudoti kaip vaistas.

11. Žmogaus GDNF variantas pagal bet kurį vieną iš 1 - 5 punktų, skirtas naudoti Parkinsono ligos gydymui.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/29*** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(11) **2007416**
(13) T
(96) 07724213.9
(96) 2007-04-12

(97) 2008-12-31
(97) 2017-09-27
(86) PCT/EP2007/003272
(86) 2007-04-12
(87) WO 2007/118680
(87) 2007-10-25
(30) 792943 P, 2006-04-19, US
(72) FRANZ, Wolfgang, M., DE
(73) Ludwig-Maximilians-Universität München, 80539 München, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Paratiroidinis hormonas (PTH), skirtas naudoti išemijos gydymui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti paratiroidinį hormoną (PTH) arba PTH fragmentus, turinčius 84-n aminorūgštis, kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 56, ir kur fragmentai turi pirmąsias 28 n-galines aminorūgščių liekanas, skirta naudoti išeminės širdies ligos gydymui.

2. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta aukščiau, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur fagmentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš PTH(1-28), PTH(1-31), PTH(1-34), PTH(1-37), PTH(1-38) ir PTH(1-41).

3. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta aukščiau 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėta išeminė širdies liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš tyliosios išemijos, stabilios arba nestabilios anginos ir miokardo išemijos.

4. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirta naudoti miokardo infarkto gydymui.

5. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą kamieninių ląstelių sutelkimui audinyje, pažeistame išemijos ir (arba) apoptozės, kur minėtos kamieninės ląstelės yra parinktos iš grupės, susidedančios iš CD34(+)/CD45(+) ir CD34(-)/ CD45(+) ląstelių, kiekviena derinyje su subpopuliacijomis CD31(+), Sca-1(+) arba C-kit(+), pliuripotentinių suaugusiųjų ląstelių-pirmtakių (MAPC), endotelio ląstelių-pirmtakių (EPC), charakterizuojamų CD34(+), CD45(+), CD31(+), šalutinių populiacijų ląstelių (SP) ir linijos nesudarančių kamieninių ląstelių, lin(-), c- kit(+).

6. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėta farmacinė kompozicija įvedama bent kartą dienoje bent vieną dieną.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėta farmacinė kompozicija įvedama subkutaniniu būdu.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur išeminė širdies liga yra miokardo išemija, sąlygota širdies nepakankamumo, hipertenzijos, koronarinių arterijų ligos (CAD), miokardo infarkto, tromboembolinių įvykių, traumos, chirurginių ir (arba) intervencinių priemonių.

9. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur minėta chirurginė arba intervencinė procedūra yra procedūra, siekianti atstatyti kraujo srautą, parinkta iš grupės, susidedančios iš trombolizės, balionų angioplastikos, stantavimo, koronarinės arba periferinės šuntavimo operacijos skilvelio-koronaro stantavimo.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėta farmacinė kompozicija yra skirta įvedimui derinyje su G-CSF arba G-CSF fragmentu.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtas PTH fragmentas yra PTH 1-34.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėta farmacinė kompozicija dar apima DPPIV antagonistą.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėta išeminė širdies liga yra miokardo išemija, sąlygota miokardo infarkto.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 1 arba 2 punkte, G-CSF arba G-CSF fragmentus ir DPP IV antagonistą, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti PTH arba PTH fragmentus, kaip apibrėžta 12 arba 13 punkte, arba farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, kur minėtas DPP IV antagonistas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš diprotino A, vildagliptino ir sitagliptino, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 39/04*** (2006.01)
C07K 14/35 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)

(11) **2315597**

(13) T

(96) 09781058.4

(96) 2009-07-24

(97) 2011-05-04

(97) 2017-08-23

(86) PCT/EP2009/059586

(86) 2009-07-24

(87) WO 2010/010180

(87) 2010-01-28

(30) 83692 P, 2008-07-25, US

(72) BROWN, James, US
METTENS, Pascal, BE
MURPHY, Dennis, US

(73) GlaxoSmithKline Biologicals S.A., 1330 Rixensart, BE
Glaxo Group Limited, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

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

(54) Naujos kompozicijos ir būdai
Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas polipeptidas, kuris apima:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą;
skirtas naudoti tuberkuliozės gydymui arba prevencijai.

2. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kuris apima SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką.

3. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kuris apima Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą.

4. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kuris apima SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą.

5.Polipeptidas, skirtas naudoti bet kurį iš 1 – 4 punktų, skirtas naudoti tuberkuliozės gydymui.

6. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal 5 punktą, skirtas naudoti latentinės tuberkuliozės gydymui.

7. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, skirtas naudoti tuberkuliozės prevencijai.

8. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal 7 punktą, skirtas naudoti latentinės tuberkuliozės prevencijai.

9. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, skirtas naudoti atsinaujinančios tuberkuliozės prevencijai.

10. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, skirtas naudoti atsinaujinančios tuberkuliozės užlaikymui.

11. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, kur tuberkuliozė yra susijusi su *Mycobacterium tuberculosis* infekcija.

12. Izoliuotas polinukleotidas, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, kuris apima:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą;
skirtas naudoti tuberkuliozės gydymui arba prevencijai.

13. Polinukleotidas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, kuris apima SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką.

14. Polinukleotidas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, kuris apima Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą.

15. Polinukleotidas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, kuris apima SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą.

16. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 12 – 15 punktų, skirtas naudoti tuberkuliozės gydymui.

17. Polinukleotidas, skirtas naudoti pagal 16 punktą, skirtas naudoti latentinės tuberkuliozės gydymui.

18. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 12 – 15 punktų, skirtas naudoti tuberkuliozės prevencijai.

19. Polinukleotidas, skirtas naudoti pagal 18 punktą, skirtas naudoti latentinės tuberkuliozės prevencijai.

20. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 12 – 15 punktų, skirtas naudoti atsinaujinančios tuberkuliozės prevencijai.

21. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 12 – 15 punktų, skirtas naudoti atsinaujinančios tuberkuliozės užlaikymui.

22. Polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 12 – 15 punktų, kur tuberkuliozė yra susijusi su *Mycobacterium tuberculosis* infekcija.

23. Kompozicija, apimanti Rv1753c komponentą ir M72 komponentą, kur minėtas Rv1753c komponentas yra polipeptidas, kuris apima:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą;
ir minėtas M72 komponentas yra:
(i) polipeptidas, kuris apima aminorūgščių seką, turinčią 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 25; arba
(ii) polinukleotidą, apimantį nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, apimantį nukleorūgščių seką, turinčią mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 25;
ir kur kai minėtas M72 komponentas yra polipeptido formos, Rv1753c komponentas ir M72 komponentas gali būti arba kaip du atskiri polipeptido komponentai arba kaip sulietas baltymas, apimantis abu polipeptido komponentus.

24. Kompozicija, apimanti Rv1753c komponentą ir M72 komponentą, kur minėtas Rv1753c komponentas yra polinukleotidas, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, kuris apima:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą;
ir minėtas M72 komponentas yra:
(i) polipeptidas, kuris apima aminorūgščių seką, turinčią 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 25; arba
(ii) polinukleotidas, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, apimantį nukleorūgščių seką, turinčią mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 25;
ir kur kai minėtas M72 komponentas yra polinukleotido formos, Rv1753c komponentas ir M72 komponentas gali būti arba kaip du atskiri polinukleotido komponentai, arba kaip atskiras polinukleotdas, koduojantis du atskirus polipeptido komponentus arba kaip atskiras polinukleotidas, koduojantis sulietą baltymą, apimantį abu polipeptido komponentus.

25. Kompozicija, apimanti:
(a) polipeptidą, kuris apima:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą;
ir
(b) 3-de-O-acilintą monofosforilo lipidą A ir QS21 liposomos formos.

26. Polipeptido, apimančio:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą
arba polinukleotido, apimančio nukleorūgščių seką, koduojančią polipeptidą, apimantį:
(i) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo seką;
(ii) Rv1753c baltymo sekos, turinčios mažiausiai 90 % identiškumą SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7, variantą; arba
(iii) SEQ ID Nr. 1 arba 3 - 7 Rv1753c baltymo sekos imunogeninį fragmentą
panaudojimas gamybai vaisto, skirto tuberkuliozės gydymui arba prevencijai.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 39/085*** (2006.01)
(11) **2566507**
(13) T
(96) 11724567.0
(96) 2011-05-04
(97) 2013-03-13
(97) 2017-11-22
(86) PCT/EP2011/057111
(86) 2011-05-04
(87) WO 2011/138361
(87) 2011-11-10
(30) 332170 P, 2010-05-06, US
(72) WACKER, Michael, CH
KOWARIK, Michael, CH
WETTER, Michael, CH
(73) GlaxoSmithKline Biologicals SA, 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) Kapsulinės gram-teigiamos bakterijos biokonjugato vakcinos
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Gram-neigiamas šeimininko prokariotinis organizmas, kur minėtas šeimininko prokariotinis organizmas yra *E. coli,* apimanti:
(i) nukleotidų seką, koduojančią mažiausiai vieną glikoziltransferazę iš gram-teigiamos bakterijos, kur minėta gram-teigiama bakterija yra *Staphylococcus aureus*;

(ii) nukleotidų seką, koduojančią mažiausiai vieną glikoziltransferazę iš gram-neigiamos bakterijos, kur minėta gram-neigiama bakterija yra *Pseudomonas aeruginosa*;

(iii) nukleotidų seką, koduojančią baltymą nešiklį, kur minėtas baltymas nešiklis apima aminorūgščių tipinę seką D/E-X-N-Z-S/T, kur X ir Z gali būti bet kuri neutrali aminorūgštis, išskyrus proliną; ir

(iv) nukleotidų seką, koduojančią oligosachariltransferazę.

2. Šeimininko prokariotinis organizmas pagal 1 punktą, kur minėtas *Staphylococcus aureus* yra kapsulinio polisacharido 5 padermė arba kapsulinio polisacharido 8 padermė.

3. Šeimininko prokariotinis organizmas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas *Staphylococus aureus* yra meticilinui atspari padermė.

4. Šeimininko prokariotinis organizmas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, apimantis mažiausiai dvi glikoziltransferazes iš skirtingų gram-teigiamos bakterijos padermių.

5. Šeimininko prokariotinis organizmas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur inėtas baltymas nešiklis yra *Pseudomonas aeruginosa* egzotoksinas, *Staphylococcus aureus* alfa hemolizinas arba *Staphylococcus aureus* užkrečiamumo faktorius A.

6. Šeimininko prokariotinis organizmas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur minėta oligosachariltransferazė yra iš *Campylobacter jejuni.*

7. Rekombinantinio N-glikozilinto baltymo gavimo būdas, šeimininko prokariotinį organizmą pagal bet kurį iš 1-6 punktų.

8. *Staphylococcus aureus* vakcina, apimanti:
baltymą, apimantį įterptą tipinę seką D/E-X-N-Z-S/T, kur X ir Z gali būti bet kuri natūrali aminorūgštis, išskyrus proliną; mažiausiai vieną *Staphylococcus aureus* polisacharidą, prisijungusį prie minėtos tipinės sekos N-glikoziline jungtimi; ir pasirinktinai farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba adjuvantą.

9. *Staphylococcus aureus* vakcina pagal 8 punktą, apimanti adjuvantą.

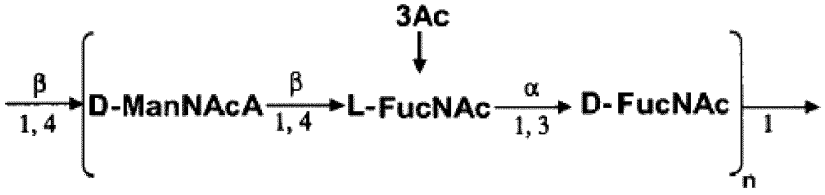
10. *Staphylococcus aureus* vakcina pagal 9 punktą, kur adjuvantas turi aliuminio druskų, emulsijų, tokių kaip aliejus vandenyje (MF59, AS03), lipidų ir druskų derinių (AS04), ISCOMS, liposomų/virosomų, nano- ir mikrodalelių, saponinų (QS21), MPL A, citokinų, DNR darinių arba bakterinių toksinų.

11. *Staphylococcus aureus* vakcina pagal bet kurį iš 8-10 punktų, apimanti du arba daugiau iš minėtų įterptų tipinių sekų ir du arba daugiau iš minėtų *Staphylococcus aureus* polisacharidų.

12. *Staphylococcus aureus* vakcina pagal bet kurį iš 8-11 punktų, kur minėtas mažiausiai vienas *Staphylococcus aureus* polisacharidas apima kapsulinį polisacharidą 5 arba kapsulinį polisacharidą 8.

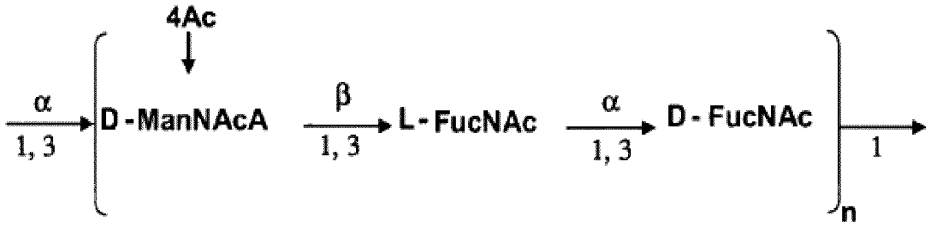
13. *Staphylococcus aureus* vakcina pagal 12 punktą, kur minėtas baltymas yra *Pseudomonas aeruginosa* egzotoksinas arba *Staphylococcus aureus* alfa hemolizinas arba *Staphylococcus aureus* užkrečiamumo faktorius A.

14. *Staphylococcus aureus* vakcina pagal 13 punktą, kur minėtas mažiausiai vienas *Staphylococcus aureus* polisacharidas apima struktūrą:
(A)



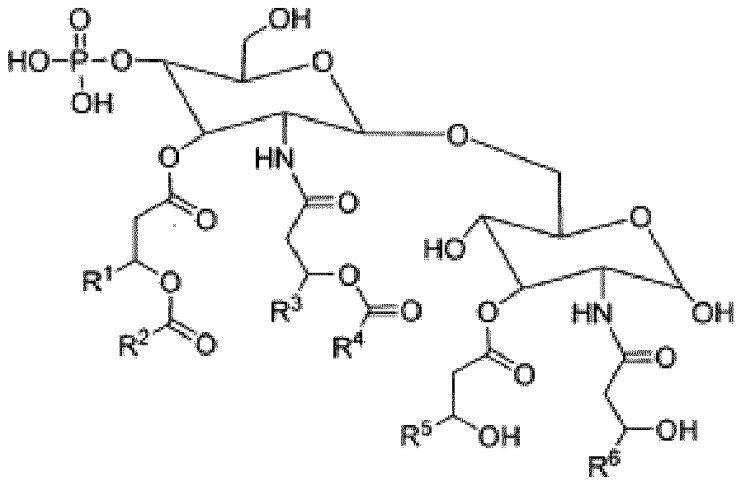
arba

(B)



(51) Int.Cl. ***A61K 39/39*** (2006.01)
(11) **2468300**
(13) T
(96) 12153267.5
(96) 2007-09-26
(97) 2012-06-27
(97) 2017-12-20
(30) 847404 P, 2006-09-26, US
(72) Reed, Steven G., US
Carter, Darrick, US
(73) Infectious Disease Research Institute, Seattle, WA 98102, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Vakcinos kompozicija, kurioje yra sintetinio adjuvanto
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) glikopiranozil-lipido adjuvantą (GLA), (ii) epitopą, biomolekulę, ląstelę ar audinį, susijusį su alergija ar astma, ir (iii) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba užpildą, skirta naudoti antigenui specifinio imuninio atsako stimuliacijos būde, skirta alergijos arba astmos gydymui subjekte, kur GLA formulė yra:



kur: R^1, R^3, R^5 ir R^6 yra undecilas, o R^2 ir R^4 yra tridecilas.

2. Kompozicija skirta naudoti pagal 1 punktą, papildomai apimanti bent vieną papildomą komponentą, parinktą iš grupės, susidedančios iš:
(a) koadjuvanto;
(b) *Toll* tipo receptoriaus (TLR) agonisto;
(c) saponino arba saponino mimetiko;
(d) aliejaus;
(e) imunostimuliuojančio komplekso, tokio kaip ISCOMATRIX™;
(f) imidazochinolino imuninio atsako modifikatoriaus; ir
(g) dvikamienio kilpinio imuninio modifikatoriaus (dSLIM).

3. Kompozicija skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, papildomai apimanti bent vieną papildomą komponentą parinktą iš grupės, susidedančios iš:

(i) koadjuvanto, parinkto iš grupės, susidedančios iš alūno, augalinio alkaloido ir detergento, kur augalinis alkaloidas yra parinktas iš tomatino, o detergentas yra parinktas iš saponino, Polisorbato 80, Span 85 ir stearyltirozino;

(ii) TLR agonisto, parinkto iš grupės, susidedančios iš lipopolisacharido, peptidoglikano, poli-HC, CpG, 3M003, flagelino, eukariotinio ribosominio elongacijos ir iniciacijos faktoriaus 4a *Leishmania* homologo (LeIF) ir bent vieno hepatito C antigeno;

(iii) imidazochinolino imuninio atsako modifikatoriaus, parinkto iš grupės, susidedančios iš resikvimodo (R848), imikvimodo ir gardikvimodo;

(iv) koadjuvanto, parinkto iš grupės, susidedančios iš citokino, detergento ir blokinio kopolimero arba bioskaidaus polimero, ir

(v) nešiklio, parinkto iš grupės, susidedančios iš kalcio fosfato, aliejaus vandenyje emulsijos, vandens aliejuje emulsijos, liposomų ir mikrodalelių.

4. Kompozicija skirta naudoti pagal 3 punktą, kur TLR agonistas yra TLR7 agonistas.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 41/00*** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(11) **1997481**

(13) T

(96) 06799634.8

(96) 2006-05-16

(97) 2008-12-03

(97) 2017-09-13

(86) PCT/RU2006/000237

(86) 2006-05-16

(87) WO 2007/105981

(87) 2007-09-20

(30) 2006107580, 2006-03-13, RU

(72) Epshtein, Oleg Iliich, RU

(73) Epshtein, Oleg Iliich, Moscow 127473, RU

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

(54) Medicininio preparato solidinė peroralinė forma ir jos gavimas

Apibrėžties punktai: 2, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūno pagrindo vaisto solidinės peroralinės formos gavimo būdas, apimantis:

(a) antikūnų vandeninio-alkoholinio skysto tirpalo aktyvuotos formos paruošimą, kartu atliekant pakartotinius iš eilės einančius praskiedimus ir išorės veiksmus, naudojant homeopatinę techniką, kur antikūnai yra su endogeniniu junginiu;

(b) neutralaus nešiklio plovimą antikūnų vandeniniu-alkoholiniu skystu tirpalu pseudoverdančio skysčio kolonoje tuo pačiu džiovinant;

(c) maišymą su farmaciniu požiūriu priimtinais priedais farmaciniu požiūriu priimtina tvarka; ir

(d) po to tablečių formavimą, naudojant tiesioginį presavimą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur kaip nešiklis yra naudojama laktozė su dalelių dydžiu nuo 150 iki 250 μm.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 47/34*** (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(11) **2579874**

(13) T

(96) 11728037.0
(96) 2011-06-06
(97) 2013-04-17
(97) 2018-01-10
(86) PCT/GB2011/051057
(86) 2011-06-06
(87) WO 2011/154724
(87) 2011-12-15
(30) 201009549, 2010-06-08, GB
(72) NORTON, Richard L., US
WATKINS, Andrew, US
ZHOU, Mingxing, US
(73) Indivior UK Limited, Slough Berkshire SL1 3UH, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Injekuojama skysta kompozicija, apimanti buprenorfiną

Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 0.

(57) 1. Injekuojama skysta kompozicija, apimanti:

(a) nuo 15 masės % iki 70 masės % biologiškai skaidomo termoplastinio poliesterio, parinkto iš polilaktido, poliglikolido, jo kopolimero, jo terpolimero arba jų derinių;

(b) nuo 10 masės % iki 70 masės % biologinio suderinamumo polinio aprotoninio organinio skysčio, kuris yra parinktas iš N-metil-2-pirolidono, 2-pirolidono, N,N-dimetilformamido, dimetilsulfoksido, propilenkarbonato, kaprolaktamo, triacetino, PEG arba bet kurio iš jų derinių; ir

(c) nuo 8 masės % iki 30 masės % buprenorfino;

kur kompozicija virsta *in situ* kietu implantu, kontaktuojant su vandeniu, kūno skysčiu arba bet kuria iš vandeninių terpių.

2. Skysta kompozicija pagal 1 punktą, kur poliesteris yra poli(laktido-ko-glikolidas).

3. Skysta kompozicija pagal 1 punktą, kur poliesteris yra 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 arba 95/5 poli(DL-laktido-ko-glikolidas), turintis karboksi galinę grupę, arba yra 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 arba 95/5 poli(DL-laktido-ko-glikolidas) be karboksi galinės grupės.

4. Skysta kompozicija pagal 1 punktą, kur poliesteris yra 50/50 poli(DL-laktido-ko-glikolidas), turintis karboksi galinę grupę.

5. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur biologiškai skaidomo termoplastinio poliesterio yra nuo 25 masės % iki 50 masės % skystos kompozicijos.

6. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur biologiškai skaidomas termoplastinis poliesteris turi nuo 5000 Daltonų iki 40000 Daltonų arba nuo 10000 Daltonų iki 20000 Daltonų vidutinę molekulinę masę.

7. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur biologinio suderinamumo polinis aprotoninis organinis skystis yra N-metil-2-pirolidonas.

8. Skysta kompozicija pagal 1 punktą, kur poliesteris yra poli(DL-laktido-ko-glikolidas) ir skystis yra N-metil-2-pirolidonas.

9. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur buprenorfino masių santykis su biologiškai skaidomu termoplastiniu poliesteriu yra tarp 0,01:1 ir 2:1.

10. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur buprenorfinas neutralios, neturinčios bazės formos.

11. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur buprenorfino yra nuo 8 masės % iki 22 masės % skystos kompozicijos.

12. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuri yra paruošta skirti kartą per mėnesį arba kartą per tris mėnesius, arba kartą per keturis mėnesius, arba kartą per šešis mėnesius.

13. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuri yra paruošta skirti kartą per mėnesį ir kur kompozicija turi nuo 3 iki 300 mg buprenorfino.

14. Skysta kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirtos kontroliuojamo atpalaidavimo implantui, gavimo būdas, apimantis maišymo pakopą bet kuria seka iš:

(a) biologiškai skaidomo termoplastinio poliesterio;

(b) biologinio suderinamumo polinio aprotoninio organinio skysčio; ir

(c) buprenorfino;

kur maišymas yra vykdomas pakankamą periodą laiko, efektyvaus paruošti skystą kompoziciją, skirtą kontroliuojamo atpalaidavimo implantui.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur biologiškai skaidomas termoplastinis poliesteris ir biologinio suderinamumo polinis aprotoninis organinis skystis yra sumaišomi kartu, siekiant gauti mišinį, kuris po to yra maišomas su buprenorfinu, siekiant gauti skystą kompoziciją.

16. Rinkinys, apimantis:

(a) pirmąjį švirkštą, apimantį kompoziciją, apimančią biologiškai skaidomą termoplastinį poliesterį ir biologinio suderinamumo polinį aprotoninį organinį skystį; ir

(b) antrąjį švirkštą, apimantį buprenorfiną; kur švirkštai gali būti tiesiogiai sujungti vienas su kitu, siekiant gauti kompoziciją pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

17. Rinkinys, apimantis atskirą švirkštą, apimantį kompoziciją pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

18. Injekuojama skysta kompozicija pagal bet kurį iš 1-13 punktų, skirta panaudoti skausmo palengvinimui.

19. Injekuojama skysta kompozicija pagal bet kurį iš 1-13 punktų, skirta panaudoti priklausomybės nuo opioidų gydymui.

20. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 18 arba 19 punktą, kur biologiškai skaidomas implantas įveda terapiniu požiūriu veiksmingą dozę buprenorfino nuo 0,1 iki 10 miligramų (mg) arba nuo 1 iki 5 miligramų (mg) per dieną.

21. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 18 – 20 punktų, kur dozė pasiekia terapiniu požiūriu veiksmingą buprenorfino lygį per vieną dieną po implanto skyrimo; ir kur buprenorfino terapiniu požiūriu veiksminga dozė yra gaunama mažiausiai po 15 dienų po implanto skyrimo arba mažiausiai po 30 dienų po implanto skyrimo arba mažiausiai po 45 dienų po implanto skyrimo arba mažiausiai po 60 dienų po implanto skyrimo.

22. Kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 18 – 21 punktų, kur kompozicija yra skiriama po oda.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 47/68*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2424569**
(13) T
(96) 10715114.4
(96) 2010-04-16
(97) 2012-03-07
(97) 2017-10-18
(86) PCT/EP2010/002342
(86) 2010-04-16
(87) WO 2010/124797
(87) 2010-11-04
(30) 09005909, 2009-04-29, EP

(72) KAHNERT, Antje, DE
BERHÖRSTER, Kerstin, DE
HEISLER, Iring, DE
KOPITZ, Charlotte Christine, DE
SCHUMACHER, Joachim, DE
(73) Bayer Intellectual Property GmbH, 40789 Monheim, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Imunokonjugatai prieš mezoteliną ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Imunokonjugatas, apimantis citotoksinį agentą ir žmogaus arba humanizuotą antikūną arba jo funkcinį fragmentą, kur minėtas antikūnas arba jo funkcinis fragmentas apima antigeną surišančią sritį, kuri yra specifinė mezotelino sekai (SEQ ID NO: 36), ir kur antikūno jungimosi vieta apima CDR1, CDR2 ir CDR3, kur:
a) HCDR1 atitinka seką SEQ ID NO: 3;
b) HCDR2 atitinka seką SEQ ID NO: 6;
c) HCDR3 atitinka seką SEQ ID NO: 9;
d) LCDR1 atitinka seką SEQ ID NO: 12;
e) LCDR2 atitinka seką SEQ ID NO: 15;
f) LCDR3 atitinka seką SEQ ID NO: 19;
ir kur citotoksinis agentas yra maitansinoidas.

2. Imunokonjugatas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba jo funkcinis fragmentas apima sunkiosios grandinės variabilų domeną, atitinkantį seką SEQ ID NO: 23.

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

4. Imunokonjugatas pagal 3 punktą, kur antikūnas arba jo funkcinis fragmentas ir DM4 yra sujungti per SPDB linkerį.

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

6. Imunokonjugatas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti sutrikimo arba būklės, susijusios su nepageidautinu mezotelino buvimu, gydymui.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 49/00*** (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **2922576**
(13) T
(96) 13857455.3
(96) 2013-11-21
(97) 2015-09-30
(97) 2017-11-08
(86) PCT/US2013/071333
(86) 2013-11-21
(87) WO 2014/081977
(87) 2014-05-30
(30) 201261728967 P, 2012-11-21, US
201361759292 P, 2013-01-31, US
(72) SCHARSCHMIDT, Bruce, US
MOKHTARANI, Masoud, US
(73) Horizon Therapeutics, LLC, Lake Forest IL 60045, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Azotą surišančių vaistų, skirtų kepenų encefalopatijos gydymui, skyrimo ir įvertinimo būdai
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Gliceril-tri-[4-fenilbutiratas] (HPN-100), skirtas naudoti kepenų encefalopatijos (HE) gydymo būde subjektui, kur būdas apima:

(a) amoniako kiekio kraujyje nevalgius matavimą;

(b) amoniako kiekio kraujyje nevalgius palyginimą su normalia amoniako kraujyje viršutine riba; ir

(c) gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) skyrimą subjektui, jei amoniako kiekis kraujyje nevalgius daugiau nei 1,5 karto viršija normalaus amoniako kraujyje viršutinę ribą.

2. Gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) panaudojimas pagal 1 punktą, kur subjektui anksčiau buvo skiriama pirmoji gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) dozė.

3. Gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) panaudojimas pagal 2 punktą, kur gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100), skiriamo (c) žingsnyje, dozė yra didesnė nei pirmoji dozė.

4. Gliceril-tri-[4-fenilbutiratas] (HPN-100), skirtas naudoti gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) dozės optimizavimo būde, skirtas kepenų encefalopatijos gydymui (HE), kur būdas apima:

(a) pirmosios dozės gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) skyrimą;

(b) amoniako kiekio kraujyje nevalgius matavimą;

(c) amoniako kiekio kraujyje nevalgius palyginimą su normalia amoniako kraujyje viršutine riba, siekiant nustatyti ar reikia didinti gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) dozę, kur dozė turi būti didinama, jei amoniako kiekis kraujyje nevalgius daugiau nei 1,5 karto viršija amoniako normalaus kiekio kraujyje viršutinę ribą; ir

(d) antros gliceril-tri-[4-fenilbutirato] (HPN-100) dozės skyrimą, remiantis (c) duomenimis.

5. Gliceril-tri-[4-fenilbutiratas] (HPN-100), skirtas naudoti pagal 1 arba 4 punktą, papildomai apimantis amoniako normalaus kiekio kraujyje viršutinės ribos nustatymo žingsnį.

6. Gliceril-tri-[4-fenilbutiratas] (HPN-100), skirtas naudoti pagal 1 arba 4 punktą, kur amoniako normalaus kiekio kraujyje viršutinė riba yra 35 µmol/L.

---

(51) Int.Cl. ***A61L 2/14*** (2006.01)
A61L 2/20 (2006.01)
A61M 16/06 (2006.01)
A61M 16/08 (2006.01)
C02F 1/78 (2006.01)

(11) **2731632**

(13) T

(96) 12814769.1

(96) 2012-07-13

(97) 2014-05-21

(97) 2017-08-30

(86) PCT/US2012/046593

(86) 2012-07-13

(87) WO 2013/012696

(87) 2013-01-24

(30) 201161508341 P, 2011-07-15, US

(72) LEYVA, Timothy, US

(73) SoClean, Inc., Oxford MA 01540, US

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

(54) CPAP prietaisas su ozono generatoriumi

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 10.

(57) 1. Pastovaus teigiamo oro slėgio (CPAP) prietaisas (105), apimantis vandens saugyklos talpą (122), žarną (124) ir dujokaukę (112), sujungtą su vandens saugyklos talpa (122) žarnos (124) pagalba,

kur CPAP įrenginys yra sujungtas su ozono prietaisu (100) kuris apima ozono valdymo sistemą (115) patalpintą ozono skyriuje (110), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

ozono valdymo sistema (115) yra pritaikyta įstumti aplinkos orą į oro siurblį, siekiant gauti ozoną,

kur ozono valdymo sistema (115) papildomai yra sujungta su ozono paskirstymo linija (118) pritaikyta praleisti ozoną per paskirstymo liniją (118) ir per CPAP sujungimo vienetą (130) į vandens saugyklą (122).

2. CPAP prietaisas (105) pagal 1 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s dujokaukės skyriaus (116) oksiduojančiu katalizatoriumi.

3. CPAP prietaisas (105) pagal 1 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s dujokaukės skyriaus (116) išmetimo dalimi.

4. CPAP prietaisas (105) pagal 1 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s oro siurbliu, įstumiančiu ozoną į vandens saugyklos talpą (122).

5. CPAP prietaisas (105) pagal 1 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s chronometru, įtaisytu ozono prietaise (100), siekiant kontroliuoti ozono valdymo sistemos (115) veikimą ir ypatingai perduoti ozoną į CPAP prietaisą (105).

6. CPAP prietaisas (105) pagal 1 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s kaitinimo elementu (550) ant žarnos (124), kur kaitinimo elementas (550) yra sujungtas su CPAP sujungimo vienetu (130) per kaitinimui pritaikytą vienetą (552) , siekiant kaitinti žarną (124) ir apsaugoti nuo vandens garų kondensacijos žarnoje (124).

7. CPAP prietaiso (105) pagal 1 punktą dezinfekcijos būdas, apimantis pakopas: ozono gamybą ozono prietaise su ozono valdymo sistema; ozono įvedimą į pastovaus teigiamo oro slėgio prietaisą; ir ozono praleidimą per minėtą pastovaus teigiamo oro slėgio prietaisą.

8. Būdas pagal 7 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s dezinfekcijos grafiko ozono prietaisui (100) nustatymu su chronometru.

9. Būdas pagal 7 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s CPAP prietaiso (105) naudojimo apribojimu laiko periodą po dezinfekavimo.

10. Būdas pagal 7 punktą, papildomai b e s i s k i r i a n t i s žarnos (124) kaitinimu, siekiant slopinti vandens garų kondensaciją.

---

(51) Int.Cl. ***A61L 15/44*** (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
(11) **2908873**
(13) T
(96) 14727614.1
(96) 2014-05-20
(97) 2015-08-26
(97) 2017-10-18
(86) PCT/GB2014/051544
(86) 2014-05-20
(87) WO 2014/188175
(87) 2014-11-27
(30) 201309092, 2013-05-20, GB
(72) WOOD, Christopher, Barry, GB
MUNRO, Hugh, Semple, GB
BOOTE, Nicholas, David, GB
STEWART, Joanne, Ellen, GB
TUCKER, Arthur, Tudor, GB
(73) Edixomed Limited, Edinburgh EH12 9RG, GB
First Water Limited, Marlborough Wiltshire SN8 2RB, GB
Queen Mary University of London, London E1 4NS, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Transderminio įvedimo sistema
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinio aktyvaus agento transderminio įvedimo sistema, apimanti:
(i) sluoksnį, turintį nitrito; ir
(ii) hidrogelį, kuris turi vandenilio jonų;
kur nitrito ir/arba hidrogelio turintis sluoksnis apima farmaciniu požiūriu priimtiną agentą ir kur sistema neturi Cu^{2+}, Zn^{2+} ir/arba Fe^{2+} jonų šaltinio.

2. Sistema pagal 1 punktą, kur sluoksnis yra ištirpinama plėvelė.

3. Sistema pagal 2 punktą, kur ištirpinama plėvelė yra sudaryta iš polivinilo alkoholio, polivinilpirolidono, celiuliozės pagrindo polimero arba celiuliozės.

4. Sistema pagal 1 punktą, kur sluoksnis yra tinklelis.

5. Sistema pagal 4 punktą, kur tinklelis yra sudarytas iš polimero.

6. Sistema pagal 5 punktą, kur polimeras yra polipropilenas.

7. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur nitritas yra šarminio metalo nitritas arba žemės šarminio metalo nitritas.

8. Sistema pagal 7 punktą, kur nitritas yra natrio nitritas.

9. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:
(a) sistema apima daugybę sluoksnių, turinčių nitrito; ir/arba
(b) nitritas yra kaip nitrito tirpalas.

10. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:
(a) hidrogelis iš dalies yra hidratuotas; ir/arba
(b) hidrogelis yra skersinių jungčių; ir/arba
(c) hidrogelis yra kopolimeras.

11. Sistema pagal 10 punkto (c) dalį, kur hidrogelis yra polisulfonato ir akrilo rūgšties kopolimeras.

12. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur sistema neturi tiolio arba reduktoriaus.

13. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta naudoti medicinoje.

14. Sistema pagal bet kurį iš 1 - 12 punktų, skirta naudoti skausmo gydymui, kur farmaciniu požiūriu aktyvus agentas yra anestatikas, parinktas iš grupės, susidedančios iš lignokaino (lidokaino), ametokaino (tetrakaino), ksilokaino, bupivakaino, prilokaino, ropivakaino, benzokaino, mepivokaino, kokaino arba jų mišinio.

15. Sistema pagal 14 punktą, kur skausmo gydymas yra vietinė anestezija.

---

(51) Int.Cl. ***A61L 27/54*** (2006.01)
C12N 5/071 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61M 39/02 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61K 35/12 (2015.01)
A61L 27/16 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)
(11) **2470228**
(13) T

(96) 10751750.0
(96) 2010-08-27
(97) 2012-07-04
(97) 2017-10-04
(86) PCT/US2010/047028
(86) 2010-08-27
(87) WO 2011/025977
(87) 2011-03-03
(30) 238011 P, 2009-08-28, US
(72) HASILO, Craig, CA
LEUSHNER, Justin, CA
HAWORTH, Daniel, Nicholas, GB
SHOHET, Simon, GB
TOLEIKIS, Philip, Michael, CA
SIROEN, Delfina, Maria, Mazzuca, CA
(73) Sernova Corporation, London, Ontario N6G 4X8, CA
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Būdai ir įrenginiai ląstelinei transplantacijai
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 19.
(57) 1. Įrenginys ląstelėms implantuoti į šeimininko kūną, apimantis poringą karkasą, apimantį bent vieną kamerą, turinčią proksimalinį galą ir distalinį galą, poringas karkasas turi poras tokio dydžio, kad būtų lengviau priauginti kraujagyslių ir sujungimo audinius į bent vieną kamerą; ir bent vienas judrus kamštis suformuotas būti patalpintu bent vienoje kameroje; kuriame poringas karkasas apima polipropileno tinklelį.

2. Įrenginys pagal 1 punktą, kuriame bent viena kamera apima angą ties bet kuriuo arba abiem proksimaliniu galu ir distaliniu kameros galu, ir kuriame įrenginys apima:
bent vieną dviejų kamščių sistemą, apimančią išorinį kamštį, sukonstruotą būti patalpintam bent vienos kameros viduje, ir vidinį kamštį sukonstruotą būti patalpintu išorinio kamščio viduje; ir bent vienas sandariklį, suformuotą apsupti angą ties bet kuriuo arba abiem proksimaliniu galu ir kameros distaliniu galu.

3. Įrenginys pagal 1 punktą, dar apimantis ne poringą sklendę, prijungtą prie polipropileno tinklelio ties anga tik ties bent vienos kameros vienu galu ir (arba) sklendės angai uždaryti, sklendė, pasirenkant laisvai, apima chirurginį spaustuką arba chirurginius siūlus.

4. Įrenginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame bent poringo karkaso dalis yra padengta viena arba daugiau biologiškai skaidžių medžiagų, kurios užpildo poringo karkaso poras.

5. Įrenginys pagal 4 punktą, kuriame biologiškai skaidžios medžiagos apima augimo faktorius, antifibrotinį agentą, polimerą ir (arba) substancijas angiogenezės stimuliavimui ir audinį įtraukimui į bent vieną poringą kamerą ir (arba) kuriame bent dalis poringo karkaso yra šiurkštinta tam, kad stimuliuotų audinį, įvestą bent į vieną poringą kamerą.

6. Įrenginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame poringas karkasas apima daugelį kamerų, kurios yra sujungtos iš šono ir pasirinktinai apima bendrą sandariklį daugeliui kamerų arba sandariklį kiekvienai kamerai.

7. Įrenginys pagal 6 punktą, kuriame bent vienas sandariklis yra polimerinė plėvelė, kuri yra ultragarsiniu būdu privirinta prie poringo karkaso.

8. Įrenginys pagal 2 punktą, kuriame išorinis kamštis ir vidinis kamštis apima papildomą sandarinimo mechanizmą.

9. Įrenginys pagal 8 punktą, kuriame išorinio kamščio vidinė sienelė apima bent vieną atsikišimą išilgai išorinio kamščio ilgio.

10. Įrenginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame poringas karkasas leidžia augti kraujagyslių ir jungiamiesiems audiniams poringoje kameroje įkapsuliuojančioje bent vieną kamštinę sistemą neovaskualizuotoje kolageno matricoje ir kuriame kamštinės sistemos ištraukimas iš kameros sukuria erdvę kameros viduje, kuri yra įkapsuliuojama neovaskualizuotoje kolageno matricoje.

11. Įrenginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame bent poringo karkaso dalis yra padengta vienu arba daugiau kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi (VEGF), turinčiu vaistą polimeru, kolagenu, fibronektinu, membranos citozės baltymais, polietileniminu ir dekstrano sulfatu, poli (vinilsiloksano) ekopolimeropoli - etileniminu, fosforilcholinu, poli (etilenglikoliu), poli (pieno rūgšties glikolio rūgštimi), poli (pieno rūgštimi), polihidroksivalertu ir kopolimerais, polihidroksibutiratu, ir kopolimerais, polihidroksibutiratu ir kopolimerais, polidiaksanonu, polianhidridais, poli (amino rūgštimis), poli (ortoesteriais), poliesteriais, kolagenu, želatina, celiuliozės polimerais, chitozanais, alginatais, fibronektinais, ekstraląstelinės matricos baltymais, vinkulinu, agaru, agaroze, hialurono rūgštimi, matrigeliu ir jų deriniais.

12. Įrenginys pagal 2 punktą, dar apima ląstelių tiekimo įrenginį, apimantį bent vieną ląstelių infuzijos vamzdelį, suformuotą taip, kad būtų patalpintas išoriniame kamštyje.

13. Įrenginys pagal 12 punktą, kuriame ląstelių infuzijos vamzdelis apima sujungiklį, sukonstruotą taip, kad jungtųsi prie išorinio kamščio, kai bent vienas ląstelių infuzijos vamzdelis yra įstatytas į išorinį kamštį ir pasirinktinai, kuriame sujungiklis apima išorinį spaustuką ir pasirinktinai, kuriame sujungiklio įtaisas prie išorinio kamščio leidžia sujungiklį ir išorinį kamštį atitraukti nuo įrenginio kaip atskirą mazgą.

14. Įrenginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame poringas karkasas apima vieną kamerą, dvi kameras, tris kameras, keturias kameras, penkias kameras, šešias kameras, septynias kameras, aštuonias kameras arba dešimt, arba daugiau kamerų.

15. Įrenginys pagal 1 punktą, kuriame įrenginys apima įkapsuliuotas ląsteles kameroje.

16. Įrenginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, apimančiame žingsnius:

a. teikia implantuojamą įrenginį ląstelių išlaikymui šeimininko kūne, implantuojamas įrenginys, apimantis:

poringą karkasą, apimantį bent vieną kamerą, turinčią angą bet kuriame arba abiejuose proksimaliniame gale ir kameros distaliniame gale, poringas karkasas turi poras tokio dydžio, kad būtų lengviau priauginti kraujagyslių ir sujungimo audinius į poringą karkasą;

bent vieną dviejų kamščių sistemą, suformuotą taip, kad būtų patalpinta bent vienoje kameroje; ir

bent vieną sandariklį, sukonstruotą apimti angą ties bet kuriuo arba abiem proksimaliniu galu ir poringo karkaso distaliniu galu;

kuriame bent viena dviejų kamščių sistema apima išorinį kamštį, sukonstruota taip, kad būtų patalpintas bent vienos kameros viduje, ir vidinį kamštį, sukonstruotą taip, kad būtų patalpintas išorinio kamščio viduje:

b. implantuoja įrenginį į šeimininko kūną;

c. išlaiko įrenginį šeimininko kūne tol, kol įrenginys yra infiltruojamas su kraujagyslių ir jungiamaisiais audiniais;

d. numato ląstelių pristatymo įrenginį, apimantį bent vieną ląstelių infuzijos vamzdelį, pakrautą paruoštomis ląstelėmis, ląstelių infuzijos vamzdelis sukonstruotas būti patalpintu išorės kamštyje;

e. pasiekia implantuotą įrenginį per chirurginį pjūvį ir atveria bent vieną sandariklį;

f. pašalina vidinį kamštį iš dviejų kamščių sistemos;

g. įveda ląstelių infuzijos vamzdelį į išorinį kamštį;

h. pašalina išorinį kamštį iš bent vienos kameros ir įveda į kamerą paruoštų ląstelių; ir

i. pakartotinai uždaro bent vieną sandariklį.

17. Įrenginys pagal 16 punktą naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, kur būdas dar apima poringo karkaso vaizdo gavimo žingsnį iki tol, kol pristatomos ląstelės.

18. Įrenginys pagal 16 arba 17 punktą naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, kuriame ląstelių paruošimas apima vieną arba daugiau salelių iš Langerhanso ląstelių, Sertoli ląstelių, mezenchiminių kamieninių ląstelių, kamieninių ląstelių, nugaros smegenų kraujo kūnelių, embrioninių kamieninių ląstelių, genetiškai modifikuotų ląstelių arba ląstelių linijų ir derinių iš jų.

19. Įrenginys pagal 16, 17 arba 18 punktą naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, kuriame ląstelių paruošimas apima alogenines, ksenogenines, paciento arba sinergines donorines ląsteles.

20. Įrenginys pagal bet kurį 16-19 punktą naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, kuriame ląstelių paruošimas apima genetiškai modifikuotas ląsteles arba ląstelių linijas

21. Įrenginys pagal bet kurį 16-20 punktą naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, kuriame ląstelės apima Langerhanso ląstelių ir Sertoli ląstelių saleles.

22. Įrenginys pagal bet kurį 16-21 punktą naudojimui būde, skirtame ląstelių transplantavimui šeimininko kūne, kuriame ląstelių paruošimas apima įkapsuliuotas ląsteles.

23. Įrenginys pagal 15 punktą arba įrenginys panaudojimui pagal 22 punktą, kuriame ląstelės yra įkapsuliuotos į alginatą, polisacharidų hidrogelį, chitozaną, kalcio arba bario alginatą, alginato sluoksninę matricą ir poliliziną, fotopolimerizuojamą polietilenglikolio polimerą, poliakrilatą, hidroksietilmetakrilatą, metilmetakrilatą, silicio kapsulę, silicio nanokapsulę arba polimembraną (akrilonitrilą-vinilchloridą).

---

(51) Int.Cl. ***A61M 5/145*** (2006.01)
A61M 5/14 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
(11) **3015128**
(13) T
(96) 15191984.2
(96) 2015-10-28
(97) 2016-05-04
(97) 2017-10-04
(30) 201414526294, 2014-10-28, US
(72) TUCKER, Barry L., US
COWAN, Kevin P., US
UBER III, Arthur E., US
RHINEHART, Edward J., US
SPOHN, Michael A., US
(73) Bayer HealthCare LLC, Whippany, NJ 07981, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Savaiminės orientacijos švirkšto sąsaja
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 38.
(57) 1. Švirkštas, apimantis:
cilindrą (18), turintį proksimalinį galą (20), distalinį galą (24) ir šoninę sienelę (19), besitęsiančia apskritimo perimetru tarp proksimalinio galo (20) ir distalinio galo (24) palei išilginę ašį (15); ir
bent vieną švirkštą fiksuojantį elementą (32), turintį bent vieną pirmą auselę (34), kuri proksimaliniame gale (20) išsikiša radialiai išorėn šoninio krašto (19) išorinio paviršiaus atžvilgiu, kur bent viena pirma auselė (34) turi pagrindo paviršių (38) ir bent vieną trečią paviršių;
kur bent vienas trečias paviršius yra smailėjantis ašimi proksimaline kryptimi cilindro (18) išilginės ašies (15) atžvilgiu ir smailėjantis ašimi palei šoninės sienelės išorinį paviršių kryptimi nuo distalinio galo link proksimalinio galo;
kur bent viena pirma auselė (34) yra suformuota, kad automatiškai susikabintų su blokuojančiu mechanizmu (35) švirkšto lizde (16) ant skysčio injektoriaus (10); ir
kur bent vieno trečio paviršiaus bent viena dalis ašimi išstumia švirkštą (12) iš švirkšto lizdo (16) pasukant švirkštą (12) apie išilginę ašį (15), susikabinant su blokavimo mechanizmo (35) bent vienu paviršiumi.

2. Švirkštas pagal 1 punktą, kur bent viena pirma auselė (34) papildomai apima bent vieno trečio paviršiaus proksimalinį tašką prie proksimalinio galo, kur bent dalis bent vieno trečio paviršiaus pasukamai nukreipia švirkštą (12) į savaiminės orientacijos išlygiavimą sulig blokavimo mechanizmu (35).

3. Švirkštas pagal 1 arba 2 punktą, kur bent vienas trečias paviršius yra arkinis paviršius.

4. Švirkštas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pagrindo paviršius (38) atpalaiduojamai sukabina blokavimo mechanizmo (35) blokuojantį paviršių švirkšto lizde (16), kad atpalaiduojamai užfiksuotų švirkštą (12) prie skysčio injektoriaus (10).

5. Švirkštas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bent viena pirma auselė (34) papildomai apima bent vieną pirmą paviršių (40), kur bent vienas pirmas paviršius (40) tęsiasi nuo pagrindo paviršiaus (38) pirmo galo iki bent vieno trečio paviršiaus labiausiai proksimalaus galo.

6. Švirkštas pagal 5 punktą, kur bent vienas pirmas paviršius (40) ir bent vieno trečio paviršiaus labiausiai proksimalus galas yra sujungti kartu prie suapvalinto taško arba aštraus taško.

7. Švirkštas pagal 5 arba 6 punktą, kur bent viena pirma auselė (34) papildomai apima bent vieną antrą paviršių (42), kur bent vienas antras paviršius (42) tęsiasi nuo pagrindo paviršiaus (38) antro galo iki bent vieno trečio paviršiaus labiausiai distalinio galo.

8. Švirkštas pagal 7 punktą, kur pagrindo paviršius (38), bent vienas pirmas paviršius (40), bent vienas antras paviršius (42) ir bent vienas trečias paviršius apibrėžia bent vienos pirmos auselės (34) viršutinio paviršiaus (46) ribas.

9. Švirkštas pagal 8 punktą, kur viršutinio paviršiaus (46) kreivumas yra suformuotas, kad atitiktų cilindro (18) šoninės sienelės (19) apskritimo kreivumą.

10. Švirkštas pagal 8 arba 9 punktą, kur viršutinis paviršius (46) susideda iš daugybės atskirų paviršių, apibrėžiančių viršutinį paviršių (46).

11. Švirkštas pagal 10 punktą, kur bent viena pirma auselė (34) turi bent vieną tuščiavidurę sekciją, apibrėžtą daugybe viršutinio paviršiaus (46) atskirų paviršių, ir kuri atsikiša radialiai į vidų nuo viršutinio paviršiaus (46).

12. Švirkštas pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis apima bent vieną antrą auselę (37), besitęsiančią radialiai išorėn nuo cilindro (18) šoninės sienelės (19), ir apimantis antrą pagrindo paviršių, skirtą atpalaiduojamam sukabinimui blokavimo mechanizmo (35) blokuojančio paviršiaus švirkšto lizde (16), kad atpalaiduojamai užfiksuotų švirkštą (12) prie skysčio injektoriaus (10).

13. Švirkštas pagal 12 punktą, kur bent vienos pirmos auselės (34) pagrindo paviršius (38) ir bent vienos antros auselės (37) antras pagrindo paviršius yra vienodai nutolę nuo švirkšto (12) cilindro (18) proksimalinio galo (20).

14. Švirkštas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur švirkštas (12) apima dvi pirmas auseles (34), kur dvi pirmos auselės (34) yra cilindro (18) perimetro priešingose pusėse.

15. Švirkštas pagal 12 arba 13 punktą, kur švirkštas (12) apima keturias antras auseles (37), kur keturios antros auselės (37) yra viena kitai gretimos ir keturių antrų auselių (37) antra pora yra viena kitai gretimos aplink cilindro (18) apskritimą, bet keturių antrų auselių (37) pirma pora nėra gretima antrų auselių (37) antrai porai.

---

(51) Int.Cl. ***A61M 15/00*** (2006.01)
(11) **2773408**
(13) T
(96) 12791232.7
(96) 2012-10-31
(97) 2014-09-10
(97) 2017-12-06
(86) PCT/GB2012/052709
(86) 2012-10-31
(87) WO 2013/064821
(87) 2013-05-10
(30) 201118845, 2011-11-01, GB
(72) DUIGNAN, Cathal, IE
McDERMENT, Iain Grierson, GB
(73) EURO-CELTIQUE S.A., 2350 Luxembourg, LU
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Dozatorius

Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 68.

(57) 1. Dozatorius dujų, dujų su kietomis dalelėmis arba lašeline substancija dozės dozavimui iš substancijos šaltinio, dozatorius, apimantis:

korpusą (1), skirtą substancijos šaltiniui talpinti, korpusas (1) turi kandiklį (2);

susijungimo elementą (41), slystančiai sukonstruotą korpuse judesiui korpuso (1) išilgine ašimi (214), substancijos dozei išskirti iš substancijos šaltinio, susijungimo elementas (41) apima movą (43) išleidimo elementui iš substancijos šaltinio priimti;

dozatoriaus pavarą susijungimo elemento (41) judėjimui korpuso (1) išilgine ašimi (214), substancijos dozės išleidimui iš substancijos šaltinio, dozatoriaus pavara apima sukimosi veleną ir kumštelį, sukonstruotą ant veleno, dozatoriaus pavara yra sukonstruota korpuso (1) viduje taip, kad sukimosi veleno sukimasis įtakoja, kad kumštelis suktų ir pritaikytų jėgą susijungimo elementui (41) taip, kad judėtų susijungimo elemento (41) išilgine ašimi (214); ir

kumštelio sekiklį (16), slystančiai sukonstruotą korpuso (1) viduje, kumštelio sekiklis (16) apima pagrindą (17) ir iš esmės standų atsikišimą (18a), (18b), iškylantį iš pagrindo (17), atsikišimas (18a), (18b) yra sukonstruotas tarp dozatoriaus pavaros ir susijungimo elemento (41) taip, kad jėga, pritaikyta dozatoriaus pavaros kumštelio atsikišimui (18a), (18b), įtakotų kumštelio sekiklį (16) slystančiai judėti korpuso (1) išilgine ašimi (214) ir pritaikytų jėgą susijungimo elementui (41) taip, kad išskirtų substancijos dozę iš substancijos šaltinio.

2. Dozatorius pagal 1 punktą, kuriame susijungimo elementas (41) guli ant atsikišimo (18a), (18b) paviršiaus viršaus.

3. Dozatorius pagal 1 punktą arba 2 punktą, kuriame kumštelio ritinėlis apima du iš esmės standžius atsikišimus (18a), (18b), iškylančius iš pagrindo, ir susijungimo elementas guli ant atsikišimų viršutinio paviršiaus viršaus.

4. Dozatorius pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame korpusas (1) apima kreipiamąją (15) tam, kad nukreiptų kumštelio ritinėlio pagrindo (17) slenkantį judesį išilgine ašimi, kreipiamoji (15) yra taip suformuota, kad priimtų kumštelio sekiklio (16) pagrindą (17) slankiuoju susijungimu.

5. Dozatorius pagal 4 punktą, kuriame kreipiančioji (15) apima vieną arba daugiau bėgių kreipiančiąsias (20), sukonstruotas ir pritaikytas sąveikauti su viena arba daugiau bėgių kreipiančiųjų (19a), (19b) ant kumštelio ritinėlio pagrindo (17) taip, kad kumštelio sekiklis (16) būtų slystantis korpuse (1).

6. Dozatorius pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame kumštelio sekiklis (16) dar apima elastingai deformuojamą spaustuką (35), patalpintą ant pagrindo (17) apatinio krašto sujungimui su atitinkamai suformuotu atsikišimu (34) korpuse (1), ir kuriame, kai spaustukas (35) yra susietas su atsikišimu (34), kumštelio sekiklis (16) yra išlaikomas išilginėje pozicijoje korpuse (1) kol jėga yra tempianti ant kumštelio sekiklio (16) kumšteliu.

7. Dozatorius pagal bet kurį ankstesnį punktą, dar apimantis dozės skaitiklį tam, kad nurodytų dozatoriaus įjungimų skaičių, atitinkantį skaičių dozių, išduotų iš substancijos šaltinio, arba dozių skaičių, pasilikusių substancijos šaltinyje.

8. Dozatorius pagal 7 punktą, kuriame dozės skaitiklis apima:

skaitiklį, turintį indikacijas, skaitiklis (203) yra galintis suktis korpuso (1) viduje didėjančiai aplink korpuso (1) išilginę ašį (214);

skaitiklio pavarą (206) skaitiklio (203) valdymui, skaitiklio pavara (206) yra sujungta su susijungimo elementu (41) ir sukonstruota, kad būtų abipusiškai judri korpuso viduje (1) išilgine ašimi (214) su susijungimo elementu (41); ir

pavaros mechanizmą (205) skaitiklio (203) sukimui, pavaros mechanizmas (205) yra susietas su skaitiklio pavarą (206) ir sukonstruotas sukti skaitiklį (203) kaip reakcija į skaitiklio pavaros (206) išilginį judesį.

9. Dozatorius pagal 8 punktą, kuriame korpusas (1) apima skaitiklio kreipiančiosios valdiklį, sukonstruotą valdyti skaitiklio pavarą (206) korpuse (1) taip, kad neleistų suktis skaitiklio pavarai (206) išilgine ašimi (214).

10. Dozatorius pagal 9 punktą, kuriame skaitiklio kreipiančiosios valdiklis apima atsikišimą (230), kylantį iš korpuso (1), atsikišimas (230) yra sukonstruotas ir suformuotas taip, kad sietųsi su atitinkamai suformuota įranta (220) skaitiklio pavaroje (206).

11. Dozatorius pagal 8, 9 arba 10 punktą, kuriame susijungimo elementas (41) apima vieną arba daugiau griovelių (450a), (450b), ir skaitiklio pavara (206) apima vieną arba daugiau atsikišimų (222a), (222b) susijungimui su susijungimo elementu (41) taip, kad suporuotų susijungimo elementą (41) ir skaitiklio pavarą (206).

12. Dozatorius pagal bet kurį vieną 8 - 11 punktą, kuriame skaitiklis apima pirmąjį žiedinį elementą (201), turintį pirmąją indikaciją ir antrąjį žiedinį elementą (202), (1510) turintį antrąją indikaciją, kiekvienas iš minėtų pirmojo ir antrojo žiedinių elementų yra galintys suktis padalomis aplink išilginę ašį (214), viena arba abi iš minėtų pirmosios ir antrosios indikacijų nurodo skaičių, ir dozavimo skaitiklis apima:

sujungimo mechanizmą (700) atskiriamam sujungimui minėto pirmojo žiedinio elemento (201) su minėtu antruoju žiediniu elementu (202), (1510) tam, kad leistų minėtam pirmajam ir antrajam žiediniams elementams drauge suktis, kai sujungti ir leistų nepriklausomai suktis minėtam pirmajam žiediniam elementui (201), kai nesujungti.

13. Dozatorius pagal 12 punktą, apimantis trečiąjį žiedinį elementą (1502), bendraašiškai sukonstruotą aplink minėtą išilginę ašį (214).

14. Dozatorius pagal 13 punktą, kuriame minėtas trečiasis žiedinis elementas (1502) apima ribojantį mechanizmą (1506), skirtą riboti minėto antrojo žiedinio elemento (202), (1510) laisvąjį sukimąsi minėto trečiojo žiedinio elemento (1502) atžvilgiu aplink minėtą bendrąją ašį (214).

15. Dozatorius pagal 14 punktą, kuriame minėtas ribojantis mechanizmas (1506) apima lanksčiai besideformuojančią dalį spaudimo pritaikymui ant minėto antrojo žiedinio elemento (202), (1510).

16. Dozatorius pagal 14 arba 15 punktą, kuriame minėtas antrasis žiedinis elementas (202), (1510) apima daugelį iš esmės vienodai tarpuotų atsikišimų (1512) ir kuriame minėtas ribojantis mechanizmas (1506) jungiasi su minėtais atsikišimais (1512) minėto antrojo žiedinio elemento (202), (1510) laisvo sukimosi ribojimui.

17. Dozatorius pagal bet kurį vieną 13 - 16 punktą, kuriame minėtas trečiasis žiedinis elementas (1502) apima vieną arba daugiau talpinimo griovelių (1508a), (1508b), (1508c), išdėstytų ant viršutinio perimetro paviršiaus tam, kad jungtųsi su atitinkamai suformuotais atsikišimais skaitiklio korpuse tam, kad apsaugotų minėtą trečiąjį žiedinį elementą (1502) nuo laisvo sukimosi.

18. Dozatorius pagal bet kurį ankstesnį punktą, dar apimantis substancijos šaltinį.

19. Dozatorius pagal 18 punktą, kuriame substancijos šaltinis yra aerozolinis dozuojantis inhaliatorius (pMDI).

20. Dozatorius dujų, dujų su kietomis dalelėmis arba lašelinės substancijos dozės dozavimui iš substancijos šaltinio, dozatorius, apimantis:

korpusą (1), skirtą substancijos šaltiniui talpini, korpusas (1) turi kandiklį (2);

susijungimo elementą (41), slystančiai sukonstruotą korpuse judesiui korpuso (1) išilgine ašimi (214), substancijos dozei išskirti iš substancijos šaltinio, susijungimo elementas (41) apima movą (43) išleidimui iš substancijos šaltinio priimti;

dozatoriaus pavarą susijungimo elemento (41) judėjimui korpuso (1) išilgine ašimi (214), substancijos dozės išleidimui iš substancijos šaltinio, dozatoriaus pavara apima sukimosi veleną ir kumštelį, sukonstruotą ant veleno, dozatoriaus pavara yra sukonstruota korpuso (1) viduje taip, kad sukimosi veleno sukimasis įtakoja, kad kumštelis suktų ir pritaikytų jėgą susijungimo elementui (41) taip, kad judėtų susijungimo elemento (41) išilgine ašimi (214); ir

kumštelio sekiklį (16) slystančiai sukonstruotą korpuso (1) viduje, kumštelio sekiklis (16) apima pagrindą (17) ir iš esmės standų atsikišimą (18a), (18b), iškylantį iš pagrindo (17), atsikišimas (18a), (18b) yra sukonstruotas tarp dozatoriaus pavaros ir susijungimo elemento (41) taip, kad jėga, pritaikyta dozatoriaus pavaros kumštelio atsikišimui (18a), (18b), įtakotų kumštelio sekiklį (16) slystančiai judėti korpuso išilgine ašimi (214) ir pritaikytų jėgą susijungimo elementui (41) taip, kad išskirtų substancijos dozę iš substancijos šaltinio; ir

dozių skaitiklį, parodantį dozatoriaus jungimų skaičių, atitinkantį dozių, išduotų iš substancijos šaltinio, skaičių arba dozių, pasilikusių substancijos šaltinyje, skaičių, dozių skaitiklis apimantis:

skaitiklį (203), turintį indikacijas, skaitiklis yra galintis suktis korpuso (1) viduje didėjančiai aplink korpuso (1) išilginę ašį (214);

skaitiklio pavarą (206) skaitiklio (203) valdymui, skaitiklio pavara (206) yra sukonstruota, kad būtų abipusiškai judri korpuso viduje (1) išilgine ašimi (214) reaguojant į dozatoriaus veikimą; ir

pavaros mechanizmą (205) skaitiklio (203) sukimui, pavaros mechanizmas (205) yra susietas su skaitiklio pavara (206) ir sukonstruotas sukti skaitiklį (203) kaip reakcija į skaitiklio pavaros (206) išilginį judesį,

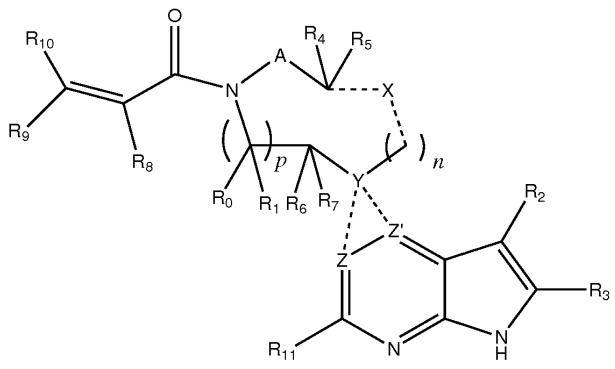
kuriame korpusas (1) apima skaitiklio kreipiančiosios valdiklį, sukonstruotą valdyti skaitiklio pavarą (206) korpuse (1) taip, kad neleistų skaitiklio pavarai (206) suktis išilgine ašimi (214).

21. Dozatorius pagal 20 punktą, kuriame susijungimo elementas (41) guli ant atsikišimo (18a), (18b) viršutinio paviršiaus viršaus.

22. Dozatorius pagal 20 arba 21 punktą, kuriame kumštelio ritinėlis apima du iš esmės standžius atsikišimus (18a, 18b) iškylančius iš pagrindo, ir susijungimo elementas guli ant atsikišimų viršutinio paviršiaus viršaus.

---

(51) Int.Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(11) **3077395**
(13) T
(96) 14816404.9
(96) 2014-11-20
(97) 2016-10-12
(97) 2017-11-15
(86) PCT/IB2014/066202
(86) 2014-11-20
(87) WO 2015/083028
(87) 2015-06-11
(30) 201361912074 P, 2013-12-05, US
(72) BROWN, Matthew Frank, US
CASIMIRO-GARCIA, Agustin, US
CHE, Ye, US
COE, Jotham Wadsworth, US
FLANAGAN, Mark Edward, US
GILBERT, Adam Matthew, US
HAYWARD, Matthew Merrill, US
LANGILLE, Jonathan David, US
MONTGOMERY, Justin Ian, US
TELLIEZ, Jean-Baptiste, US
THORARENSEN, Atli, US
UNWALLA, Rayomand Jal, US
TRUJILLO, John I, US
(73) Pfizer Inc., New York, NY 10017, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pirolo[2,3-d]pirimidinilo, pirolo[2,3-b]pirazinilo ir pirolo[2,3-d]piridinilo akrilamidai
Apibrėžties punktai: 21, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano grupės;

A yra --(CR_aR_b)$_q$-(CR_cR_d)$_r$--, kur R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arb biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6 arba R_7, atitinkamai kartu su arba R_4, R_5, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4 arba R_5, aritinkamai kartu su arba R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

R_{11} yra vandenilis arba deuteris;

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo;

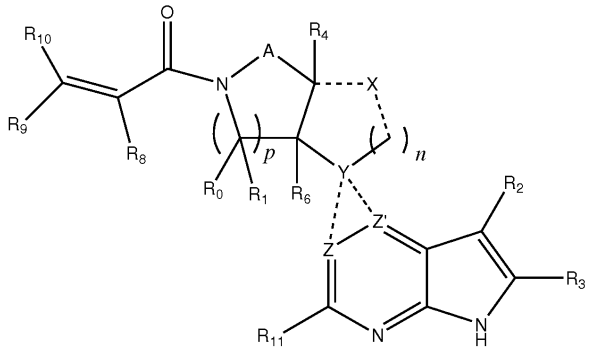
Y yra O arba N, kur jeigu Y yra O, *n* yra 0;

viena ir tik viena punktyrinė linija link Z ir Z' sudaro viengubą ryšį, kitos nėra, ir arba Z yra C, jeigu punktyrinė linija yra link Z yra viengubas ryšys, ir Z' yra N arba CR_{16}; arba Z yra CR_{16} arba N jeigu punktyrinė linija yra link Z' yra viengubas ryšys, ir Z' yra C; kur R_{16} yra C_1-C_4 alkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heterociklinis)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)arilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas arba (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heterociklas, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, metoksi, amino CF_3, ir C_3-C_6 cikloalkilo;

X ir punktyriniai ryšiai link jo gali būti arba nebūti, kur, (a) jeigu X yra, Y yra N, ir X yra O arba --(CR_eR_f)$_s$--, kur R_e ir R_f yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, halogenas, hidroksilas, C_1-C_4 alkoksi, amino, CF_3, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, C_3-C_6 cikloalkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, arba (heterociklinis)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas ir minėti punktyriniai ryšiai yra ir yra viengubi ryšiai, kur, jeigu *n* yra 0, ir X yra O, minėtas O yra prijungtas prie H, ir minėto punktyrinio ryšio tarp X ir --(CH_2)$_n$-- nėra, ir jeigu X yra --(CR_eR_f)$_s$--, ir X yra prijungtas tiesiogiai prie Y; ir (b) jeigu X nėra, minėtų punktyrinių ryšių nėra ir *n* yra 0, kur, jeigu Y yra N, arba (i) minėtas N atomas yra pakeistas H, (ii) Z yra C, Z' yra C arba N, punktyrinis ryšys link Z yra viengubas ryšys, punktyrinio ryšio link Z' nėra, arba (iii) Z yra C arba N, Z' yra C, punktyrinis ryšys link Z' yra viengubas ryšys, punktyrinio ryšio link Z nėra, kur minėtas Y yra N atomas gali kartu su R_2 ir tarp jų įsiterpenčiais atomais sudaryti 6-narį žiedą, pasirinktinai pakeistą C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilą arba C_3-C_6 cikloalkilą; ir,

n, p, q, r ir *s* yra nepriklausomai 0, 1 arba 2.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano grupės;

A yra --(CR_aR_b)$_q$-(CR_cR_d)$_r$--, kur R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arb biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6 arba R_7, atitinkamai kartu su arba R_4, R_5, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4 arba R_5, aritinkamai kartu su arba R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

R_{11} yra vandenilis arba deuteris;

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilas, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo;

Y yra O arba N, kur jeigu Y yra O, *n* yra 0;

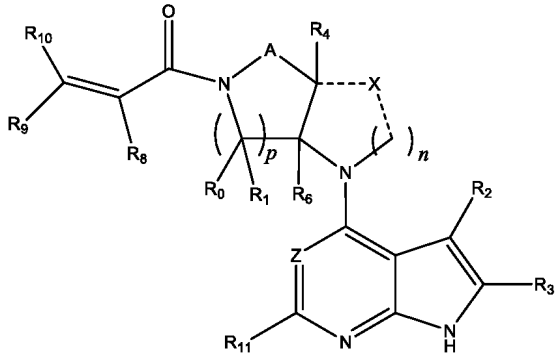
viena ir tik viena punktyrinė linija link Z ir Z' sudaro viengubą ryšį, kitos nėra, ir arba Z yra C jeigu punktyrinė linija yra link Z yra viengubas ryšys, ir Z' yra N arba CR_{16}; arba Z yra CR_{16} arba N jeigu punktyrinė linija yra link Z' yra viengubas ryšys, ir Z' yra C; kur R_{16} yra C_1-C_4 alkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heterociklinis)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)arilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas arba (C_1-C_6 linijinės arba šakotos

grandinės alkilas)heterociklas, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, metoksi, amino CF_3, ir C_3-C_6 cikloalkilo;

X ir punktyriniai ryšiai link jo gali būti arba nebūti, kur, (a) jeigu X yra, Y yra N, ir X yra O arba --$(CR_eR_f)_s$--, kur R_e ir R_f yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, halogenas, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, amino grupė, CF_3, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, C_3-C_6 cikloalkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas arba (heterociklas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas ir minėti punktyriniai ryšiai yra ir yra viengubi ryšiai, kur jeigu *n* yra 0, ir X yra O, minėtas O yra prijungtas prie H, ir minėto punktyrinio ryšio tarp X ir --$(CH_2)_n$-- nėra, ir jeigu X yra --(CReRf)*s*--, ir X yra prijungtas tiesiogiai prie Y; ir (b) jeigu X nėra, minėtų punktyrinių ryšių nėra ir *n* yra 0, kur jeigu Y yra N, arba (i) minėtas N atomas yra pakeistas H, (ii) Z yra C, Z' yra C arba N, punktyrinis ryšys link Z yra viengubas ryšys, punktyrinio ryšio link Z' nėra, arba (iii) Z yra C arba N, Z' yra C, punktyrinis ryšys link Z' yra viengubas ryšys, punktyrinio ryšio link Z nėra, kur minėtas Y yra N atomas, gali kartu su R_2 ir tarp jų įsiterpiančiais atomais sudaryti 6-narį žiedą, pasirinktinai pakeistą C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilu arba C_3-C_6 cikloalkilu; ir,

n, p, q, r ir *s* yra nepriklausomai 0, 1 arba 2.

3. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano grupės;

A yra --$(CR_aR_b)_q$-$(CR_cR_d)_r$--, kur R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arb biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos

grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6, atitinkamai kartu su arba R_4, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu su arba R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

R_{11} yra vandenilis arba deuteris;

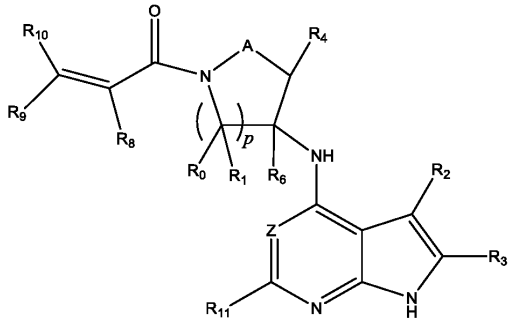
R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo, ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo;

Z yra CR_{16} arba N, kur R_{16} yra C_1-C_4 alkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heterociklinis)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)arilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas arba (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heterociklas, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

X ir punktyriniai ryšiai link jo gali būti arba nebūti, kur, (a) jeigu X yra, X yra O arba --$(CR_eR_f)_s$--, kur R_e ir R_f yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, halogenas, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, amino, CF_3, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, C_3-C_6 cikloalkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas) heteroarilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas arba (heterociklas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas ir minėti punktyriniai ryšiai yra ir yra viengubi ryšiai, kur jeigu *n* yra 0, ir X yra O, minėtas O yra prijungtas prie H, ir minėto punktyrinio ryšio tarp X ir --$(CH_2)_n$-- nėra, ir jeigu X nėra, minėtų punktyrinių ryšių nėra ir *n yra* 0, kur arba (i) gretimas N atomas yra pakeistas H, arba (ii) minėtas N atomas gali kartu su R_2 ir tarp jų įsiterpiančiais atomais sudaryti 6-narį žiedą, pasirinktinai pakeistą C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilu arba C_3-C_6 cikloalkilu; ir,

n, p, q, r ir *s* yra nepriklausomai 0, 1 arba 2.

4. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklinio)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano grupės;

A yra --$(CR_aR_b)_q$-$(CR_cR_d)_r$--, kur R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo,

(C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6, atitinkamai kartu arba su R_4, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu arba su R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

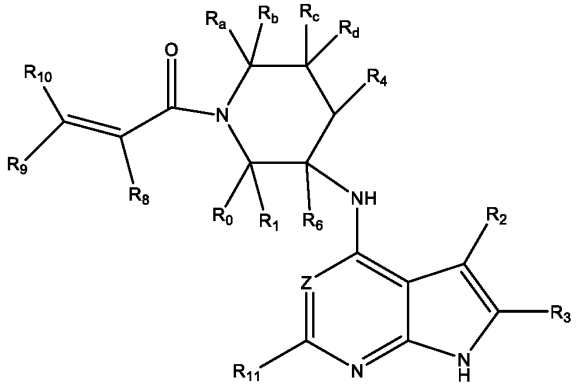
Z yra CR_{16} arba N, kur R_{16} yra C_1-C_4 alkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heterociklas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas) arilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas arba (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas) heterociklas, kur minėtas alkilas yra dar pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_{11} yra vandenilis arba alkilas;

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo; ir,

p, q, ir *r* yra nepriklausomai 0, 1 arba 2.

5. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12}, - $NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$ ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano;

R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkil, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, arilo, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogen, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos

grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

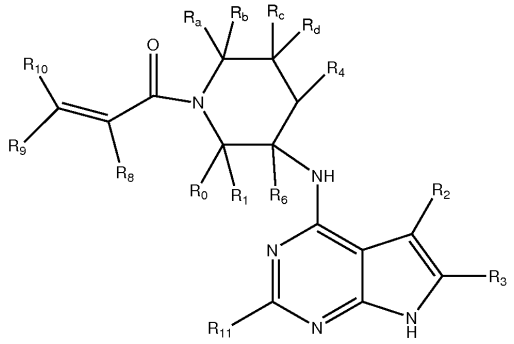
R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6, atitinkamai kartu arba su R_4, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, $_{R4}$, atitinkamai kartu arba su R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba $C_{1\text{-}C6}$ linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

Z yra CR_{16} arba N, kur R_{16} yra C_1-C_4 alkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (heterociklas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)arilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroaril, arba (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heterociklas, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_{11} yra vandenilis arba alkilas; ir,

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo, ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo.

6. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoroalkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano;

R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, arilo, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo,

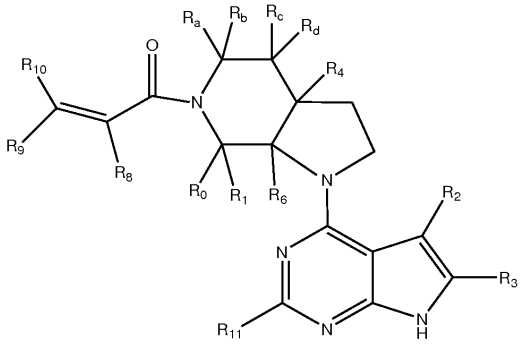
(C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5-ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroaril, halogen, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilrr) heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba $_{R1}$ ir (arba) R_6, atitinkamai kartu arba su R_4, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu arba su R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

R_{11} yra vandenilis arba alkilas; ir,

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo.

7. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklo)C_1-$_{C6}$ linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$ ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano;

R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, arilo, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogen, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

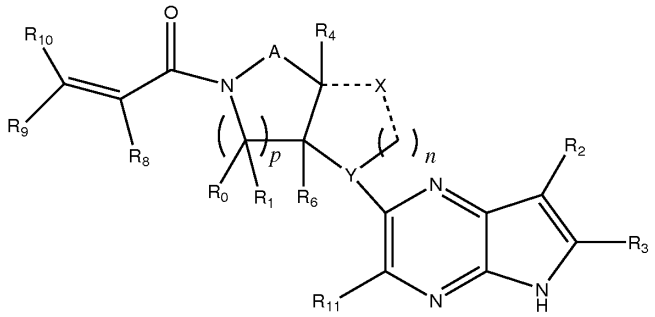
R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba

šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6, atitinkamai kartu arba su R_4, R_a, R_b, R_c arba $_{Rd,}$ gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu arba su R_a, $R_{b,}$ R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

R_{11} yra vandenilis arba alkilas; ir,

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo, ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo.

8. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, $C_{6-}C_{10}$ arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoroalkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12}, - $NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$ ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C1-C6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano;

A yra --(CR_aR_b)$_q$-(CR_cR_d)$_r$--, kur R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, arilo, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas

alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3, ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6, atitinkamai kartu arba su R_4, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu arba su R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-membered ring optionally containing one arba two O arba N atoms; and,

R_{11} yra vandenilis arba deuteris;

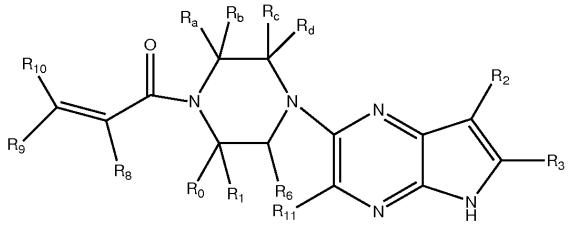
Y yra O arba N, kur jeigu Y yra O, *n* yra 0;

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo;

X ir punktyriniai ryšiai link jo gali būti arba nebūti, kur, (a) jeigu X yra, Y yra N, ir X yra O arba --(CR_eR_f)$_s$--, kur R_e ir R_f yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, halogenas, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, amino grupė, CF_3, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, C_3-C_6 cikloalkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (aril)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas arba (heterociklas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas ir minėti punktyriniai ryšiai yra ir yra viengubi ryšiai, kur jeigu *n* yra 0, ir X yra O, minėtas O yra prijungtas prie H, ir minėto punktyrinio ryšio tarp X ir --(CH_2)$_n$-- nėra, ir jeigu X yra --(CR_eR_f)$_s$--, ir X yra prijungtas tiesiogiai prie Y; ir (b) jeigu X nėra, minėtų punktyrinių ryšių nėra ir *n* yra 0, kur jeigu Y yra N, arba (i) minėtas N atomas yra pakeistas H, arba (ii) minėtas N atomas gali kartu su R_2 ir tarp jų įsiterpiančiais atomais sudaryti 6-narį žiedą, pasirinktinai pakeistą C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilu arba C_3-C_6 cikloalkilu; ir,

n, p, q, r ir *s* yra nepriklausomai 0, 1 arba 2.

9. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, ir kur

R_2 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklo) C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$ ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinkyų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C1-C6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano;

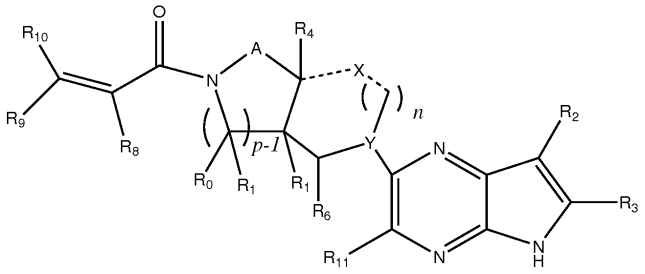
R_0, R_1, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos

grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1 ir (arba) R_6, atitinkamai kartu su arba R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu su arba R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus;

R_{11} yra vandenilis arba deuteris; ir,

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo, ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo.

10. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, arba enantiomeras, arba diastereomeras ir kur

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkoksi, halogeno, ciano, hidroksilo, amino, karboksi, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkil)aminokarbonilamino, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)aminokarbonilo, -SOR_{12}, -SO_2R_{12},-$NR_{13}SO_2R_{12}$, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, ir -$NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; kur minėtas alkilas, arilas ir heteroarilas yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, ciano, alkilamino, dialkilamino, CF_3, aminokarbonilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo) aminokarbonilo ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, deuterio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, halogeno ir ciano;

A yra --(CR_aR_b)$_q$-(CR_cR_d)$_r$--, kur R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, halogeno, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_a, R_b, R_c ir R_d yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, arilo, alkilarilo, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogen, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo;

R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9 ir R_{10} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, monociklinio arba biciklinio heteroarilo, apimančio 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (heteroarilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, heteroarilo, halogen, ciano, hidroksilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkoksi, amino, karboksi, aminokarbonilo, (heterociklo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)arilo, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo)heteroarilo ir (C_1-C_6 linijinės arba šakotos

grandinės alkilo)heterociklo, kur minėtas alkilas yra dar pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, metoksi, amino, alkilamino, dialkilamino, CF_3 ir C_3-C_6 cikloalkilo; kur, alternatyviai, R_0 arba R_1, ir (arba) R_6, atitinkamai kartu su arba R_4, R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_4, atitinkamai kartu arba su R_a, R_b, R_c arba R_d, gali nepriklausomai sudaryti ryšį arba C_1-C_6 linijinę alkilo grandinę; ir (arba), alternatyviai, R_8 ir R_9 gali kartu sudaryti 3-6-narį žiedą, pasirinktinai turintį vieną arba du O arba N atomus; ir,

R_{11} yra vandenilis arba alkilas;

Y yra O arba N, kur jeigu Y yra O, *n* yra 0;

R_{12}, R_{13}, R_{14} ir R_{15} yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės perfluoralkilo, C_6-C_{10} arilo, alkilarilo, ir (arilo)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilo;

X ir punktyriniai ryšiai link jo gali būti arba nebūti, kur, (a) jeigu X yra, Y yra N, ir X yra O arba --$(CR_eR_f)_s$--, kur R_e ir R_f yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, halogenas, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, aminas, CF_3, C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, C_3-C_6 cikloalkilas, C_6-C_{10} arilas, monociklinis arba biciklinis heteroarilas, apimantis 5- ir (arba) 6-narius žiedus, (arilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, (C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas)heteroarilas, (heteroarilas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas arba (heterociklas)C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilas, ir minėti punktyriniai ryšiai yra ir yra vienigubi ryšiai, kur jeigu *n* yra 0, ir X yra O, minėtas O yra prijungtas prie H, ir minėto punktyrinio ryšio tarp X ir --$(CH_2)_n$-- nėra, ir jeigu X yra --$(CR_eR_f)_s$--, ir X yra prijungtas tiesiogiai prie Y; ir (b) jeigu X nėra, minėto punktyrinio ryšio nėra ir *n* yra 0, kur jeiguY yra N, arba (i) minėtas N atomas yra pakeistas H, arba (ii) minėtas N atomas gali kartu su R_2 ir tarp jų įsiterpenčiais atomais sudaryti 6-narį žiedą, pasirinktinai pakeistą C_1-C_6 linijinės arba šakotos grandinės alkilu arba C_3-C_6 cikloalkilu; ir,

n, p, q, r ir *s* yra nepriklausomai 0, 1 arba 2.

11. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(1-akriloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;

N-izopropil-2-(3-(N-metilakrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;

2-((3R,4R)-1-akriloil-3-hidroksipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;

(S)-2-(1-akriloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;

(S)-2-((1-akriloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;

2-((1R,3R)-3-akrilamidociklobutilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido; ir,

(S)-2-((1-akriloilpirolidin-3-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;

(R)-4-(1-akriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-karbonitrilo;

(R)-4-(1-akriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-karbonitrilo;

(R)-1-(3-(5-chlor-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((2S,5R)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroksipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-1-(3-(5-(2-metoksietil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-(5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroksimetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,4S)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3S,4R)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((2S,5R)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-1-(3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-1-(3-(3-chloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)prop-2-en-1-ono;

1-((2R,5R)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroksimetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,5R)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-1-(3-(5-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoksietil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

1-((3R,4S)-3-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-1-(3-(5-etil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;

(R)-4-(1-akriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-karbonitrilo; ir,

(3R,5R)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-akriloilpiperidine-3-karbonitrilo; arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

12. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
2-(1-akriloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;
N-izopropil-2-(3-(N-metilakrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;
2-((3R,4R)-1-akriloil-3-hidroksipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;
(S)-2-(1-akriloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;
(S)-2-((1-akriloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-karboksamido;
1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ono;
1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)prop-2-en-1-ono;
1-((3R,4S)-3-((7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ono; ir,
(R)-4-(1-akriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-karbonitrilo; arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

13. Farmacinė arba veterinarinė kompozicija, apimanti junginį pagal 1 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

14. Kompozicija, apimanti junginį pagal 1 punktą, skirta panaudoti gydyme arba prevencijoje sutrikimo arba būklės, parinktos iš reumatoidinio artrito, miozito, vaskulito, pūslelinės, bulvinio pemfigoido, uždegiminės žarnų ligos, įskaitant Krono ligą ir opinį kolitą, celiakijos, proktito, eozinofilinio gastroenterito arba mastocitozės, Alzheimerio ligos, vilkligės, nefrito, sisteminės raudonosios vilkligės, psoriazės, egzeminio dermatito, niežų arba kitų niežtinčių būklių, vitiligo, alopecijos, autoimuninių skydliaukės sutrikimų, dauginės sklerozės, didžiojo depresinio sutrikimo, alergijos, astmos, Sjogreno ligos, Reiterio sindromo, polimiozito-dermatomiozito, sisteminės sklerozės, mazginio poliartrito, sausų akių sindromo, Hašimoto tiroidito, autoimuninės hemolitinės anemijos, autoimuninio atrofinio pykinančios anemijos gastrito, autoimuninio encefalomielito, autoimuninio orchito, Goodpasture ligos, autoimuninės trombocitopenijos, simpatinės oftalmijos, sunkiosios miastenijos, Grave ligos, pirminnės tulžies cirozės, lėtinio agresyvaus hepatito, membraninės glomerulopatijos,organo transplantanto atmetimo, transplantato prieš šeimininką ligos, organų ir ląstelių transplantacijos atmetimo, pavyzdžiui, kaulų čiulpų, kremzlės, ragenos, širdies, tarpslankstelinio disko, salelių, inkstų, limb, kepenų, plaučių, raumenų, mioblastų, nervų, kasos, odos, plonųjų žarnų arba trachejos, arba ksenotransplantacijos, įskaitant Cogano sindromą, ankilozinio spondilito, Wegenerio granulomatozės, autoimuninės alopecijos, I tipo arba jaunatvinio diabeto ir diabeto komplikacijų, arba tiroidito, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, ūmios respiratorinės ligos, kacheksijos, vėžio, įskaitant virškinimo trakto vėžį, storosios žarnos vėžio, kepenų vėžio, odos vėžio, įskaitant kiaušidžių ląstelių naviką ir plokščiųjų ląstelių karcinomą, krūties ir pieno liaukų vėžio, kiaušidžių vėžio, prostatos vėžio, leukemijos, aB ląstelių aktyvuotos suaugusiųjų T ląstelių leukemijos, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos, inkstų vėžio, plaučių vėžio, raumenų vėžio, kaulų vėžio, šlapimo pūslės vėžio, smegenų vėžio, melanomos, įskaitant burnos ir metastazinę melanomą, Kapoši sarkomos, septinio šoko, širdies ir plaučių funkcijos sutrikimo, ūmios mieloidinės leukemijos, T ląstelių ūmios limfoblastinės leukemijos, dauginės mielomos, mieloproliferacinio sutrikimo, proliferacinės diabetinės retinopatijos arba angiogeninių sutrikimų, įskaitant kietus navikus, kasos vėžio, smegenų navikų, gliomos, įskaitant astrocitomą, oligodendrogliomos ir glioblastomos, ūmios CNS traumos, įskaitant trauminį smegenų pakenkimą, encefalito, insult ir stuburo smegenų pažeidimą, epilepsiją, traukulius, lėtinį neuroužd egimą, susijusį su neurodegeneracija, įskaitant Alzheimerio ligą, Parkinsono ligos, amiotropinės lateralinės sklerozės, Hantingtono ligos, cerebrinės išemijos, priekinės laikinosios liaukos demencijos ir su neuropsichiatriniais sutrikimais, įskaitant šizofreniją, bipolinio sutrikimo, gydymui atsparios depresijos, potrauminio streso sindromo, nerimo ir autoantikūnų encefalopatijos, akių ligų, sutrikimų arba būklių, įskaitant autoimunines akių ligas, keratokonjunktyvito, pavasarinio konjunktyvito, uveito, įskaitant uveitą, susijusį su Behceto liga ir lęšių sukeltą uveitą, keratito, herpinio keratito, kūginio keratito, ragenos epitelio distrofijos, keratoleukomos, akių pūslelinės, Mooreno opos, sklerito, Grave oftalmopatijos, Vogt-Koyanagi-Harada sindromo, sausojo keratokonjunktyvito (sausų akių), fliktenos, iridociklito, sarkoidozės, endokrininės oftalmopatijos, simpatinio oftalmito, alerginio konjunktyvito ir akių neovaskuliarizacijos.

15. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti uždegiminės žarnų ligos prevencijoje arba gydyme.

16. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti pagal 15 punktą, kur uždegiminė žarnų liga yra Krono liga.

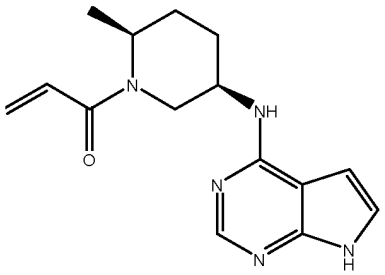
17. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti pagal 15 punktą, kur uždegiminė žarnų liga yra opinis kolitas.

18. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 14 punktą, kur sutrikimas arba būklė yra reumatoidinis artritas.

19. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 14 punktą, kur sutrikimas arba būklė yra alopecija.

20. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 1-((2S,5R)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

21. Junginys pagal 20 punktą, kuris yra



---

(51) Int.Cl. ***B01J 29/70*** (2006.01)
C07C 69/68 (2006.01)
(11) **3036040**
(13) T
(96) 14752847.5
(96) 2014-08-15
(97) 2016-06-29
(97) 2017-11-08
(86) PCT/EP2014/067475
(86) 2014-08-15
(87) WO 2015/024875
(87) 2015-02-26
(30) 13181069, 2013-08-20, EP
(72) HOLM, Martin Spangsberg, GB
SADABA ZUBIRI, Irantzu, DK
TOLBORG, Soren, DK
MÅRUP OSMUNDSEN, Christian, DK
TAARNING, Esben, DK
(73) Haldor Topsoe A/S, 2800 Kgs. Lyngby, DK
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Cukrų konversijos į pieno rūgštį ir 2-hidroksi-3-buteno rūgštį arba jų esterius būdas, apimantis metalo-silikato medžiagą ir metalo joną
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Pieno rūgšties ir 2-hidroksi-3-buteno rūgšties arba jų esterių gavimo būdas iš cukraus, naudojant metalo-silikato medžiagą, metalo joną ir tirpiklį, kur minėtas būdas apima cukraus kontaktavimą su metalo-silikato medžiaga, kur metalo jonas yra parinktas iš vienos arba daugiau grupių, susidedančių iš kalio jonų, natrio jonų, ličio jonų, rubidžio jonų ir cezio jonų.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur metalo jonas, gaunamas pridedant į procesą vieną arba daugiau junginių, parinktų iš grupės, susidedančios iš K_2CO_3, KNO_3, KCl, kalio acetato (CH_3CO_2K), kalio laktato ($CH_3CH(OH)CO_2K$), Na_2CO_3, Li_2CO_3 ir Rb_2CO_3.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur metalo-silikato medžiaga turi struktūrą, parinktų iš grupės, susidedančios iš BEA, MFI, FAU, MOR, FER, MCM ir SBA.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur metalo-silikato medžiaga turi struktūrą, parinktų iš grupės, susidedančios iš BEA, MFI, FAU, MOR, FER, MCM ir SBA.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur metalo-silikato medžiaga apima aktyvų metalą parinktą iš vieno arba daugiau iš grupės, susidedančios iš Sn, Ti, Pb, Zr, Ge ir Hf.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur metalo-silikato medžiaga turi struktūrą, parinktų iš grupės, susidedančios iš Sn-BEA, Sn-MFI, Sn-FAU, Sn-MCM-41 ir Sn-SBA-15.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur cukrus yra parinktas iš vieno arba daugiau iš grupės, susidedančios iš gliukozės, fruktozės, manozės, cukrozės, ksilozės, eritrozės, eritrulozės, treozės ir glikolaldehido.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur tirpiklis yra parinktas iš vieno arba daugiau iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio, 1-propanolio, 1-butanolio ir vandens.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur pieno rūgšties esteris yra metilo laktatas arba etilo laktatas.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur metilo laktato išeiga yra lygi arba didesnė negu 69 %.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1–10 punktų, kur metalo-silikato medžiaga yra gaunama, naudojant procesą po sintezės.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur metalo-silikato medžiaga yra gaunama impregnuojant dealiuminuotą arba deboruotą zeotipo medžiagą arba mezoporinę amorfinę silikato medžiagą su aktyviu metalu.

13. Būdas pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur metalo-silikato medžiaga yra gaunama impregnuojant dealiuminuotą arba deboruotą zeotipo medžiagą arba mezoporinę amorfinę silikato medžiagą su aktyviu metalu ir metalo jonu.

14. Būdas pagal bet kurį iš 1–13 punktų, kur būdas yra vykdomas kaip nenutrūkstamas būdas.

---

(51) Int.Cl. ***B24B 29/00*** (2006.01)
B24B 29/02 (2006.01)
B24B 9/18 (2006.01)
B24B 29/06 (2006.01)

(11) **3105009**

(13) T

(96) 15703966.0

(96) 2015-02-06

(97) 2016-12-21

(97) 2017-12-20

(86) PCT/EP2015/052469

(86) 2015-02-06

(87) WO 2015/121158

(87) 2015-08-20

(30) 102014101682, 2014-02-11, DE

(72) Riepe, Bernd, DE

(73) Riepe, Bernd, 32257 Bünde, DE

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

(54) Mobili medienos apdirbimo mašina baldo plokštės, pagamintos iš medienos, krašto srities mechaniniam apdirbimui
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 1.

(57) 1. Mobili medienos apdirbimo mašina baldo plokštės, pagamintos iš medienos arba medienos medžiagos, krašto srities apdorojimui, kurioje ritininis konvejeris (2) yra sukonstruotas ant rėmo (1), turi daugelį transportavimo velenų (3) arba ritinių, ir kuriame bent vienas mechaninio apdorojimo įrankis yra išdėstytas ritininio konvejerio (2) šonu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mechaninio apdorojimo įrankis sudarytas iš poliravimo disko, kuris priima poliravimo agentą ir kuris išsikiša už ritininio konvejerio (2) viršutinės pusės, pasuktos nuo rėmo (1) priešais ritininį konvejerį (2) tam, kad kontaktuotų su krašto apvado krašto sritimi, pritvirtinta prie baldo plokštės.

2. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad poliravimo diskas yra sukonstruotas kaip plokštelinis ratas (4).

3. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent vienas poliravimo pritrynimu diskas (5) yra numatytas už poliravimo disko baldo plokštės prastūmimo kryptimi (A).

4. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pritaikymo įrenginys, skirtas poliravimo agentą pritaikyti prie poliravimo disko, yra numatytas už baldo plokštės prastūmimo kryptimi (A), kur pritaikymo įrenginys yra laikomas tiesiogiai arba netiesiogiai ant rėmo (1).

5. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pritaikymo įrenginys susideda iš laikančiojo įtaiso (9), kuriame kieto parafino blokas (10) kaip poliravimo agentas yra palaikomas rankiniu būdu užnešant poliravimo disko kryptimi.

6. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad poliravimo agentas gali būti prispaudžiamas pastoviai arba periodiškai ant poliravimo disko automatine pritaikymo priemone.

7. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kai yra sukonstruota daugelis poliravimo diskų (5), jie gali būti sukami ta pačia kryptimi.

8. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad poliravimo pritrynimu diskai (5) ir poliravimo ratas (4) gali būti varomi pasukamai skirtingomis kryptimis.

9. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad poliravimo ratas (4) ir poliravimo pritrynimu diskai (5) kiekvienas gali būti sukamas varikliu (6), kurio varantysis velenas yra sukonstruotas įstrižai ritininio konvejerio (2) atžvilgiu.

10. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienas variklis (6) yra reguliuojamas.

11. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienas variklis (6) yra reguliuojamas X, Y ir Z kryptimis.

12. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kreipianti juosta (7), kuri yra išdėstyta ritininio konvejerio (2) arba transportavimo velenų (3) riedėjimo kryptimi ir dengia poliravimo ratą (4) ir poliravimo pritrynimu diskus (5) sekcijomis, yra numatyta transportavimo kelio (2) krašto srityje, susietoje su poliravimo disku.

13. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kreipianti juosta (7) yra reguliuojamo aukščio.

14. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent poliravimo diskas yra laikomas pakrypęs ir gali būti fiksuojamas atitinkamoje pakreipimo padėtyje.

15. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kreipiantis judesys gali būti atliekamas reguliavimo varžto priemone.

16. Mobili medienos apdirbimo mašina pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad juosta (11), kuri yra numatyta tarp dviejų transportavimo velenų (3) arba ritinių, yra priskirta prie poliravimo disko ir kiekvieno poliravimo pritrynimu disko (5), turinčio plokščią atraminį paviršių, kuris yra šiek tiek pažemintas transportavimo velenų (3) atžvilgiu.

---

(51) Int.Cl. ***B27K 3/08*** (2006.01)
B27K 3/26 (2006.01)
B27K 5/02 (2006.01)
(11) **3003661**
(13) T

(96) 14731378.7
(96) 2014-05-23
(97) 2016-04-13
(97) 2017-10-25
(86) PCT/IB2014/061670
(86) 2014-05-23
(87) WO 2014/188392
(87) 2014-11-27
(30) 2013052, 2013-05-24, LT
(72) GRIGAS, Vytautas, LT
(73) UAB „Grigo“, 44186 Kaunas, LT
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Juodojo ąžuolo gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 0.
(57) 1. Medienos savybių pakeitimo būdas, siekiant gauti medieną, turinčią juodojo ąžuolo savybių, įmerkiant apdorojamą ąžuolo medieną į tirpalą, susidedantį iš tirpiklio, geriausia – vandens, ir geležies oksido mišinio, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:
a) išlaiko įmerktą į tirpalą medieną pasirinktą laiko tarpą temperatūroje nuo 60 iki 100°C, kol drėgmės kiekis medienoje pasiekia 50-80 procentų;
b) praplauna medieną vandeniu, prieš tai apdorojus ją geležies oksido tirpalu;
c) išdžiovina praplautą medieną.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad džiovina ąžuolo medieną pjuvenose iki bus pasiektas 30 procentų drėgmės kiekis joje; po to džiovina ąžuolo medieną konvekcinėje ar vakuuminėje džiovykloje iki 6-8 procentų drėgmės kiekio joje.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad iš anksto apdoroja ąžuolo medieną vakuume, prieš įmerkiant į arba apliejant tirpiklio-geležies oksido tirpalu, siekiant pašalinti drėgmę ir orą iš ąžuolo medienos.

---

(51) Int.Cl. ***B66C 23/52*** (2006.01)
B66C 23/74 (2006.01)
(11) **3002246**
(13) T
(96) 15195522.6
(96) 2013-09-09
(97) 2016-04-06
(97) 2017-11-08
(30) 201213612024, 2012-09-12, US
(72) Karp, Günter, US
Helwes, Thorsten, DE
Schneider, Hans, DK
(73) Terex Global GmbH, 8200 Schaffhausen, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Sistema keliamojo krano atsvarai sumažinti
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 11.
(57) 1. Sistema keliamojo krano eksploatavimo atsvarai pertvarkyti, minėta sistema apimanti
a. keliamąjį kraną (2), sudarytą iš
i. pamatinės struktūros (3), patalpintos ant pagrindo (20),
ii. sujungimo mazgo (4), ir
iii. antžeminės dalies (5), prijungtos prie pamatinės struktūros (3) per sujungimo mazgą (4), ir
b. bent vieną kabamąjį įrenginį (21; 21, 36) keliamojo krano (2) pristabdymui ant pagrindo (20), minėtas kabamasis įrenginys (21; 21, 36) sudarytas iš
i. pagrindinės struktūros (22; 22, 37), nustatančios pagrindinę kryptį (23; 23, 38), minėta pagrindinė struktūra (22; 22, 37) yra pritvirtinta prie pagrindo (20),

ii. poslinkio įtaiso (24), pasislenkamai pritvirtinto prie pagrindinės struktūros (22; 22, 37) išilgai pagrindinės krypties (23; 23, 38), ir

iii. bent vieno pakabos elemento (29), pritvirtinto su pirmuoju galu prie keliamojo krano (2) ir pritvirtinto su antruoju galu prie poslinkio įtaiso (24), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad du pakabos elementai (29) yra numatyti prie vieno kabamojo įrenginio (21; 21, 36), minėti du pakabos elementai (29) yra sumontuoti trikampe forma su vertikalia plokštuma.

2. Sistema pagal 1 punktą, kurioje pakabos elementai (29) yra sujungti su pirmuoju galu prie keliamojo krano (2) aukščiausio laipsnio krovinių keltuvo (9).

3. Sistema pagal 1 punktą, kurioje pakabos elementai (29) yra tiesiogiai sujungti su pirmuoju galu prie keliamojo krano (2) aukščiausiojo laipsnio struktūros (5) bazinės keliamojo krano struktūros (6).

4. Sistema pagal 1 punktą, kurioje aukščiausiojo laipsnio struktūra (5) pasukamai prijungta prie pamatinės struktūros (3) aplink sukimosi ašį (7).

5. Sistema pagal 1 punktą, kurioje aukščiausiojo laipsnio struktūra (5) pastumiamai prijungta prie pamatinės struktūros (3) išilgai poslinkio krypties.

6. Sistema pagal 1 punktą, kurioje aukščiausiojo laipsnio struktūra (5) apima atraminį rėmą (31), kuris priima jėgas, bent iš dalies orientuotas horizontaliai.

7. Sistema pagal 1 punktą, kurioje pakabos elementai (29) yra grandinės.

8. Sistema pagal 1 punktą, kurioje pagrindinė struktūra (22; 22, 37) apima pagrindinį taką, fiksuotą prie pagrindo (20).

9. Sistema pagal 1 punktą, kurioje poslinkio įtaisas (24) apima vežimėlio mazgą (25), turintį bent du ritinius.

10. Sistema pagal 1 punktą, kurioje poslinkio įtaisas (24) apima pavarą (28).

11. Sistema pagal 1 punktą, kurioje kiekvienas iš dviejų pakabos elementų (29) yra prijungtas su jo antruoju galu prie atitinkamo poslinkio įtaiso (24) ir kuriame du pakabos elementai (29) yra prijungti jų pirmaisiais galais kartu prie bendrojo montavimo įrenginio (30).

12. Sistema pagal 1 punktą, kurioje bent viena apkrovos kamera (34) yra numatyta matavimui apkrovos, veikiančios bent vieną pakabos elementą (29).

13. Sistema pagal 1 punktą, kurioje pagrindas (39) yra numatytas laivo (1) korpuso viduje tarp korpuso vidinių gaubtų (41).

14. Laivas, apimantis sistemą (19; 35) pagal vieną iš ankstesnių punktų, kuriame pagrindas (20) yra numatytas ant laivo (1) denio.

---

(51) Int.Cl. ***C01B 25/28*** (2006.01)
C01B 25/30 (2006.01)
C01B 25/32 (2006.01)
C01B 25/40 (2006.01)
C01B 25/41 (2006.01)
(11) **1704115**
(13) T
(96) 04805022.3
(96) 2004-12-23
(97) 2006-09-27
(97) 2017-11-01

(86) PCT/EP2004/053695
(86) 2004-12-23
(87) WO 2005/066071
(87) 2005-07-21
(30) 200300682, 2003-12-24, BE
(72) TAKHIM, Mohamed, BE
(73) Ecophos, 1348 Louvain-la-Neuve, BE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Stiprių šarminių fosfatų gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Stiprių šarminių fosfatų paruošimo būdas, apimantis
- minkštos masės, sudarytos iš vandeninės fazės, turinčios vandenyje tirpaus kalcio fosfato, kalcio jonų ir fosfato jonų pavidalu, ir kietos fazės, turinčios priemaišų, sudarymą
- minėtos skystos fazės ir minėtos kietos fazės atskyrimą,
- skystoje fazėje, atsiradusioje dėl minėto atskyrimo, kalcio jonų perkėlimą stipriais šarmo jonais, kurie sukelia minėto stipraus šarmo fosfato(-ų) vandeninio tirpalo susidarymą ir vandenyje netirpaus kalcio fosfato nusodinimą, ir
- nusodinto kalcio fosfato išskyrimą iš stipraus šarmo fosfato(-ų) vandeninio tirpalo,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtos minkštos masės sudarymas apima
- fosfato rūdos ir fosforo rūgšties sumaišymą ėsdinimui, siekiant gauti pastos konsistencijos trigubą superfosfato (TSP) kompoziciją ir
- vandens pridėjimą į gautą TSP kompoziciją.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas gaminimo žingsnis apima TSP kompozicijos džiovinimą ir, galbūt, jos laikymą, tarp minėto maišymo žingsnio ir vandens pridėjimo žingsnio.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1-2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fosforo rūgštis, skirta ėsdinimui, turi P_2O_5 tarp 30 ir 50 masės %, pageidautina, tarp 35 iki 40 masės %.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaminimo žingsnyje esančios minkštos masės pH yra nuo 1,2 iki 3,2, pageidautina, nuo 2 iki 3, tačiau 2,5 yra labiausiai pageidautina vertė.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje minkštoje masėje Ca/P molinis santykis yra maždaug nuo 0,4 iki 0,6, pageidautina - 0,45.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis vyksta esant aplinkos temperatūrai ir slėgiui.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti stiprūs šarminiai jonai yra natrio, kalio ir (arba) amonio jonai.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo kad, vandenyje tirpus fosfatas yra monokalcio fosfato (MKF) pavidalu ir tuo, kad vandenyje netirpus kalcio fosfatas yra dikalcio fosfato (DKF) pavidalu.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perkėlimo metu skystoje fazėje, susidariusioje dėl minėto atskyrimo, pH yra nuo 4,5 iki 7, pageidautina, nuo 5 iki 6,5, tačiau 6 yra labiausiai pageidautina vertė.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siekiant minėto perkėlimo, pridedama Na_2CO_3 ir (arba) NaOH į skystą fazę, susidariusią dėl minėto atskyrimo, tokiu kiekiu, kad Na/P molinis santykis yra maždaug nuo 1 iki 3, pageidautina - 1,67.

11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stipraus šarmo vandeninio tirpalo molinis dikalcio fosfato ir monokalcio fosfato santykis yra apie 2/1.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fosforo rūgštis skirta ėsdinimui yra fosforo rūgštis vadinama EFR (ekstrakcinė fosforo rūgštis).

(51) Int.Cl. ***C01C 1/24*** (2006.01)
C05C 9/00 (2006.01)
B01J 19/24 (2006.01)

(11) **1781569**

(13) T

(96) 05761436.4

(96) 2005-06-30

(97) 2007-05-09

(97) 2017-11-01

(86) PCT/NO2005/000243

(86) 2005-06-30

(87) WO 2006/004424

(87) 2006-01-12

(30) 20042782, 2004-07-01, NO

(72) INGELS, Rune, NO
RONDEAU, Xavier, FR
LEDOUX, Francois, FR

(73) YARA International ASA, 0213 Oslo, NO

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

(54) Trąšų, turinčių karbamido ir amonio sulfato, gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kietų karbamido su amonio sulfatu (UAS) trąšų gamybos būdas iš sieros rūgšties, amoniako ir karbamido tirpalų, kur laisvą amoniaką veikia sieros rūgštimi iš esmės nesuskaidant karbamido technologiniame sraute,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakcija yra vykdoma vamzdiniame reaktoriuje, kur sieros rūgštį įveda centre ir reaktoriaus ašimi, ir srautas yra apibūdinamas kaip dvigubo žiedo srautas: rūgšties srautas yra centre, amoniako srautas yra pirmas žiedinis, karbamido srautas yra antras žiedinis, kur po to karbamidas ir amonio sulfatas (AS) yra sumaišomi ir yra dalelių formos.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur slėgio pokytis vamzdiniame reaktoriuje yra tarp 0 ir 10 barų ir vamzdinio reaktoriaus temperatūra yra palaikoma tarp 120 ir 200 °C.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur reaktoriaus šiluma gaminant AS yra sunaudojama UAS tirpalo koncentracijai.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur elementinė siera yra pridedama prie UAS smulkiais lašeliais.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur smulkūs lašeliai yra < 50 μm, optimaliai yra 10-25 μm.

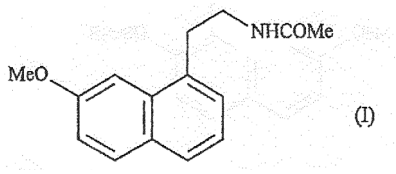
6. Būdas pagal 4 arba 5 punktą, kur elementinė siera yra susmulkinama į smulkius lašelius prieš granuliavimą sumaišant linijoje ir išvengiant koalescencijos pridėjus atitinkamo priedo arba tiesiogiai išpurškiant kartu su purškiamu UAS granuliatoriuje.

---

(51) Int.Cl. ***C07C 41/16*** (2006.01)
C07C 41/18 (2006.01)
C07C 41/26 (2006.01)
C07C 41/32 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)
C07C 303/30 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)
C07C 45/30 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)

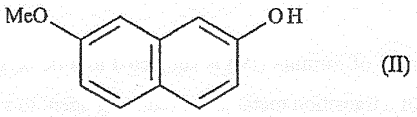
C07C 217/58 (2006.01)
C07C 217/60 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)

(11) **3077354**
(13) T
(96) 14821794.6
(96) 2014-12-04
(97) 2016-10-12
(97) 2017-11-29
(86) PCT/FR2014/053157
(86) 2014-12-04
(87) WO 2015/082847
(87) 2015-06-11
(30) 1362198, 2013-12-05, FR
(72) BRIERE, Jean-Francois, FR
LEBEUF, Raphael, FR
LEVACHER, Vincent, FR
HARDOUIN, Christophe, FR
LECOUVE, Jean-Pierre, FR
(73) Les Laboratoires Servier, 92284 Suresnes, FR
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Savanorių pr. 217, LT-02300 Vilnius, LT
(54) Naujas agomelatino sintezės būdas
Apibrėžties punktai: 29, brėžiniai: 0.
(57) 1. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I):



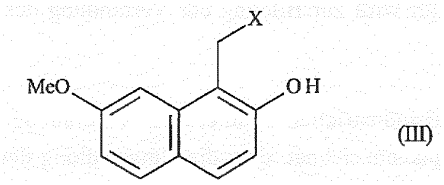
(I)

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 7-metoksi-naftalen-2-olis, kurio formulė (II)



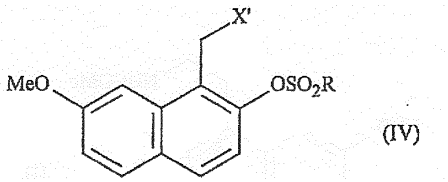
(II)

yra pakeičiamas formulės (II) junginiu 1 padėtyje įvedant grupę $-CH_2X$, kur X reiškia grupę $-N(CH_3)_2$, $-CON(CH_2-Ph)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH=CH_2$ arba $-CO-NH_2$,
siekiant gauti formulės (III) junginį:



(III)

kur X reiškia grupę $-N(CH_3)_2$, $-CO-N(CH_2-Ph)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH=CH_2$ arba $-CO-NH_2$;
kur formulės (III) junginys yra nukreipiamas aromatinio alkoholio sulfonilinimo reakcijai ir kurio X pakaitas yra modifikuojamas, prieš arba po aromatinio alkoholio sulfonilinimo reakcijos, naudojant įprastas chemines reakcijas, kad būtų gautas formulės (IV) junginys:

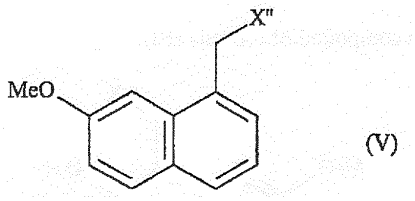


(IV)

kur X' reiškia grupę -CN, -CO-NH_2, -CH_2-OH, -CHO, -CH_2-N(CH_2-Ph)$_2$, -CH_2-NH-CO-CH_3, -CH(OH)-CH_2-OH arba (2,5-dioksopirolidin-1-il)metilą ir R reiškia grupę -CH_3, -$(CH_2)_2$-CH_3, -CF_3 arba toluilą;

kur formulės (IV) junginys yra nukreipiamas deguonies pašalinimo reakcijai, dalyvaujant pereinamosios grupės metalui ir redukuojančiam agentui, siekiant gauti:

- arba, jeigu X' reiškia grupę -CH_2-NH-CO-CH_3, formulės (I) junginį tiesiogiai, kuris yra išskiriamas kietos formos;
- arba formulės (V) junginį:



(V)

kur X'' reiškia grupę -CN, -CH_2-N(CH_2-Ph)$_2$, -CH_2OH, -CH(OH)-CH_2-OH, -CO-NH_2 arba (2,5-dioksopirolidin-1-il)metilą;

kur formulės (V) junginys yra veikiamas naudojant įprastas chemines reakcijas, siekiant gauti formulės (I) junginį, kuris yra išskiriamas kietos formos.

2. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (II) junginio konversija į formulės (III) junginį yra atliekama veikiant formaldehidu ir dimetilaminu, siekiant gauti formulės (III) junginį, kur X reiškia -N(CH_3)$_2$.

3. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (II) junginio konversija į formulės (III) junginį yra atliekama veikiant glioksaliu, po to veikiant redukuojančiu agentu, siekiant gauti formulės (III) junginį, kur X reiškia -CH_2-OH.

4. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (II) junginio konversija į formulės (III) junginį yra atliekama veikiant glioksaliu, po to veikiant formulės NHR'R' junginiu, kur R' reiškia H arba grupę -CH_2-Ph, siekiant gauti formulės (III) junginį, kur X reiškia -CO-NH_2 arba -CO-N(CH_2-Ph)$_2$.

5. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (II) junginio konversija į formulės (III) junginį yra atliekama veikiant alilo bromide, po to sekantis terminis pertvarkymas, siekiant gauti formulės (III) junginį, kur X reiškia -CH=CH_2.

6. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (III) junginio konversija į formulės (IV) junginį, kur sulfonilinimo pakopa vykdoma veikiant sulfonilchloridu, sulfoninės rūgšties anhidridu arba sulfonimidu.

7. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (III) junginio konversija į formulės (IV) junginį susideda iš aromatinio alkoholio sulfonilinimo pakopos, po to sekančio grupės X modifikavimo įprastinėmis cheminėmis reakcijomis, kur X yra kaip nurodyta formulei (III).

8. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (III) junginio konversija į formulės (IV) junginį susideda iš grupės X modifikavimo įprastinėmis cheminėmis reakcijomis, po to sekančios aromatinio alkoholio sulfonilinimo pakopos, kur X yra kaip nurodyta formulei (III).

9. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginio konversija į formulės (V) yra vykdoma dalyvaujant nikeliui ir hidridui.

10. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginio konversija į formulės (V) yra vykdoma dalyvaujant paladžiui ir divandeniliui.

11. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginio konversija į formulės (V) yra vykdoma dalyvaujant paladžiui ir šarminim žemės metalui.

12. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginio, kur X' reiškia grupę -CH_2-NH-CO-CH_3, konversija į formulės (I) junginį yra vykdoma dalyvaujant nikeliui ir hidridui.

13. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginio, kur X' reiškia grupę -CH_2-NH-CO-CH_3, konversija į formulės (I) junginį yra vykdoma dalyvaujant paladžiui ir divandeniliui.

14. Pramoninis sintezės būdas junginio, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginio, kur X' reiškia grupę -CH_2-NH-CO-CH_3, konversija į formulės (I) junginį yra vykdoma dalyvaujant paladžiui ir šarminim žemės metalui.

15. Formulės (III) junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip tarpinis junginys formulės (I) agomelatino sintezėje.

16. Formulės (III) junginys pagal 15 punktą, parinktas iš šių junginių:
- 1-[(dimetilamino)metil]-7-metoksinaftalen-2-olio;
- *N,N*-dibenzil-2-(2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetamido;
- 1-(2-hidroksietil)-7-metoksinaftalen-2-olio;
- 2-(2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetamido;
- 7-metoksi-1-(prop-2-en-1-il)naftalen-2-olio.

17. Panaudojimas formulės (III) junginio pagal 15 arb 16 punktą formulės (I) agomelatino sintezėje.

18. Formulės (IV) junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip tarpinis junginys formulės (I) agomelatino sintezėje.

19. Formulės (IV) junginys pagal 18 punktą, parinktas iš šių junginių:
- 1-(cianometil)-7-metoksinaftalen-2-il-trifluormetansulfonato;
- 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il-4-metilbenzensulfonato;
- 1-[2-(dibenzilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il-trifluormetansulfonato;
- 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il-propan-1-sulfonato;
- 1-[2-(2,5-dioksopirolidin-1-il)etil]-7-metoksinaftalen-2-il propan-1-sulfonato;
- 1-(2-hidroksietil)-7-metoksinaftalen-2-il-4-metilbenzensulfonato;
- 1-(2-amino-2-oksoetil)-7-metoksinaftalen-2-il-4-metilbenzensulfonato;
- 7-metoksi-1-(2-oksoetil)naftalen-2-il-4-metilbenzensulfonato;
- 1-(2,3-dihidroksipropil)-7-metoksinaftalen-2-il-4-metilbenzensulfonato.

20. Panaudojimas formulės (IV) junginio pagal 18 arba 19 punktą formulės (I) agomelatino sintezėje.

21. Formulės (V) junginys pagal 1 punktą, parinktas iš šių junginių:
- 1-[2-(7-metoksinaftalen-1-il)etil]pirolidin-2,5-diono;
- 3-(7-metoksinaftalen-1-il)propan-1,2-diolio;

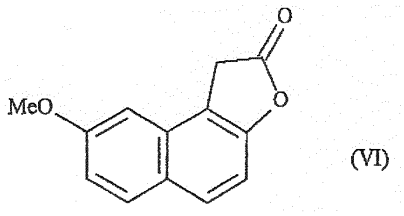
skirti panaudoti kaip tarpiniai junginiai formulės (I) agomelatino sintezėje.

22. Panaudojimas formulės (V) junginio pagal 21 punktą formulės (I) agomelatino sintezėje.

23. (2-Hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetonitrilas, 7-metoksi-1-(2-{[(4-metilfenil)sulfonil]oksi}etil) naftalen-2-il-4-metilbenzensulfonatas, 7-metoksi-1-{2-[(propilsulfonil)oksi]etil}naftalen-2-il-propan-1-sulfonatas ir 1-[2-(acetilamino) etil]-7-metoksinaftalen-2-il-acetatas, skirti panaudoti kaip tarpiniai junginiai formulės (I) agomelatino sintezėje.

24. Panaudojimas (2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetonitrilo, 7-metoksi-1-(2-{[(4-metilfenil)sulfonil] oksi}etil) naftalen-2-il-4-metilbenzensulfonato, 7-metoksi-1-{2-[(propilsulfonil)oksi]etil}naftalen-2-il-propan-1-sulfonato ir 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il-acetato pagal 23 punktą formulės (I) agomelatino sintezėje.

25. Formulės (VI) junginys:



(VI)

skirtas panaudoti kaip tarpinis junginys formulės (I) agomelatino sintezėje.

26. Panaudojimas formulės (VI) junginio pagal 25 punktą formulės (I) agomelatino sintezėje.

27. Panaudojimas formulės (II) junginio pagal 1 punktą formulės (I) agomelatino sintezėje.

28. Agomelatine sintezės būdas pagal 1 punktą, pradedant nuo formulės (III), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (III) junginys yra gaunamas sintezės būdu pagal bet kurį iš 1-5 punktų.

29. Agomelatino sintezės būdas pagal 1 punktą, pradedant nuo formulės (IV) junginio, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės (IV) junginys yra gaunamas sintezės būdu pagal bet kurį iš 1-8 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***C07C 45/86*** (2006.01)
C07C 49/84 (2006.01)
C07C 45/79 (2006.01)
C07C 45/85 (2006.01)
(11) **3052466**
(13) T
(96) 14792560.6
(96) 2014-09-16
(97) 2016-08-10
(97) 2017-10-25
(86) PCT/IB2014/001872
(86) 2014-09-16
(87) WO 2015/049561
(87) 2015-04-09
(30) 40554013, 2013-10-04, PL
(72) GAGOS , Mariusz, PL
(73) Axen Bio Group Sp. z o.o., 81-824 Sopot, PL
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Ksantohumolio paruošimo būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Ksantohumulio paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:
a) ksantohumolio turintis ekstraktas sumaišomas su vandeniu;
b) į gautą mišinį įpilamas pereinamojo metalo druskų tirpalas;
c) gautos ksantohumolio nuosėdos surenkamos ir išdžiovinamos.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) žingsnyje druskos koncentracija mišinyje yra reguliuojama intervale nuo 0,001 M iki 10 M.

3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) žingsnyje druskos koncentracija mišinyje yra reguliuojama intervale nuo 0,001 M iki 0,05 M.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad toliau, pridėjus druską b žingsnyje:
b1) tirpalas yra šarminamas iki didesnio nei 7 pH;

b2) pirmosios nuosėdos nufiltruojamos ir filtratas parūgštinamas iki žemesnio nei 7 pH;

b3) parūgštintas filtratas koncentruojamas, siekiant gauti ksantohumolio nuosėdas.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b1) žingsnyje tirpalas yra šarminamas iki pH lygio intervale nuo 7,5 iki 10,5.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ekstraktas, pagamintas iš ksantohumolio, gaunamas ekstrahuojant panaudotus apynius, apynius, granuliuotą apynio augalą arba jų mišinį su organiniu, su vandeniu besimaišančiu tirpikliu, kai minėtas tirpiklis yra naudojamas kiekiu nuo 0,1 iki 10 litrų / 1 kg žaliavos.

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip organiniai su vandeniu besimaišantys tirpikliai yra naudojami ketonai ir alkoholiai arba jų mišiniai.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip organinis su vandeniu besimaišantis tirpiklis yra naudojamas acetonas, metanolis, etanolis, propanolis arba jų mišinys.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ekstrahavimas vykdomas temperatūrai esant intervale nuo 5 iki 65 °C.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ksantohumolio turintis ekstraktas sumaišomas su vandeniu santykiu nuo 0,1 iki 5 litrų vandens / 1 litrui ekstrakto.

11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ksantohumolio turintis ekstraktas sumaišomas su vandeniu santykiu nuo 1 iki 3 litrų vandens / 1 litrui ekstrakto.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) žingsnyje esančios pereinamojo metalo druskos koncentracija yra intervale nuo 0,01 M iki 0,05 M.

13. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip pereinamojo metalo druska yra naudojama vario(II) druska arba cinko(II) druska.

14. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip pereinamojo metalo druska yra naudojama chlorido druska, nitrato druska arba sulfato druska.

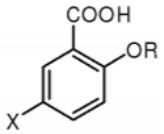
15. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 14 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip pereinamojo metalo druska yra naudojamas vario(II) chloridas, vario(II) sulfatas arba cinko(II) chloridas, arba sulfato cinkas(II).

---

(51) Int.Cl. ***C07C 205/60*** (2006.01)
C07C 229/64 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
(11) **2576495**
(13) T
(96) 11729709.3
(96) 2011-05-18
(97) 2013-04-10
(97) 2017-10-25
(86) PCT/IB2011/052175
(86) 2011-05-18
(87) WO 2011/148297
(87) 2011-12-01
(30) MI20100929, 2010-05-24, IT
(72) LABRUZZO, Carla, IT
(73) Sofar SPA, 20060 Trezzano Rosa (MI), IT
(74) Tatjana STERLINA, 37, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT

(54) Nauji mesalazino dariniai, jų gavimo būdas ir naudojimas uždegiminių žarnyno ligų gydymui
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

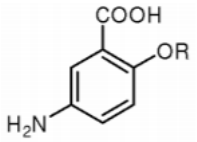
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

kurioje:
R = C_4-C_8 alkanoilas ir X = NH-R_1, kurioje R_1 = H arba tret-butiloksikarbonilo grupė (Boc), ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė (Ia):



(Ia)

kurioje:
R = C_4-C_8 alkanoilas ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

3. 5-amino-2-(butiriloksi) benzoinė rūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, geriau hidrochlorido druska.

4. Junginys pagal bet kurį vieną 2 arba 3 punktą, skirtas naudoti kaip vaistas.

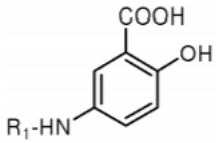
5. Junginys pagal bet kurį vieną 2 arba 3 punktą, skirtas naudoti ūmios arba lėtinės uždegiminės žarnyno ligos, pageidautina pasirinktos iš IBD, IBS, opinio kolito, Krono ligos, divertikulinės ligos, geriausia iš IBD, gydymui.

6. Junginys pagal bet kurį vieną 2 arba 3 punktą, skirtas naudoti kaip vaistas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra įvedamas enteraliniu būdu, geriausiai peroraliniu ir (arba) rektaliniu būdu.

7. Farmacinė kompozicija, turinti junginį pagal bet kurį vieną 2 arba 3 punktą ir bent vieną fiziologiškai priimtiną užpildą.

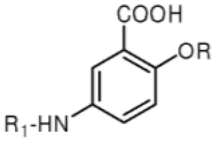
8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, parinkta iš tablečių, kapsulių, granulių, mikrogranulių, suspensijos arba vandeninio tirpalo, klizmos, žvakučių, želė ir rektalinių putų.

9. Junginio, kurio formulė (Ia), gavimo būdas, apimantis šias pakopas:
a') 5-ASA apsaugą su amino apsaugine grupe, siekiant gauti junginį, kurio formulė (II'):



(II')

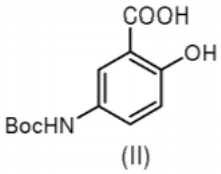
b') junginio, kurio formulė (II'), hidroksilo grupės acilinimą, siekiant gauti junginį, kurio formulė (III '):



(III')

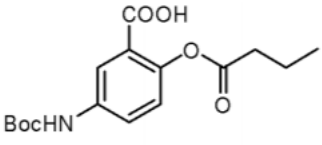
c') junginio, kurio formulė (III'), amino grupės pašalinimą,
kurioje:
R = C4-C8 alkanoilas ir R1 yra aminą apsauganti grupė, geriau tret-butiloksikarbonilo grupė (Boc).

10. 5-amino-2- (butiriloksi) benzoinės rūgšties hidrochlorido gavimo būdas, apimantis šias pakopas:
a) 5-ASA apsaugą kaip Boc darinį, siekiant gauti junginį (II):



(II)

b) junginio (II) hidroksilo grupės butirilinimą, siekiant gauti junginį (III):



(III)

c) junginio (III) amino grupės pašalinimą.

11. Būdas pagal bet kurį vieną 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) pakopa yra vykdoma aprotoniniame poliariniame tirpiklyje ir (arba) minėto tirpiklio mišinyje su H_2O, geriau moliniu santykiu tarp 1:1 ir 3:1, dar geriau 2:1.

12. Būdas pagal bet kurį vieną 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas mišinys sudarytas iš dioksano ir vandens, geriau moliniu santykiu 2:1.

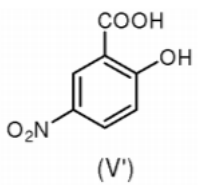
13. Būdas pagal bet kurį vieną 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) pakopa yra vykdoma dalyvaujant bazei, geriausia organinei, dar geriau trietilaminui, moliniu santykiu tarp 1:1 ir 3:1, geriau 1,5:1 5-ASA atžvilgiu ir (arba) dalyvaujant di-tret-butildikarbonatui, moliniu santykiu tarp 1:1 ir 2:1, geriausiai 1,5:1 5-ASA atžvilgiu.

14. Būdas pagal bet kurį vieną 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) pakopa yra vykdoma dalyvaujant butirilo halogenidams, geriau butirilo chloridui ir (arba) sviesto rūgšties anhidridui moliniu santykiu tarp 1:1 ir 3:1, geriau 2:1 junginio (II) atžvilgiu.

15. Būdas pagal bet kurį vieną 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) pakopa yra vykdoma aprotoniniame nepoliariniame tirpiklyje, geriau pasirinktam iš alifatinio arba aromatinio angliavandenilio, halogeninto alifatinio angliavandenio, dar geriau dichlormetano, dalyvaujant bazei, pageidautina organinei, geriau diizopropiletilaminui, geriau moliniu santykiu 3:1 junginio (II) atžvilgiu.

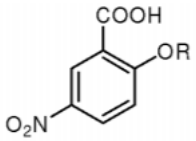
16. Būdas pagal bet kurį vieną 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad c) pakopa yra vykdoma rūgštinėje aplinkoje, pageidautina sudaromoje HCl aprotoniniame tirpiklyje, dar geriau - sudaromoje HCl dioksane arba HCl etilo eteryje.

17. Junginio, kurio formulė (Ia), gavimo būdas, apimantis šias pakopas:
d') junginio, kurio formulė (V), hidroksilo grupės acilinimą:



(V')

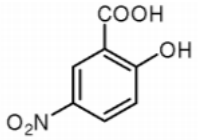
siekiant gauti junginį, kurio formulė (VI '):



(VI')

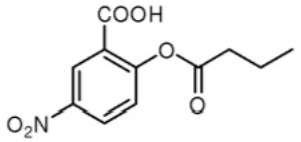
e') junginio, kurio formulė (VI'), nitro grupės hidrinimą,
kurioje:
R = C_4-C_8 alkanoilas.

18. 5-amino-2- (butiriloksi) benzoinės rūgšties sintezės būdas, apimantis šias pakopas:
d) junginio, kurio formulė (V'), butirilinimą



(V')

siekiant gauti junginį, kurio formulė (VI):



(VI)

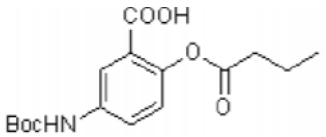
e) junginio (VI) hidrinimą.

19. Būdas pagal bet kurį vieną 17 arba 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad d) pakopa yra vykdoma dalyvaujant sviesto rūgšties anhidridui ir (arba) butirilo halogenidui, geriau sviesto rūgšties anhidridui, moliniu santykiu (V') junginio atžvilgiu tarp 1:1 ir 5:1, geriau 3:1.

20. Būdas pagal bet kurį vieną 17 arba 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad d) pakopa yra vykdoma dalyvaujant rūgštinei katalizei, geriau sieros rūgšties ir (arba) esant 40-70°C temperatūrai, geriau apie 55°C temperatūrai.

21. Būdas pagal bet kurį vieną 17 arba 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad d) pakopa yra vykdoma poliariniame tirpiklyje, geriau C_1-C_4 alkoholyje, dioksane, tetrahidrofurane ir (arba) jų mišiniuose, dar geriau etanolyje.

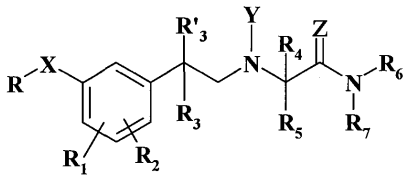
22. Junginys, kurio formulė (Ib):



(Ib)

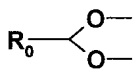
23. Junginio kaip tarpinio produkto panaudojimas pagal 22 punktą 5-amino-2-(butiriloksi) benzoinės rūgšties gavimui.

(51) Int.Cl. ***C07C 237/06*** (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
C07D 295/182 (2006.01)
(11) **2155663**
(13) T
(96) 08749449.8
(96) 2008-05-14
(97) 2010-02-24
(97) 2017-11-29
(86) PCT/EP2008/003848
(86) 2008-05-14
(87) WO 2008/151702
(87) 2008-12-18
(30) 07011766, 2007-06-15, EP
(72) MELLONI, Piero, IT
RESTIVO, Alessandra, IT
IZZO, Emanuela, IT
FRANCISCONI, Simona, IT
COLOMBO, Elena, IT
SABIDO-DAVID, Cibele, IT
(73) Newron Pharmaceuticals S.p.A., 20091 Bresso (MI), IT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pakeisti 2-[2-(fenil)etilamino]alkanamidų dariniai ir jų, kaip natrio ir (arba) kalcio kanalų moduliatorių, panaudojimas
Apibrėžties punktai: 34, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, turintis bendrąją formulę (I):



(I)

kurioje
X yra -O-, -S- arba -SO_2-;
Y yra vandenilis, OH arba O(C_1-C_4)alkilas;
Z yra =O arba =S;
R yra (C_3-C_{10})alkilas; ω-trifluor(C_3-C_{10})alkilas;
R_1 ir R_2 nepriklausomai, yra vandenilis, hidroksi, (C_1-C_8)alkoksi, (C_1-C_8) alkiltio, halogenas, trifluormetilas arba 2,2,2-trifluoretilas; arba vienas iš R_1 ir R_2 yra orto padėtyje grupės R-X- atžvilgiu ir su ta pačia R-X- sudaro



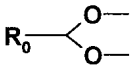
grupę, kur R_0 yra (C_2-C_9)alkilas;
R_3 ir R'$_3$ nepriklausomai, yra vandenilis arba (C_1-C_4)alkilas;
R_4 ir R_5 nepriklausomai, yra vandenilis, (C_1-C_4)alkilas; arba R_4 yra vandenilis ir R_5 yra grupė, parinkta iš -CH_2-OH, -CH_2-O-(C_1-C_6)alkilo, - CH(CH_3)-OH, -(CH_2)$_2$-S-CH_3, benzilo ir 4-hidroksibenzilo; arba R_4 ir R_5 kartu su gretimu anglies atomu sudaro (C_3-C_6)cikloalkilo liekaną;
R_6 ir R_7 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_6)alkilas; arba kartu su gretimu azoto atomu sudaro 5-6 narių monociklinį sotų heterociklą, pasirinktinai turintį vieną papildomą heteroatomą, parinktą iš -O-, -S- ir -NR_8-, kur R_8 yra vandenilis arba (C_1-C_6) alkilas;
su sąlyga, kad, kai X yra -S- arba -SO_2-, tada Y nėra OH arba O(C_1-C_4) alkilas;
jei įmanoma, arba kaip vienas optinis izomeras išskirtame pavidale, arba kaip jų mišinys bet kokiu santykiu, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur:
X yra -O-, -S-;
Y yra vandenilis, OH arba O(C_1-C_3)alkilas;

Z yra =O arba =S;

R yra (C_4-C_7)alkilas arba ω-trifluor(C_4-C_6)alkilas;

R_1 ir R_2 nepriklausomai yra vandenilis, (C_1-C_4)alkoksi, halogenas, trifluormetilas arba 2,2,2-trifluoretilas; arba vienas iš R_1 ir R_2 yra orto padėtyje grupės R-X- atžvilgiu ir su ta pačia R-X- sudaro

 grupę, kur R_0 yra (C_2-C_5)alkilas;

R_3 ir R'$_3$ nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_3)alkilas;

R_4 ir R_5 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_4)alkilas; arba R_4 yra vandenilis ir R_5 yra grupė, parinkta iš -CH_2-OH, -CH_2-O-(C_1-C_3)alkilo, -$(CH_2)_2$-S-CH_3, benzilo ir 4-hidroksibenzilo;

R_6 ir R_7 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_4)alkilas; arba kartu su gretimu azoto atomu sudaro 5-6 narių monociklinį sotų heterociklą, pasirinktinai turintį vieną papildomą heteroatomą, parinktą iš -O- ir -NR_8-, kur R_8 yra vandenilis arba (C_1-C_3) alkilas;

su sąlyga, kad, kai X yra -S-, tada Y nėra OH arba O(C_1-C_3) alkilas;

jei įmanoma, arba kaip vienas optinis izomeras išskirtame pavidale, arba kaip jų mišinys bet kokiu santykiu, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur:

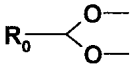
X yra -O-, -S-;

Y yra vandenilis arba O(C_1-C_3)alkilas;

Z yra =O arba =S;

R yra (C_4-C_7)alkilas arba ω-trifluor(C_4-C_6)alkilas;

R_1 ir R_2 nepriklausomai yra vandenilis, (C_1-C_3)alkoksi, fluoras, chloras, trifluormetilas arba 2,2,2-trifluoretilas; arba vienas iš R_1 ir R_2 yra orto-padėtyje grupės R-X- atžvilgiu ir kartu su ta pačia grupe R-X- sudaro

 grupę, kur R_0 yra (C_3-C_4)alkilas;

R_3 ir R'$_3$ nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_3)alkilas;

R_4 ir R_5 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_4)alkilas; arba R_4 yra vandenilis ir R_5 yra grupė, parinkta iš -CH_2-OH, -CH_2-O-(C_1-C_3)alkilo, benzilo ir 4-hidroksibenzilo;

R_6 ir R_7 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_3)alkilas; arba kartu su gretimu azoto atomu sudaro 5-6 narių monociklinį sotų heterociklą, pasirinktinai turintį vieną papildomą heteroatomą, parinktą iš -O- ir -NR_8-, kur R_8 yra vandenilis arba (C_1-C_3) alkilas;

su sąlyga, kad, kai X yra -S-, tada Y nėra O(C_1-C_3) alkilas;

jei įmanoma, arba kaip vienas optinis izomeras išskirtame pavidale, arba kaip jų mišinys bet kokiu santykiu, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur:

X yra -O-;

Y yra vandenilis;

Z yra =O;

R yra (C_4-C_6)alkilas;

R_1 ir R_2 nepriklausomai yra vandenilis arba halogenas, geriau, fluoras;

R_3, R'$_3$, R_4 ir R_5 yra vandenilis;

R_6 ir R_7 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_1-C_3)alkilas;

jei įmanoma, arba kaip vienas optinis izomeras išskirtame pavidale, arba kaip jų mišinys bet kokiu santykiu, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

5. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra parinktas iš:

2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-acetamido

2-[2-(3-pentiloksifenil)-etilamino]-acetamido

2-[2-(3-heksiloksifenil)-etilamino]-acetamido

2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N-metilacetamido

2-[2-(3-pentiloksifenil)-etilamino]-N-metilacetamido

2-[2-(3-heksiloksifenil)-etilamino]-N-metilacetamido

2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido

2-[2-(3-butilsulfonilfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido

2-[2-(3-butoksifenil)-(N'-hidroksi)etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)- (N'-metoksi)etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)- (N'-propoksi)etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-tioacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)-2-metilpropilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-{2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksi)fenil]-etilamino}-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butiltiofenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksi-2-chlorfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksi-2-fluorfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksi-4-metoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dietilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dipropilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dibutilacetamido
2-[2-(3-pentiloksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-heksiloksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-1-pirolidin-1-il-etan-1-ono
2-[2-(3-pentiloksifenil)-etilamino]-1-pirolidin-1-il-etan-1-ono
2-[2-(3-heksiloksifenil)-etilamino]-1-pirolidin-1-il-etan-1-ono
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]- N,N-dimetilpropanamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-3-hidroksi-N,N-dimetilpropanamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-3-metoksi-N,N-dimetilpropanamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-3-propoksi-N,N-dimetilpropanamido
2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-2,N,N-trimetilpropanamido
2-[2-(3-pentiloksifenil)-etilamino]-2,N,N-trimetilpropanamido
2-[2-(3-heksiloksifenil)-etilamino]-2,N,N-trimetilpropanamido
(S)-2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-propanamido
(S)-2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N-metilpropanamido
(S)-2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilpropanamido
(R)-2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-propanamido
(R)-2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N-metilpropanamideo
(R)-2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilpropanamido
2-[2-(3-butoksi-2-trifluormetilfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksi-4-trifluormetilfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
2-[2-(3-butoksi-5-trifluormetilfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido
jei įmanoma, arba kaip vienas optinis izomeras išskirtame pavidale, arba kaip jų mišinys bet kokiu santykiu, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, geriau, jo druskos su hidrochlorido rūgštimi arba metansulfonrūgštimi.

6. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamidas, 2-[2-(3-butoksi-2,6-difluorfenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamidas, 2-[2-(3-pentiloksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamidas arba 2-[2-(3-heksiloksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamidas, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

7. Junginys pagal 6 punktą, kuris yra 2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Junginys pagal bet kurį iš 6 ir 7 punktą, kur farmaciniu požiūriu priimtina druska yra hidrochlorido arba metansulfonato druska.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur:
X yra $-SO_2-$; arba
Y yra OH arba $O(C_1-C_4)$alkilas; arba
Z yra =S; arba
R yra (C_9-C_{10})alkilas arba ω-trifluor(C_3-C_{10})alkilas; arba
R_1 ir (arba) R_2 yra kitokie, nei vandenilis; arba
tik R_3, tiek R'_3 yra kitokie, nei vandenilis; arba

tiek R_4, tiek R_5 yra kitokie, nei vandenilis, bet kartu su gretimu anglies atomu nesudaro (C_3-C_6)cikloalkilo liekanos; arba R_6 ir R_7, kartu su gretimu azoto atomu sudaro 5-6 narių monociklinį sotų heterociklą, pasirinktinai turintį vieną papildomą heteroatomą, parinktą iš -O-, -S- ir -NR_8-, kur R_8 yra vandenilis arba (C_1-C_3) alkilas;

su sąlyga, kad, kai X yra -S- arba -SO_2-, tada Y nėra OH arba O(C_1-C_4)alkilas;

jei įmanoma, arba kaip vienas optinis izomeras išskirtame pavidale, arba kaip jų mišinys bet kokiu santykiu; ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti kaip vaistas.

11. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti kaip vaistas, veikiantis kaip natrio ir (arba) kalcio kanalų moduliatorius patologijų, kuriose aukščiau paminėtas mechanizmas(ai) vaidina patologinį vaidmenį, gydyme, kurios yra neurologiniai, pažinimo, psichiatriniai, uždegiminiai, šlapimo ir lytinių takų arba virškinamojo trakto sutrikimai, kai minėtas vaistas iš esmės nepasižymi jokiu MAO inhibiciniu aktyvumu arba turi ženkliai mažesnį MAO inhibicinį aktyvumą.

12. Junginys pagal bet kurį iš 2, 3 ir 4 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą.

13. Junginys pagal 5 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą.

14. Junginys pagal 6 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą.

15. Junginys pagal 7 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą.

16. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur sutrikimas yra neurologinis sutrikimas, parinktas iš skausmo ir migrenos.

17. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 16 punktą, kur skausmas yra neuropatinio skausmo sindromas arba uždegiminio skausmo sindromas.

18. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 16 punktą, kur skausmas yra ūmus arba lėtinis skausmas.

19. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur sutrikimas yra neurologinis sutrikimas, parinktas iš Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos, epilepsijos, neramių kojų sindromo, insulto arba cerebrinės išemijos.

20. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur sutrikimas yra uždegiminis procesas, veikiantis visas kūno sistemas, parinktas iš artritinės būklės, sutrikimo, veikiančio odą ir susijusius audinius, kvėpavimo sistemos sutrikimas arba imuninės ir endokrininės sistemos sutrikimas.

21. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur sutrikimas yra pažinimo ir (arba) psichiatrinis sutrikimas, parinktas iš švelnaus pažinimo pažeidimo, depresijos, bipolinio sutrikimo, manijos, šizofrenijos, psichozės, nerimo ir priklausomybės.

22. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur sutrikimas yra šlapimo ir lytinių takų sutrikimas.

23. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur sutrikimas yra virškinamojo trakto sutrikimas.

24. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 11 ir 16-23 punktą, kur minėtas junginys yra sumaišytas su vienu arba daugiau kitokių terapinių agentų.

25. Farmacinė kompozicija, turinti, kaip aktyvųjį ingredientą, junginį pagal bet kurį iš 1-9 punktą, kartu su farmaciniu požiūriu priimtinomis terapiškai inertinėmis organinėmis arba neorganinėmis nešiklio medžiagomis.

26. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 21 punktą, kur minėtas junginys yra sumaišytas su vienu arba daugiau kitokių terapinių agentų pagal 24 punktą, kur kitoks terapinis agentas yra tipinis arba atipinis antipsichozinis agentas.

27. Junginys pagal 26 punktą, kur tipinis antipsichozinis agentas yra haloperidolis, ir atipinis antipsichozinis agentas yra parinktas iš risperidono ir klozapino.

28. Junginys pagal 26 punktą, kur minėtas junginys yra 2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, tipinis antipsichozinis agentas yra haloperidolis, ir atipinis antipsichozinis agentas yra parinktas iš risperidono ir klozapino.

29. Junginys pagal 26 punktą, kur minėtas junginys yra 2-[2-(3-butoksifenil)-etilamino]-N,N-dimetilacetamido hidrochloridas arba metansulfonatas, o tipinis antipsichozinis agentas yra haloperidolis, ir atipinis antipsichozinis agentas yra parinktas iš risperidono ir klozapino.

30. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal 20 punktą, kur sutrikimas yra imuninės sistemos sutrikimas.

31. Junginys pagal 30 punktą, kur imuninės sistemos sutrikimas yra išsėtinė sklerozė arba kiti demielinizuojantys sutrikimai.

32. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktą, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 11-24 ir 26-31 punktą, kur sutrikimo(ų) paveikti pacientai yra ypatingai jautrūs nepageidaujamiems šalutiniams efektams, kylantiems dėl MAO inhibicinio aktyvumo.

33. Junginio pagal bet kurį iš 1-9 punktą panaudojimas gamyboje medikamento, veikiančio kaip natrio ir (arba) kalcio kanalų moduliatorius patologijų, kuriose aukščiau paminėtas mechanizmas(ai) vaidina patologinį vaidmenį, gydyme, kurios yra neurologiniai, pažinimo, psichiatriniai, uždegiminiai, šlapimo ir lytinių takų arba virškinamojo trakto sutrikimai, kai minėtas vaistas iš esmės nepasižymi jokiu MAO inhibiciniu aktyvumu arba turi ženkliai mažesnį MAO inhibicinį aktyvumą.

34. Panaudojimas pagal 33 punktą, kur sutrikimas yra toks, kaip apibrėžta bet kuriame iš 16-23 punkte.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 213/74*** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 239/49 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(11) **2840080**
(13) T
(96) 13778349.4
(96) 2013-04-16
(97) 2015-02-25
(97) 2017-12-06
(86) PCT/JP2013/061273
(86) 2013-04-16
(87) WO 2013/157540
(87) 2013-10-24

(30) 2012094184, 2012-04-17, JP
2013082479, 2013-03-15, JP

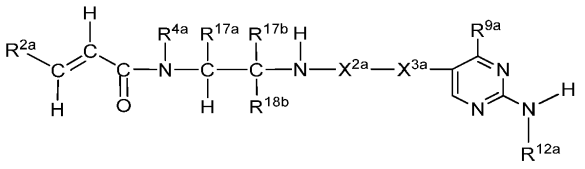
(72) TAKASAKI, Masaru, JP
TSUJINO, Toshiaki, JP
TANABE, Shintarou, JP
OOKUBO, Megumi, JP
SATO, Kimihiko, JP
HIRAI, Atsushi, JP
TERADA, Daisuke, JP
INUKI, Shinsuke, JP
MIZUMOTO, Shinsuke, JP
(73) FUJIFILM Corporation, Tokyo 106-8620, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Heterociklinis junginys, turintis azotą, arba jo druska

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, vaizduojamas bendrąja formule [1]-(1):

Formulė 6



[1] - (1)

kur formulėje

R^{2a} reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista,

R^{4a} reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista,

R^{17a} reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, su sąlyga, kad R^{17a} gali sudaryti dvivalentę azotą turinčią heterociklinę grupę, kuri gali būti pakeista, kartu su R^{4a}, azoto atomu, prie kurio rišasi R^{4a}, ir anglies atomu, prie kurio rišasi R^{17a} ,

R^{17b} ir R^{18b} yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, su sąlyga, kad R^{17b} ir R^{18b} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti C(=O), arba R^{17b} ir R^{18b} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti heterociklinę grupę.

R^{9a} reiškia C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{1-6} alkoksi grupę, kuri gali būti pakeista, heterociklinę grupę, kuri gali būti pakeista, arba $N(R^{15})(R^{16})$ (formulėje R^{15} reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkenilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkinilo grupę, kuri gali būti pakeista or a C_{3-8} cikloalkilo grupę, kuri gali būti pakeista, ir R^{16} reiškia a C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkenilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkinilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{3-8} cikloalkilo grupę, kuri gali būti pakeista, arilo grupę, kuri gali būti pakeista, arba heterociklinę grupę, kuri gali būti pakeista, arba R^{15} ir R^{16} kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti ciklinio amino grupę, kuri gali būti pakeista),

R^{12a} reiškia C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, arilo grupę, kuri gali būti pakeista, arba heterociklinę grupę, kuri gali būti pakeista,

X^{2a} reiškia C_{1-6} alkileno grupę, kuri gali būti pakeista, arba dvivalentę aliciklinę angliavandenilio grupę, kuri gali būti pakeista, kur dvivalentė aliciklinė angliavandenilio grupė yra parinkta iš 1,2-ciklobutileno, 1,3-ciklobutileno, 1,2-ciklopentileno, 1,3-ciklopentileno, 1,2-cikloheksileno, 1,3-cikloheksileno, 1,4-cikloheksileno, biciklo(3.2.1)oktileno, biciklo(2.2.0)heksileno, ir biciklo(5.2.0)nonileno, arba dvivalentę aromatinę angliavandenilio grupę, kuri gali būti pakeista, kur dvivalentė aromatinė angliavandenilio grupė yra parinkta iš fenileno, indenileno, naftileno, fluorenileno, fenantrenileno, antrileno ir pirenileno, ir

X^{3a} reiškia C_{2-6} alkinileno grupę, kuri gali būti pakeista, arba $N(R^{22})$-C(=O) (formulėje R^{22} reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkenilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkinilo grupę, kuri gali būti pakeista, arba imino grupę blokuojančią grupę, parinktą iš aril(C_{1-6} alkilo) grupės, (C_{1-6} alkoksi)(C_{1-6} alkilo) grupės, acilo grupės, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupės, aril(C_{1-6} alkoksi)karbonilo grupės, ariloksikarbonilo grupės, C_{1-6} alkilsulfonilo grupės, arilsulfonilo grupės ir sililo grupės),

arba jo druska.

2. Junginys arba jo druska pagal 1 punktą, kur R^{2a} yra C_{1-6} alkilo grupė, kuri gali būti pakeista, C_{1-6} alkilo grupės pakaitas, kuris gali būti pakeistas, kai R^{2a} yra halogeno atomas, hidroksilo grupė, C_{1-6} alkilamino grupė, kuri gali būti pakeista viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš pakaitų grupės A-3, di(C_{1-6} alkil)amino grupė, kuri gali būti

pakeista viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš pakaitų grupės A-3, arba heterociklinė grupė, kuri gali būti pakeista viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš pakaitų grupės A-3, ir pakaitų grupė A-3 susideda iš halogeno atomo, hidroksilo grupės, kuri gali būti apsaugota hidroksilą blokuojančia grupe, parinkta iš C_{1-6} alkilo grupės, C_{2-6} alkenilo grupės, aril(C_{1-6} alkilo) grupės, (C_{1-6} alkoksi)(C_{1-6} alkilo) grupės, aril(C_{1-6} alkoksi)(C_{1-6} alkilo) grupės, acilo grupės, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupės, aril(C_{1-6} alkoksi)karbonilo grupės, C_{1-6} alkilsulfonilo grupės, arilsulfonilo grupės, sililo grupės, tetrahidrofuranilo grupės, ir tetrahidropiranilo grupės, ir C_{1-6} alkilo grupės, kuri gali būti pakeista hidroksilo grupe.

3. Junginys arba jo druska pagal 1 arba 2 punktą, kur R^{4a} yra vandenilio atomas arba C_{1-6} alkilo grupė.

4. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur R^{17a} yra vandenilio atomas arba C_{1-6} alkilo grupė.

5. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur R^{17b} ir R^{18b} yra vienodi arba skirtingi ir reiškia C_{1-6} alkilo grupę, arba R^{17b} ir R^{18b} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C(=O).

6. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur R^{9a} yra N(R^{15})(R^{16}) (formulėje R^{15} reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkenilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkinilo grupę, kuri gali būti pakeista, arba C_{3-8} cikloalkilo grupę, kuri gali būti pakeista, ir R^{16} reiškia C_{1-6} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkenilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{2-6} alkinilo grupę, kuri gali būti pakeista, C_{3-8} cikloalkilo grupę, kuri gali būti pakeista, arilo grupę, kuri gali būti pakeista, arba heterociklinę grupę, kuri gali būti pakeista, arba R^{15} ir R^{16} su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti ciklinio amino grupę, kuri gali būti pakeista).

7. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, kur R^{12a} yra arilo grupė, kuri gali būti pakeista.

8. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur X^{2a} yra C_{1-6} alkileno grupė, kuri gali būti pakeista, arba dvivalentė aliciklinė angliavandenilio grupė, kuri gali būti pakeista.

9. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur X^{3a} yra C_{2-6} alkinileno grupė, kuri gali būti pakeista, geriau, yra etinileno grupė.

10. Junginys arba jo druska pagal 1 punktą, kuris yra junginys, parinktas iš

(S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino) pirimidin-5-karboksamido,

(S,E)-2-((4-karbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino) pirimidin-5-karboksamido,

(E)-2-((4-karbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)acetamido)cikloheksil)-4-(propilamino) pirimidin-5-karboksamido,

(S,E)-2-((4-karbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dietilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino) pirimidin-5-karboksamido,

(S,E)-2-((4-karbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)propil)-4-(propilamino) pirimidin-5-karboksamido,

(S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-2-(izochinolin-6-ilamino)-4-(propilamino) pirimidin-5-karboksamido,

(S,E)-2-(cinolin-6-ilamino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino) pirimidin-5-karboksamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-((3-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-((5-(5-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il) amino)benzamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oksoetil)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-(2-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oksoetil)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksobutan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluor-4-metoksifenil)amino)-4-(propilamino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((6-fluorpiridin-3-il)amino)-4-(propilamino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((6-fluorpiridin-3-il)amino)-4-((4-metoksifenil)-amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il) amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oksoetil)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-N-(1-((5-(4-(ciklopropilamino)-2-((3-fluor-4-metoksifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluor-4-metoksifenil)amino)-4-((3-fluorpropil)-amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il) amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-3-hidroksi-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(2S,4R)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-hidroksipirolidin-2-karboksamido,

(2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluor-N-(5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoksipirolidin-2-karboksamido,

(2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluor-N-(5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(2S,4R)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluor-N-(5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-(metilamino) pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoksipirolidin-2-karboksamido,

(2S,4R)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoksipirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)azetidin-2-karboksamido,

(2S,4S)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluorpirolidin-2-karboksamido,

(E)-N-(2-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oksoetil)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((3-((2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-((5-((3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-etinil)-4-(propilamino)pirimidin-2-il) amino)benzamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((2-fluorpiridin-4-il)amino)-4-(pirolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((2-fluorpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(4-(ciklopropilamino)-2-((2-fluorpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((3-metilizotiazol-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il) amino)-1-oksopropan-2-il)-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(4-((3-metoksipropil)amino)-2-((2-metoksipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il) amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(4-((3-metoksipropil)amino)-2-((metoksipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluor-N-(5-(4-((3-metoksipropil)amino)-2-((metoksipiridin-4-il)amino) pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((2-metoksipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il) pirolidin-2-karboksamido,

(2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluor-N-(5-(2-((2-metoksipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((2-metoksipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oksoetil)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-((4-metoksifenil)amino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorfenil)amino)-4-morfolinpirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((4-fluorfenil)amino)-4-((3-fluorpropil)amino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oksoetil)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(ciklopropilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino))-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-((3-fluorpropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino))-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino))-N-(1-((5-(4-(etilamino)-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(4-(ciklopropilamino)-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino))-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino))-N-metil-N-(1-((5-(2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il) amino)-1-oksopropan-2-il)-2-butenamido,

(S,E)-N-(5-(2-((1H-indazol-5-il)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil) pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-N-(5-(2-((1H-indazol-5-il)amino)-4-(etilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-N-(5-(2-((1H-indazol-5-il)amino)-4-((3-metoksipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirolidin-2-karboksamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)-pirimidin-5-il)etinil)cikloheksil) amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorfenil)amino)-4-(propilamino)-pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)-pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluor-4-metoksifenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil) ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-fluorfenil)amino)-4-(metilamino)-pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-(ciklopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((2-((2-fluorpiridin-4-il)amino)-4-(propil-amino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil) amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((2-metoksipiridin-4-il)amino)-4-(propil-amino)pirimidin-5-il)etinil) ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-etinil)cikloheksil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(ciklopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((4-(ciklopropilamino)-2-((4-fluorfenil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((4-(ciklopropilamino)-2-((3-fluor-4-metoksifenil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorfenil)amino)-4-((3-fluorpropil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil) amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-((3-fluorpropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorfenil)amino)-4-((3-metoksi-propil)amino)pirimidin-5-il)etinil) ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-((3-metoksipropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)ciklobutil)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluor-4-metoksifenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil) cikloheksil)amino)-1-oksopropan-2-il)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-2-butenamido,

(S,E)-N-(1-((5-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-(2-metoksietil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino) pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido,

(S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oksopropan-2-il)-2-butenamido,

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido, ir

(S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-metoksi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirolidin-2-karboksamido.

11. Farmacinė kompozicija, turinti junginį arba jo druską pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų.

12. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti ligos arba būklės, susijusios su FLT3, gydymui.

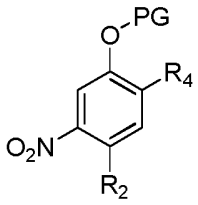
13. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti ūmios mieloidinės leukemijos gydymui.

14. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti kaip FLT3 inhibitorius.

---

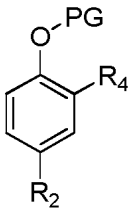
(51) Int.Cl. ***C07D 215/233*** (2006.01)
(11) **2821400**
(13) T
(96) 14182117.3
(96) 2010-03-19
(97) 2015-01-07
(97) 2017-09-27
(30) 162148 P, 2009-03-20, US
246303 P, 2009-09-28, US
248565 P, 2009-10-05, US
(72) Dematteі, John, US
Looker, Adam R., US
Neubert-Langille, Bobbiana, US
Trudeau, Martin, CA
Roper, Stefanie, US
Ryan, Michael, US
Yap, Dahrika Milfred Lao, US

Krueger, Brian R., US
Grootenhuis, Peter D.J., US
Van Groor, Frederick F., US
Botfield, Martyn C., US
Zlokarnik, Gregor, US
(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA 02210, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus moduliatorių gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Gamybos būdas junginio, kurio formulė 8



Formulė 8

apimantis nitrinimą junginio, kurio formulė 7**,** panaudojant sieros rūgšties ir azoto rūgšties mišinį, dalyvaujant dichlormetanui

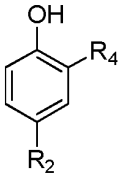


Formulė 7

kur PG yra apsauganti grupė ir R_2 ir R_4 yra kiekvienas *tret*-butilas, ir kur nitro formulės 8 nitro junginys yra išgryninamas kristalizacijos būdu, kur PG yra propoksiformilas, metansulfonilas, 4-nitro-benzoilas, etoksiformilas, butoksiformilas, *t*-butoksiformilas, *i*-propoksiformilas arba metoksiformilas.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur PG yra metoksiformilas.

3. Būdas pagal 1 punktą, dar apimantis formulės 7 junginio gamybą reaguojant formulės 6 junginiui



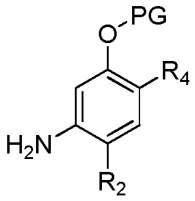
Formulė 6

su reagentu, gebančiu įtakoti, kad apsauganti grupė prisijungtų prie formulės 6 junginio fenolinio deguonies, esant tirpikliui.

4. Būdas pagal 3 punktą, kur tirpiklis yra dietilo eteris, arba metileno chloridas.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur tirpiklis yra metileno chloridas.

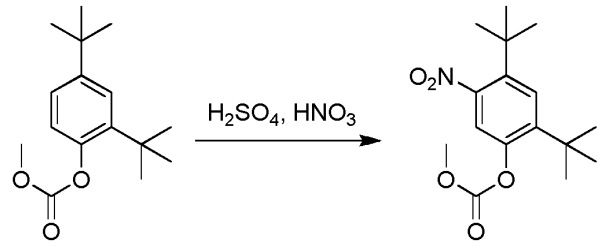
6. Būdas pagal 1 punktą, dar apimantis formulės 5 junginio gamybą



Formulė 5

redukuojant formulės 8 junginį.

7. Junginio 31 gamybos būdas, apimantis junginio 30 kontaktavimą su azoto rūgšties ir sieros rūgšties mišiniu, dalyvaujant dichlormetanui



30 **31**

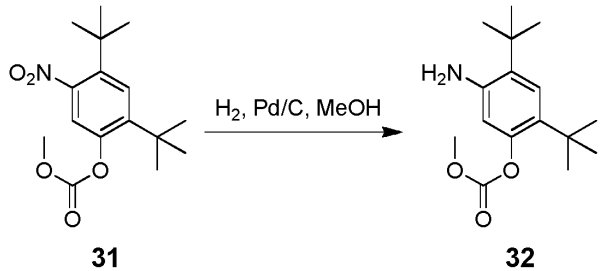
8. Būdas pagal 7 punktą, kur reakcija yra užgesinama pridedant reakcijos mišinį į šaltą vandenį.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur vandeninis sluoksnis yra ekstrahuojamas su dichlormetanu.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur dichlormetanas yra dar išplaunamas vandeniu.

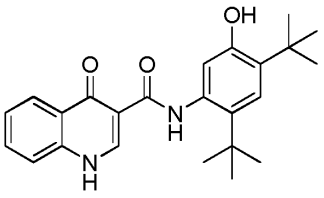
11. Būdas pagal 7 punktą, kur produktas yra išskiriamas kristalizuojant iš heksano.

12. Būdas pagal 7 punktą, dar apimantis junginio 31 kontaktavimą, esant vandenilio dujų, paladžio ant anglies ir metanolio, siekiant gauti junginį 32

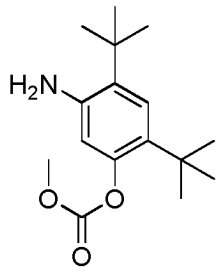


31 **32**

13. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur būdas dar apima gamybą junginio, turinčio struktūrą:

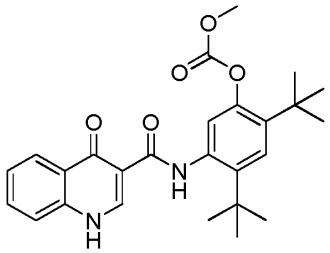


14. Junginys, parinktas iš junginio 32 ir junginio 33:



Junginys 32

ir



Junginys 33

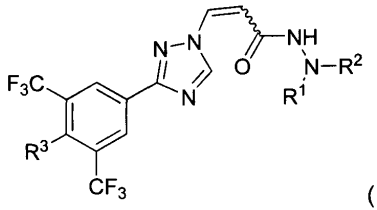
15. Junginys pagal 14 punktą, kur junginys yra junginys 32.

16. Junginys pagal 14 punktą, kur junginys yra junginys 33.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 249/08*** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(11) **2736887**
(13) T
(96) 12743846.3
(96) 2012-07-26
(97) 2014-06-04
(97) 2017-10-18
(86) PCT/US2012/048319
(86) 2012-07-26

(87) WO 2013/019548
(87) 2013-02-07
(30) 201161513428 P, 2011-07-29, US
201161513432 P, 2011-07-29, US
201261610178 P, 2012-03-13, US
201261653588 P, 2012-05-31, US
201261654651 P, 2012-06-01, US
(72) SANDANAYAKA, Vincent, P., US
SHACHAM, Sharon, US
MCCAULEY, Dilara, US
SHECHTER, Sharon, US
(73) Karyopharm Therapeutics, Inc., Natick, MA 01760, US
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Savanorių pr. 217, LT-02300 Vilnius, LT
(54) Hidrazidą turintys branduolių transporto moduliatoriai ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio struktūrinė formulė I:



(I),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

R^1 yra parinktas iš vandenilio ir metilo;

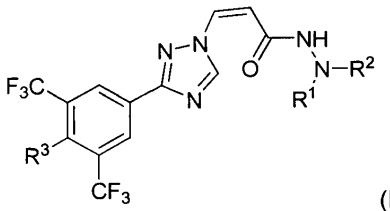
R^2 yra parinktas iš piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo ir chinoksalin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 1,1-dioksotetrahidrotiofen-3-ilo ir ciklopropilo, kur R^2 yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš metilo ir halogeno; arba

R^1 ir R^2 kartu su tarp jų įsiterpiančiais atomais sudaro 4-hidroksipiperidin-1-ilą, pirolidin-1-ilą, azepan-1-ilą, 4-benzilpiperazin-1-ilą, 4-etilpiperazin-1-ilą, 3-hidroksiazetidin-1-ilą arba morfolin-4-ilą;

R^3 yra parinktas iš vandenilio ir halogeno; ir

∿ reiškia viengubą ryšį, kur dviguba jungtis anglis-anglis prijungta prie jo yra (*E*)- arba (*Z*)-konfigūracijos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra pavaizduotas struktūrine formule II:



(II),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

3. Junginys pagal 2 punktą, kur:

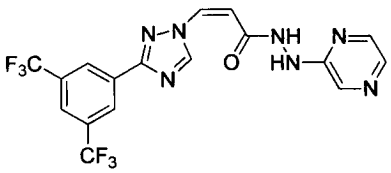
R^1 yra parinktas iš vandenilio ir metilo; ir

R^2 yra parinktas iš piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo ir pirimidin-4-ilo, kur R^2 yra pasirinktinai pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš metilo ir chloro; arba

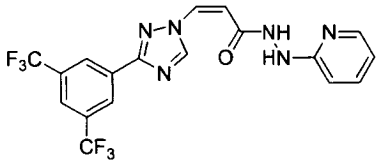
R^1 ir R^2 kartu sudaro 4-hidroksipiperidin-1-ilą.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur R^3 yra vandenilis.

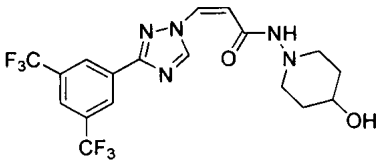
5. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra pavaizduotas bet kuria iš šių struktūrinių formulių:

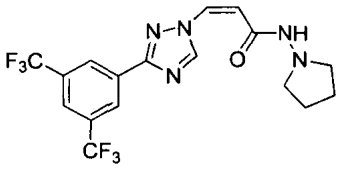


I-3,

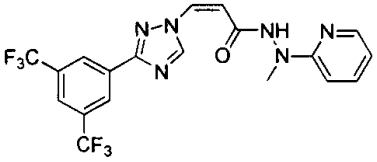


I-4,

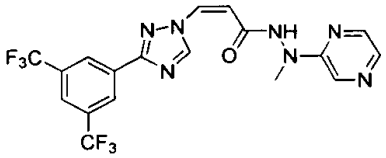




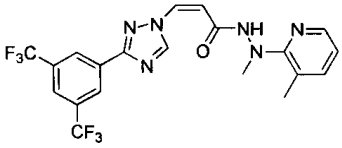
I-6,



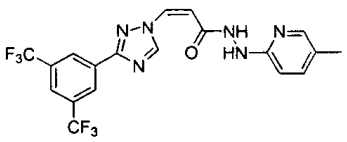
I-7,



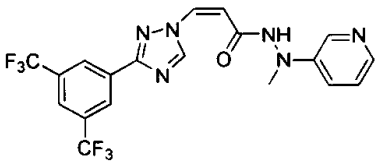
I-8,



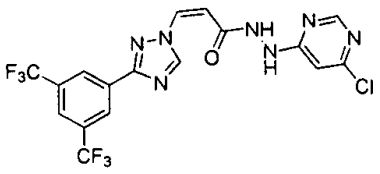
I-9,



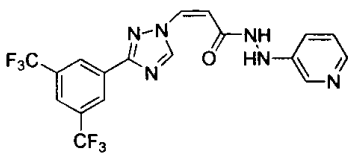
I-10,



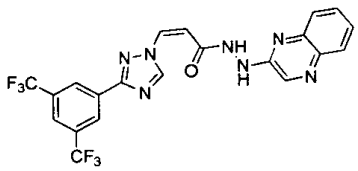
I-11,



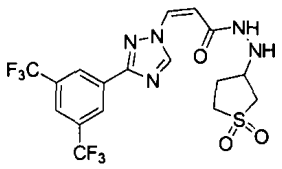
I-12,



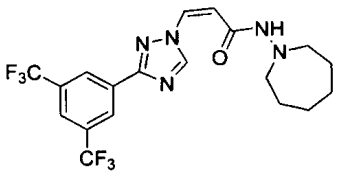
I-13,



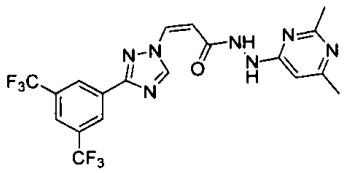
I-14,



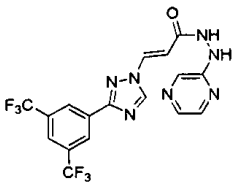
I-15,



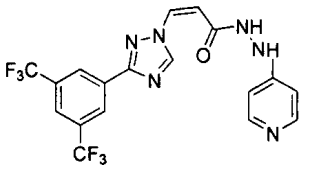
I-16,



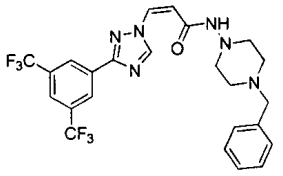
I-17,



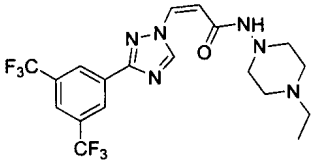
I-18,



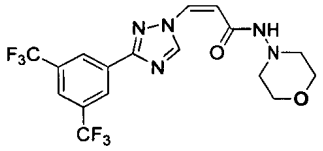
I-19,



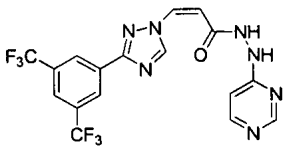
I-20,



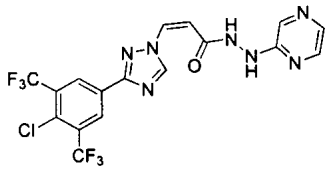
I-21,



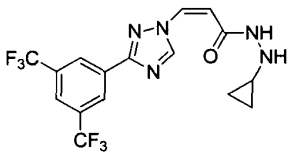
I-22,



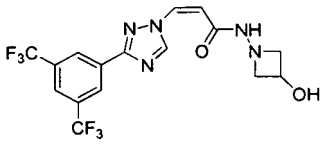
I-23,



I-24,



I-25 arba



I-26.

6. Kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį; pasirinktinai, kur kompozicija dar turi antrą terapinį agentą, naudingą vėžiui gydyti.

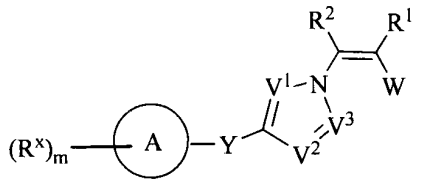
7. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba kompozicija pagal 6 punktą, skirti panaudoti gydyme sutrikimo, susijusio su CRM1 aktyvumu paciente, kuriam tai reikalinga.

8. Junginys, skirtas panaudoti, arba kompozicija, skirta panaudoti pagal 7 punktą, kur sutrikimas yra parinktas iš proliferacinio sutrikimo, uždegiminio sutrikimo, autoimuninio sutrikimo, virusinės infekcijos, oftalmologinio sutrikimo, neurodegeneracinio sutrikimo, nenormalaus audinių augimo sutrikimo, sutrikimo, susijusio su maisto vartojimu, alergijų ir respiratorinio sutrikimo.

9. Junginys, skirtas panaudoti, arba kompozicija, skirta panaudoti pagal 8 punktą, kur sutrikimas yra vėžys; pasirinktinai, kur junginys arba kompozicija įvedami kartu su antruoju vaistu, naudingu vėžio gydyme.

10. Panaudojimas junginio pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos gamyboje vaisto, skirto gydymui sutrikimo, susijusio su CRM1 aktyvumu.

11. Gamybos būdas junginio, kurio formulė Z:



(Z),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kur:

žiedas A yra pasirinktinai pakeistas žiedas, parinktas iš fenilo, 8-10-nario biciklinio arilo žiedo, 5-6-nario monociklinio heteroarilo žiedo, turinčio 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, ir 8-10-nario biciklinio heteroarilo žiedo, turinčio 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros;

Y yra kovalentinis ryšys arba -L-;

L yra dvivalentis C_{1-8} prisotintas arba neprisotintas, tiesus arba šakotas angliavandenilio radikalas, kur vienas arba du L metileno vienetai yra pasirinktinai pakeisti -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, $-SO_2$-, -C(S)-, -C(NOR)-arba -C(NR)-;

kiekvienas R yra nepriklausomai vandenilis arba pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš C_{1-6} alifatinio, fenilo, 4-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto karbociklinio žiedo, 4-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto heterociklinio žiedo, turinčio 1 - 2 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, ir 5-6-nario monociklinio heteroarilo žiedo, turinčio 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba

dvi R grupės prie to paties azoto kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prijungtos, sudaro 4-7-narį prisotintą arba dalinai neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba 5-6-narį heteroarilo žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros;

kiekvienas iš V^1, V^2 ir V^3 yra nepriklausomai $C(R^y)$ arba N;

kiekvienas R^x ir R^y yra nepriklausomai parinkti iš -R, halogeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, -C(O)R, $-CO_2R$, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, - OC(O)R,$-OC(O)N(R)_2$, -NRC(O)OR, $-NRC(O)NR_2$ ir $-NRSO_2R$;

kiekvienas R^1 ir R^2 yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, tritis arba halogenas;

W yra $-C(O)N(R^4)_2$;

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai -R, arba

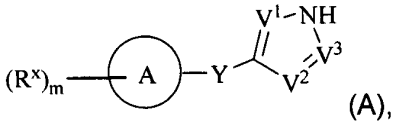
du R^4 prie to paties azoto kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 4-7-narį prisotintą arba dalinai neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba 5-6-narį heteroarilo žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, kur taip sudarytas žiedas yra pasirinktinai pakeistas $-(R^5)_n$;

kiekvienas R^5 yra nepriklausomai parinktas iš -R, halogeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, -C(O)R, $-CO_2R$, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, - OC(O)R,$-OC(O)N(R)_2$, -NRC(O)OR, $-NRC(O)NR_2$ ir $-NRSO_2R$; ir

kiekvienas m ir n yra nepriklausomai sveikas skaičius, parinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4;

apimantis pakopas:

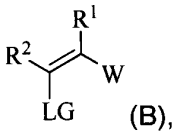
(a) paruošimą junginio, kurio formulė A:



(A),

kur kiekvienas iš žiedo A, R^x, Y, V^1, V^2, V^3 ir m yra kaip apibrėžta aukščiau formulės Z junginiui; ir

(b) reagavimą minėto formulės A junginio su formulės B olefinu:



(B),

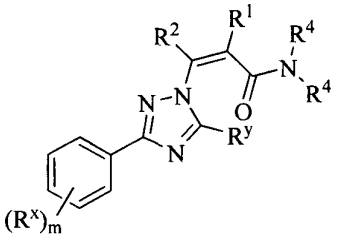
kur:

LG yra halogenas, $-OSO_2R$ arba $-OSO_2CF_3$; ir

kiekvienas iš W, R, R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės Z junginiui;

dalyvaujant erdviškai apribotai nukleofilinei bazei, siekiant gauti formulės Z junginį.

12. Būdas pagal 11 punktą, kur formulės Z junginys yra pavaizduotas formulės X junginiu:



(X),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

kiekvienas R^x ir R^y yra nepriklausomai parinktas iš -R, halogeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, -C(O)R, $-CO_2R$, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, -OC(O)R,$-OC(O)N(R)_2$, -NRC(O)OR, $-NRC(O)NR_2$ ir $-NRSO_2R$;

kiekvienas R yra nepriklausomai vandenilis arba pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš C_{1-6} alifatinės, fenilo, 4-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto karbociklinio žiedo, 4-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto heterociklinio žiedo, turinčio 1 - 2 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, ir 5-6-nario monociklinio heteroarilo žiedo, turinčio 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba

dvi R grupės prie to paties azoto kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prijungtos, sudaro 4-7-narį prisotintą arba dalinai neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba 5-6-narį heteroarilo žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros;

kiekvienas R^1 ir R^2 yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, tritis arba halogenas;

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai -R, arba

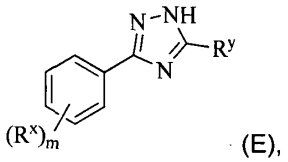
du R^4 prie to paties azoto kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 4-7-narį prisotintą arba dalinai neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba 5-6-narį heteroarilo žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, kur taip sudarytas žiedas yra pasirinktinai pakeistas $-(R^5)_n$;

kiekvienas R^5 yra nepriklausomai parinktas iš -R, halogeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, -SOR, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, -C(O)R, $-CO_2R$, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, -OC(O)R,$-OC(O)N(R)_2$, -NRC(O)OR, $-NRC(O)NR_2$ ir $-NRSO_2R$; ir

kiekvienas m ir n yra nepriklausomai sveikas skaičius, parinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4;

apimantis pakopas:

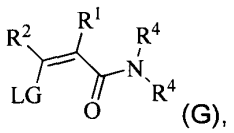
(a) paruošimą formulės E junginio:



(E),

kur kiekvienas R^x, R^y ir m yra kaip apibrėžta aukščiau formulės X junginiui; ir

(b) reagavimą minėto formulės E junginio su formulės G olefinu:



(G),

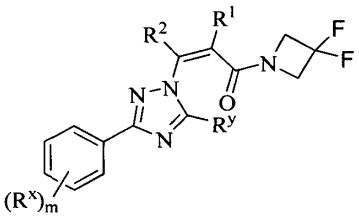
kur:

LG yra halogenas, $-OSO_2R$ arba $-OSO_2CF_3$; ir

kiekvienas iš R, R^1, R^2 ir R^4 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės X junginiui,

dalyvaujant erdviškai apribotai nukleofilinei bazei, kad susidarytų formulės X junginys.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur formulės X junginys yra pavaizduotas formulės V junginiu:



(V),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

kiekvienas R^x ir R^y yra nepriklausomai parinktas iš -R, halogeno, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -CN, - NO_2, -N_3, -SOR, -SO_2R,-SO_2NR, -C(O)R, -CO_2R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, - OC(O)R,-$OC(O)N(R)_2$, -NRC(O)OR, -$NRC(O)NR_2$ ir -$NRSO_2R$;

kiekvienas R yra nepriklausomai vandenilis arba pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš C_{1-6} alifatinės grupės, fenilo, 4-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto karbociklinio žiedo, 4-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto heterociklinio žiedo, turinčio 1 - 2 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, ir 5-6-nario monociklinio heteroarilo žiedo, turinčio 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros, arba

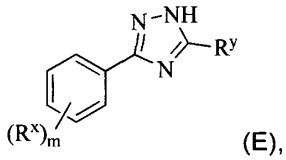
dvi R grupės prie to paties azoto kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prijungtos, sudaro 4-7-narį prisotintą arba dalinai neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros arba 5-6-narį heteroarilo žiedą, turintį 1 - 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies ir sieros;

kiekvienas R^1 ir R^2 yra nepriklausomai vandenilis, deuteris, tritis arba halogenas; ir

m yra sveikas skaičius, parinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4;

apimantis pakopas:

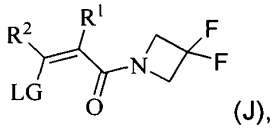
(a) paruošimą formulės E junginio:



(E),

kur kiekvienas iš R^x, R^y ir m yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui; ir

(b) reagavimą minėto formulės E junginio su formulės J olefinu:



(J),

kur:

LG yra halogenas, -OSO_2R arba -OSO_2CF_3; ir

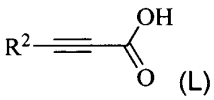
kiekvienas iš R, R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui,

dalyvaujant erdviškai apribotai nukleofilinei bazei, siekiant gauti formulės V junginį.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur būdas dar apima:

(i) pakopas:

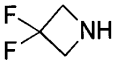
(a) paruošimą formulės L junginio:



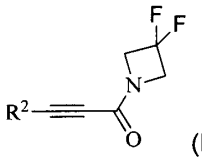
(L)

kur R^2 yra kaip apibrėžta formulės V junginiui;

(b) reagavimą minėto formulės L junginio su



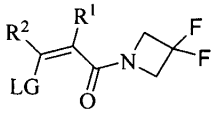
siekiant gauti formulės R junginį:



(R),

kur R^2 yra kaip apibrėžta formulės V junginiui,

(c) reagavimą minėto formulės R junginio, kad būtų gautas formulės J junginys:



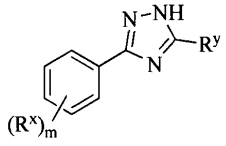
(J)

kur:

LG yra halogenas, $-OSO_2R$ arba $-OSO_2CF_3$; ir

kiekvienas iš R, R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžta formulės V junginiui; ir

(d) reagavimą minėto formulės J junginio su formulės E junginiu:



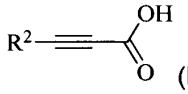
(E),

kur kiekvienas iš R^x, R^y ir m yra kaip apibrėžta formulės V junginiui,

dalyvaujant erdviškai apribotai nukleofilinei bazei, siekiant gauti formulės V junginį; arba

(ii) pakopas:

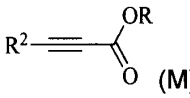
(a) paruošimą formulės L junginio:



(L),

kur R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui;

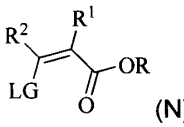
(b) reagavimą minėto formulės L junginio su alkoholiu, turinčiu formulę HO-R, siekiant gauti formulės M junginį:



(M),

kur kiekvienas iš R ir R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui;

(c) reagavimą minėto formulės M junginio, siekiant gauti formulės N junginį:



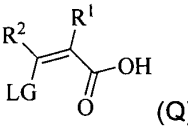
(N),

kur:

LG yra halogenas, $-OSO_2R$ arba $-OSO_2CF_3$; ir

kiekvienas iš R, R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui;

(d) hidrolizavimą minėto formulės N junginio, siekiant gauti formulės Q junginį:

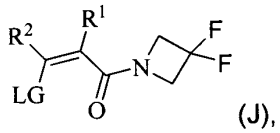


(Q),

kur:
LG yra halogenas, $-OSO_2R$ arba $-OSO_2CF_3$; ir
kiekvienas iš R, R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui;
(e) reagavimą minėto formulės Q junginio su

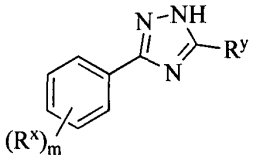


siekiant gauti formulės J junginį:



(J),

kur:
LG yra halogenas, $-OSO_2R$ arba $-OSO_2CF_3$; ir
kiekvienas iš R, R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui; ir
(f) reagavimą minėto formulės J junginio su formulės E junginiu:



(E),

kur kiekvienas iš R^x, R^y ir m yra kaip apibrėžta aukščiau formulės V junginiui,
dalyvaujant erdviškai apribotai nukleofilinei bazei, siekiant gauti formulės V junginį.

15. Būdas pagal bet kurį iš 11 - 14 punktų, kur erdviškai apribota nukleofilinė bazė yra parinkta iš 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciklo(2.2.2)oktano (DABCO), N,N-dicikloheksilmetilamino, 2,6-di-tret-butil-4-metilpiridino, chinuklidino, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidino (PMP), 7-metil-1,5,7-triazabiciklo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), trifenilfosfino, tri-tret-butilfosfino ir tricikloheksilfosfino, geriau kur erdviškai apribota nukleofilinė bazė yra parinkta iš 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-eno (DBN) ir 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktano (DABCO).

---

(51) Int.Cl. ***C07D 263/32*** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
(11) **2882724**
(13) T
(96) 13745671.1
(96) 2013-08-07
(97) 2015-06-17
(97) 2017-11-01
(86) PCT/EP2013/066524
(86) 2013-08-07
(87) WO 2014/023754
(87) 2014-02-13

(30) RM20120405, 2012-08-09, IT

(72) ALTAMURA, Sergio, IT
BRESCIANI, Alberto, IT
BREVEGLIERI, Giulia, IT
FABBRINI, Danilo, IT
GAMBARI, Roberto, IT
HARPER, Steven, IT
LAUFER, Ralph, IL
MONTEAGUDO, Edith, IT
NIZI, Emanuela, IT
PACE, Paola, IT
SUMMA, Vincenzo, IT

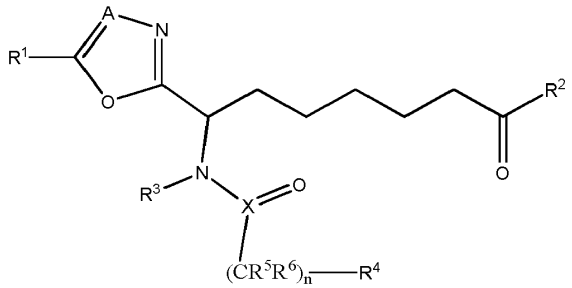
(73) IRBM - Science Park S.p.A., 00040 Roma, IT
C.N.C.C.S. Scarl Collezione Nazionale Dei Composti Chimici e Centro Screening, 00040 Pomezia (RM), IT

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

(54) Junginiai, skirti naudoti susirgimų, kurie yra palengvinami slopinant HDAC, gydymui

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

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



(I)

kurioje:

X yra C arba S=O;

A reiškia CH;

n yra 0, 1, 2 arba 3;

R^1 yra fenilas, 5- arba 6-naris sotus arba nesotus heterociklas, 8-10-naris nesotus arba iš dalies sotus heterociklas, turintis heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš O, N ir S; kur bet kuris iš žiedų yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš ciano, halogeno nitro, hidroksi, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi, halogenC_{1-6}alkoksi, C_{1-6}alkilkarbonilo, C_{6-10}arilo, C_{6-10}ariloksi, C_{6-10}arilkarbonilo, $N(R^a)_2$, $SO_2N(R^a)_2$, $N(R^a)SO_2R^a$, 5- arba 6-nario sotaus arba nesotaus heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi;

R^2 reiškia C_{1-6}alkilą, C_{3-10}cikloalkilą;

R^3 reiškia vandenilį arba C_{1-6}alkilą;

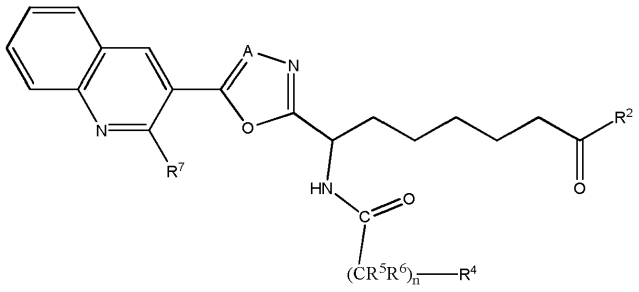
R^4 yra vandenilis, halogenas, hidroksi, ciano, sulfonilamino, C_{1-6}alkilas, halogenC_{1-6}alkilas, hidroksiC_{1-6}alkilas, SO_2C_{1-6}alkilas, C_{1-6}alkoksi, halogenC_{1-6}alkoksi, C_{3-10}cikloalkilas, halogenC_{3-10}cikloalkilas, C_{2-10}alkenilas, C_{2-10}alkinilas, nitro, $N(R^a)_2$, C_{6-10}arilas, C_{6-10}arilC_{1-6}alkilas, C_{6-10}arilC_{1-6}alkoksi; 4-, 5- arba 6-naris sotus arba iš dalies sotus heterociklas, turintis 1, 2 arba 3 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, pasirinktinai prijungtus C_{1-4}alkilo grupe; 5-naris nesotus heterociklas, turintis 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, bet ne daugiau negu vienas iš jų yra O arba S; 6-naris nesotus heterociklas, turintis 1, 2 arba 3 azoto atomus; arba 7-13-naris sotus, iš dalies sotus arba nesotus heterociklas, turintis heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš N, O arba S; kur bet kuris iš žiedų yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš vienos arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, hidroksi, amino, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi ir halogenC_{1-6}alkoksi;

R^5 ir R^6 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6}alkilas arba CR^5R^6 reiškia karbonilą arba CR^5R^6 reiškia ciklopropilą;

kiekviena R^a nepriklausomai yra parinkta iš vandenilio, C_{1-6}alkilo, C_{6-10}arilo, C_{1-6}alkilkarbonilo ir C_{6-10}arilkarbonilo;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrą formulę (II):



(II)

kurioje A, R^2 yra tokios, kaip apibūdinta 1 punkte;

n yra 0 arba 1:

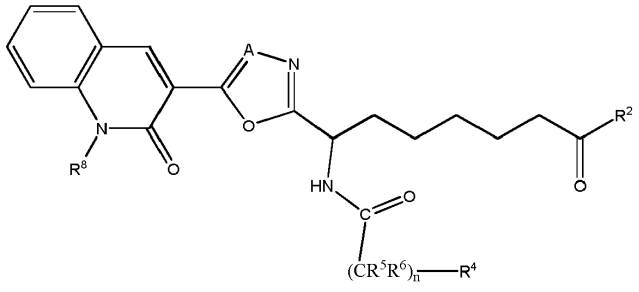
R^7 yra parinkta iš halogeno, C_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi, halogenC_{1-6}alkilo ir halogenC_{1-6}alkoksi; R^5 ir R^6 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6}alkilas, CR^5R^6 reiškia karbonilą arba CR^5R^6 reiškia ciklopropilą;

R^4 yra C_{3-10}cikloalkilas, halogenC_{3-10}cikloalkilas, $N(R^a)_2$; 4-, 5- arba 6-naris sotus arba iš dalies sotus heterociklas, turintis 1, 2 arba 3 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, pasirinktinai prijungtus C_{1-4}alkil grupe; 5-naris nesotus heterociklas, turintis 1, 2, 3 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, bet ne daugiau negu vienas iš jų yra O arba S; 7-13-naris sotus, iš dalies sotus arba nesotus heterociklas, turintis heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš N, O arba S; kur bet kuris iš žiedų yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, hidroksi, amino, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi ir halogenC_{1-6}alkoksi;

R^a yra C_{1-6}alkilas;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai.

3. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrą formulę (III):



(III)

kurioje A, R^2 yra tokios, kaip apibūdinta 1 punkte ir n yra 0 arba 1;

R^8 yra C_{1-6}alkilas; R^5 ir R^6 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6}alkilas, CR^5R^6 reiškia karbonilą arba CR^5R^6 reiškia ciklopropilą;

R^4 yra C_{3-10}cikloalkilas, halogenC_{3-10}cikloalkilas, $N(R^a)_2$; 4-, 5- arba 6-naris sotus arba iš dalies sotus heterociklas, turintis 1, 2 arba 3 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, pasirinktinai prijungtus C_{1-4}alkilo grupe; 5-naris nesotus heterociklas, turintis 1, 2, 3 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, bet ne daugiau negu vienas iš jų yra O arba S; 7-13-naris sotus, iš dalies sotus arba nesotus heterociklas, turintis heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš N, O arba S; kur bet kuris iš žiedų yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, hidroksi, amino, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi ir halogenC_{1-6}alkoksi;

R^a yra C_{1-6}alkilas;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai.

4. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš šio sąrašo:

-(S)-2-(5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;

-(S)-1-metil-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)piperidin-4-karboksamido;

-(S)-2-(5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;

-((S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-5-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpiperidin-4-karboksamido;

-(S)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)tiazol-5-karboksamido;
-(S)-3-(dimetilamino)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)propanamido;
-1-metil-N-((S)-7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)pirolidin-3-karboksamido;
-(S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)propanamido;
-(S)-N-(7-okso-1-((5-feniloksazol-2-il)nonil)ciklopropan-1,1-dikarboksamido;
-(S)-2-(metilsulfonil)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-((S)-2-cikloheksil-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-(R)-2-okso-N-((S)-7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)tiazolidin-4-karboksamido;
-(S)-2-chlor-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)izonikotinamido;
-(S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-(S)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)chinoksalin-6-karboksamido;
-1-metil-N-((S)-7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)piperidin-3-karboksamido;
-(S)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-(S)-6-chlor-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-karboksamido;
-(S)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)-1H-indol-6-karboksamido;
-1-metil-N-((S)-7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)azepan-2-karboksamido;
-(S)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)-4-sulfamoilbutanamido;
-2-metil-N-((S)-7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)tetrahidrofuran-2-karboksamido;
-(S)-3,3-difluor-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)ciklobutankarboksamido;
-3-(1-metilpiperidin-3-il)-N-((S)-7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)propanamido;
-(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)propanamido;
-(S)-N^1,N^1-dimetil-N^2-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)oksalamido;
-(S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-okso-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;
-(S)-4-metil-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-7-karboksamido;
-(S)-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-(S)-1-metil-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)azetidin-3-karboksamido;
-(S)-2-(2-aminotiazol-4-il)-N-(7-okso-1-(5-feniloksazol-2-il)nonil)acetamido;
-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpirolidin-3-karboksamido;
-(S)-2-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-metilpropanamido;
-(S)-N1-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-N2,N2-dimetiloksalamido;
-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oksoacetamido;
-(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;
-(S)-9-((2-(dimetilamino)etil)amino)-9-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)nonan-3-ono;
-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)tiazol-5-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)chinuklidin-4-karboksamido;
-(R)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;
-(S)-2-(5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-N-metilacetamido;
-(S)-1-metil-N-(7-okso-1-(5-(2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)nonil)azetidin-3-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;
-(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oksazol-2-il)-7-oksononil)azetidin-3-karboksamido;
-(S)-1-acetil-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)azetidin-3-karboksamido;
-(S)-1-benzil-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)azetidin-3-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)azetidin-3-karboksamido;
-(S)-4,4-difluor-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpirolidin-2-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido;
-(S)-4,4-difluor-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)pirolidin-2-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-acetilazetidin-3-karboksamido;
-(S)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluor-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)butanamido;
-(R)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluor-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)butanamido;
-(S)-N-(1-(5-(4-(6-metoksipiridin-3-il)fenil)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;
-(2S,4S)-4-fluor-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpirolidin-2-karboksamido;
-(S)-3-fluor-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;

-(S)-4-fluor-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpiperidin-4-karboksamido;
-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-morfolino-2-oksoacetamido;
-(S)-1-metil-N-(7-okso-1-(5-(chinolin-8-il)oksazol-2-il)nonil)azetidin-3-karboksamido;
N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-5-oksopirolidin-3-karboksamido;
(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(piridin-3-il)acetamido;
(S)-3-(1H-imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(tiazol-2-il)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(4-metil-1,2,5-oksadiazol-3-il)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(pirimidin-2-il)acetamido;
(S)-2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;
(S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(pirolidin-1-ilmetil)tiazol-5-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2,4-dimetiltiazol-5-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1,3-dimetilazetidin-3-karboksamido;
N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-2-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metil-1H-pirazol-5-karboksamido;
(S)-2-(2H-indazol-2-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazo1-2-il)-7-oksononil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)nikotinamido;
(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)azetidin-3-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-3-(piperidin-1-ilmetil)izotiazol-5-karboksamido;
2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-karboksamido;
(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metil-1H-pirazol-3-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)izotiazol-5-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-karboksamido;
N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamido;
(S)-2-((dimetilamino)metil)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)tiazol-4-karboksamido;
N-((S)-1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpiperidin-3-karboksamido;
(S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)ciklopentankarboksamido;
(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;
(S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;
(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-2-(1-metilazetidin-3-il)acetamido;
(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)piperidin-4-karboksamido;
(S)-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)tiazol-5-karboksamido;
(S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil) ciklopentankarboksamido;
ir jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai.

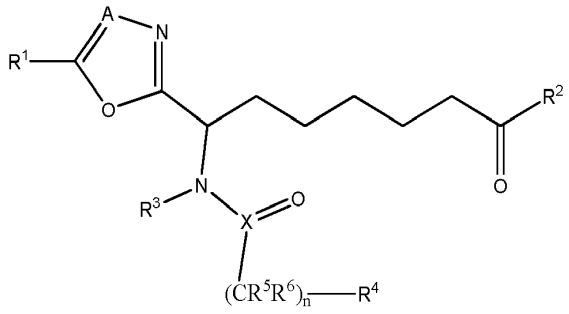
5. Junginys pagal 4 punktą, kuris yra (S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)oksazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamidas ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai.

6. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirtas naudoti medicinoje.

7. Junginys pagal 6 punktą, skirtas naudoti hemoglobinopatijoms gydyti, sergant vėžiu.

8. Junginys, skirtas naudoti pagal 7 punktą, kur hemoglobinopatijos yra β-talasemija arba pjautuvinių ląstelių anemija.

9. Junginys, kurio bendra formulė (IV):



(IV)

kurioje:

X yra C arba S=O;

A reiškia N;

n yra 0, 1, 2 arba 3;

R^1 yra fenilas, 5- arba 6-naris sotus arba nesotus heterociklas, 8-10-naris nesotus arba iš dalies sotus heterociklas, turintis heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš O, N ir S; kur bet kuris iš žiedų yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš ciano, halogeno, nitro, hidroksi, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi, halogenC_{1-6}alkoksi, C_{1-6}alkilkarbonilo, C_{6-10}arilo, C_{6-10}ariloksi, C_{6-10}arilkarbonilo, $N(R^a)_2$, $SO_2N(R^a)_2$, $N(R^a)SO_2R^a$, 5- arba 6-nario sotaus arba nesotaus heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi;

R^2 reiškia C_{1-6}alkilą, C_{3-10}cikloalkilą;

R^3 reiškia vandenilį arba C_{1-6}alkilą;

R^4 yra vandenilis, halogenas, hidroksi, ciano, sulfonilamino, C_{1-6}alkilas, halogenC_{1-6}alkilas, hidroksiC_{1-6}alkilas, SO_2C_{1-6}alkilas, C_{1-6}alkoksi, halogenC_{1-6}alkoksi, C_{3-10}cikloalkilas, halogenC_{3-10}cikloalkilas, C_{2-10}alkenilas, C_{2-10}alkinilas, nitro, $N(R^a)_2$, C_{6-10}arilas, C_{6-10}arilC_{1-6}alkilas, C_{6-10}arilC_{1-6}alkoksi; 4-, 5- arba 6-naris sotus arba iš dalies sotus heterociklas, turintis 1, 2 arba 3 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, pasirinktinai prijungtus C_{1-4}alkil grupe; 5-naris nesotus heterociklas, turintis 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš N, O ir S, bet ne daugiau negu vienas iš jų yra O arba S; 6-naris nesotus heterociklas, turintis 1, 2 arba 3 azoto atomus; arba 7-13-naris sotus, iš dalies sotus arba nesotus heterociklas, turintis heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš N, O arba S; kur bet kuris iš žiedų yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš vienos arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, hidroksi, amino, C_{1-6}alkilo, halogenC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi ir halogenC_{1-6}alkoksi;

R^5 ir R^6 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6}alkilas arba CR^5R^6 reiškia karbonilą arba CR^5R^6 reiškia ciklopropilą;

kiekviena R^a nepriklausomai yra parinkta iš vandenilio, C_{1-6}alkilo, C_{6-10}aril, C_{1-6}alkilkarbonilo ir C_{6-10}arilkarbonilo;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai, skirti naudoti hemoglobinopatijoms gydyti.

10. (IV) bendros formulės junginys, parinktas iš šio sąrašo:

-(S)-N1-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)-N2,N2-dimetiloksalamido;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oksoacetamido;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilpiperidin-4-karboksamido;

-(S)-2-(5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)acetamido;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)tiazol-5-karboksamido;

-(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;

-(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)propanamido;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoksichinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)-1-metilazetidin-3-karboksamido;

-(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrochinolin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-7-oksononil)azetidin-3-karboksamido;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, tautomerai, stereoizomerai, skirti naudoti hemoglobinopatijoms gydyti.

11. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 9 arba 10 punktą, kur hemoglobinopatijos yra β-talasemija arba pjautuvinių ląstelių anemija.

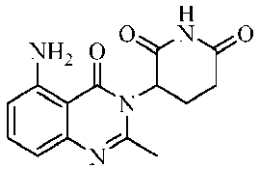
12. Farmacinė kompozicija, apimanti vieno arba daugiau junginių pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų veiksmingą kiekį, vieną arba derinyje su kitais aktyviais junginiais ir mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti vieno arba daugiau junginių pagal bet kurį iš 9 arba 10 punktą veiksmingą kiekį, vieną arba derinyje su kitais aktyviais junginiais ir mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą, skirta naudoti hemoglobinopatijoms gydyti.

14. Farmacinė kompozicija pagal 12 arba 13 punktą, kur kita aktyvi medžiaga yra 2,2-dimetilbutiratas, hidroksikarbamidas, decitabinas, eritropoetinas, trichostatinas, valproinė rūgštis arba jų derinys.

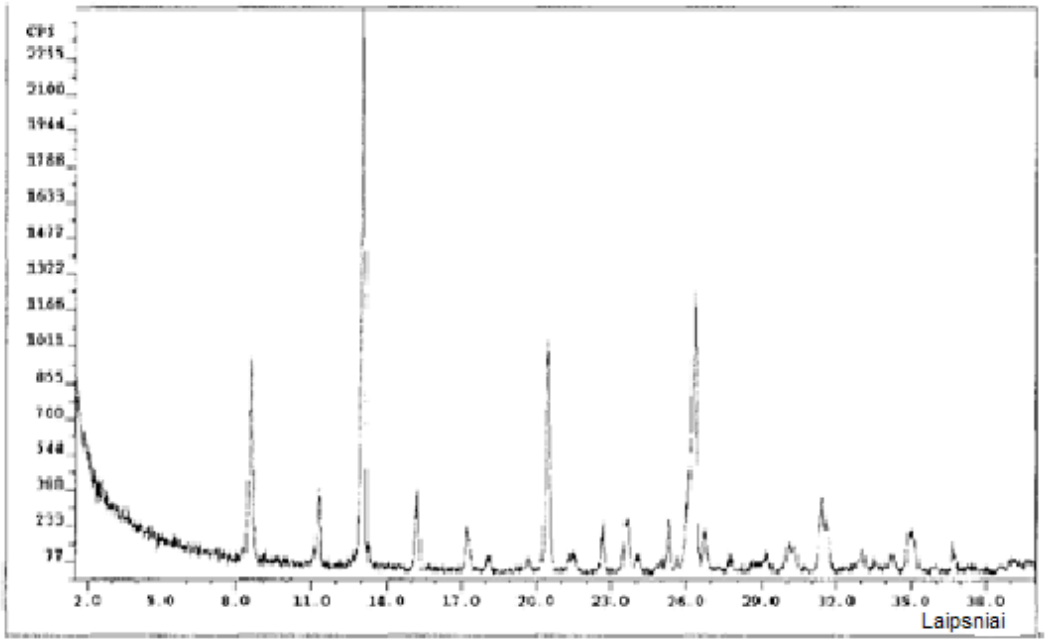
---

(51) Int.Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2683708**
(13) T
(96) 12710834.8
(96) 2012-03-09
(97) 2014-01-15
(97) 2017-11-01
(86) PCT/US2012/028419
(86) 2012-03-09
(87) WO 2012/125438
(87) 2012-09-20
(30) 201161451806 P, 2011-03-11, US
(72) MULLER, George W., US
MAN, Hon-wah, US
COHEN, Benjamin M., US
LI, Ying, US
XU, Jean, US
LEONG, William W., US
(73) Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) 3-(5-Amino-2-metil-4-okso-4H-chinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diono solidinės formos, jų farmacinės kompozicijos ir panaudojimas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. 3-(5-amino-2-metil-4-okso-4*H*-chinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diono hidrochlorido druskos solidinė forma:



turinti Rentgeno spindulių miltelinės difrakcijos modulį, apimantį smailes ties apie 8,6, 13,1, 20,5 ir 26,3 2θ laipsnių.

2. Solidinė forma pagal 1 punktą, turinti Rentgeno spindulių miltelinės difrakcijos modulį, iš esmės pavaizduotą šioje figūroje:



3. Solidinė forma pagal 1 punktą, turinti Rentgeno spindulių miltelinės difrakcijos modulį, apimantis smailes ties apie 8,6, 11,3, 13,1, 15,3, 17,3, 20,5, 22,7, 23,6, 26,3 ir 31,4 2θ laipsnių.

4. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1–3 punktų, turinti diferencinio skenavimo kalorimetrijos kreivę, apimančią endoterminį procesą su 276 °C pradine temperatūra.

5. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1–4 punktų, turinti terminės gravimetrinės analizės kreivė apima mažesnį negu apie 0,5% masės praradimą, kai kaitinama nuo apie 25 °C iki apie 150 °C.

6. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur solidinė forma yra bevandenė.

7. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur solidinė forma pasižymi mažesniu negu apie 0,5% masės padidėjimu, kai yra nukreipiama padidinti santykinį drėgnumą nuo apie 0% iki apie 95% santykinio drėgnumo.

8. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur solidinė forma yra stabili, laikant nuo apie 40 °C iki apie 75% santykinėje drėgmėje apie 4 savaites.

9. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur 3-(5-amino-2-metil-4-okso-4*H*-chinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diono molinis santykis su hidrochloridu yra nuo apie 0,1 iki apie 10.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti solidinę formą pagal bet kurį iš 1–9 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, skiediklį arba užpildą.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, kur kompozicija yra paruošta vartoti peroraliai, parenteraliai arba į veną.

12. Farmacinė kompozicija pagal 10 arba 11 punktą, kur kompozicija yra paruošta kaip atskira vienetinė vaisto forma.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, kur atskira vienetinė vaisto forma yra tabletė arba kapsulė.

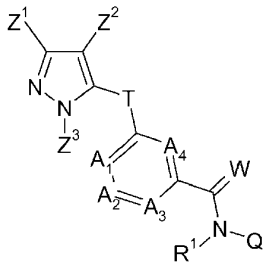
14. Solidinė forma pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 10–13 punktų, skirta naudoti ligos arba sutrikimo gydymo, reguliavimo arba prevencijos būdui, kur liga arba sutrikimas yra vėžys, sutrikimas, susijęs su angiogenezė, skausmas, makulos degeneracija arba susijęs sindromas, odos liga, plaučių susirgimas, su asbestu susijęs susirgimas, su parazitais susijusi liga, imunodeficitinis sutrikimas, CNS

sutrikimas, CNS pažeidimas, aterosklerozė arba susijęs susirgimas, disfunkcinis miegas arba susijęs susirgimas, hemoglobinopatija arba susijęs susirgimas arba su TNFα susijęs susirgimas.

15. Solidinė forma arba farmacinė kompozicija, skirtos naudoti pagal 14 punktą, kur būdas apima antrojo aktyvaus agento skyrimą.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
(11) **2953942**
(13) T
(96) 14702570.4
(96) 2014-02-03
(97) 2015-12-16
(97) 2017-10-25
(86) PCT/EP2014/051989
(86) 2014-02-03
(87) WO 2014/122083
(87) 2014-08-14
(30) 13154269, 2013-02-06, EP
13180076, 2013-08-12, EP
(72) MAUE, Michael, DE
ILG, Kerstin, DE
DÉCOR, Anne, DE
BRETSCHNEIDER, Thomas, DE
HAHN, Julia, Johanna, DE
HALLENBACH, Werner, DE
FISCHER, Reiner, DE
SCHWARZ, Hans-Georg, DE
GÖRGENS, Ulrich, DE
RAMING, Klaus, DE
KÖBBERLING, Johannes, DE
HÜBSCH, Walter, DE
TURBERG, Andreas, DE
LINDNER, Niels, DE
(73) Bayer CropScience Aktiengesellschaft, 40789 Monheim, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Halogenpakeistieji pirazolo dariniai kaip pesticidai
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginiai, kurių bendra formulė (I)



(I)

kur

R^1 žymi vandenilį arba žymi C_1-C_6-alkilą, C_2-C_6-alkenilą, C_3-C_6-alkinilą, C_3-C_7-cikloalkilą, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilą, C_1-C_6-alkilkarbonilą, C_1-C_6-alkoksikarbonilą, aril(C_1-C_3)-alkilą, heteroaril(C_1-C_3)-alkilą, kurie nebūtinai turi vieną arba daug nepriklausomų vienas nuo kito halogeno, ciano, alkoksi ir alkoksikarbonilo pakaitų,

kur cheminės grupės:

A_1 žymi CR^2 arba azotą;

A_2 žymi CR^3 arba azotą;

A_3 žymi CR^4 arba azotą; ir

A_4 žymi CR^5 arba azotą,

tačiau kur ne daugiau trijų iš cheminių grupių A_1 - A_4 žymi azotą tuo pačiu metu;

R^2, R^3, R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito žymi vandenilį, halogeną, ciano, nitro, nebūtinai turinčius pakaitų C_1-C_6-alkilą, C_3-C_6-cikloalkilą, C_1-C_6-alkoksi, *N*-C_1-C_6-alkoksiiminoC$_1$-C_3-alkilą, C_1-C_6-alkilsulfanilą, C_1-C_6-alkilsulfinilą, C_1-C_6-alkilsulfonilą, *N*-C_1-C_6-alkilamino arba *N,N*-di-C_1-C_6-alkilamino;

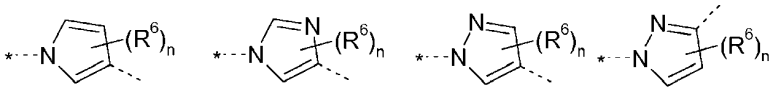
W žymi deguonį arba sierą;

Q žymi vandenilį, hidroksi, formilą arba vieną iš grupių: C_1-C_6-alkilą, C_3-C_6-alkenilą, C_3-C_6-alkinilą, C_3-C_6-cikloalkilą, C_1-C_5-heterocikloalkilą, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_6-alkilC$_3$-C_6-cikloalkilą, C_3-C_6-cikloalkilC$_1$-C_6-alkilą, C_1-C_6-hidroksialkilą, aril(C_1-C_3)-alkilą, heteroaril(C_1-C_3)-alkilą, *N*-C_1-C_4-alkilamino, *N*-C_1-C_4-alkilkarbonilamino arba *N,N*-di-C_1-C_4-alkilamino, kuri nebūtinai turi vieną arba daug vienas nuo kito nepriklausomų pakaitų, pasirinktų iš hidroksi, nitro, amino, halogeno, alkoksi, ciano, hidroksikarbonilo, alkoksikarbonilo, alkilkarbamoilo, cikloalkilkarbamoilo, fenilo; arba

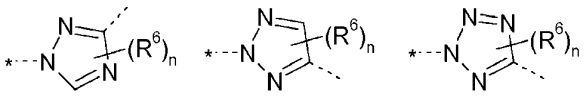
Q žymi arilą, turintį nuo 0 iki 4 V pakaitų, arba žymi 5 narių arba 6 narių heteroaromatinį junginį, turintį nuo 0 iki 4 V pakaitų, kur

V nepriklausomai vienas nuo kito žymi halogeną, ciano, nitro, nebūtinai turinčius pakaitų C_1-C_6-alkilą, C_1-C_4-alkenilą, C_1-C_4-alkinilą, C_3-C_6-cikloalkilą, C_1-C_6-alkoksi, *N*-C_1-C_6-alkoksiiminoC$_1$-C_3-alkilą, C_1-C_6-alkilsulfanilą, C_1-C_6-alkilsulfinilą, C_1-C_6-alkilsulfonilą, *N,N*-di-(C_1-C_6-alkil)-amino;

T žymi vieną iš 5 narių heteroaromatinių junginių T1 - T7, kurie yra išvardinti žemiau, kur jungtis su pirazolo pagrindo grupe yra pažymėta žvaigždute:



T1 T2 T3 T4



T5 T6 T7

kur

R^6 nepriklausomai vienas nuo kito žymi halogeną, ciano, nitro, amino arba nebūtinai turintį halogeno pakaitų C_1-C_6-alkilą, C_1-C_6-alkoksi, C_1-C_6-alkilkarbonilą, C_1-C_6-alkilsulfanilą, C_1-C_6-alkilsulfinilą, C_1-C_6-alkilsulfonilą; ir

n turi reikšmes nuo 0 iki 1;

Z^1 žymi nebūtinai turintį pakaitų C_1-C_6-alkilą, C_3-C_6-cikloalkilą; ir

Z^2 žymi vandenilį, halogeną, ciano, nitro, amino arba nebūtinai turinčius pakaitų C_1-C_6-alkilą, C_1-C_6-alkilkarbonilą, C_1-C_6-alkilsulfanilą, C_1-C_6-alkilsulfinilą, C_1-C_6-alkilsulfonilą; ir

Z^3 žymi vandenilį arba nebūtinai turinčius pakaitų C_1-C_6-alkilą, C_3-C_6-cikloalkilą, C_1-C_4-alkenilą, C_1-C_4-alkinilą, arilą ir hetarilą.

2. Junginiai pagal 1 punktą, kuriuose:

R^1 žymi vandenilį, metilą, etilą, n-propilą, izopropilą, n-butilą, izobutilą, s-butilą, t-butilą, metoksimetilą, etoksimetilą, propoksimetilą, metilkarbonilą, etilkarbonilą, n-propilkarbonilą, izopropilkarbonilą, s-butilkarbonilą t-butilkarbonilą, metoksikarbonilą, etoksikarbonilą, n-propoksikarbonilą, izopropoksikarbonilą, s-butoksikarbonilą, t-butoksikarbonilą, cianometilą, 2-cianoetilą, benzilą, 4-metoksibenzilą, pirid-2-ilmetilą, pirid-3-ilmetilą, pirid-4-ilmetilą, 4-chlorpirid-3-ilmetilą;

kur cheminės grupės:

A_1 žymi CR^2 arba azotą;

A_2 žymi CR^3 arba azotą;

A_3 žymi CR^4 arba azotą; ir

A_4 žymi CR^5 arba azotą;

tačiau kur ne daugiau trijų iš cheminių grupių A_1 - A_4 žymi azotą tuo pačiu metu;

R^2 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito žymi vandenilį, metilą, fluorą arba chlorą; ir

R^3 ir R^4 nepriklausomai vienas nuo kito žymi vandenilį, fluorą, chlorą, bromą, jodą, ciano, nitro, metilą, etilą, fluormetilą, difluormetilą, chlordifluormetilą, trifluormetilą, 2,2,2-trifluoretilą, metoksi, etoksi, n-propoksi, 1-metiletoksi, fluormetoksi, difluormetoksi, chlordifluormetoksi, dichlorfluormetoksi, trifluormetoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, 2-chlor-2,2-difluoretoksi, pentafluoretoksi, *N*-metoksiiminometilą, 1-(*N*-metoksiimino)etilą, metilsulfanilą, trifluormetilsulfanilą, metilsulfonilą, metilsulfinilą, trifluormetilsulfonilą, trifluormetilsulfinilą;

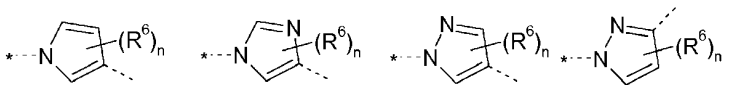
W žymi deguonį arba sierą;

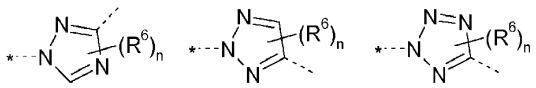
Q žymi vandenilį, metilą, etilą, n-propilą, 1-metiletilą, 1,1-dimetiletilą, 1-metilpropilą, n-butilą, 2-metilpropilą, 2-metilbutilą, hidroksietilą, 2-hidroksipropilą, cianometilą, 2-cianoetilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1-trifluormetiletilą, 2,2-difluorpropilą, 3,3,3-trifluorpropilą, 2,2-dimetil-3-fluorpropilą, ciklopropilą, 1-cianociklopropilą, 1-metoksikarbonilciklopropilą, *1-(N*-metilkarbamoil)ciklopropilą, *1-(N*-ciklopropilkarbamoil)ciklopropilą, ciklopropilmetilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, 1-ciklopropiletilą, bis(ciklopropil)metilą, 2,2-dimetilciklopropilmetilą, 2-fenilciklopropilą, 2,2-dichlorciklopropilą, trans-2-chlorciklopropilą, cis-2-chlorciklopropilą, 2,2-difluorciklopropilą, trans-2-fluorciklopropilą, cis-2-fluorciklopropilą, trans-4-hidroksicikloheksilą, 4-trifluormetilcikloheksilą, prop-2-enilą, 2-metilprop-2-enilą, prop-2-inilą, 1,1-dimetilbut-2-inilą, 3-chlorprop-2-enilą, 3,3-dichlorprop-2-enilą, 3,3-dichlor-1,1-dimetilprop-2-enilą, fenilą, 2-chlorfenilą, 3-chlorfenilą, 4-chlorfenilą, oksetan-3-ilą, tietan-3-ilą, 1-oksido-tietan-3-ilą, 1,1-dioksidotietan-3-ilą, izoksazol-3-ilmetilą, 1,2,4-triazol-3-ilmetilą, 3-metiloksetan-3-ilmetilą, benzilą, 2,6-difluorfenilmetilą, 3-fluorfenilmetilą, 2-fluorfenilmetilą, 2,5-difluorfenilmetilą, 1-feniletilą, 4-chlorfeniletilą, 2-trifluormetilfeniletilą, 1-piridin-2-iletilą, piridin-2-ilmetilą, 5-fluorpiridin-2-ilmetilą, (6-chlorpiridin-3-il)metilą, pirimidin-2-ilmetilą, metoksi, 2-etoksietilą, 2-(metilsulfanil)etilą, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilą, 2-metil-1-(metilsulfanil)-propan-2-ilą, metoksikarbonilą, metoksikarbonilmetilą, NH_2, *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino; arba

Q žymi fenilą, naftilą, piridaziną, piraziną, pirimidiną, triaziną, piridiną, pirazolą, tiazolą, izotiazolą, oksazolą, izoksazolą, triazolą, imidazolą, furaną, tiofeną, pirolą, oksadiazolą, tiadiazolą, kurie turi nuo 0 iki 4 V pakaitų, kur

V nepriklausomai vienas nuo kito žymi fluorą, chlorą, bromą, jodą, ciano, nitro, metilą, etilą, difluormetilą, trichlormetilą, chlordifluormetilą, dichlorfluor-metilą, trifluormetilą, 1-fluoretilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1,2,2,2-tetrafluoretilą, 1-chlor-1,2,2,2-tetrafluoretilą, 2,2,2-trichloretilą, 2-chlor-2,2-difluoretilą, 1,1-difluoretilą, pentafluoretilą, pentafluor-tret-butilą, heptafluor-n-propilą, heptafluorizopropilą, nonafluor-n-butilą, ciklopropilą, ciklobutilą, metoksi, etoksi, n-propoksi, 1-metiletoksi, fluormetoksi, difluormetoksi, chlordifluormetoksi, dichlorfluormetoksi, trifluormetoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, 2-chlor-2,2-difluoretoksi, pentafluoretoksi, *N*-metoksiiminometilą, 1-(*N*-metoksiimino)etilą, metilsulfanilą, metilsulfonilą, metilsulfinilą, trifluor-metilsulfonilą, trifluormetilsulfinilą, trifluormetisulfanilą, *N,N*-dimetilamino;

T žymi vieną iš 5 narių heteroaromatinių junginių T1 - T7, kurie išvardinti žemiau, kur jungtis su pirazolo pagrindo grupe yra pažymėta žvaigždute:





kur:

R^6 nepriklausomai vienas nuo kito žymi halogeną, ciano, nitro, amino, metilą, etilą, 1-metiletilą, tret-butilą, trifluormetilą, difluormetilą, metoksi, etoksi, trifluormetoksi, 2,2-difluoretoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, metilkarbonilą, etilkarbonilą, trifluormetilkarbonilą, metilsulfanilą, metilsulfinilą, metilsulfonilą, trifluormetilsulfonilą, trifluormetilsulfanilą, trifluormetilsulfinilą; ir

n turi reikšmes nuo 0 iki 1;

Z^1 žymi metilą, etilą, 1,1-dimetiletilą, difluormetilą, trichlormetilą, chlor-difluormetilą, dichlorfluormetilą, trifluormetilą, bromdichlormetilą, 1-fluoretilą, 1-fluor-1-metiletilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1,2,2,2-tetrafluoretilą, 1-chlor-1,2,2,2-tetrafluoretilą, 2,2,2-trichloretilą, 2-chlor-2,2-difluoretilą, 1,1-difluoretilą, pentafluoretilą, pentafluor-tret-butilą, heptafluor-n-propilą, heptafluorizopropilą, nonafluor-n-butilą, ciklopropilą, 1-chlor-ciklopropilą, 1-fluorciklopropilą, 1-bromciklopropilą, 1-cianociklopropilą, 1-trifluormetilciklopropilą, ciklobutilą ir 2,2-difluor-1-metilciklopropilą; ir

Z^2 žymi vandenilį, halogeną, ciano, nitro, amino, metilą, etilą, 1,1-dimetiletilą, difluormetilą, trichlormetilą, chlordifluormetilą, dichlorfluormetilą, trifluormetilą, bromdichlormetilą, 1-fluoretilą, 1-fluor-1-metiletilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1,2,2,2-tetrafluoretilą, 1-chlor-1,2,2,2-tetrafluoretilą, 2,2,2-trichloretilą, 2-chlor-2,2-difluoretilą, 1,1-difluoretilą, pentafluoretilą, pentafluor-tret-butilą, heptafluor-n-propilą, heptafluorizopropilą, nonafluor-n-butilą, metilsulfanilą, metilsulfinilą, metilsulfonilą, etiltio, etilsulfinilą, etilsulfonilą, trifluormetilsulfanilą,

trifluormetilsulfinilą, trifluormetilsulfonilą, chlordifluormetilsulfanilą, chlordifluormetilsulfinilą, chlordifluormetilsulfonilą, dichlorfluormetilsulfanilą, dichlorfluormetilsulfinilą, dichlorfluormetilsulfonilą; ir

Z^3 žymi vandenilį, metilą, etilą, n-propilą, izopropilą, n-butilą, izobutilą, s-butilą, t-butilą, etenilą, 1-propenilą, 2-propenilą, 1-propinilą, 1-butinilą, difluormetilą, trichlormetilą, chlordifluormetilą, dichlorfluormetilą, trifluormetilą, 1-fluoretilą, 1-fluor-1-metiletilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, fenilą, 2-chlorfenilą, 3-chlorfenilą, 4-chlorfenilą, 2,5-dichlorfenilą, 3,4-dichlorfenilą, 2,6-dichlorfenilą, 2,6-dichlor-4-trifluormetilfenilą, 3-chlor-5-trifluormetilpiridin-2-ilą.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, kuriuose

Z^1 žymi trifluormetilą, 1-chlorciklopropilą, 1-fluorciklopropilą arba pentafluoretilą,

Z^2 žymi trifluormetilą, nitro, metilsulfanilą, metilsulfinilą, metilsulfonilą, fluorą, chlorą, bromą, ciano arba jodą;

Z^3 žymi metilą, etilą, n-propilą arba vandenilį,

R^1 žymi vandenilį, metilą, etilą, n-propilą, izopropilą, n-butilą, izobutilą, s-butilą, t-butilą, metoksimetilą, etoksimetilą, propoksimetilą, metilkarbonilą, etilkarbonilą, n-propilkarbonilą, izopropilkarbonilą, s-butilkarbonilą, t-butilkarbonilą, metoksikarbonilą, etoksikarbonilą, n-propoksikarbonilą, izopropoksikarbonilą, s-butoksikarbonilą, t-butoksikarbonilą, cianometilą, 2-cianoetilą, benzilą, 4-metoksibenzilą, pirid-2-ilmetilą, pirid-3-ilmetilą, pirid-4-ilmetilą, 4-chlorpirid-3-ilmetilą;

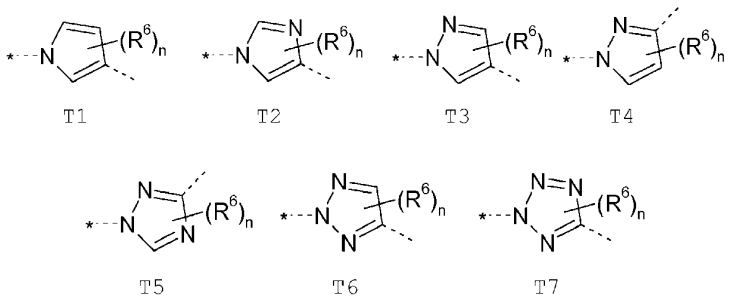
A^1 ir A^4 kiekvienas žymi CH;

A^2 žymi CH arba N;

A_3 žymi CR^4; ir

R^4 žymi metilą, etilą, fluorą, chlorą, bromą arba jodą;

T žymi vieną iš 5 narių heteroaromatinių junginių T1 - T7, kurie išvardinti žemiau, kur jungtis su pirazolo pagrindo grupe yra pažymėta žvaigždute,



kur

R^6 žymi vandenilį, metilą, etilą, 2-metiletilą, 2,2-dimetiletilą, fluorą, chlorą, bromą, jodą, nitro, trifluormetilą, amino;

W žymi deguonį; ir

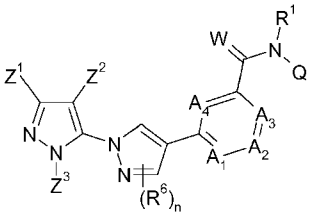
Q žymi vandenilį, metilą, etilą, n-propilą, 1-metiletilą, 1,1-dimetiletilą, n-butilą, 1-metilpropilą, 2-metilpropilą, 2-metilbutilą, hidroksietilą, 2-hidroksipropilą, cianometilą, 2-cianoetilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1-trifluormetiletilą, 2,2-difluorpropilą, 3,3,3-trifluorpropilą, 2,2-dimetil-3-fluorpropilą, ciklopropilą, 1-cianociklopropilą, 1-metoksikarbonil-ciklopropilą, 1-(*N*-metilkarbamoil)ciklopropilą, *1-(N*-ciklopropilkarbamoil) ciklopropilą, ciklopropilmetilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, 1-ciklopropiletilą, bis(ciklopropil)metilą, 2,2-dimetilciklopropilmetilą, 2-fenilciklopropilą, 2,2-dichlorciklopropilą, trans-2-chlorciklopropilą, cis-2-chlorciklopropilą, 2,2-difluorciklopropilą, trans-2-fluorciklopropilą, cis-2-fluorciklopropilą, trans-4-hidroksicikloheksilą, 4-trifluormetilcikloheksilą, prop-2-enilą, 2-metilprop-2-enilą, prop-2-inilą, 1,1-dimetilbut-2-inilą, 3-chlorprop-2-enilą, 3,3-dichlorprop-2-enilą, 3,3-dichlor-1,1-dimetilprop-2-enilą, fenilą, 2-chlorfenilą, 3-chlorfenilą, 4-chlorfenilą, oksetan-3-ilą, tietan-3-ilą, 1-oksidotietan-3-ilą, 1,1-dioksidotietan-3-ilą, izoksazol-3-ilmetilą, 1,2,4-triazol-3-ilmetilą, 3-metiloksetan-3-ilmetilą, benzilą, 2,6-difluorfenilmetilą, 3-fluorfenilmetilą, 2-fluorfenilmetilą, 2,5-difluorfenilmetilą, 1-feniletilą, 4-chlorfeniletilą, 2-trifluormetilfeniletilą, 1-piridin-2-iletilą, piridin-2-ilmetilą, (6-chlorpiridin-3-il)metilą, 5-fluorpiridin-2-ilmetilą, pirimidin-2-ilmetilą, metoksi, 2-etoksietilą, 2-(metilsulfanil)etilą, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilą, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-ilą, metoksikarbonilą, metoksikarbonilmetilą, NH_2, *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino; arba

Q žymi fenilą, naftilą, piridaziną, piraziną, pirimidiną, triaziną, piridiną, pirazolą, tiazolą, izotiazolą, oksazolą, izoksazolą, triazolą, imidazolą, furaną, tiofeną, pirolą, oksadiazolą, tiadiazolą, kurie turi 0 - 1 V pakaitą; kur

V nepriklausomai vienas nuo kito žymi fluorą, chlorą, bromą, jodą, ciano, nitro, metilą, etilą, difluormetilą, trichlormetilą, chlordifluormetilą, dichlorfluormetilą, trifluormetilą, 1-fluoretilą, 2-fluoretilą, 2,2-difluoretilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1,2,2,2-tetrafluoretilą, 1-chlor-1,2,2,2-tetrafluoretilą, 2,2,2-trichloretilą, 2-chlor-2,2-difluoretilą, 1,1-difluoretilą, pentafluoretilą, pentafluor-tret-butilą, heptafluor-n-propilą, heptafluorizopropilą, nonafluor-n-butilą, ciklopropilą, ciklobutilą, metoksi, etoksi, n-propoksi, 1-metiletoksi, fluormetoksi, difluormetoksi, chlordifluormetoksi,

dichlorfluormetoksi, trifluormetoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, 2-chlor-2,2-difluoretoksi, pentafluoretoksi, *N*-metoksiimino-metilą, 1-(*N*-metoksiimino)etilą, metilsulfanilą, metilsulfonilą, metilsulfinilą, trifluormetilsulfonilą, trifluormetilsulfinilą, trifluormetilsulfanilą, N,N-dimetilamino.

4. Junginiai pagal 1 punktą, kurių bendra formulė I (c)



(Ic)

kur radikalai A^1, A^2, A^3, A^4, Q, R^1, R^6, W, Z^1, Z^2 ir Z^3 yra apibrėžti kaip nurodyta bet kuriame iš 1 - 3 punktų.

5. Junginių, kurių bendra formulė (I), pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų panaudojimas kovai su vabzdžiais, voragyviais ir nematodais, kur panaudojimas neapima žmogaus arba gyvūno kūno chirurginio, terapinio gydymo ir diagnostinių tyrimų.

6. Farmacinės kompozicijos, kurios apima bent vieną junginį pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų.

7. Junginiai pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, skirti naudoti kaip vaistai.

8. Junginių pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų panaudojimas gaminant farmacines kompozicijas, skirtas kovai su gyvūnų parazitais.

9. Pasėlių apsaugos kompozicijų paruošimo būdas, kur kompozicijos apima junginius pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų ir įprastus užpildus ir (arba) paviršinio aktyvumo medžiagas.

10. Kovos su kenkėjais būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginiui pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų leidžia veikti kenkėjus ir (arba) jų arealą, kur būdas neapima žmogaus arba gyvūno kūno chirurginio, terapinio gydymo ir diagnostinių tyrimų.

11. Junginių pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų panaudojimas apsaugant augalų dauginimo medžiagą.

12. Junginys 4-brom-2'-metil-4'-(metilsulfinil)-5'-(trifluormetil)-2'H-1,3'-bipirazolas.

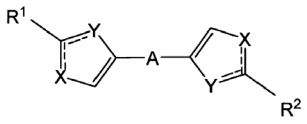
---

(51) Int.Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
(11) **2808325**
(13) T
(96) 14002393.8
(96) 2011-11-28
(97) 2014-12-03
(97) 2017-10-25
(30) 2010148813, 2010-11-30, RU
(72) Ivachtchenko, Alexandre Vasilievich, US
Bichko, Vadim Valilievich, US
Mitkin, Oleg Dmitrievich, RU

(73) Alla Chem, LLC., Carson City NV 89701, US
Ivachtchenko, Alexandre Vasilievich, Encinitas, CA 92024, US
Ivashchenko, Andrey Alexandrovich, Moscow 127576, RU
Savchuk, Nikolay Filippovich, Rancho Santa Fe CA 92067, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pakeistieji azolai, antivirusinis aktyvus ingredientas, farmacinė kompozicija, jų gavimo ir panaudojimo būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Pakeistieji azolai, kurių bendra formulė 1A, ir jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos:



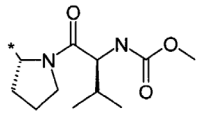
1A

kurioje:

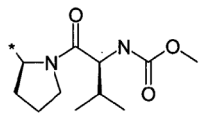
ištisinės linijos su kartu esančiomis punktyrinėmis linijomis (---) reiškia viengubą jungtį arba dvigubą jungtį, su sąlyga, kad, jeigu viena iš jų yra vienguba jungtis, tada kita yra dviguba jungtis;

X ir Y pasirinktinai turi skirtingas reikšmes ir reiškia azoto atomą arba NH grupę;

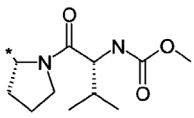
R^1 ir R^2 – pasirinktinai reiškia identiškus radikalus 2.1 - 2.20, kur žvaigždutė (*) reiškia prisijungimo prie azolo fragmento vietą;



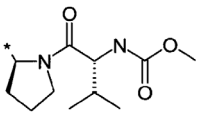
2.1



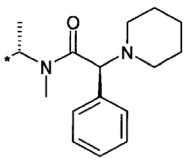
2.2



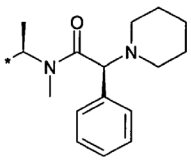
2.3



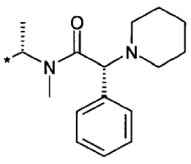
2.4



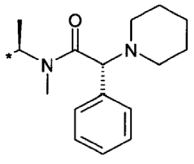
2.13



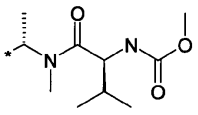
2.14



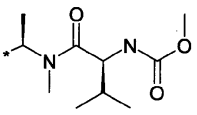
2.15



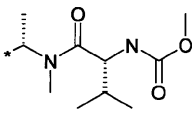
2.16



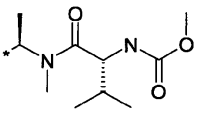
2.17



2.18



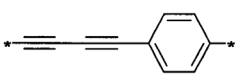
2.19



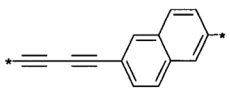
2.20

A reiškia:

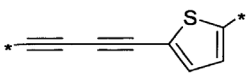
- alkinilarilo arba alkiniltiofeno biradikalą, parinktą iš 3.96, 3.100 ir 3.112 formulių biradikalų, kur žvaigždutė (*) reiškia prisijungimo prie azolo fragmentų vietą;



3.96

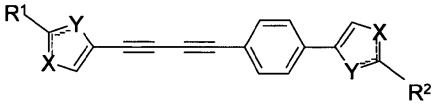


3.100

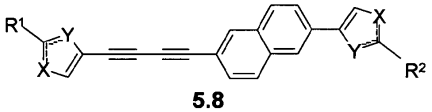


3.112

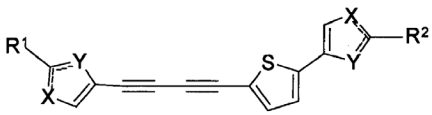
2. Junginiai pagal 1 punktą, reiškiantys pakeistus azolus, kurių bendros formulės 5.5, 5.8 ir 5.11, kur X, Y, R^1, R^2 ir ištisinės linijos su kartu esančiomis punktyrinėmis linijomis (---) turi reikšmes:



5.5

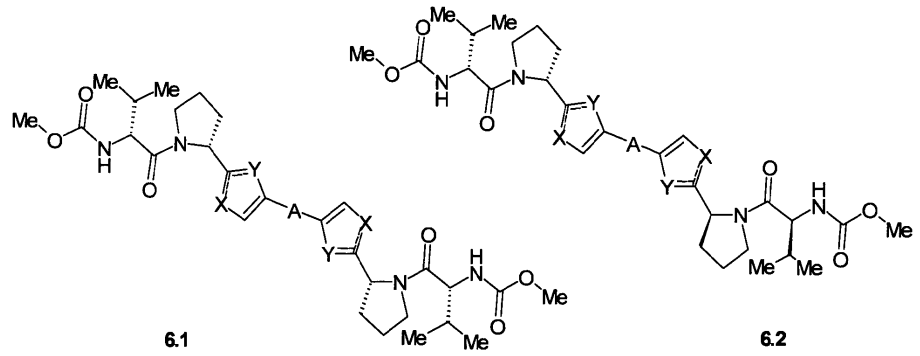


5.8

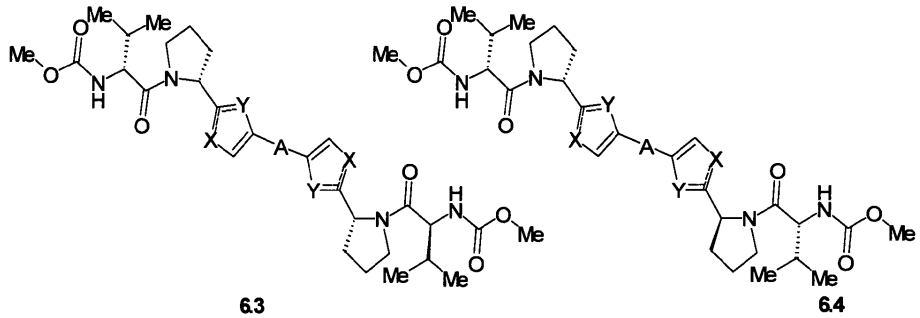


5.11

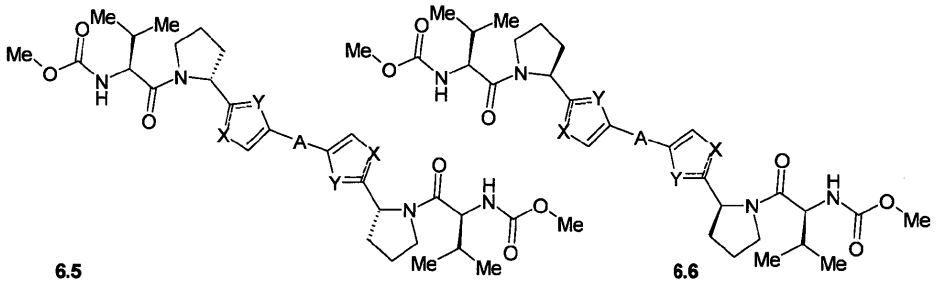
3. Junginiai pagal 1 punktą, reiškiantys pakeistus azolus, kurių bendros formulės 6.1 - 6.50, kur A, X, Y ir ištisinės linijos su kartu esančiomis punktyrinėmis linijomis (---) turi aukščiau pateiktas reikšmes:



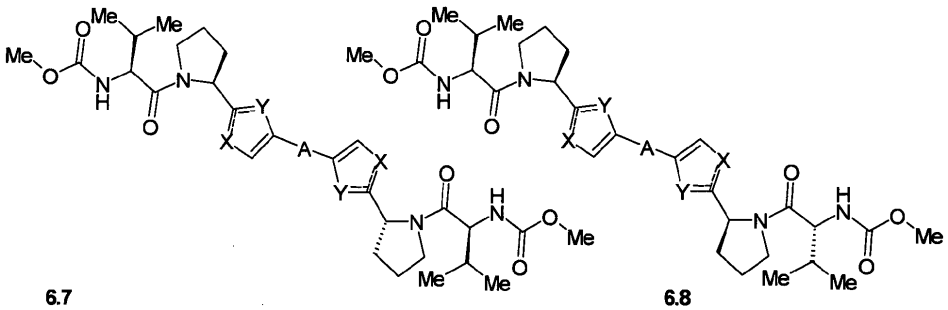
6.1 6.2



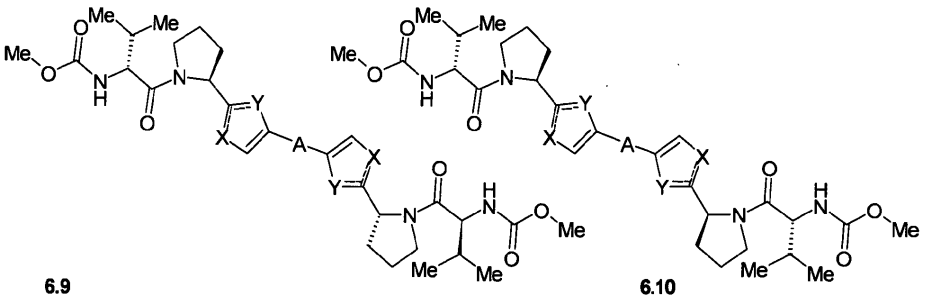
6.3 6.4



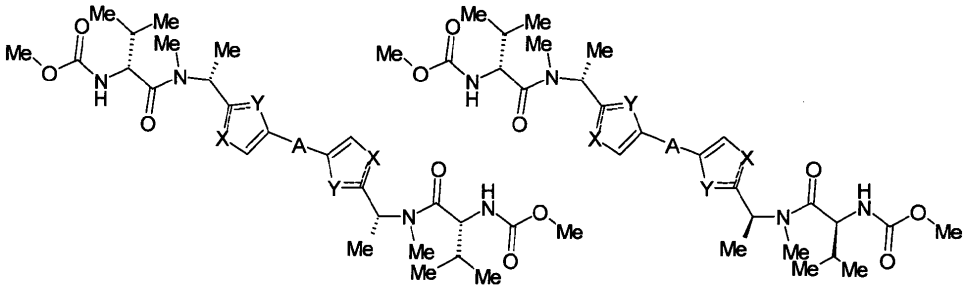
6.5 6.6



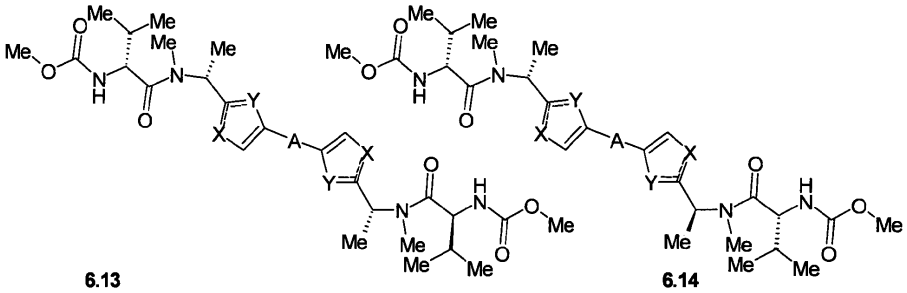
6.7 6.8



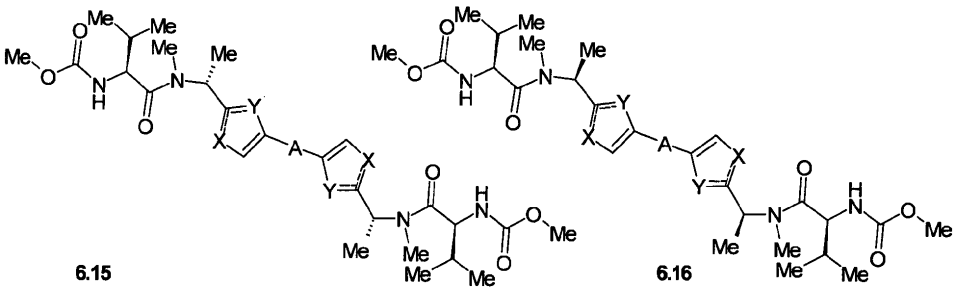
6.9 **6.10**



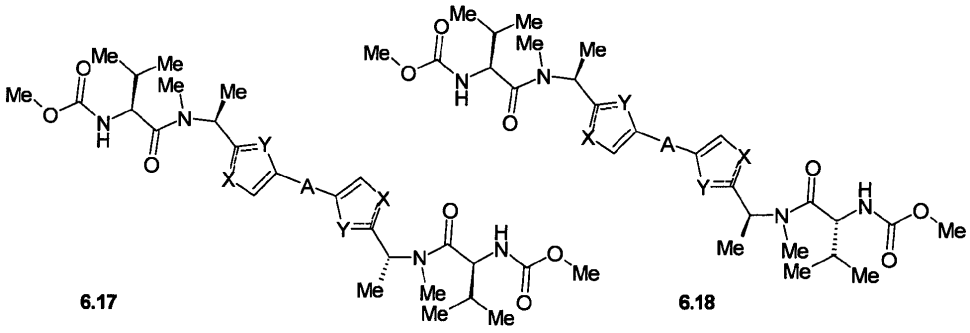
6.11 **6.12**



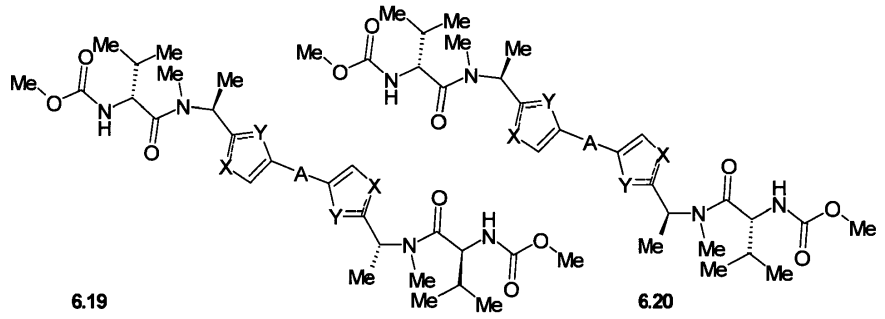
6.13 **6.14**



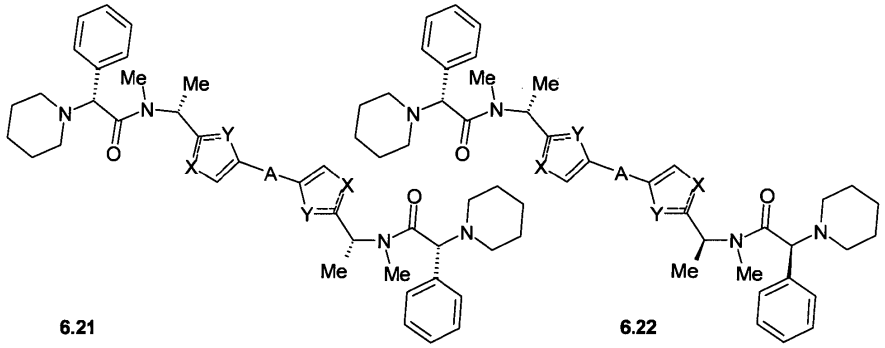
6.15 **6.16**



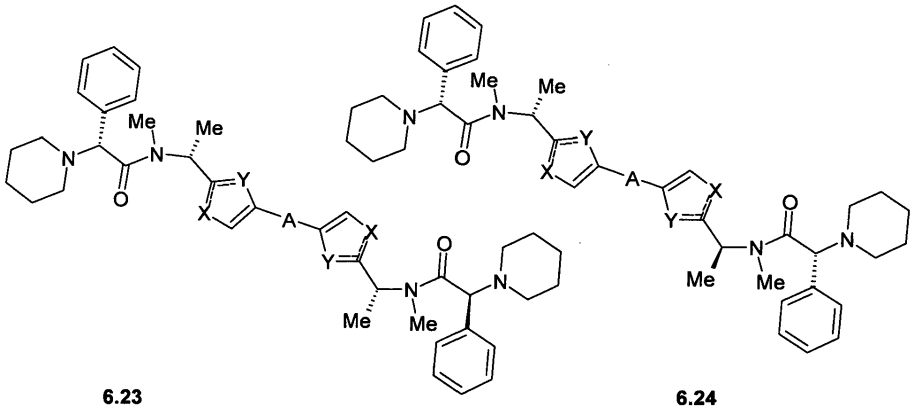
6.17 **6.18**



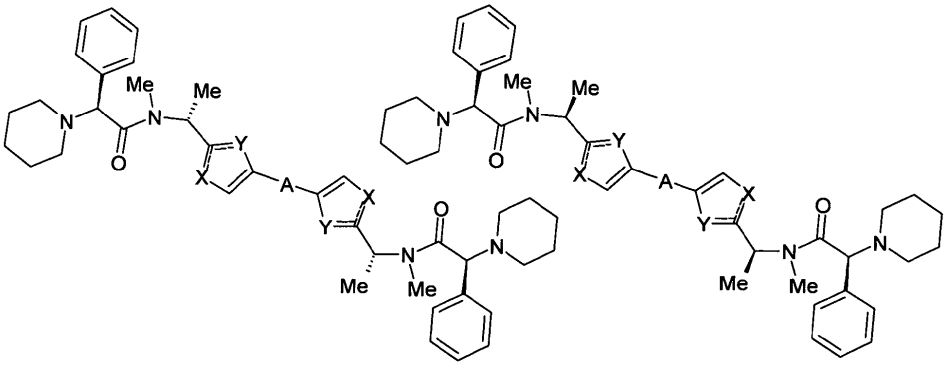
6.19 6.20



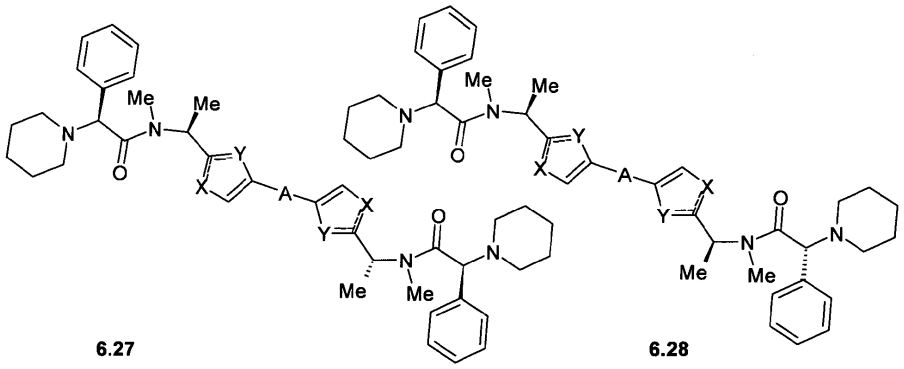
6.21 6.22



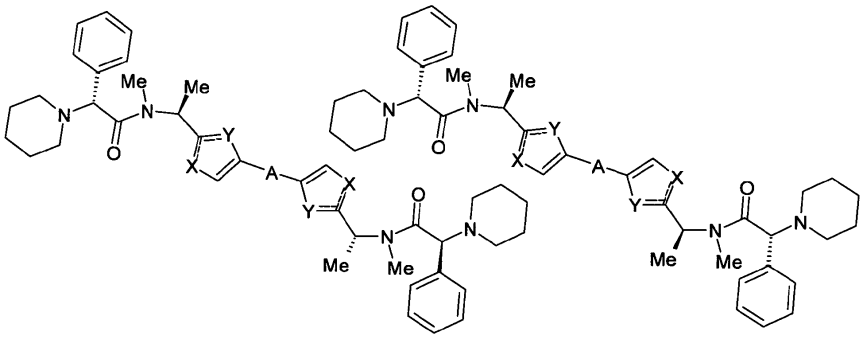
6.23 6.24



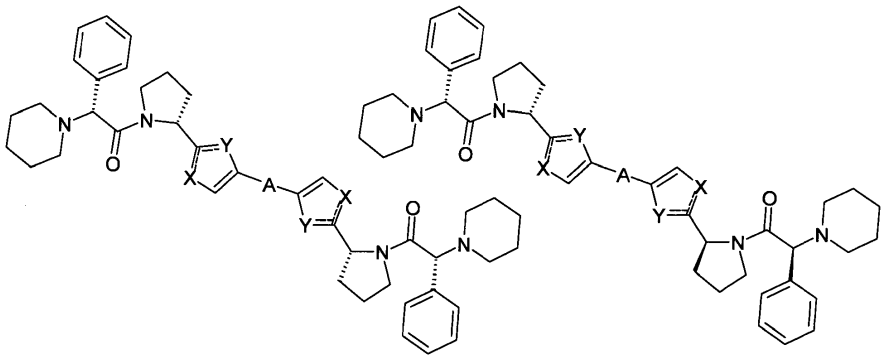
6.25 6.26



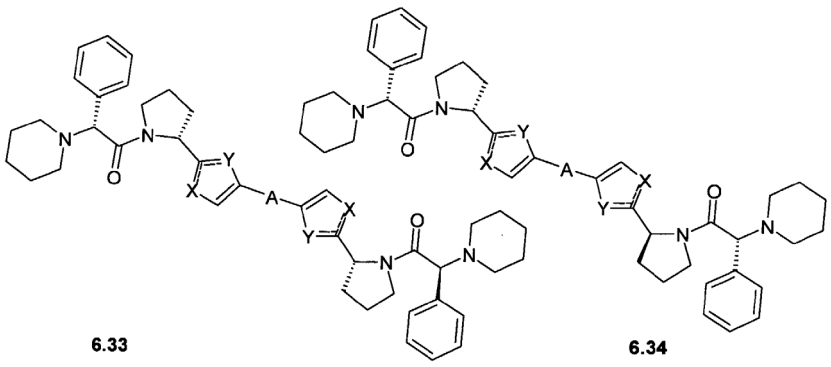
6.27 **6.28**



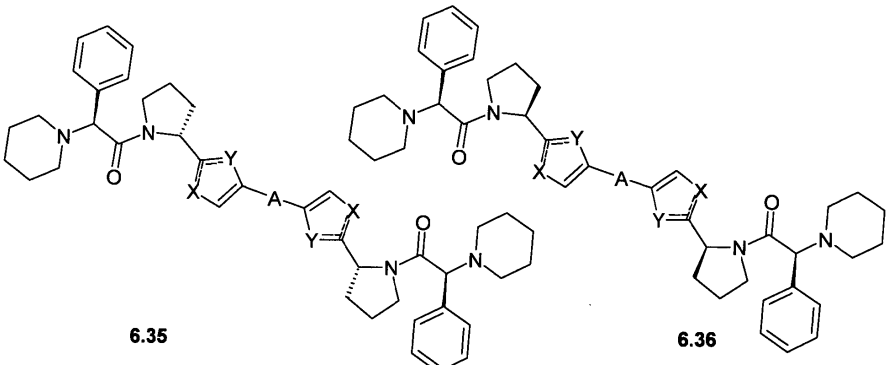
6.29 **6.30**



6.31 **6.32**

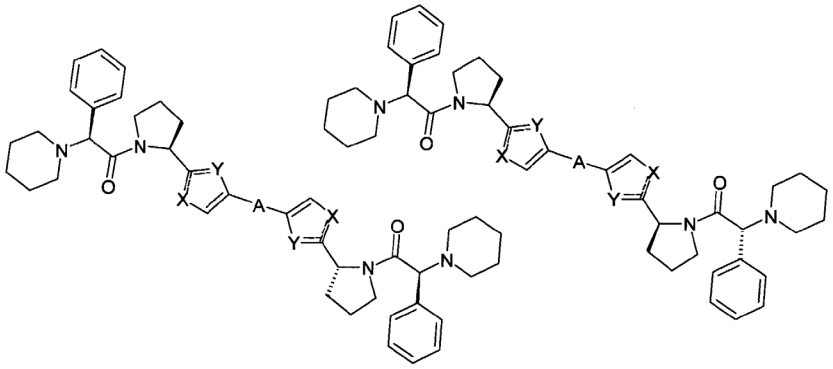


6.33 **6.34**



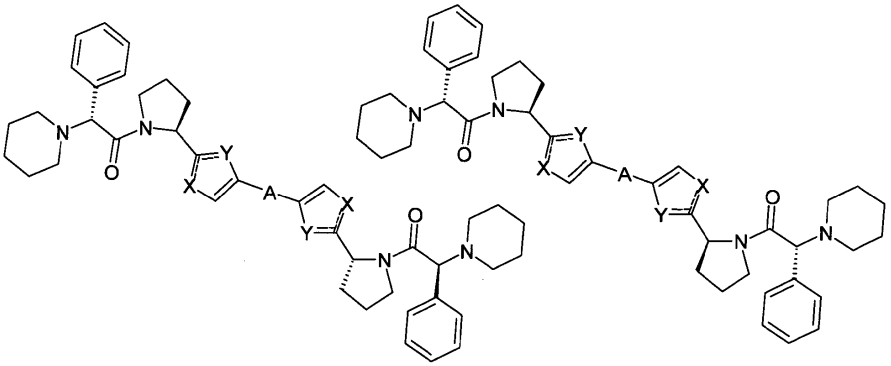
6.35

6.36



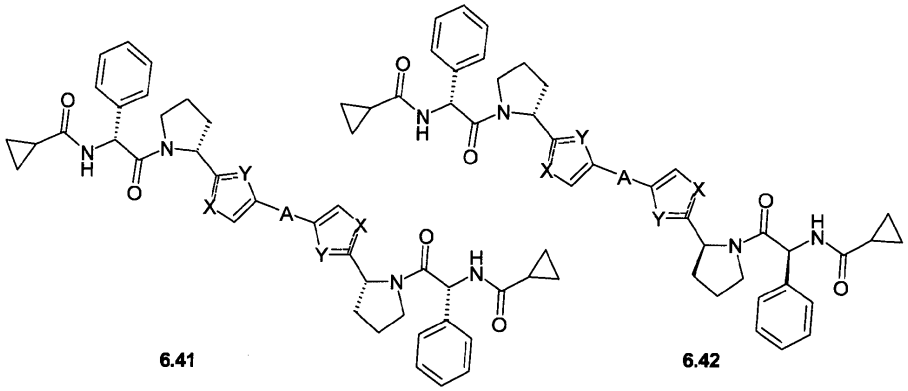
6.37

6.38



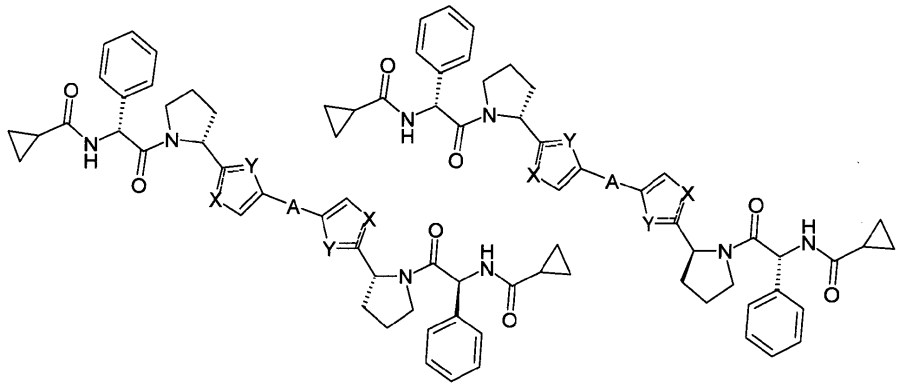
6.39

6.40

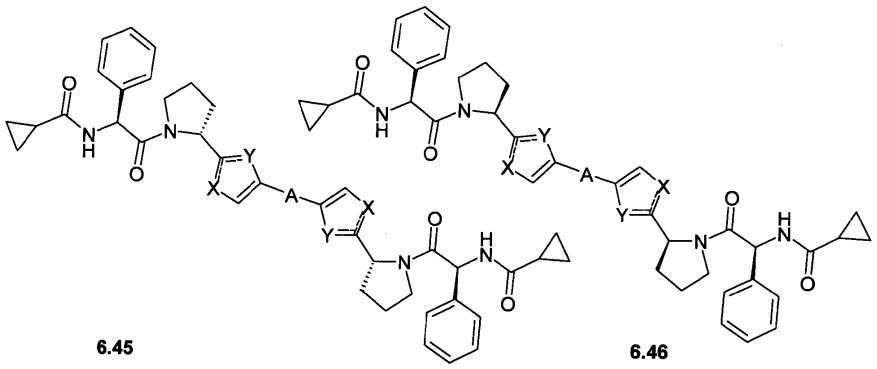


6.41

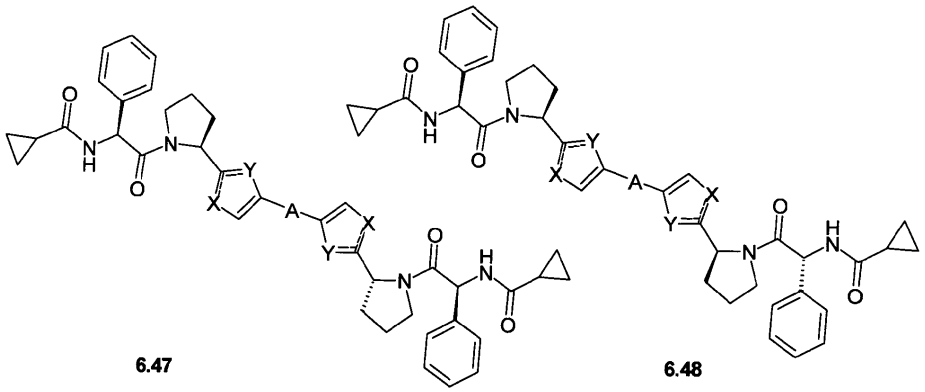
6.42



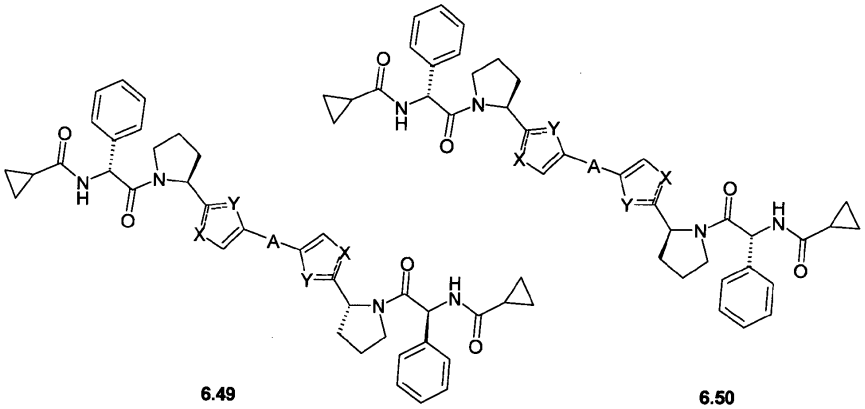
6.43 **6.44**



6.45 **6.46**

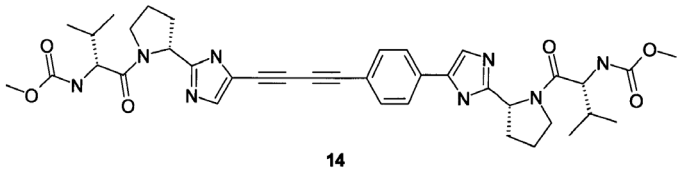


6.47 **6.48**

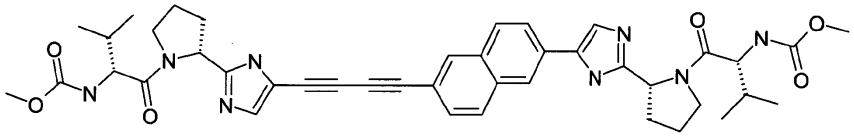


6.49 **6.50**

4. Junginiai pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, reiškiantys 14 ir 19 formulių pakeistuosius azolus:



14



19

5. 1A bendros formulės pakeistieji azolai pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų ir jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirti panaudoti kaip vaistas.

6. Pakeistieji azolai, skirti panaudoti pagal 5 punktą, kur vaistas yra skirtas flaviviruso ligų, sukeltų hepatito C viruso, hepatito GBV-C viruso, geltonosios karštinės viruso, Vakarų Nilo viruso arba Denge viruso, gydymui arba profilaktikai.

7. 1A bendros formulės pakeistieji azolai pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų ir jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirti panaudoti virusinių ligų gydymui ir profilaktikai.

8. Pakeistieji azolai, skirti panaudoti pagal 7 punktą, kur virusinė liga yra parinkta iš flaviviruso ligų, sukeltų hepatito C viruso, hepatito GBV-C viruso, geltonosios karštinės viruso, Vakarų Nilo viruso arba Denge viruso.

9. Farmacinė kompozicija, apimanti 1A bendros formulės pakeistąjį azolą pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų ir jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, kaip aktyvų komponentą farmaciniu požiūriu veiksmingo kiekio.

10. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, skirta naudoti virusinių ligų gydymui ir profilaktikai.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, kur virusinė liga yra parinkta iš ligų, sukeltų hepatito C viruso, hepatito GBV-C viruso, geltonosios karštinės viruso, Vakarų Nilo viruso arba Denge viruso.

12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 9 – 11 punktų tablečių, kapsulių arba injekcijų formos, patalpintos farmaciniu požiūriu priimtinoje pakuotėje.

13. Farmacinės kompozicijos gavimo būdas, sumaišant mažiausiai vieną 1A bendros formulės aktyvų komponentą pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną druską su inertiniu užpildu ir (arba) tirpikliu.

14. Terapinis rinkinys, skirtas flaviviruso ligų profilaktikai ir gydymui, kaip vieną iš komponentų apimantis 1A bendros formulės pakeistąjį azolą pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną druską arba farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 9 – 12 punktų.

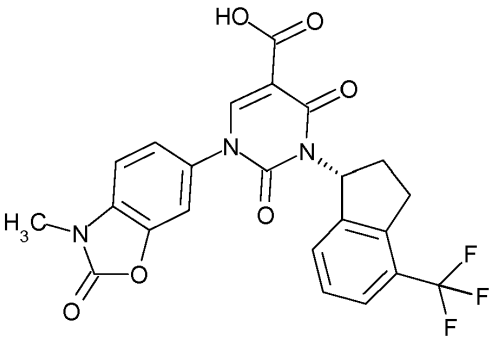
15. Terapinis rinkinys pagal 14 punktą, kur flaviviruso liga yra parinkta iš ligų, sukeltų hepatito C viruso, hepatito GBV-C viruso, geltonosios karštinės viruso, Vakarų Nilo viruso arba Denge viruso.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 413/04*** (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(11) **3066097**
(13) T
(96) 14793565.4
(96) 2014-11-05

(97) 2016-09-14
(97) 2017-08-16
(86) PCT/EP2014/073801
(86) 2014-11-05
(87) WO 2015/067652
(87) 2015-05-14
(30) 13192177, 2013-11-08, EP
(72) OLENIK, Britta, DE
KEIL, Birgit, DE
HINZ, Martin-Holger, DE
FÜRSTNER, Chantal, DE
JESKE, Mario, DE
ACKERSTAFF, Jens, DE
(73) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, 13353 Berlin, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) 1-(3-Metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties druskos
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties, kurios formulė (I):



(I)

druskos.

2. Druskos pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties aminorūgšties druskos ir šarminio metalo druskos.

3. Druska pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties lizino druska.

4. Druska pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties L-lizino druska.

5. Druska pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginio rentgeno spindulių difraktograma pasižymi 2 teta kampo smailės maksimumu prie 16,9.

6. Druska pagal 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginio rentgeno spindulių difraktograma pasižymi 2 teta kampo smailės maksimumu prie 16,9, 22,3 ir 20,0.

7. Druska pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties natrio druska.

8. Druska pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginio rentgeno spindulių difraktograma pasižymi 2 teta kampo smailės maksimumu prie 17,6.

9. Druska pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginio rentgeno spindulių difraktograma pasižymi 2 teta kampo smailės maksimumu prie 17,6, 17,9 ir 19.1.

10. Druska pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgšties kalio druska.

11. Druska pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginio rentgeno spindulių difraktograma pasižymi 2 teta kampo smailės maksimumu prie 23,7.

12. Druska pagal 10 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginio rentgeno spindulių difraktograma pasižymi 2 teta kampo smailės maksimumu prie 23,7, 15,3 ir 20,5.

13. Druska pagal bet kurį iš 1-12 punktų, skirta ligų gydymui.

14. Vaistas, apimantis junginio pagal bet kurį iš 1-12 punktų kiekį virš 90 masės % atžvilgiu visos junginio formulės (I) masės.

15. Vaistas, apimantis junginio pagal bet kurį iš 1-12 punktų kiekį virš 95 masės % atžvilgiu visos junginio formulės (I) masės.

16. Junginio pagal bet kurį iš 1-12 punktų gamybos būdas, kuriame junginį formulės (I) laisvos rūgšties formoje ištirpina inertiniame tirpiklyje ir sumaišo arba suplaka su druską sudarančios bazės tirpalu temperatūroje nuo 10°C iki 60°C.

17. Junginio pagal bet kurį iš 1-12 punktų panaudojimas gaminant vaistą, skirtą širdies ir kraujagyslių, uždegiminių, alerginių ir (arba) fibrozinių sutrikimų gydymui ir (arba) profilaktikai.

---

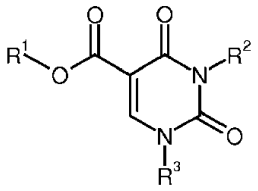
(51) Int.Cl. ***C07D 413/14*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
(11) **3045456**
(13) T
(96) 16154186.7
(96) 2013-05-03
(97) 2016-07-20
(97) 2017-10-25
(30) 12167231, 2012-05-09, EP
(72) Fürstner, Chantal, DE
Ackerstaff, Jens, DE
Straub, Alexander, DE
Meier, Heinrich, DE
Tinel, Hanna, DE
Zimmermann, Katja, DE
Tersteegen, Adrian, DE
Zubov, Dmitry, DE

Kast, Reimund, DE
Schamberger, Jens, DE
Schäfer, Martina, DE
Börngen, Kirsten, DE
(73) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, 13353 Berlin, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Bicikliniai pakeistieji uracilai ir jų panaudojimas

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I)

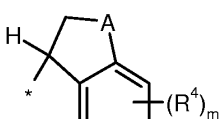


(I),

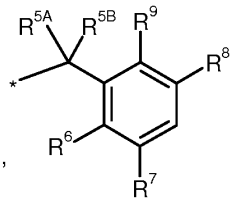
kur

R^1 žymi vandenilį arba (C_1-C_4)-alkilą;

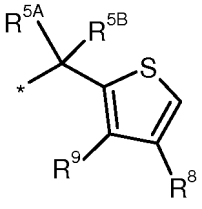
R^2 žymi grupę formulės



,



arba



kur

* žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;

A žymi -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-## arba deguonį, kur

žymi prisijungimo prie fenilo žiedo vietą;

m žymi skaičių 0, 1 arba 2;

R^4 žymi halogeną, difluormetilą, trifluormetilą, (C_1-C_4)-alkilą; difluormetoksi, trifluormetoksi arba (C_1-C_4)-alkoksi;

R^{5A} žymi vandenilį arba deuterį;

R^{5B} žymi vandenilį, deuterį arba (C_1-C_4)-alkilą;

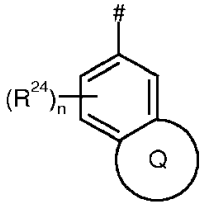
R^6 žymi vandenilį arba fluorą;

R^7 žymi vandenilį arba fluorą;

R^8 žymi halogeną, difluormetilą, trifluormetilą, (C_1-C_4)-alkilą arba nitro;

R^9 žymi vandenilį, halogeną, difluormetilą, trifluormetilą, (C_1-C_4)-alkilą, nitro arba (C_1-C_4)-alkiltio;

R^3 žymi grupę formulės



kur

žymi prisijungimo vietą prie uracilo azoto atomo;

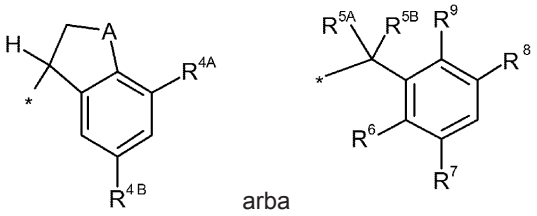
žiedas Q žymi 5-7 narių heterociklilą arba 5 arba 6 narių heteroarilą;

kur 5-7 narių heterociklilas ir 5 arba 6 narių heteroarilas gali turėti 1-4 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančios iš halogeno, difluormetilo, trifluormetilo, trideuterometilo, (C_1-C_6)-alkilo, (C_3-C_7)-cikloalkilo, okso, hidroksilo, (C_1-C_4)-alkilkarbonilo, (C_1-C_4)-alkoksikarbonilo, aminokarbonilo ir (C_1-C_4)-alkilsulfonilo;

kur (C_1-C_6)-alkilas ir (C_3-C_7)-cikloalkilas gali savo ruožtu turėti 1-3 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančios iš halogeno, ciano, trifluormetilo, (C_3-C_7)-cikloalkilo, hidroksilo, (C_1-C_4)-alkoksi ir 4-7 narių heterociklilo; irkur du (C_1-C_6)-alkilo radikalai, prijungti prie 5-7 narių heterociklilo ir 5-6 narių heteroarilo anglies atomo, kartu su šiuo anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti 3- 6 narių karbociklą;

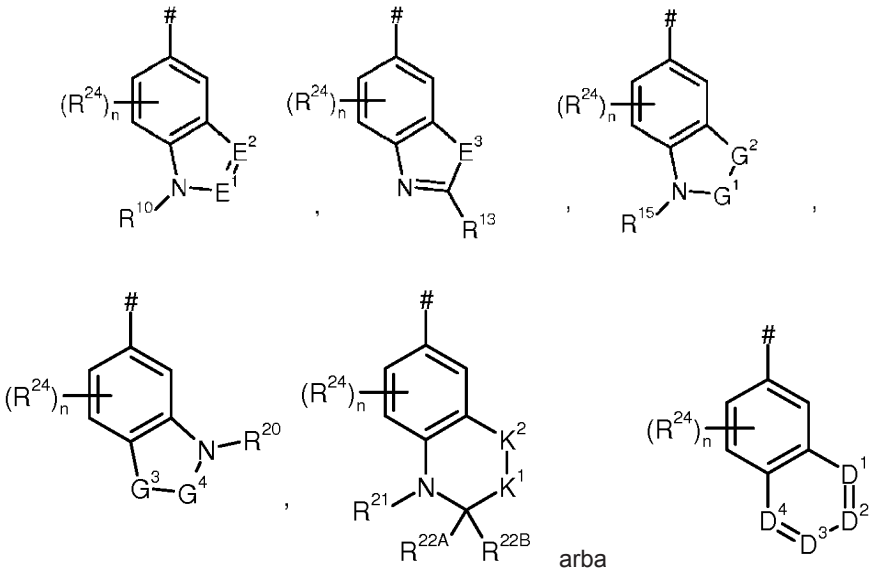
R^{24} žymi halogeną, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba $(C_1$-$C_4)$-alkoksi;
n žymi skaičių 0, 1, 2 arba 3;
ir jų druskos, solvatai ir druskų solvatai, skirti naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

2. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kur
R^1 žymi vandenilį, metilą arba etilą;
R^2 žymi grupę formulės



arba

kur
* žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;
A žymi $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$## arba deguonį, kur ## žymi prisijungimo prie fenilo žiedo vietą;
R^{4A} žymi vandenilį, fluorą, chlorą, trifluormetilą arba metilą;
R^{4B} žymi vandenilį, fluorą, chlorą, trifluormetilą arba metilą,
su išlyga, kad bent vienas iš radikalų R^{4A} ir R^{4B} nėra vandenilis;
R^{5A} žymi vandenilį;
R^{5B} žymi vandenilį;
R^6 žymi vandenilį;
R^7 žymi vandenilį;
R^8 žymi fluorą, chlorą, difluormetilą, trifluormetilą arba metilą;
R^9 žymi fluorą, chlorą, difluormetilą, trifluormetilą arba metilą;
R^3 žymi grupę formulės



arba

kur
žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;
E^1 žymi CR^{11} arba N, kur
R^{11} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_4)$-alkilą, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą arba aminokarbonilą;
E^2 žymi CR^{12} arba N, kur
R^{12} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą;
E^3 žymi NR^{14} arba S, kur
R^{14} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą;

G^1 žymi C=O arba SO_2;

G^2 žymi $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17}, O arba S, kur

R^{16A} žymi vandenilį, fluorą, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba hidroksilą;

R^{16B} žymi vandenilį, fluorą, chlorą, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba trifluormetilą; arba

R^{16A} ir R^{16B} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 3- 6 narių karbociklą;

R^{17} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_6)$-alkilą, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą arba $(C_1$-$C_4)$-alkoksikarbonilą, kur $(C_1$-$C_6)$-alkilas gali turėti 1-3 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančius iš fluoro, trifluormetilo, ciano, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilo, hidroksilo, trifluormetoksi, $(C_1$-$C_4)$-alkoksi, azetidinilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

G^3 žymi $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19}, O arba S, kur

R^{18A} žymi vandenilį, fluorą, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba hidroksilą;

R^{18B} žymi vandenilį, fluorą, chlorą, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba trifluormetilą; arba

R^{18A} ir R^{18B} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 3-6 narių karbociklą;

R^{19} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_6)$-alkilą, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą arba $(C_1$-$C_4)$-alkoksikarbonilą, kur $(C_1$-$C_6)$-alkilas gali turėti 1-3 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančius iš fluoro, trifluormetilo, ciano, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilo, hidroksilo, trifluormetoksi, $(C_1$-$C_4)$-alkoksi, azetidinilo, oksetanilo tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

G^4 žymi CH_2, C=O arba SO_2;

K^1 žymi CH_2 arba O;

K^2 žymi CH_2 arba O;

su išlyga, kad tiktai viena iš K^1 ir K^2 grupių yra O;

D^1, D^2, D^3 ir D^4 kiekvienas nepriklausomai žymi CR^{23} arba N;

kur

R^{23} žymi vandenilį, halogeną, $(C_1$-$C_6)$-alkilą arba $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą;

su išlyga, kad ne daugiau, nei 2 iš D^1, D^2, D^3 ir D^4 grupių yra N;

R^{24} žymi fluorą arba metilą;

n žymi skaičių 0 arba 1;

R^{10} žymi $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą; kur $(C_1$-$C_4)$-alkilas gali turėti 1-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančius iš fluoro, trifluormetilo, ciklopropilo, ciklobutilo, hidroksilo, metoksi, etoksi, azetidinilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

R^{13} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_4)$-alkilą arba $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą;

R^{15} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_6)$-alkilą arba $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą;

kur $(C_1$-$C_6)$-alkilas gali turėti 1-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančius iš fluoro, trifluormetilo, ciklopropilo, ciklobutilo, hidroksilo, metoksi, etoksi, azetidinilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

R^{20} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_6)$-alkilą, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkią arba $(C_1$-$C_4)$-alkilkarbonilą;

kur $(C_1$-$C_6)$-alkilas gali turėti 1-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančius iš fluoro, trifluormetilo, ciklopropilo, ciklobutilo, hidroksilo, metoksi, etoksi, azetidinilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

R^{21} žymi vandenilį, $(C_1$-$C_6)$-alkilą, $(C_3$-$C_7)$-cikloalkilą arba $(C_1$-$C_4)$-alkilsulfonilą;

R^{22A} žymi vandenilį arba $(C_1$-$C_4)$-alkilą;

R^{22B} žymi vandenilį arba $(C_1$-$C_4)$-alkilą; arba

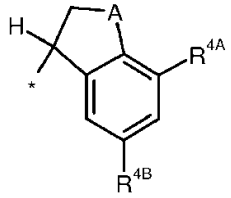
R^{22A} ir R^{22B} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 3- 6 narių karbonilo grupę;

ir jų druskos, solvatai ir druskų solvatai, skirti naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

3. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 arba 2 punktą, kur

R^1 žymi vandenilį;

R^2 žymi grupę formulės:



kur

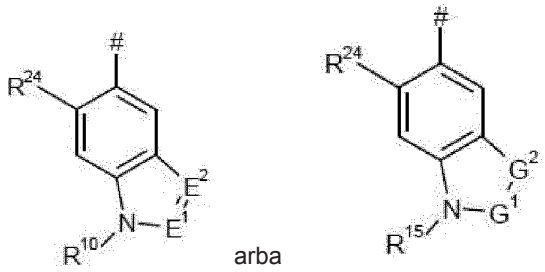
* žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;

A žymi $-CH_2-$;

R^{4A} žymi chlorą arba trifluormetilą;

R^{4B} žymi vandenilį;

R^3 žymi grupę, kurios formulė:



arba

kur

žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;

E^1 žymi CR^{11}, kur R^{11} žymi vandenilį;

E^2 žymi N;

G^1 žymi C=O;

G^2 žymi $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17}, O arba S, kur

R^{16A} žymi vandenilį, fluorą, metilą arba hidroksilą;

R^{16B} žymi vandenilį, fluorą, metilą arba trifluormetilą; arba

R^{16A} ir R^{16B} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro ciklopropilo žiedą;

R^{17} žymi vandenilį, $(C_1\text{-}C_4)$-alkilą arba $(C_3\text{-}C_5)$-cikloalkilą, kur $(C_1\text{-}C_4)$-alkilas gali turėti 1-3 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančius iš fluoro, trifluormetilo, ciano, ciklopropilo, ciklobutilo, hidroksilo, trifluormetoksi, metoksi, etoksi, azetidinilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

R^{24} žymi vandenilį arba fluorą;

R^{10} žymi $(C_1\text{-}C_4)$-alkilą;

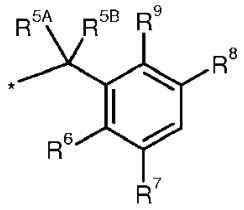
R^{15} žymi vandenilį, metilą arba etilą, kur metilas ir etilas gali turėti vieną pakaitą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš fluoro, trifluormetilo ir ciklopropilo;

ir jų druskos, solvatai ir druskų solvatai, skirti naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

4. Junginys formulės (I) pagal 1 arba 2 punktą, kur

R^1 žymi vandenilį;

R^2 žymi grupę formulės:



kur

* žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;

R^{5A} žymi vandenilį;

R^{5B} žymi vandenilį;

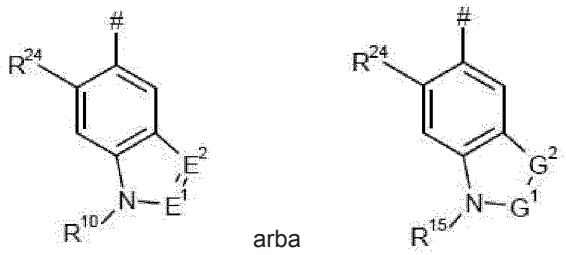
R^6 žymi vandenilį;

R^7 žymi vandenilį;

R^8 žymi fluorą, chlorą arba trifluormetilą;

R^9 žymi fluorą, chlorą, trifluormetilą arba metilą;

R^3 žymi grupę formulės



arba

kur

žymi prisijungimo prie uracilo azoto atomo vietą;

E^1 žymi CR^{11}, kur R^{11} žymi vandenilį;

E^2 žymi N;

G^1 žymi C=O ;

G^2 žymi $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17}, O arba S, kur

R^{16A} žymi vandenilį, fluorą, metilą arba hidroksilą;

R^{16B} žymi vandenilį, fluorą, metilą arba trifluormetilą; arba

R^{16A} ir R^{16B} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro ciklopropilo žiedą;

R^{17} žymi vandenilį, $(C_1\text{-}C_4)$-alkilą arba $(C_3\text{-}C_5)$-cikloalkilą, kur $(C_1\text{-}C_4)$-alkilas gali turėti 1-3 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančios iš fluoro, trifluormetilo, ciano, ciklopropilo, ciklobutilo, hidroksilo, trifluormetoksi, metoksi, etoksi, azetidinilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir pirolidinilo;

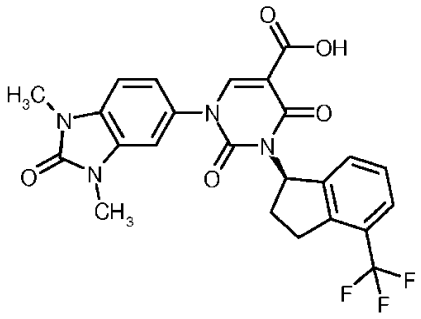
R^{24} žymi vandenilį arba fluorą;

R^{10} žymi $(C_1\text{-}C_4)$-alkilą;

R^{15} žymi vandenilį, metilą arba etilą, kur metilas ir etilas gali turėti vieną pakaitą, pasirinktą iš fluoro, trifluormetilo ir ciklopropilo;

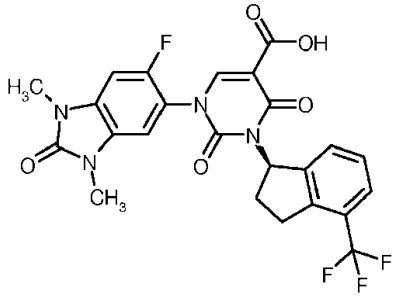
ir jų druskos, solvatai ir druskų solvatai, skirti naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

5. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra 1-(1,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgštis (R enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra



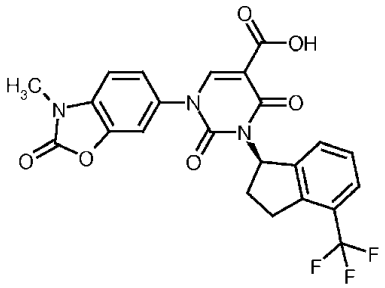
skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

6. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra 1-(6-fluor-1,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgštis (R enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra



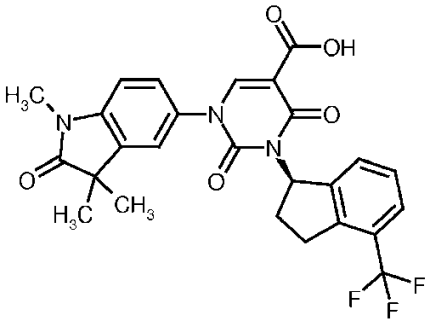
skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

7. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgštis (R enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra



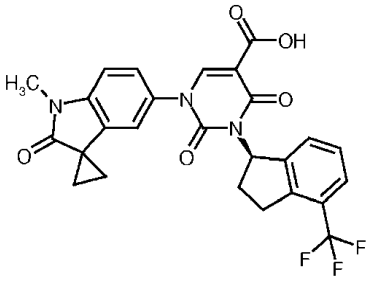
skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

8. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra 2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgštis (R-enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra



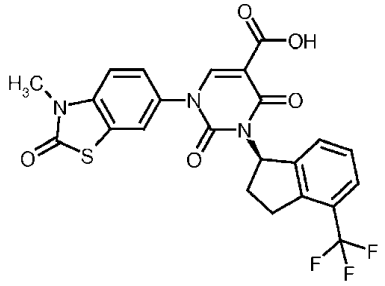
skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

9. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra 1-(1'-metil-2'-okso-1',2'-dihidrospiro[ciklopropan-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksirūgštis (R enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra



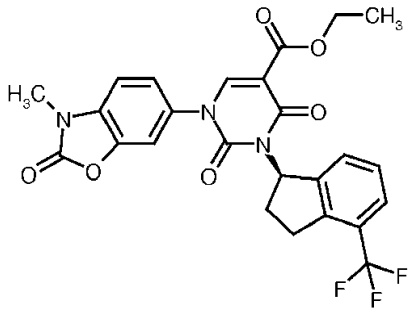
skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

10. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5--karboksirūgštis (R enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra



skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

11. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kurio sisteminis pavadinimas yra etilo 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5--karboksilatas (R enantiomeras) ir struktūrinė formulė yra

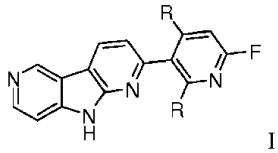


skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymo ir (arba) profilaktikos būde.

12. Vaistas, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-11 punktų, skirtas naudoti periferinės kraujotakos sutrikimų gydymui ir (arba) profilaktikai.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(11) **3055308**
(13) T
(96) 14781169.9
(96) 2014-10-06
(97) 2016-08-17
(97) 2017-11-22
(86) PCT/EP2014/071283
(86) 2014-10-06
(87) WO 2015/052105
(87) 2015-04-16
(30) 13187764, 2013-10-08, EP
(72) GOBBI, Luca, CH
KNUST, Henner, DE
KOERNER, Matthias, DE
MURI, Dieter, CH
(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) Diazakarbazolo dariniai kaip TAUPET ligandai
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 2.
(57) 1. Junginys, kurio formulė

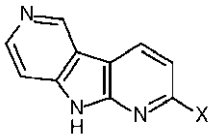


I

kur:
R yra vandenilis arba tritis;
F yra fluoras arba ^{18}fluoras;
arba farmaciškai priimtina rūgšties adityvinė druska.

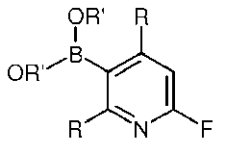
2. Junginiai, kurių formulė I pagal 1 punktą, kur tie junginiai yra:
2-(6-fluor-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirolas
^{3}H-2-(6-fluor-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirolas
ir [18F]-2-(6-fluor-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirolas.

3. Junginio, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, gamybos būdas, kai būdas apima:
a) junginio, kurio formulė 2 (X = Cl, Br):



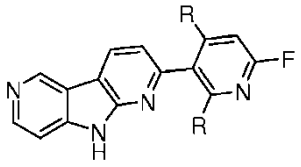
2

sujungimą su tinkama boro rūgštimi arba boro rūgšties esteriu, kurio formulė 3:



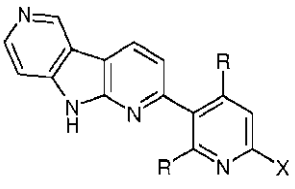
3,

kur R' yra vandenilis arba žemesnysis alkilas, kad susidarytų junginiai, kurių formulė **I**:



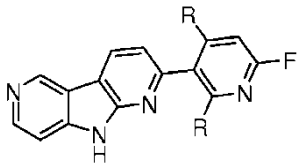
I

kur R yra vandenilis,
ir, jeigu pageidautina, gauto junginio konvertavimą į farmaciškai priimtinas rūgšties adityvines druskas arba į junginį, kurio formulė **I**, kur R yra tritis;
arba
b) junginio, kurio formulė 4:



4 (X = Br, Cl, NO_2)

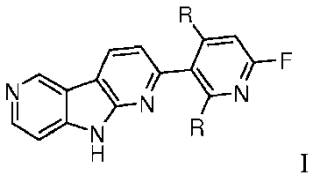
sujungimą su tinkamais fluorintais reagentais, pasirinktais iš kalio fluorido arba tetrabutilamonio fluorido,
kad susidarytų junginys, kurio formulė **I**:



I

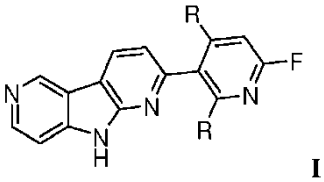
kur pakaitas R yra vandenilis,
ir, jeigu pageidautina, gauto junginio konvertavimą į farmaciškai priimtinas rūgšties adityvines druskas arba į junginius, kurių formulė **I**, kur R yra tritis;

c) junginio, kurio formulė I:



I

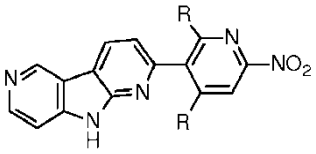
kur R yra vandenilis, reakciją su tričio dujomis esant iridžio, rutenio, rodžio arba paladžio katalizatoriui tinkamame tirpiklyje, pasirinktame iš dichlormetano, chlorbenzeno, DMF, DMSO arba jų mišinių, kad susidarytų junginys, kurio formulė I:



I

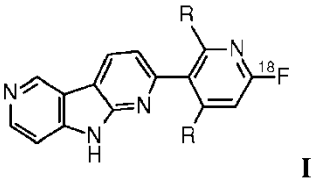
kur R yra tritis, ir, jeigu pageidautina, gautų junginių konvertavimą į farmaciškai priimtinas rūgšties adityvines druskas, arba

d) junginio, kurio formulė 10:



10

tirpinimą dimetilsulfokside ir apdorojimą ultragarsu prieš apšaudymo vandeniniais [18]fluoro jonais pabaigą, kad susidarytų junginys, kurio formulė:



I

ir, jeigu pageidautina, gautų junginių konvertavimą į farmaciškai priimtinas rūgšties aditivines druskas.

4. Junginys, kurio formulė I pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, skirtas naudoti *tau* agregatų, beta amiloido agregatų arba alfa sinukleino agregatų surišimui ir vaizdinimui.

5. Junginys, kurio formulė **I** pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, skirtas naudoti *tau* agregatų vaizdinimui Alzheimerio liga sergantiems pacientams.

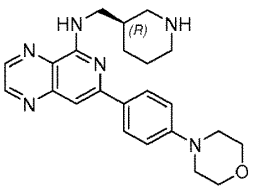
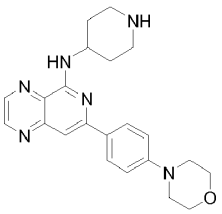
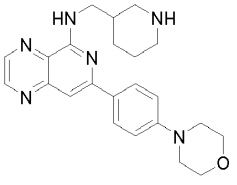
6. Junginys, kurio formulė I pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, skirtas naudoti diagnostiniam *tau* agregatų žinduolių galvos smegenyse vaizdinimui.

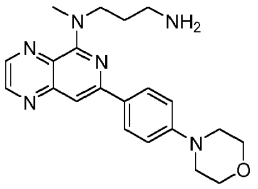
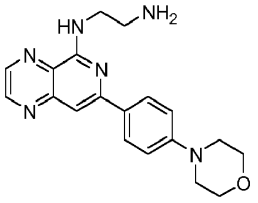
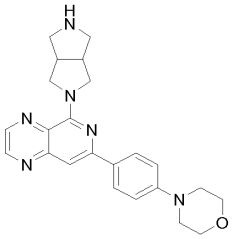
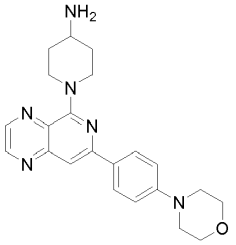
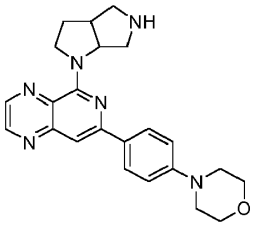
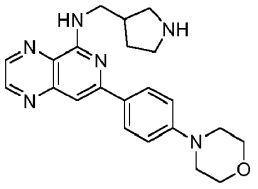
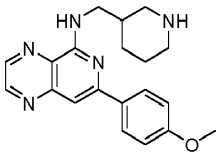
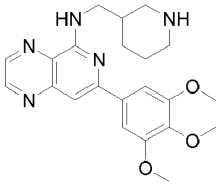
7. Farmacinis preparatas, apimantis junginį, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, ir farmaciškai priimtiną nešiklį.

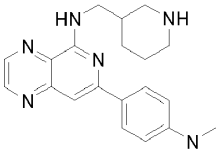
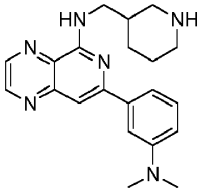
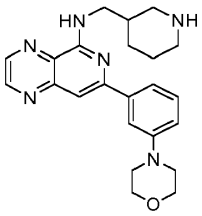
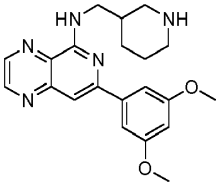
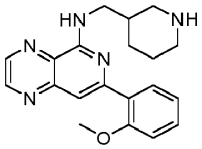
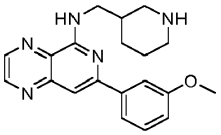
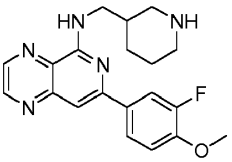
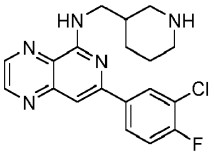
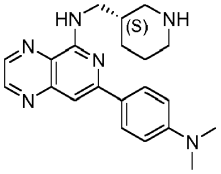
8. *Tau* agregatų sankaupų vaizdinimo būdas, apimantis:

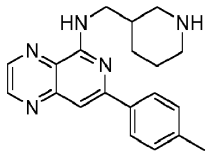
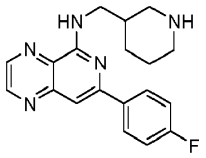
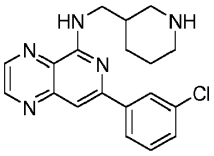
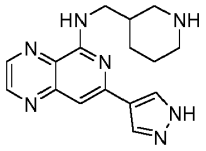
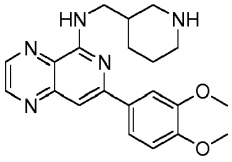
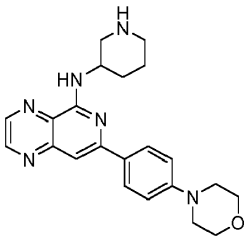
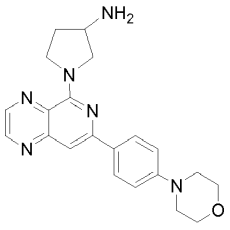
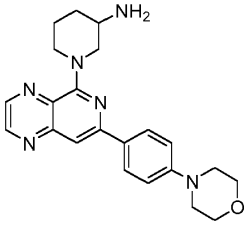
- preparato pagal 8 punktą aptinkamo kiekio įvedimą į žinduolio kūną;
- laukimą pakankamą laiką, kol junginys, kurio formulė I, susijungs su *tau* agregatų sankaupomis ir
- junginio, susijungusio su vienu ar daugiau *tau* agregatų sankaupų, aptikimą.

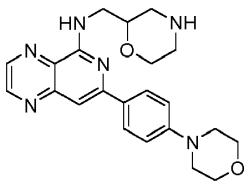
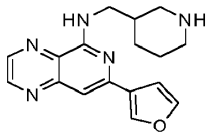
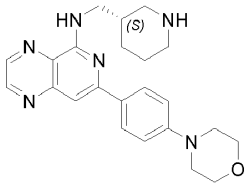
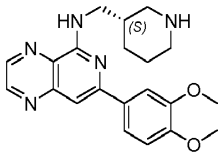
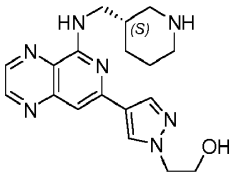
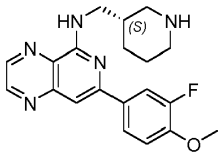
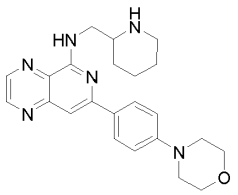
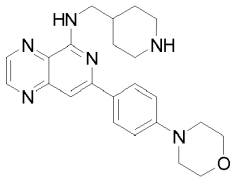
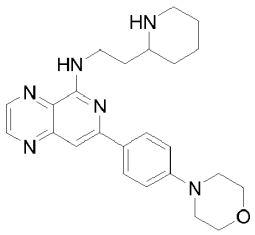
(51) Int.Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
(11) **2718293**
(13) T
(96) 12797167.9
(96) 2012-06-07
(97) 2014-04-16
(97) 2017-10-25
(86) PCT/CN2012/076576
(86) 2012-06-07
(87) WO 2012/167733
(87) 2012-12-13
(30) PCT/CN2011/0754, 2011-06-08, WO
(72) SU, Wei-Guo, CN
DENG, Wei, CN
JI, Jianguo, CN
(73) Hutchison Medipharma Limited, Shanghai 201203, CN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pakeistieji piridopirazinai kaip naujieji Syk inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 0.
(57) 1. Mažiausiai vienas junginys, parinktas iš:

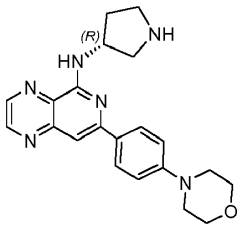
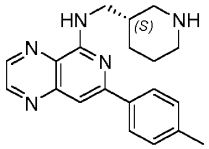
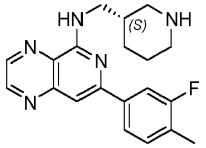
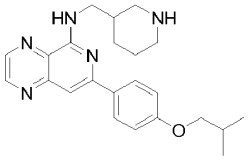
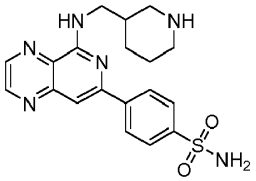
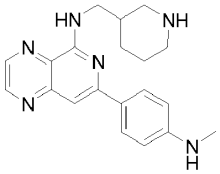
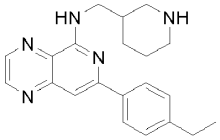
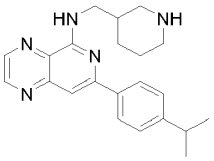
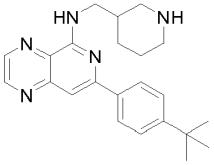
1	
2	
3	

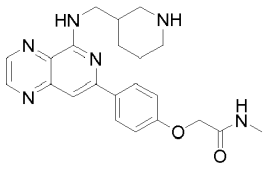
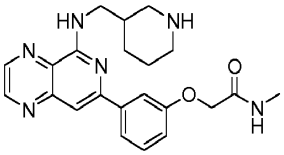
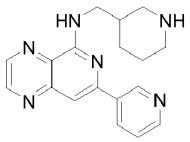
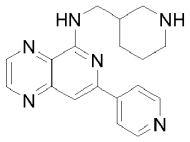
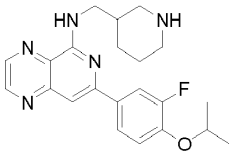
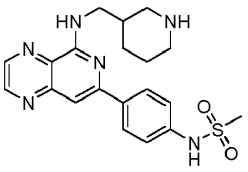
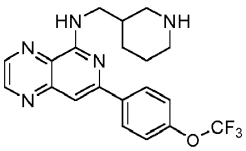
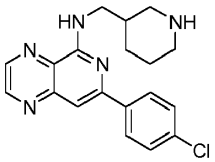
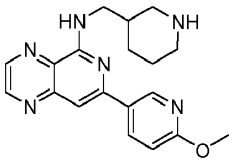
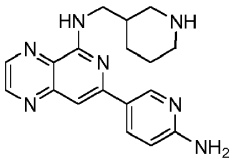
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

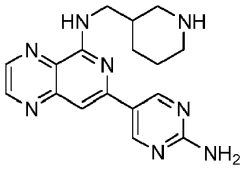
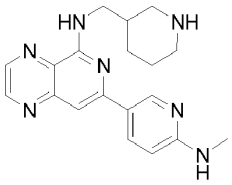
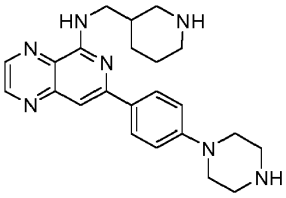
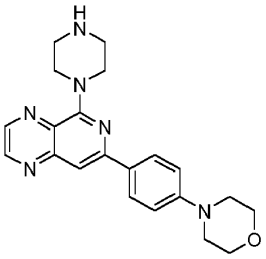
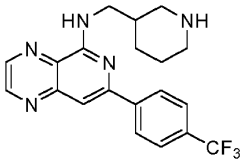
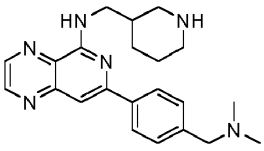
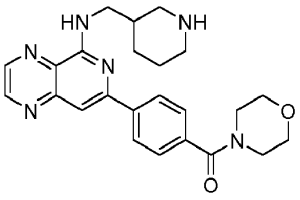
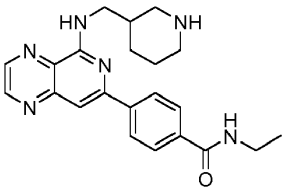
12	
13	
14	
15	
16	
17	
19	
20	
21	

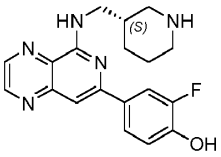
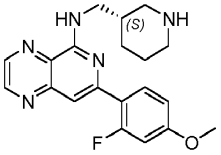
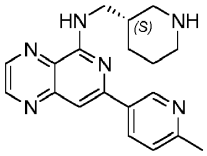
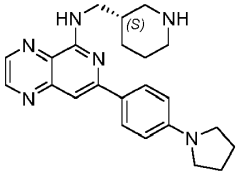
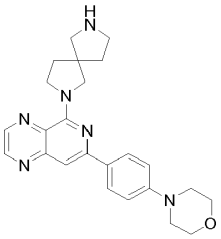
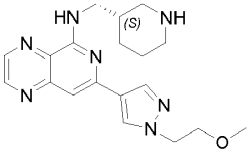
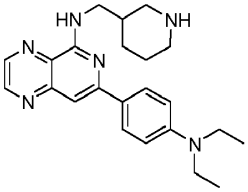
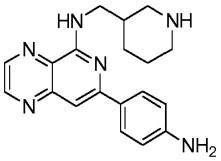
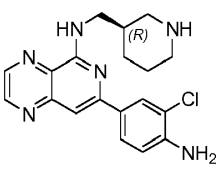
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

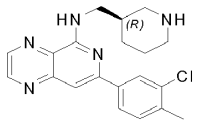
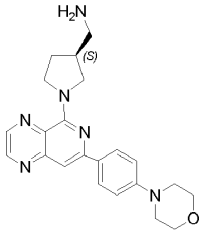
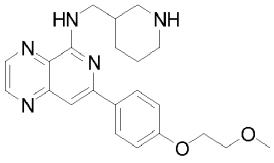
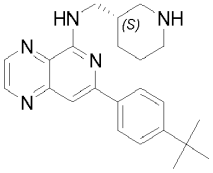
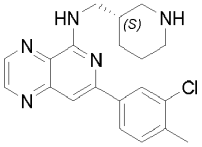
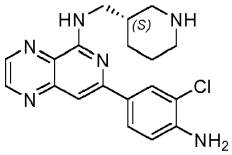
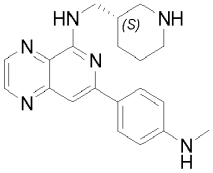
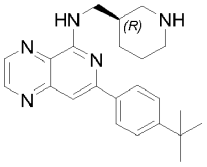
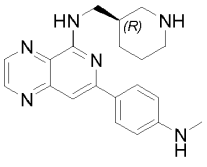
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

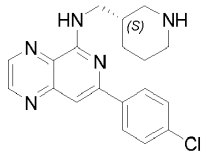
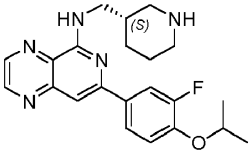
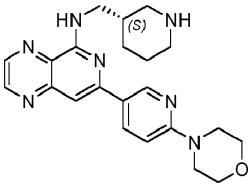
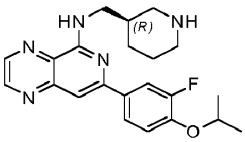
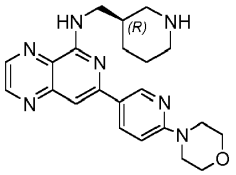
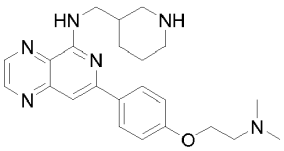
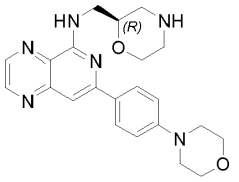
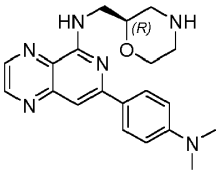
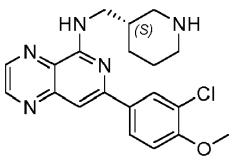
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

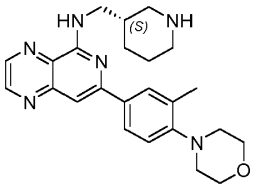
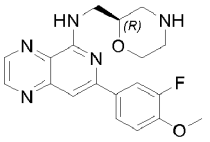
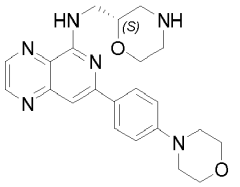
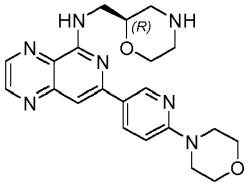
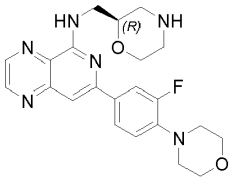
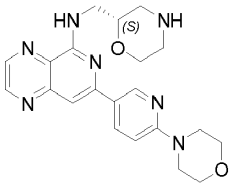
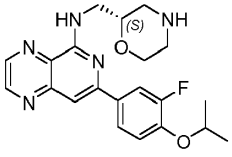
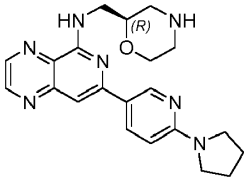
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

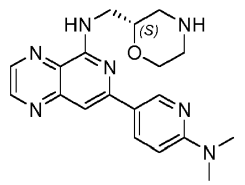
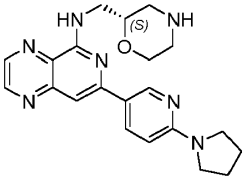
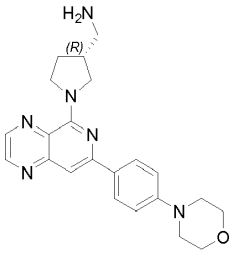
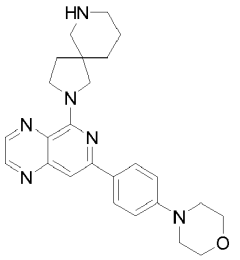
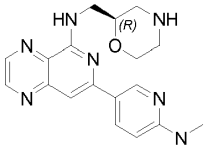
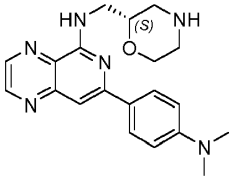
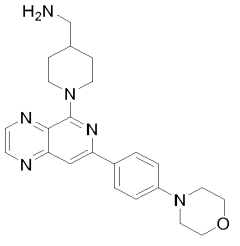
58	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

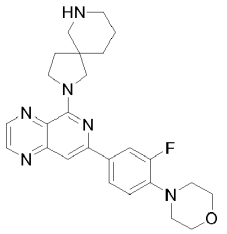
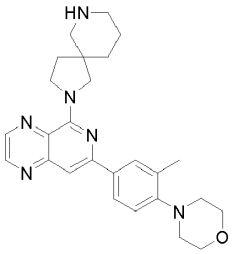
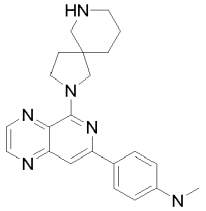
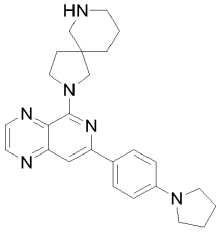
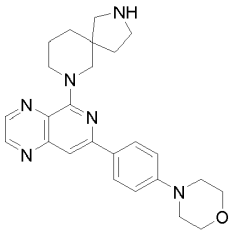
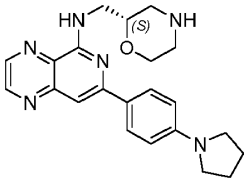
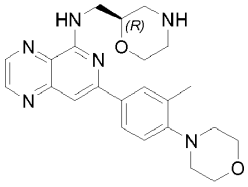
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

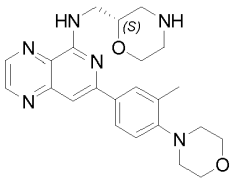
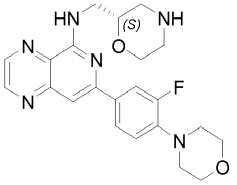
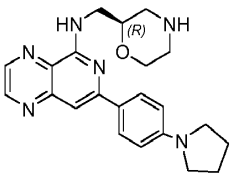
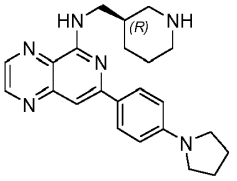
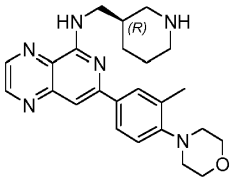
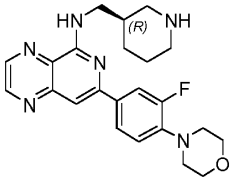
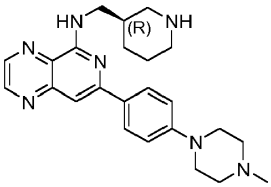
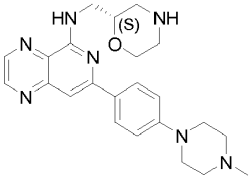
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

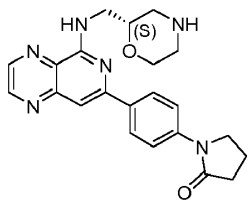
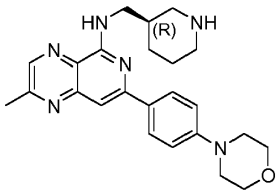
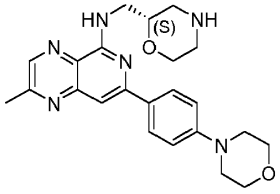
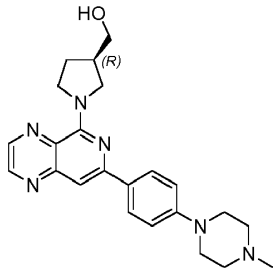
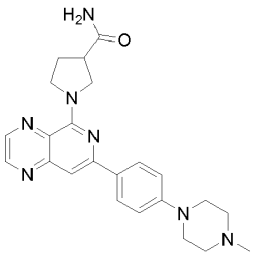
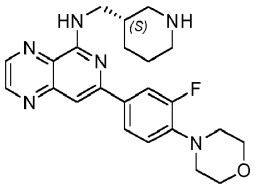
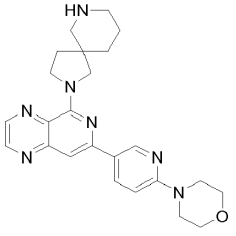
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

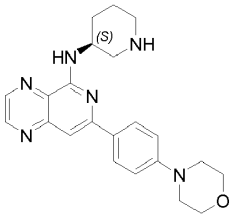
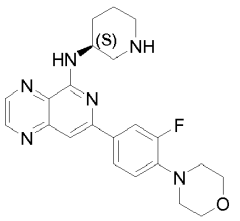
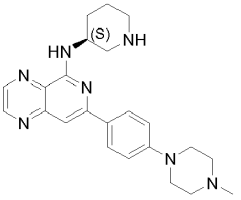
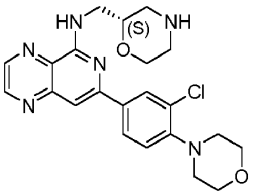
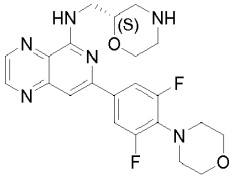
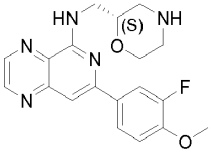
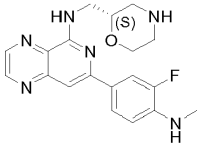
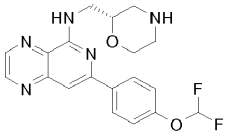
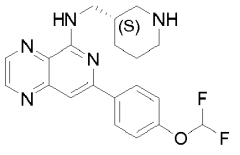
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

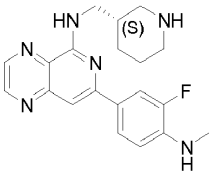
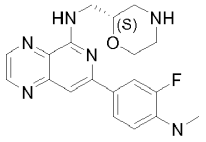
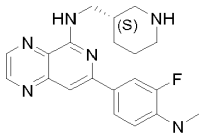
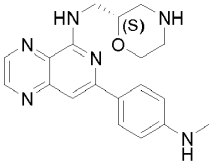
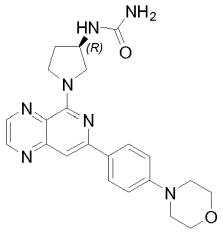
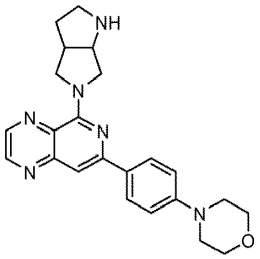
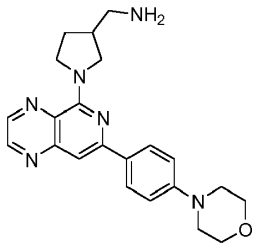
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

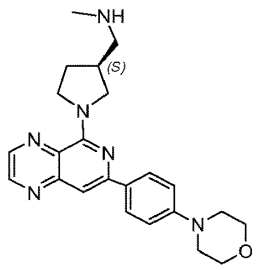
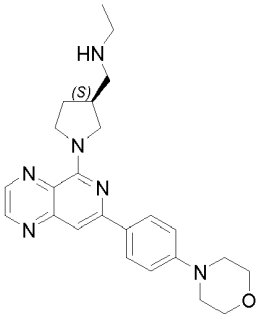
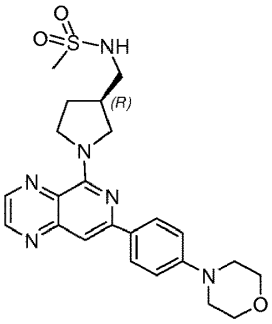
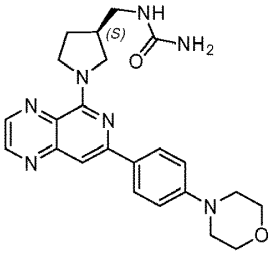
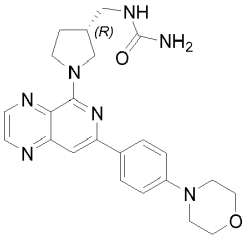
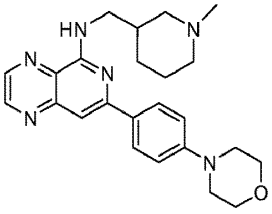
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

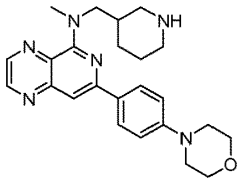
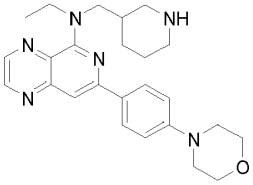
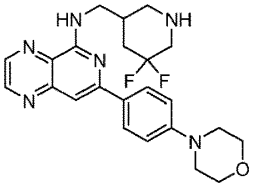
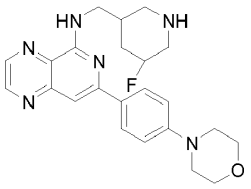
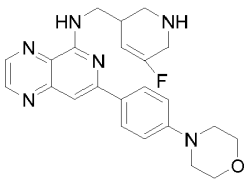
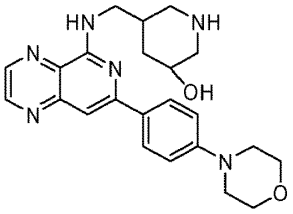
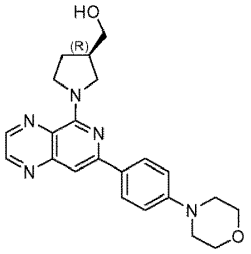
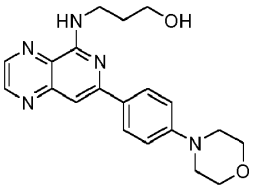
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

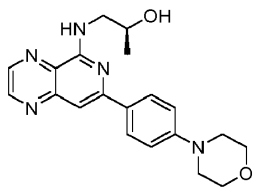
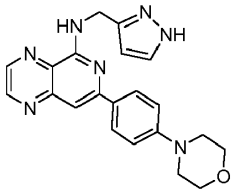
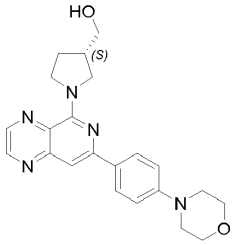
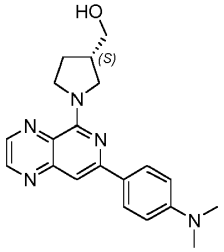
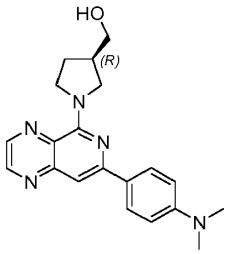
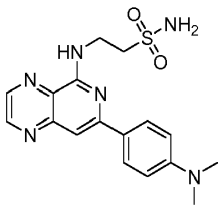
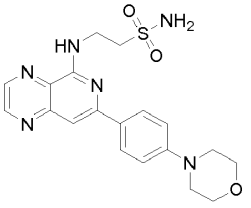
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

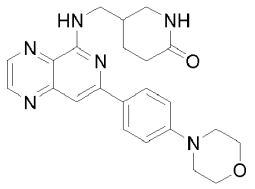
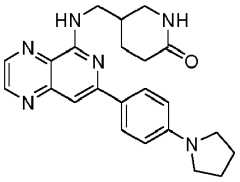
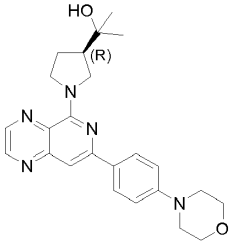
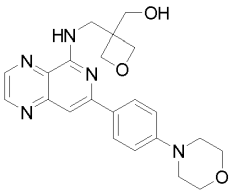
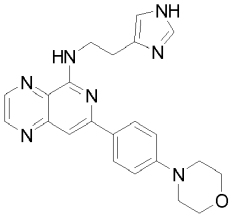
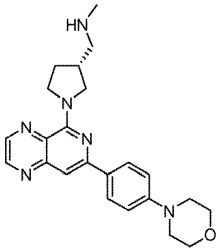
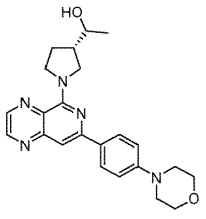
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

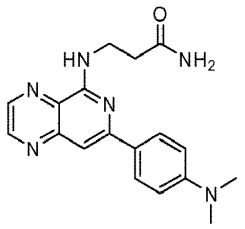
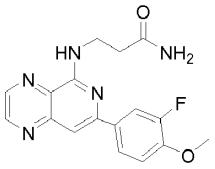
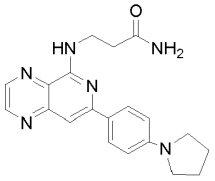
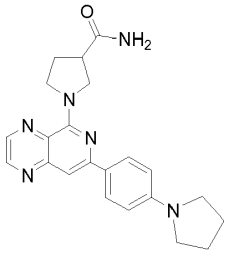
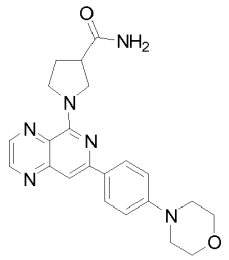
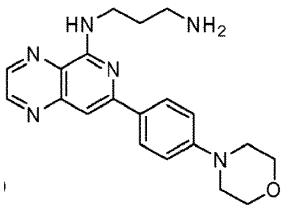
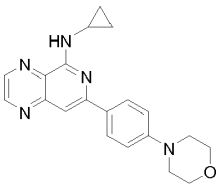
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

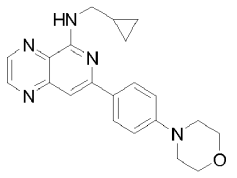
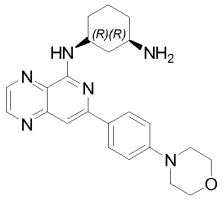
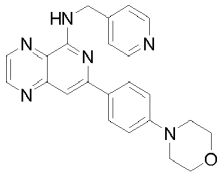
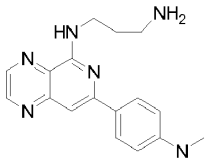
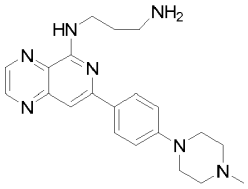
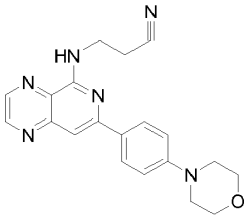
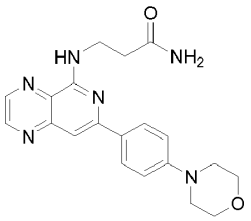
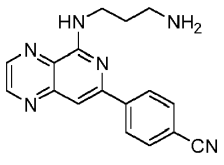
147	
148	
149	
150	
151	
152	

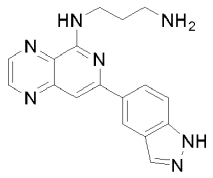
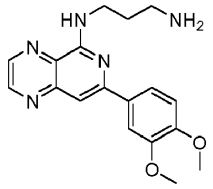
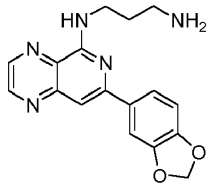
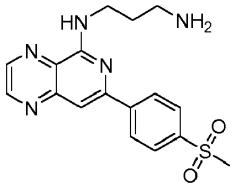
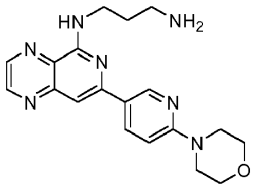
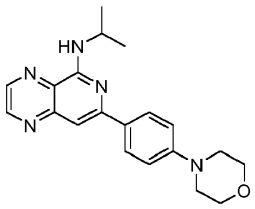
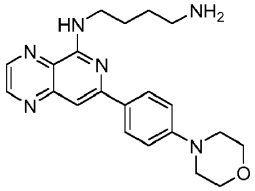
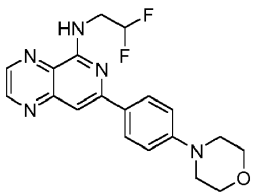
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

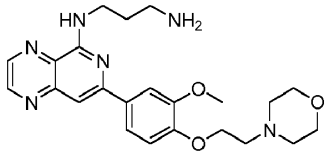
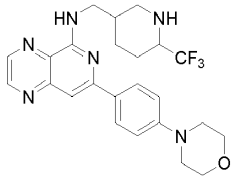
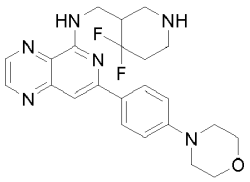
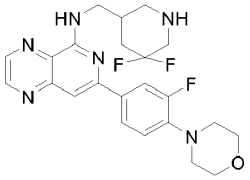
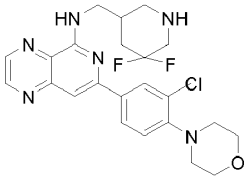
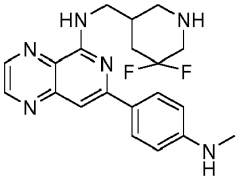
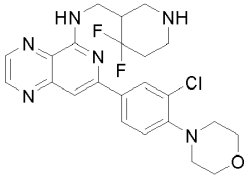
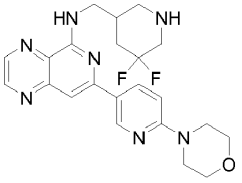
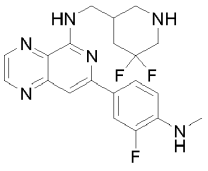
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

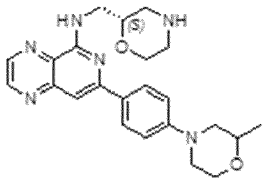
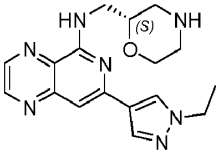
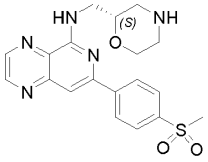
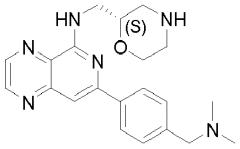
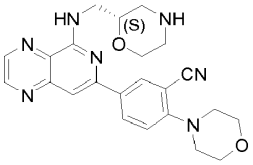
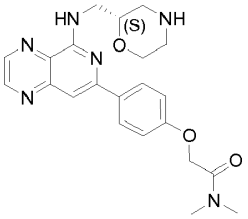
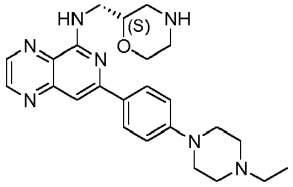
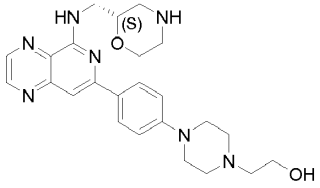
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

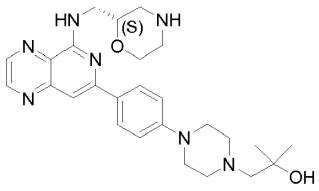
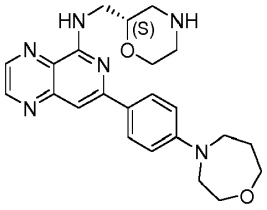
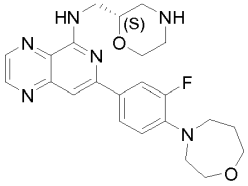
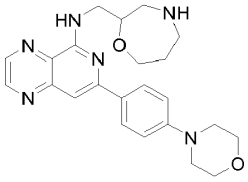
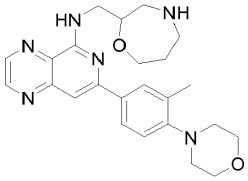
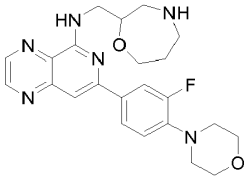
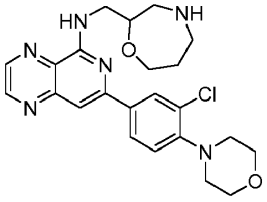
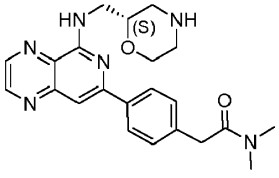
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

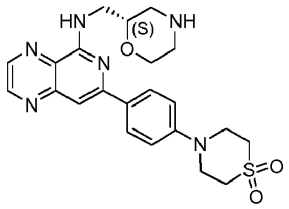
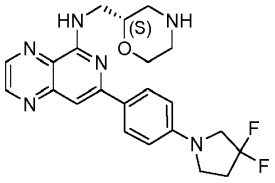
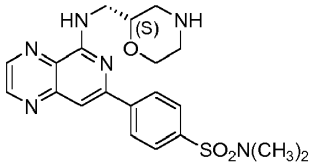
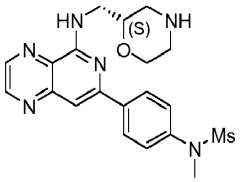
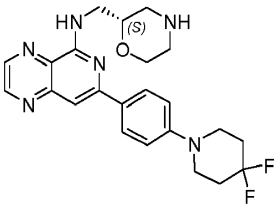
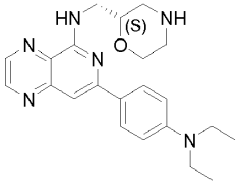
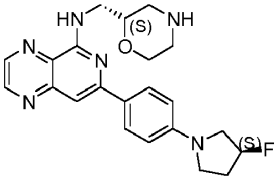
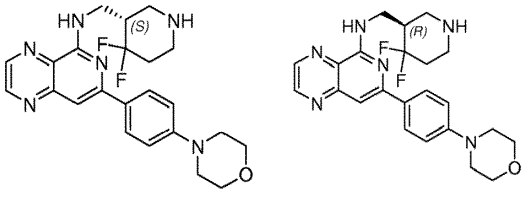
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

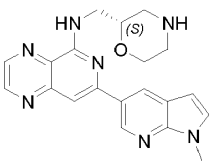
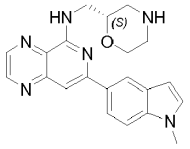
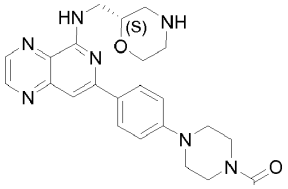
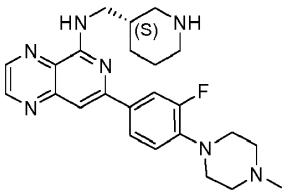
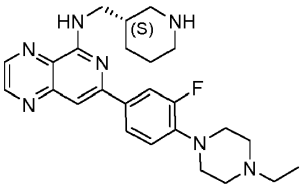
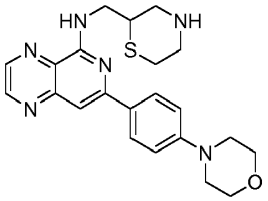
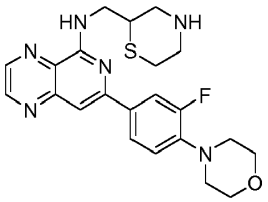
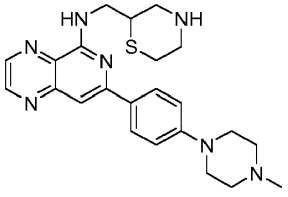
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	

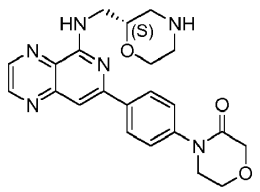
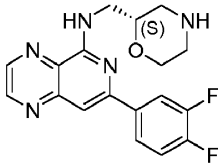
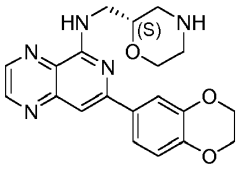
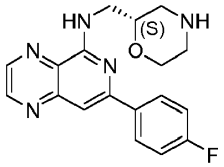
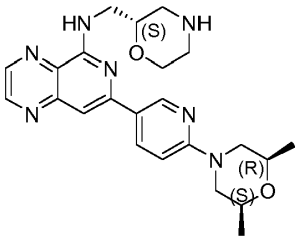
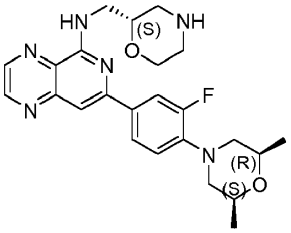
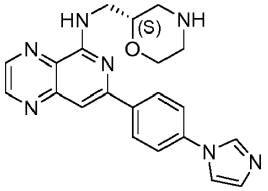
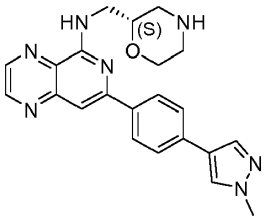
198	
199	
200	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

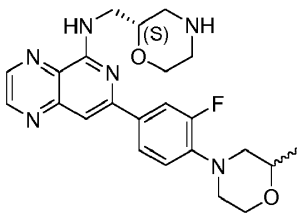
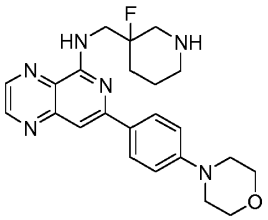
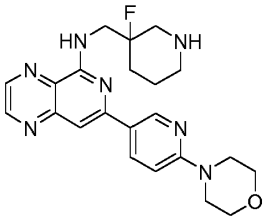
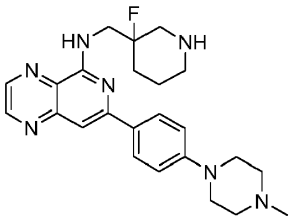
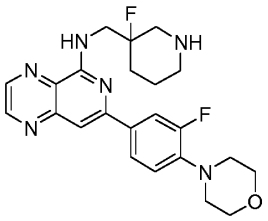
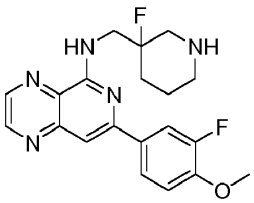
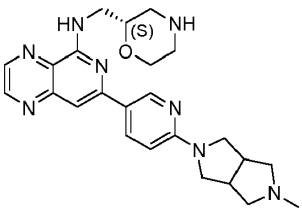
208	
209	
211	
212	
213	
214	
215	
216	

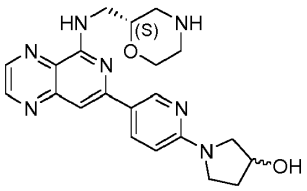
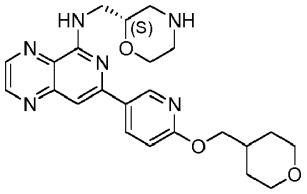
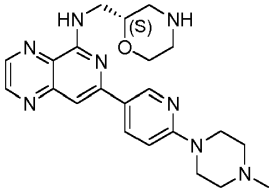
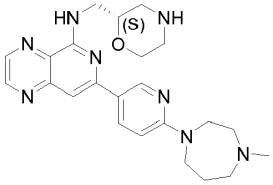
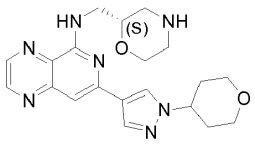
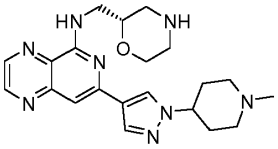
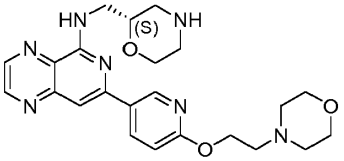
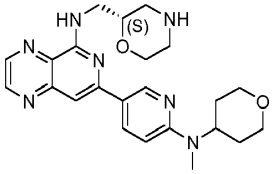
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

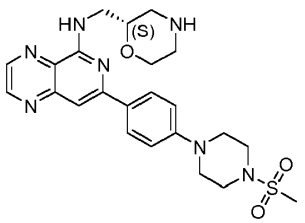
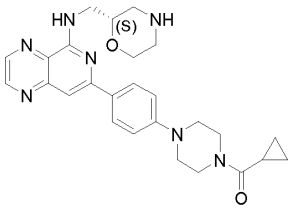
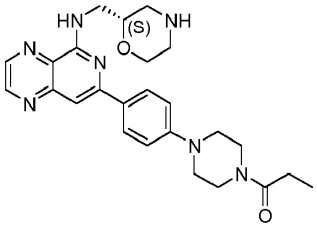
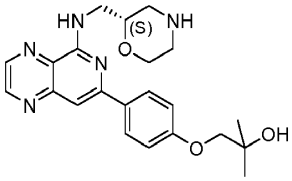
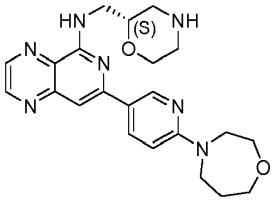
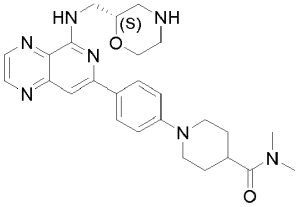
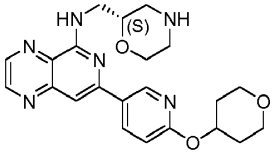
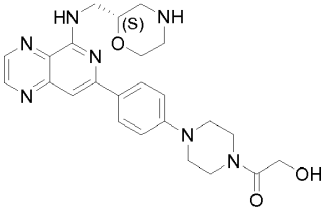
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232, 233	

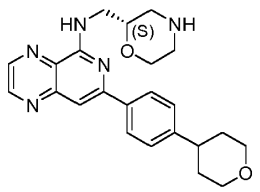
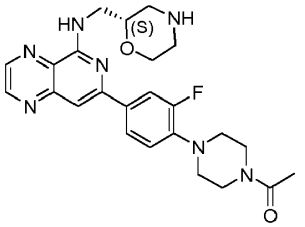
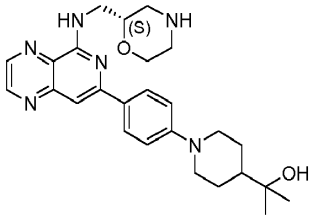
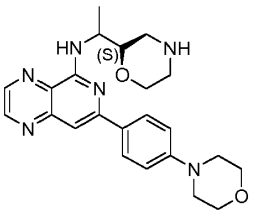
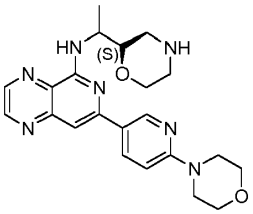
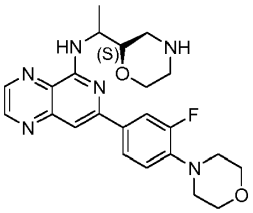
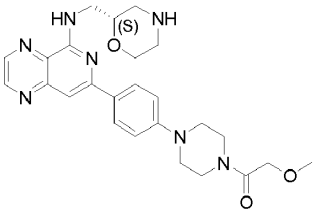
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	

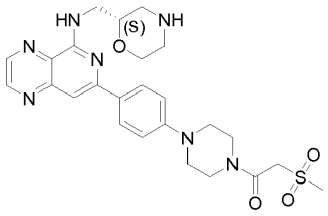
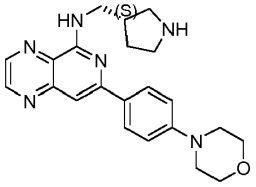
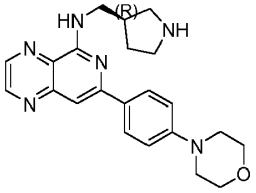
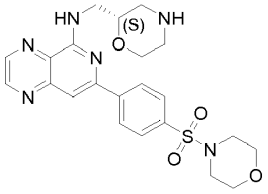
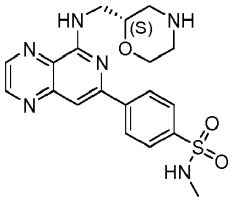
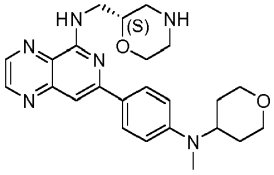
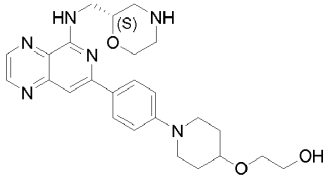
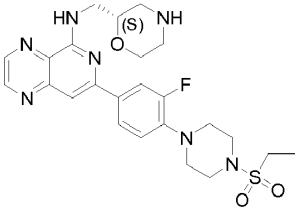
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	

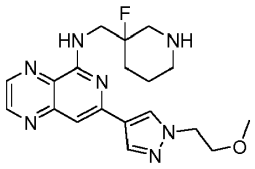
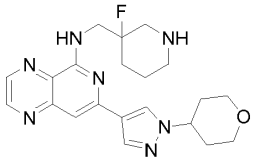
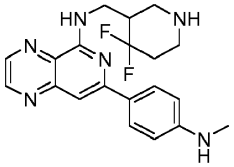
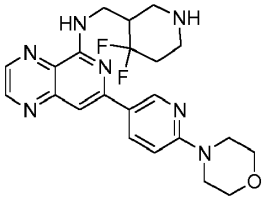
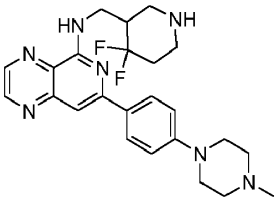
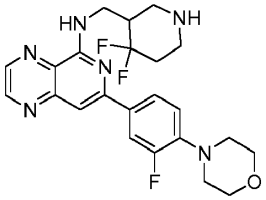
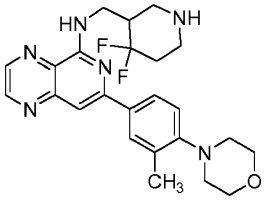
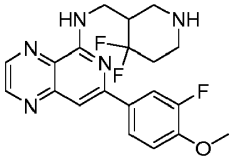
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

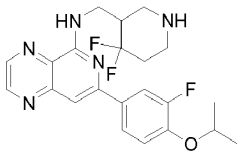
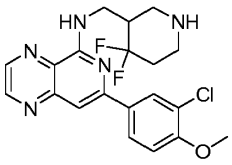
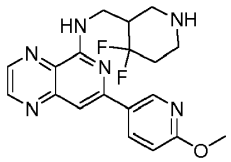
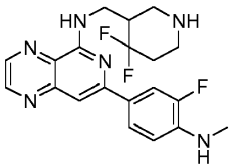
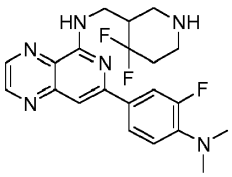
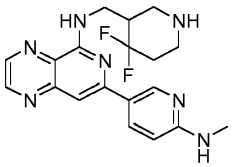
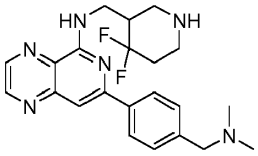
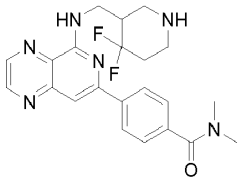
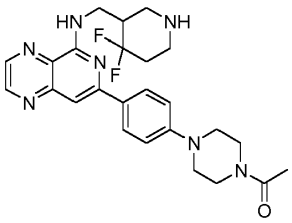
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

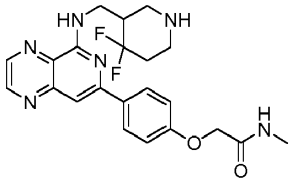
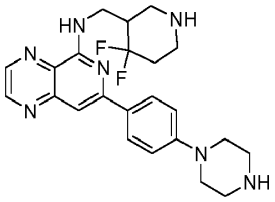
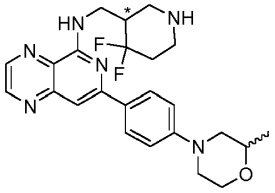
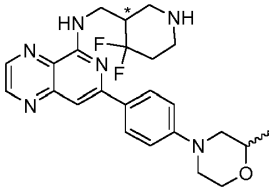
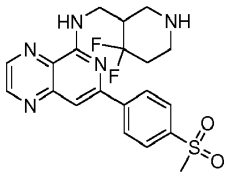
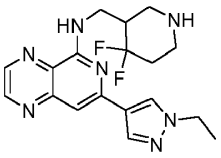
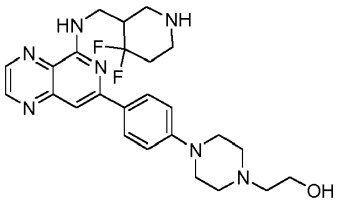
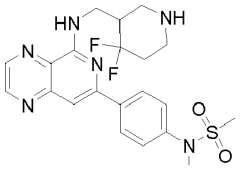
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

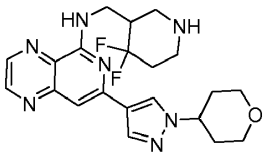
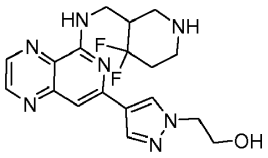
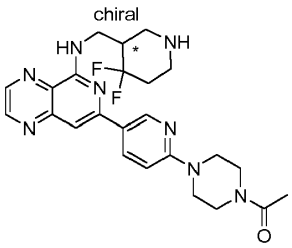
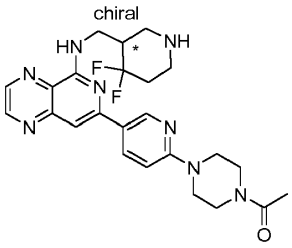
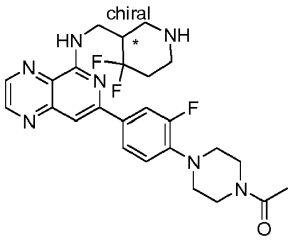
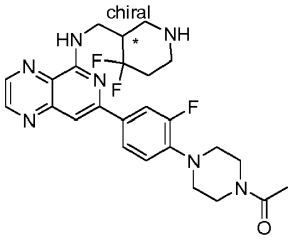
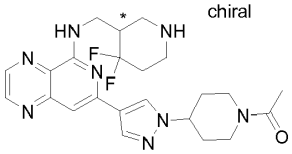
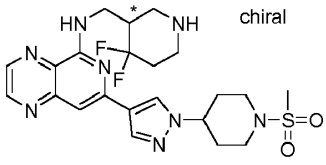
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	

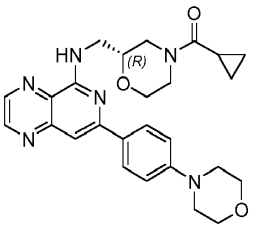
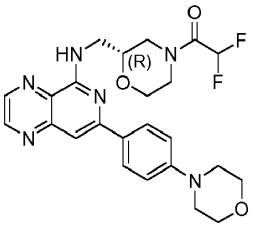
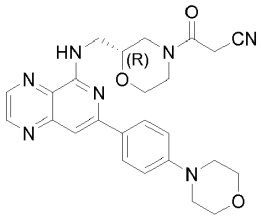
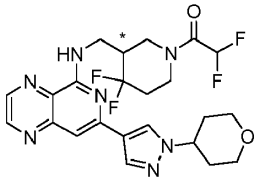
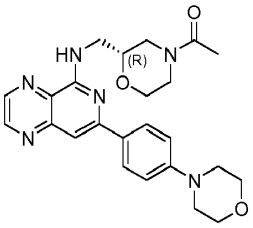
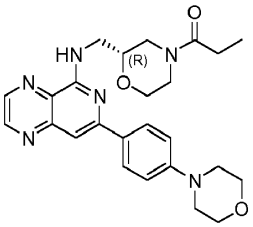
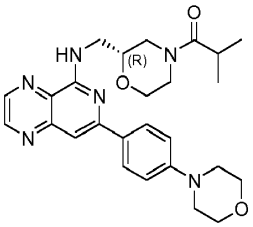
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	

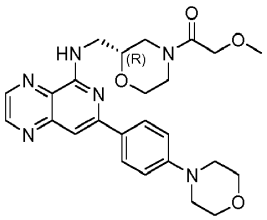
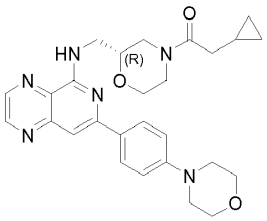
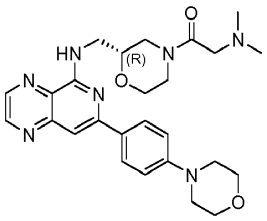
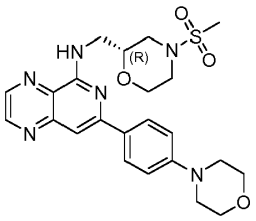
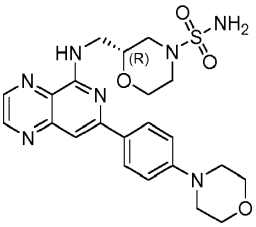
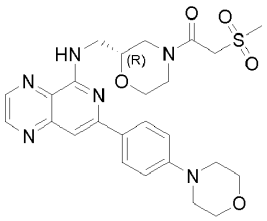
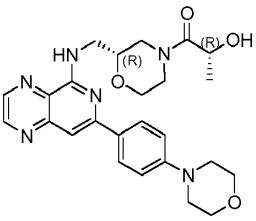
288	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	

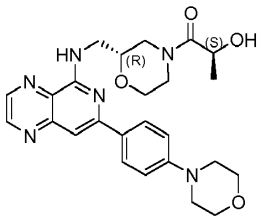
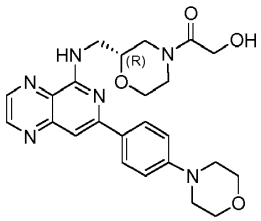
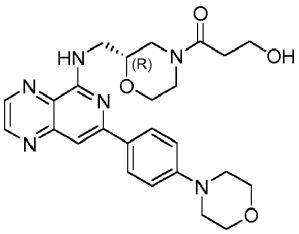
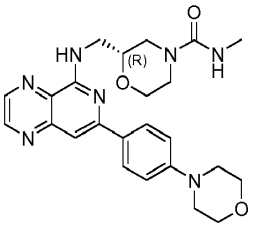
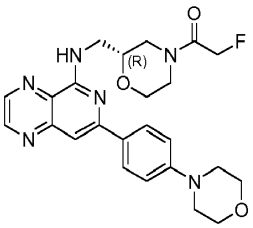
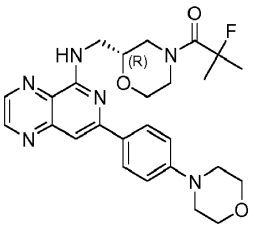
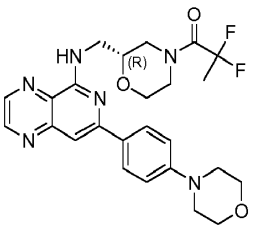
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	

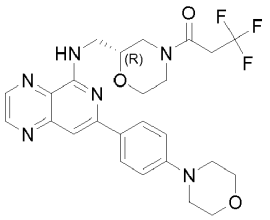
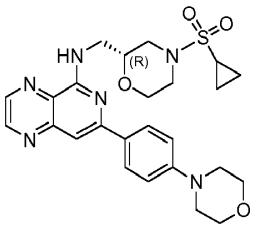
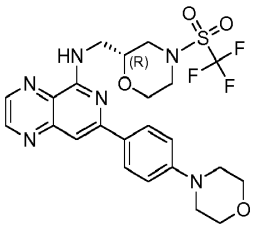
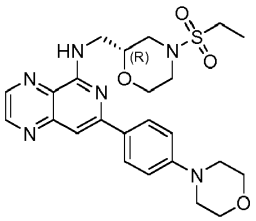
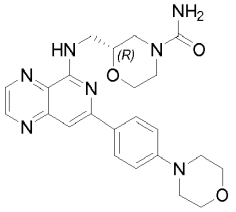
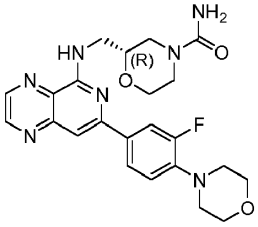
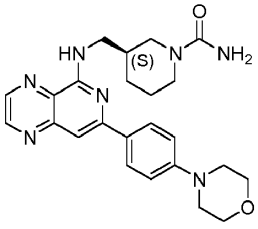
306	
307	
308	
.309	
310	
311	
312	
313	

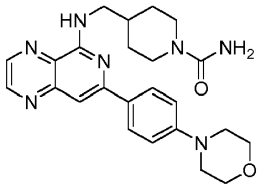
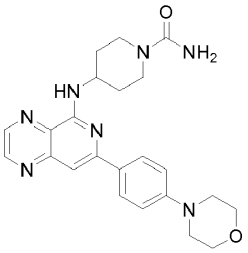
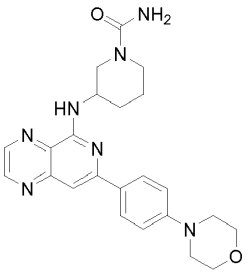
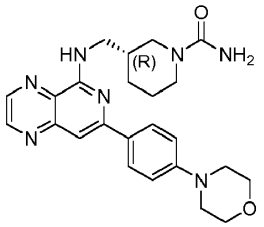
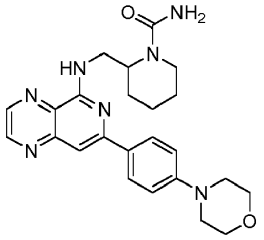
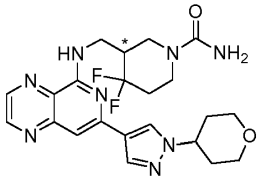
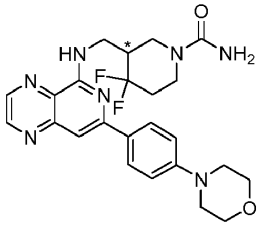
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

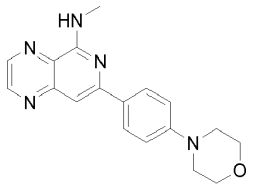
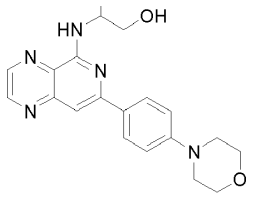
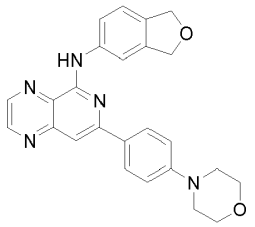
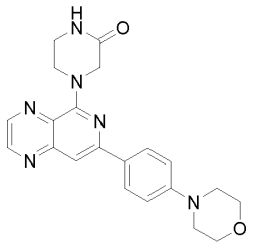
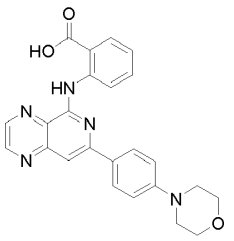
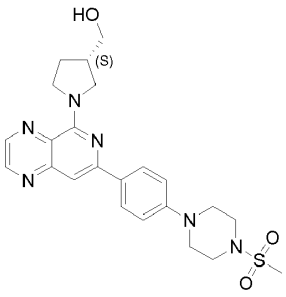
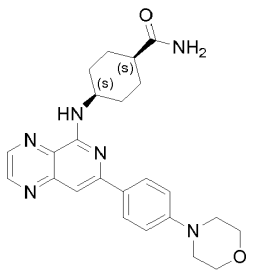
322	
323	
324	
325	 chiral
326	
327	
328	

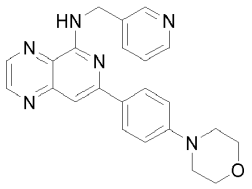
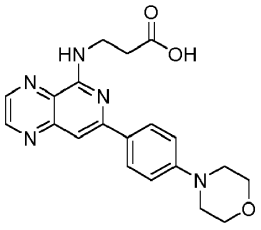
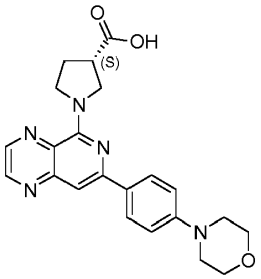
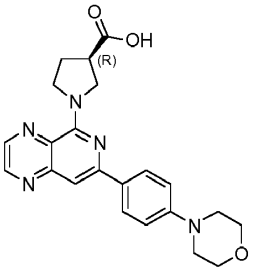
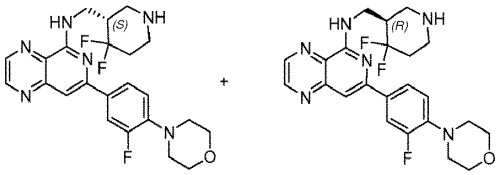
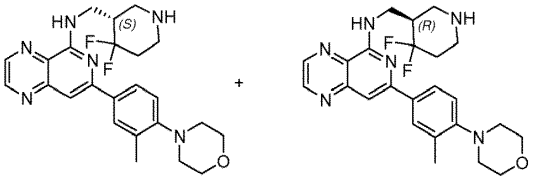
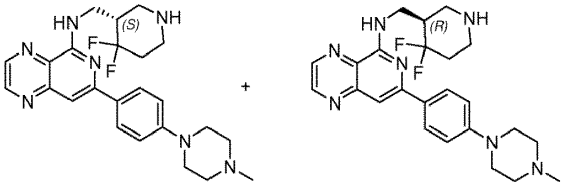
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	

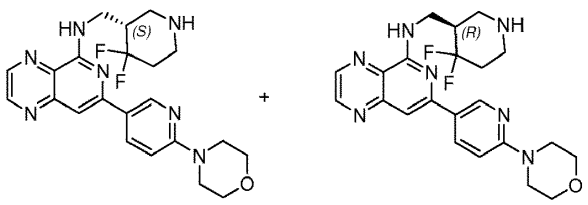
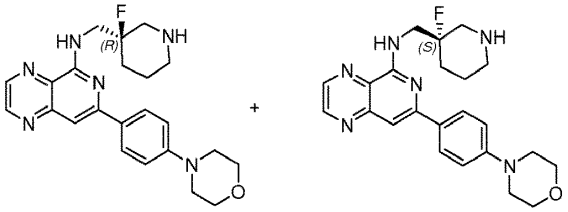
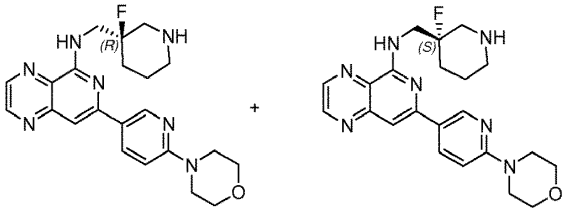
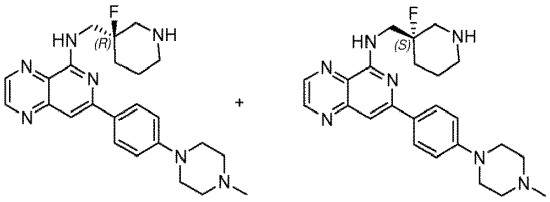
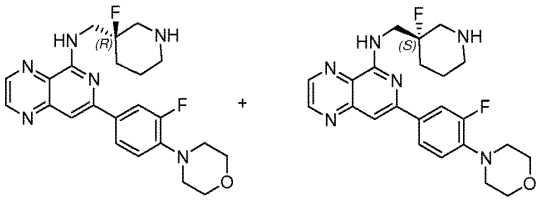
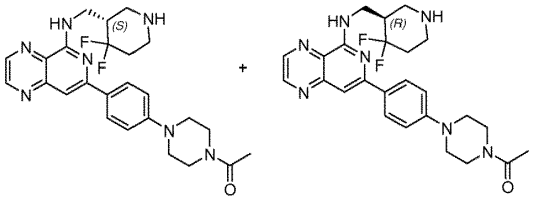
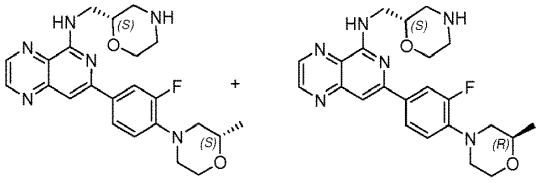
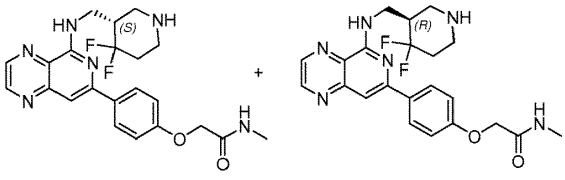
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	

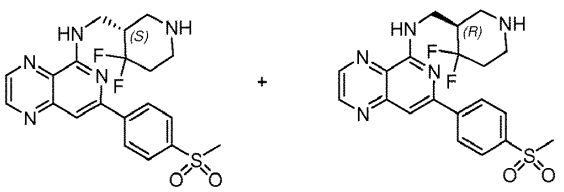
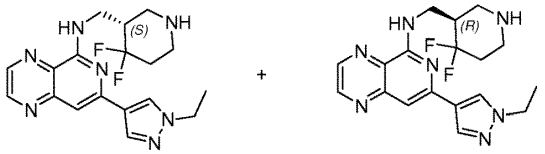
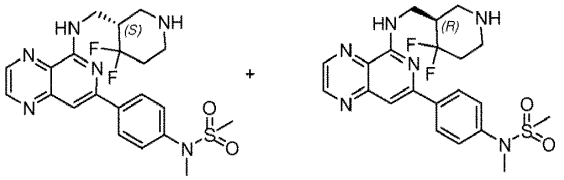
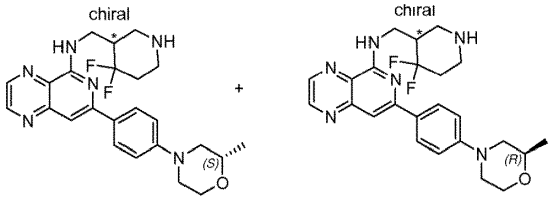
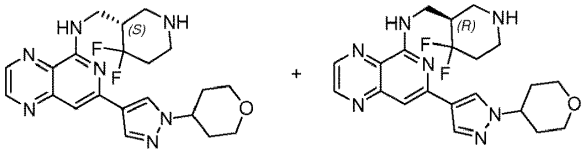
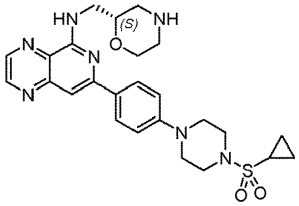
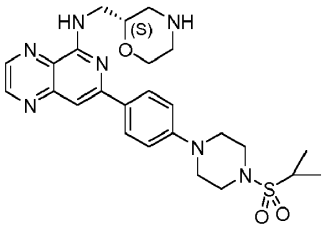
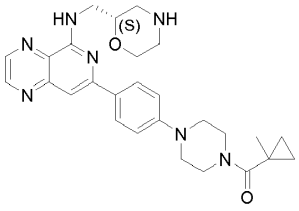
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

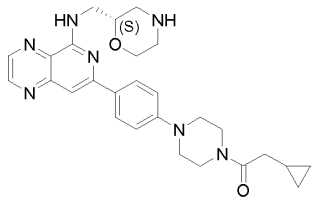
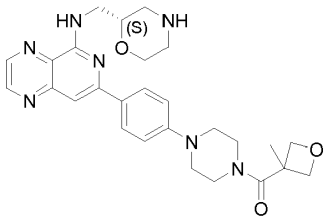
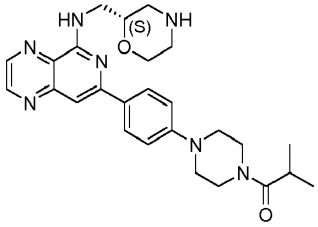
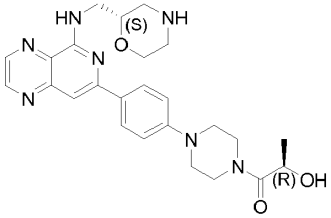
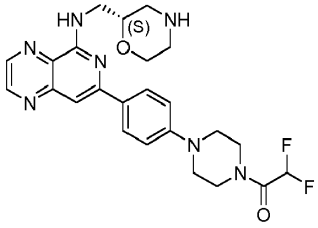
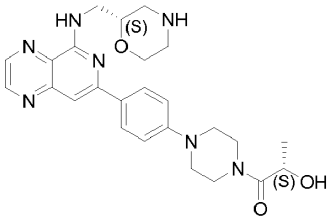
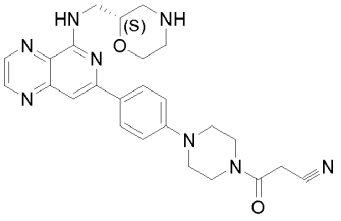
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

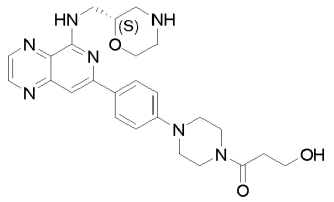
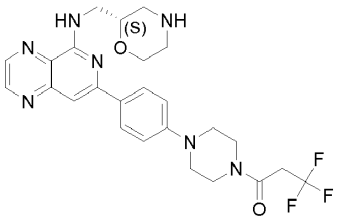
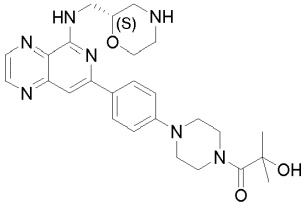
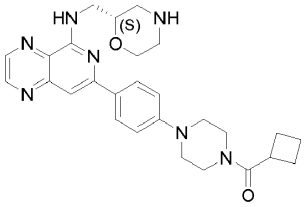
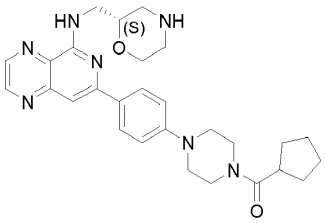
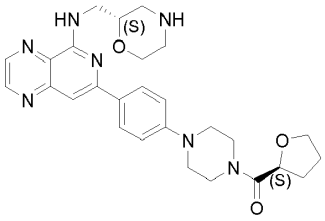
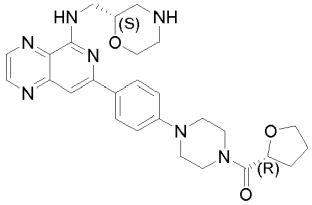
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

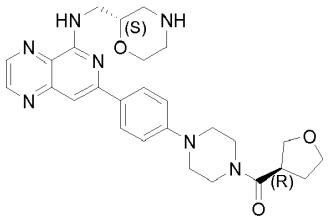
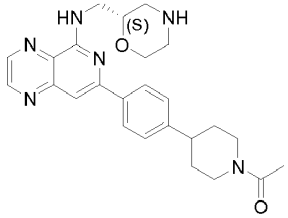
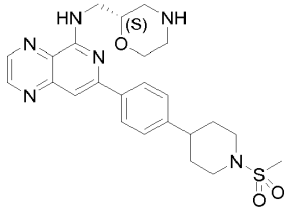
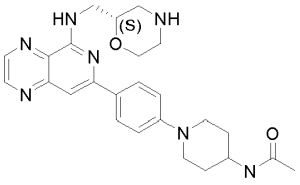
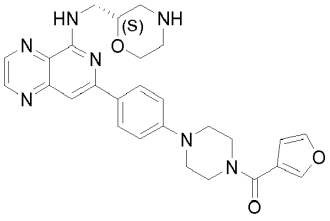
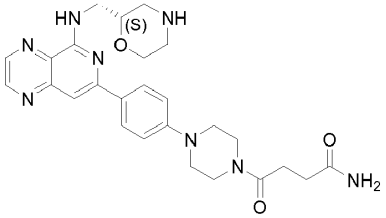
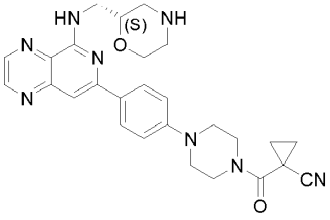
364	
365	
366	
367	
368, 369	
370, 371	
372, 373	

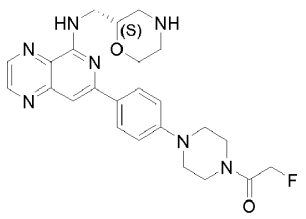
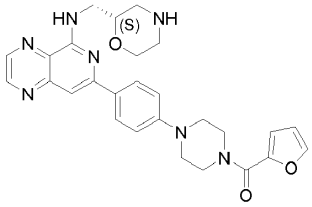
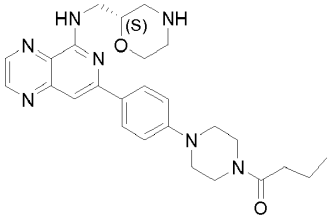
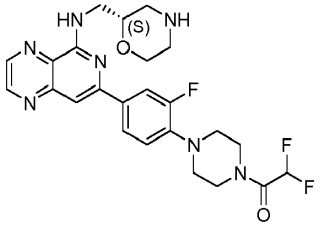
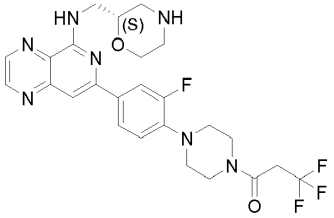
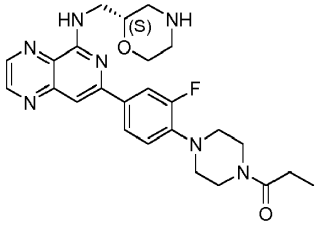
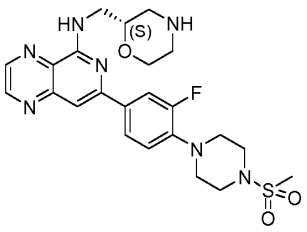
374, 375	
376, 377	
378, 379	
380, 381	
382, 383	
384, 385	
386, 387	
388, 389	

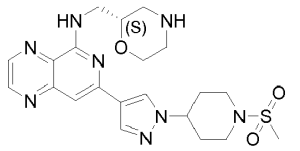
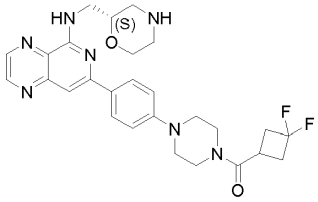
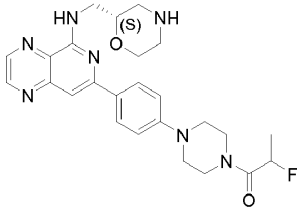
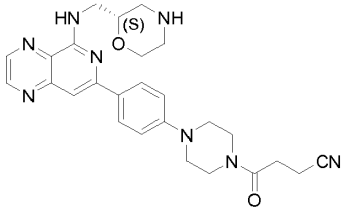
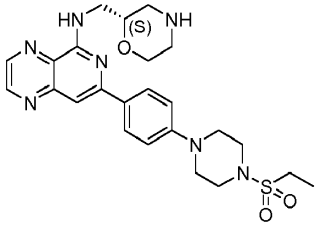
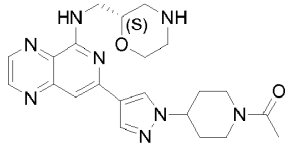
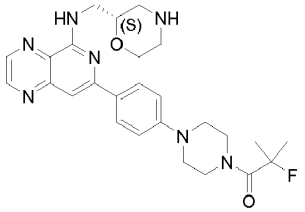
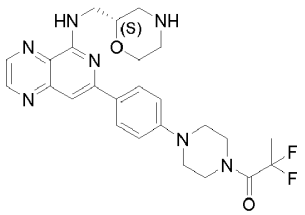
390, 391	
392, 393	
394, 395	
396, 397	
398, 399	
400	
401	
402	

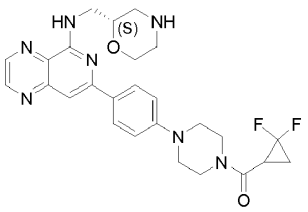
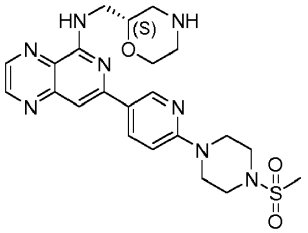
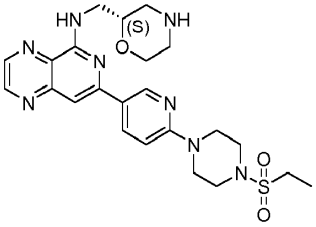
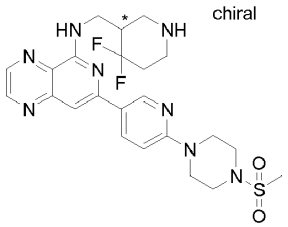
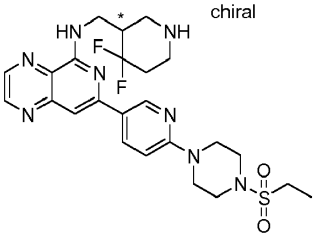
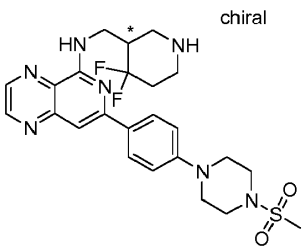
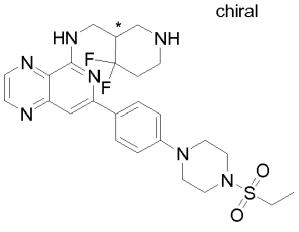
403	
404	
405	
406	
407	
408	
409	

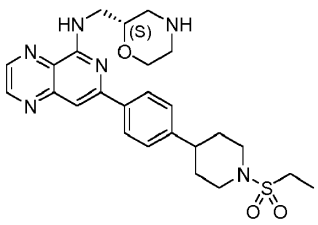
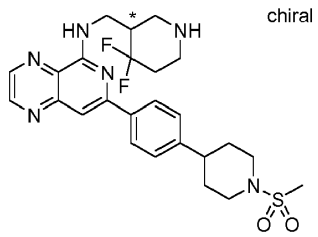
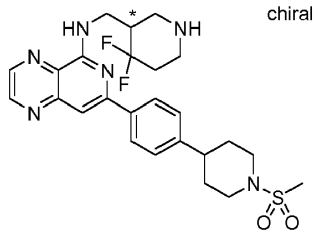
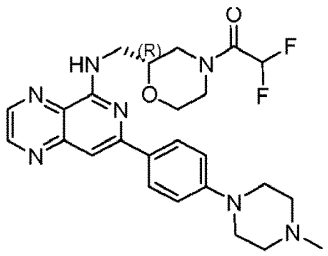
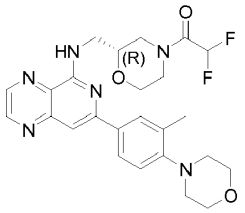
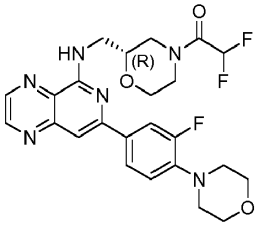
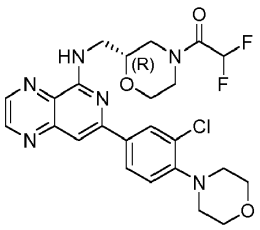
410	
411	
412	
413	
414	
415	
416	

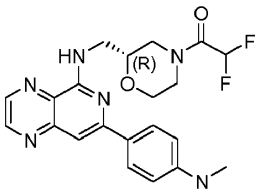
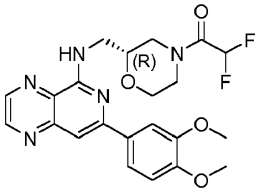
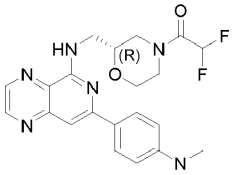
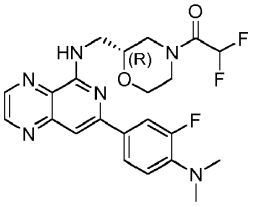
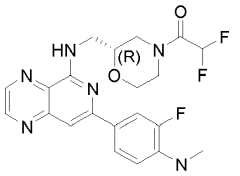
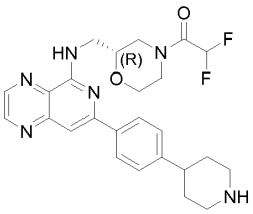
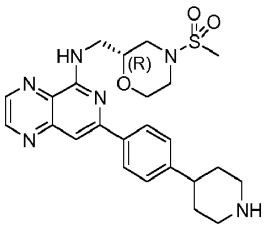
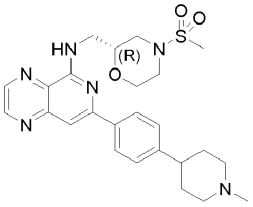
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	

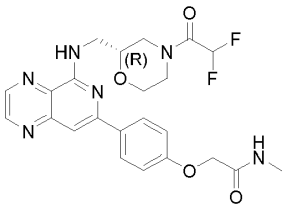
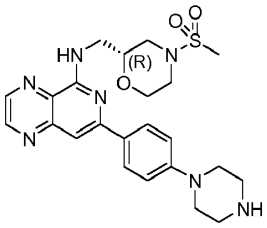
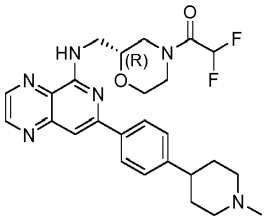
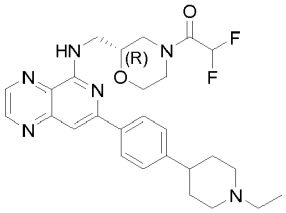
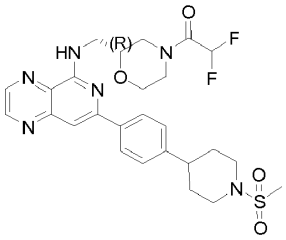
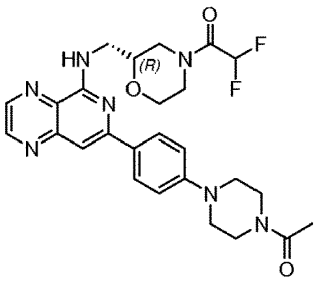
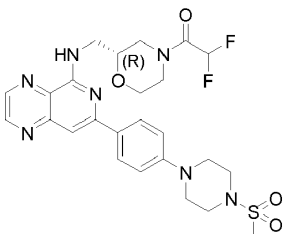
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	

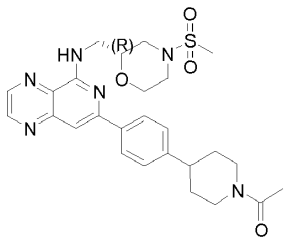
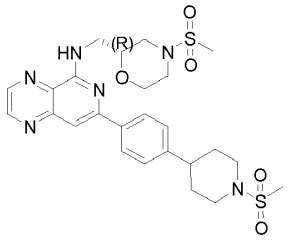
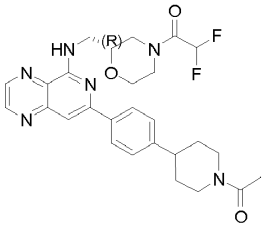
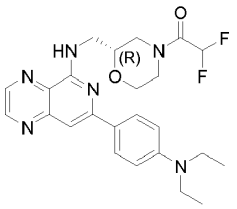
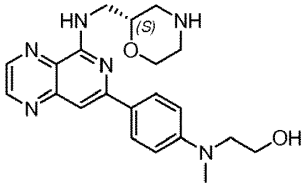
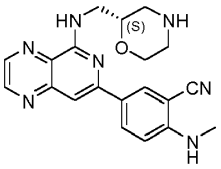
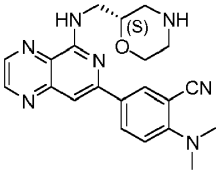
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

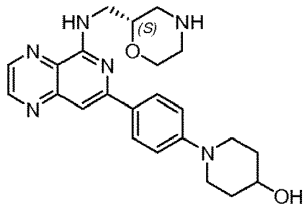
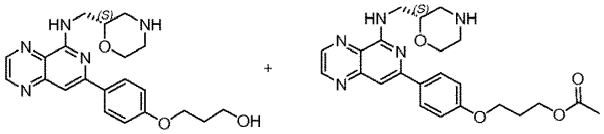
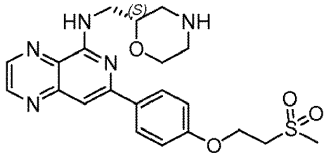
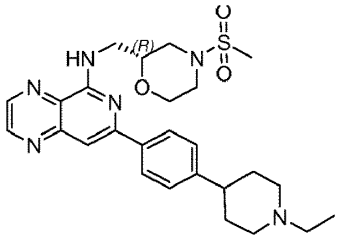
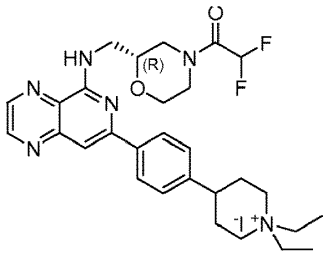
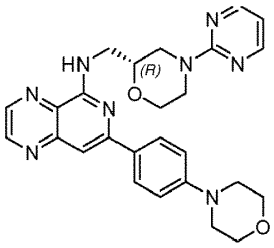
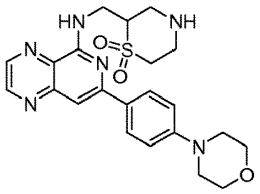
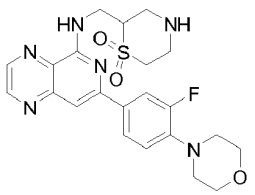
439	
440	
441	
442	 chiral
443	 chiral
444	 chiral
445	 chiral

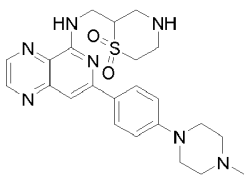
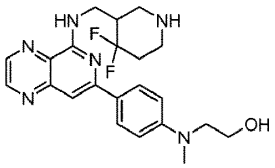
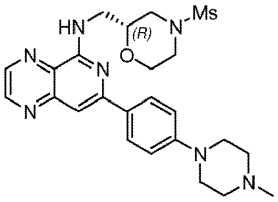
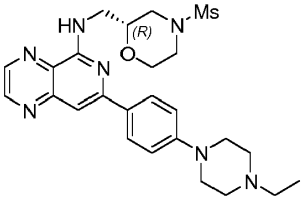
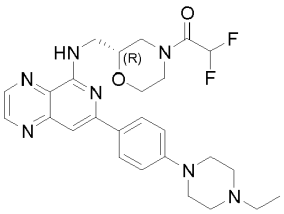
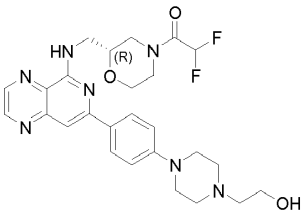
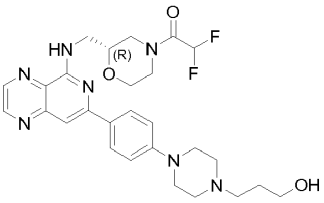
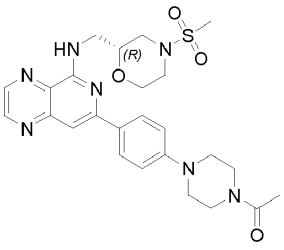
446	
447	 chiral
448	 chiral
449	
450	
451	
452	

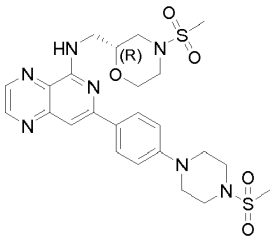
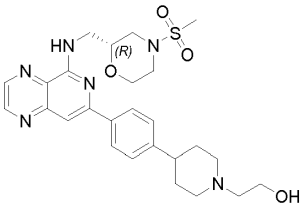
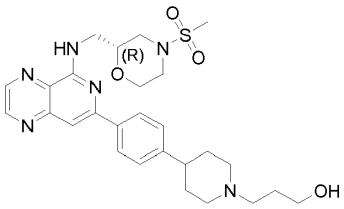
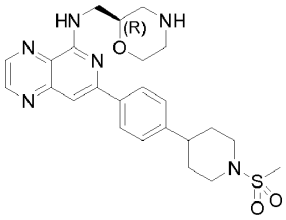
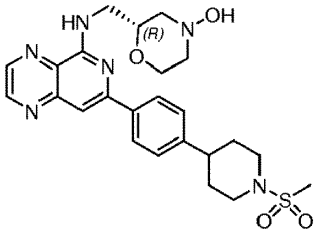
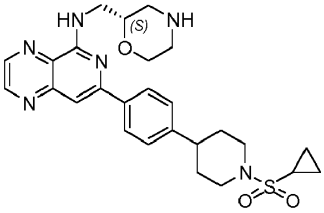
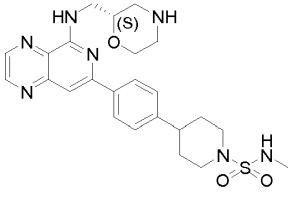
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	
460	

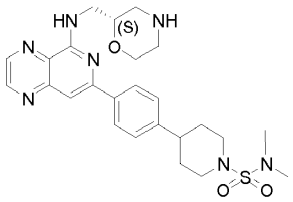
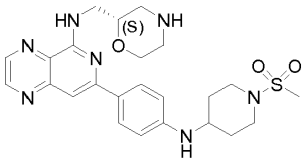
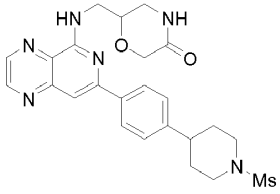
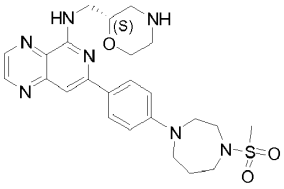
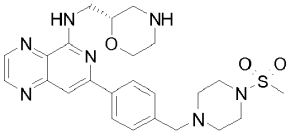
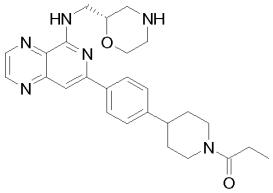
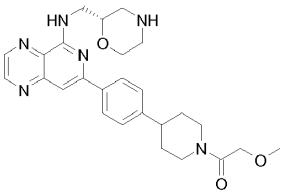
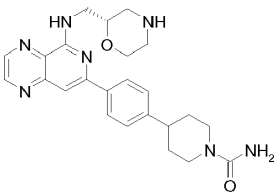
461	
462	
463	
464	
465	
466	
467	

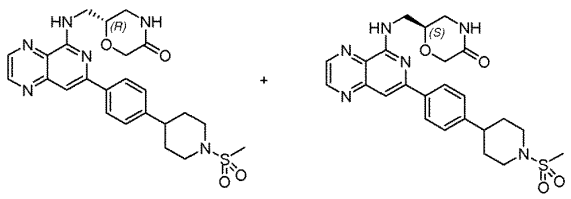
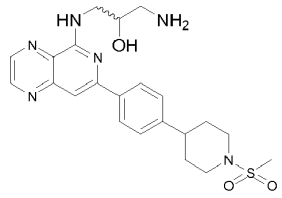
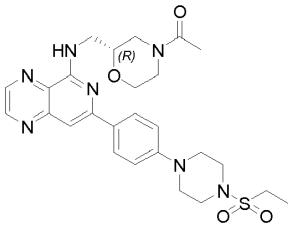
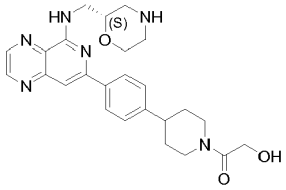
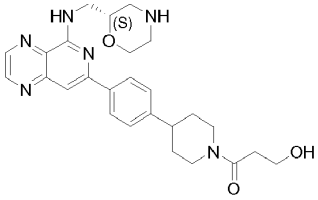
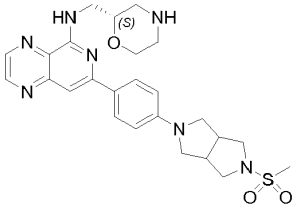
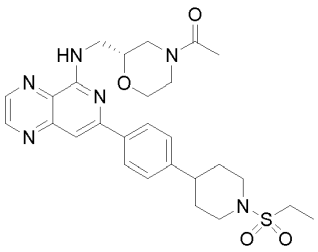
468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	

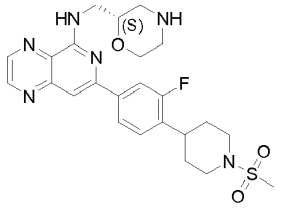
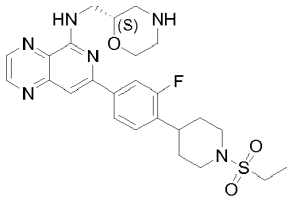
475	
476, 477	
478	
479	
480	
481	
482	
483	

484	
485	
486	
487	
488	
489	
490	
491	

492	
493	
494	
495	
496	
497	
498	

499	
500	
501	
502	
503	
504	
505	
506	

507, 508	
509	
510	
511	
512	
513	
514	

515	
516	

arba jų raceminis mišinys, enantiomeras, diastereomerai, tautomerai arba jų mišiniai arba mažiausiai viena jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

2. Kompozicija, apimanti (i) mažiausiai vieną junginį pagal 1 punktą arba jų raceminį mišinį, enantiomerą, diastereomerą, tautomerą arba jų mišinius arba mažiausiai vieną jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir (ii) mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

3. Junginys pagal 1 punktą arba jų raceminis mišinys, enantiomeras, diastereomerai, tautomerai arba jų mišiniai arba mažiausiai viena jo farmaciniu požiūriu priimtina druska; arba kompozicija pagal 2 punktą, skirti naudoti kaip vaistas.

4. Junginys pagal 1 punktą arba jų raceminis mišinys, enantiomeras, diastereomerai, tautomerai arba jų mišiniai arba mažiausiai viena jo farmaciniu požiūriu priimtina druska; arba kompozicija pagal 2 punktą, skirti naudoti Syk sąlygotos ligos gydymui, kur Syk sąlygota liga yra uždegiminė liga, alerginė liga, ląstelių proliferacinė liga, autoimuninė liga arba citopenija.

5. Junginys arba kompozicija, skirti naudoti pagal 4 punktą, kur Syk sąlygota liga yra alerginė astma, alerginis rinitas, reumatinis artritas, išsėtinė sklerozė, vilkligė, sisteminė raudonoji vilkligė, limfoma, B ląstelių limfoma, T ląstelių limfoma, leukemija, mielodisplazinis sindromas, anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, granuloktopenija, pancitopenija arba idiopatinė trombocitopeninė purpura.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
(11) **3074400**
(13) T
(96) 14805527.0
(96) 2014-11-24
(97) 2016-10-05
(97) 2017-11-15
(86) PCT/EP2014/075360
(86) 2014-11-24
(87) WO 2015/078803
(87) 2015-06-04
(30) 13194475, 2013-11-26, EP
(72) MATTEI, Patrizio, CH
HUNZIKER, Daniel, CH
DI GIORGIO, Patrick, CH

HERT, Jérome, CH
RUDOLPH, Markus, CH
WANG, Lisha, CH

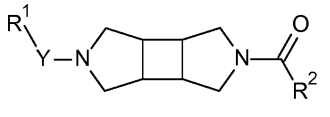
(73) F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel, CH

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

(54) Oktahidro-ciklobuta [1,2-c;3,4-c`]dipirolo dariniai kaip autotaksino inhibitoriai

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginiai, kurių formulė (I):



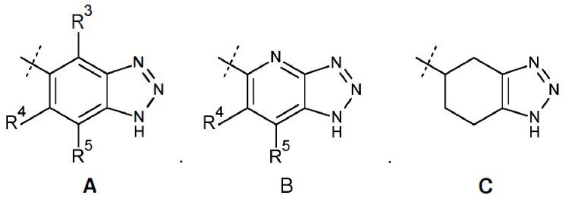
(I)

kur:

R^1 yra pakeistasis chinolinilas, pakeistasis 1,2,3,4-tetrahidrochinolinilas, pakeistasis izochinolinilas, pakeistasis 1,2,3,4-tetrahidroizochinolinilas, pakeistasis 9H-karbazolilas, pakeistasis chromanilas, pakeistasis indolilas, pakeistasis naftilas, pakeistasis oksazolilas, pakeistasis fenilas, pakeistasis fenil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis fenil-C_3-C_8-cikloalkilas, pakeistasis fenoksi-C_1-C_7-alkilas, pakeistoji fenil-C_1-C_7-alkoksi grupė, pakeistasis fenil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis fenilalkinilas, pakeistasis piridazinilas, pakeistasis piridazinil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis piridazinil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridazinilalkinilas, pakeistasis piridinilas, pakeistasis piridinil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis piridinil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridinilalkinilas, pakeistasis piridinonilas, pakeistasis piridinonil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis piridinonil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridinonilalkinilas, pakeistasis tiofenilas, pakeistasis tiofenil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis tiofenil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis tiofenilalkinilas, pakeistasis tetralinilas arba pakeistasis tetralinonilas, kur pakeistasis chinolinilas, pakeistasis 1,2,3,4-tetrahidrochinolinilas, pakeistasis izochinolinilas, pakeistasis 1,2,3,4-tetrahidroizochinolinilas, pakeistasis 9H-karbazolilas, pakeistasis chromanilas, pakeistasis indolilas, pakeistasis naftilas, pakeistasis oksazolilas, pakeistasis fenilas, pakeistasis fenil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis fenil-C_3-C_8-cikloalkilas, pakeistasis fenoksi-C_1-C_7-alkilas, pakeistoji fenil-C_1-C_7-alkoksi grupė, pakeistasis fenil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis fenilalkinilas, pakeistasis piridazinilas, pakeistasis piridazinil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis piridazinil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridazinilalkinilas, pakeistasis piridinilas, pakeistasis piridinil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis piridinil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridinilalkinilas, pakeistasis piridinonilas, pakeistasis piridinonil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis piridinonil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridinonilalkinilas, pakeistasis tiofenilas, pakeistasis tiofenil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis tiofenil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis tiofenilalkinilas, pakeistasis tetralinilas ir pakeistasis tetralinonilas pakeisti R^6, R^7 ir R^8;

Y yra -C(O)- arba -$S(O)_2$-;

R^2 yra pakeistasis piridinilas, pakeistasis fenilas arba pasirinktas iš žiedų sistemų A, B ir C, kur pakeistasis piridinilas ir pakeistasis fenilas yra pakeisti vienu pakeistuoju aminosulfonilu, kur pakeistasis aminosulfonilas yra pakeistas prie azoto atomo vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito pasirinktais iš H, C_1-C_7-alkilo, C_3-C_8-cikloalkilo, C_3-C_8-cikloalkil-C_1-C_7-alkilo, hidroksi-C_1-C_7-alkilo ir C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkilo;



A B **C**

R^3, R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš H, C_1-C_7-alkilo, halogeno, halogen-C_1-C_7-alkilo ir C_1-C_7-alkoksi grupės;

R^6, R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš H, halogeno, ciano grupės, ciano-C_1-C_7-alkilo, C_1-C_7-alkilo, hidroksi-C_1-C_7-alkilo, halogenalkilo, hidroksihalogen-C_1-C_7-alkilo, C_3-C_8-cikloalkilo, C_3-C_8-cikloalkil-C_1-C_7-alkilo, C_3-C_8-cikloalkil-C_1-C_7-alkoksi grupės, C_3-C_8-cikloalkoksi grupės, C_3-C_8-cikloalkoksi-C_1-C_7-alkilo, C_3-C_8-cikloalkil-C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkilo, C_1-C_7-alkoksi grupės, C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkilo, halogen-C_1-C_7-alkoksi grupės, C_1-C_7-alkoksihalogen-C_1-C_7-alkilo, C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkoksi grupės, C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkilo, C_1-C_7-alkilsulfonilo, furanilo, tetrahidropiranilo, fenilo, pakeistojo fenilo, fenil-C_1-C_7-alkoksi grupės, pakeistosios fenil-C_1-C_7-alkoksi grupės, piridinilo, pakeistojo piridinilo, pirolilo, pakeistojo pirolilo, pirolidinilo ir pakeistojo pirolidinilo, kur pakeistasis fenilas, pakeistoji fenilalkoksi grupė, pakeistasis piridinilas, pakeistasis pirolilas ir pakeistasis pirolidinilas pakeisti nuo vieno iki trijų halogenų;

arba farmaciškai priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 pakeistas chinolinilu, pakeistuoju 1,2,3,4-tetrahidrochinolinilu, pakeistuoju izochinolinilu, pakeistuoju 1,2,3,4-tetrahidroizochinolinilu, pakeistuoju 9H-karbazolilu, pakeistuoju chromanilu, pakeistuoju indolilu, pakeistuoju naftilu, pakeistuoju oksazolilu, pakeistuoju fenilu, pakeistuoju fenil-C_1-C_7-alkilu, pakeistuoju fenoksi-C_1-C_7-alkilu, pakeistąja fenil-C_1-C_7-alkoksi grupe, pakeistuoju fenil-C_2-C_7-alkenilu, pakeistuoju piridazinilu, pakeistuoju piridinilu, pakeistuoju piridinonilu, pakeistuoju tetralinilu arba pakeistuoju tetralinonilu, kur pakeistasis chinolinas, pakeistasis 1,2,3,4-tetrahidrochinolinilas, pakeistasis izochinolinilas, pakeistasis 1,2,3,4-tetrahidroizochinolinilas, pakeistasis 9H-karbazolilas, pakeistasis chromanilas, pakeistasis indolilas, pakeistasis naftilas, pakeistasis oksazolilas, pakeistasis fenilas, pakeistasis fenil-C_1-C_7-alkilas, pakeistasis fenoksi-C_1-C_7-alkilas, pakeistoji fenil-C_1-C_7-alkoksi grupė, pakeistasis fenil-C_2-C_7-alkenilas, pakeistasis piridazinilas, pakeistasis piridinilas, pakeistasis piridinonilas, pakeistasis tetralinilas ir pakeistasis tetralinonilas yra pakeisti R^6, R^7 ir R^8.

3. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 2 punktų, kur R^2 pasirinktas iš žiedų sistemų A ir C.

4. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 3 punktų, kur R^2 yra žiedų sistema A.

5. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 4 punktų, kur Y yra -C(O)-.

6. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 5 punktų, kur R^3, R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš H ir halogeno.

7. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 6 punktų, kur R^6 yra H, halogenas, ciano grupė, ciano-C_1-C_7-alkilas, C_1-C_7-alkilas, halogen-C_1-C_7-alkilas, C_3-C_8-cikloalkil-C_1-C_7-alkoksi grupė, C_1-C_7-alkoksi grupė, C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkilas, halogen-C_1-C_7-alkoksi grupė, C_1-C_7-alkoksi-C_1-C_7-alkoksi grupė, fenilas, fenil-C_1-C_7-alkoksi grupė arba fenilas, pakeistas nuo vieno iki trijų halogenų.

8. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 7 punktų, kur R^7 yra H, halogenas, C_1-C_7-alkilas, C_3-C_8-cikloalkilas, C_1-C_7-alkoksi grupė, halogen-C_1-C_7-alkoksi grupė, C_1-C_7-alkilsulfonilas, furanilas arba tetrahidropiranilas.

9. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 8 punktų, kai R^8 yra H arba C_1-C_7-alkilas.

10. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 9 punktų, parinktas iš:

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-chlor-naftalen-2-il)-metanono;

1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-3-(4-trifluormetoksi-fenil)-propan-1-ono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4'-fluor-bifenil-4-il)-metanono;

(E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-3-(4-trifluormetoksi-fenil)-propenono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-brom-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-metoksi-naftalen-2-il)-metanono;

(E)-1-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-3-(4-trifluormetoksi-fenil)-propenono;

6-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-naftalen-2-karbonitrilo;

1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-2-(4-trifluormetoksi-fenoksi)-etanono;

1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-2-(2-izopropil-fenoksi)-etanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(5-trifluormetoksi-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-trifluormetoksi-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-naftalen-2-il-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-metil-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(7-metil-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-fenil-naftalen-2-il)-metanono;

(6-brom-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4'-chlor-bifenil-4-il)-metanono;

(4'-chlor-bifenil-4-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(5-trifluormetoksi-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-trifluormetoksi-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(3-metoksi-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-metoksi-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-ciklopropilmetoksi-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-metoksi-naftalen-2-il)-metanono;

2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-1H-indol-5-karbonitrilo;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(3-metoksi-fenil)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-metoksi-chinolin-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[2-(4-chlor-fenil)-5-metil-oksazol-4-il]-metanono;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-metil-5-trifluormetoksi-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-chlor-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-chlor-1-metil-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanono;

{2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-indol-1-il}-acetonitrilo;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-izobutil-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-chinolin-2-il-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-izochinolin-3-il-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-indol-6-il)-metanono;

3-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-chroman-2-il-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-indol-5-il)-metanono;

(4-metoksi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[6-(4-chlor-fenil)-piridin-3-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-metoksi-izochinolin-3-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-metil-chinolin-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(5-chlor-1H-indol-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[4-(2-metoksi-etoksi)-naftalen-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(7-fenil-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-etoksi-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-ilas]-(4-benzoloksi-1H-indol-6-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanono;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[1-(3-metoksi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-chinolin-3-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[1-(2-metoksi-etoksi)-izochinolin-3-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-ciklopropilmetoksi-izochinolin-3-il)-metanono;

(4-izopropoksi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluor-etoksi)-izochinolin-3-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-1H-indol-6-il)-metanono;

4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-izopropoksi-naftalen-2-karbonil)--oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-benzensulfonamido;

[6-(4-chlor-fenil-piridin-3-il]-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(1-ciklopropilmetoksi-izochinolin-3-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-etoksi-chinolin-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-chinolin-2-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-chlor-9H-karbazol-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[4-(2-metoksi-etoksi)-chinolin-2-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-7-trifluormetil-chinolin-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-ciklopropilmetoksi-chinolin-2-il)-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[5-(4-chlor-fenil)-piridin-2-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-etoksi-izochinolin-3-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-etil-4-izopropoksi-1H-indol-6-il)-metanono;

6-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-3-(4-chlor-fenil)-1H-piridin-2-ono;

1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(7-chlor-4-etoksi-chinolin-2-il)-metanono;

(7-chlor-4-etoksi-chinolin-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2-metoksi-etoksi)-7-trifluormetil-chinolin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-6-trifluormetil-chinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-etoksi-1-etil-1H-indol-5-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[1-etil-4-(2,2,2-trifluor-etoksi)-1H-indol-5-il]-metanono;

5-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-chinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-piridin-2-sulfonrūgšties amido;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2,2,2-trifluor-etoksi)-chinolin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[4-etoksi-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-6-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-chlor-4-ciklopropilmetoksi-piridin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-piridin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(3,4-dimetil-fenil)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-5,6,7,8-tetrahidro-chinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4'-chlor-bifenil-3-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-7-metoksi-chinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-etoksi-6-trifluormetil-chinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-5-il)-metanono;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1-etoksi-izochinolin-3-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-5-il)-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciklopropilmetoksi-5-trifluormetil-piridin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-ciklopropil-4-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-ciklopropil-5-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridazin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon']dipirol-2-il}-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-chlor-4-etoksi-chinolin-2-il)-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-5-trifluormetil-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-brom-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciklopropilmetoksi-piridazin-3-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(3,4-dimetil-fenil)-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-brom-2-metil-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-ciklopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-5-trifluormetil-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(4-chlor-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-furan-2-il-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-chlor-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-chinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-fluor-1H-benzotriazol-5-il)-metanono;

{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-metansulfonil-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-fenil-metanono;

(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karboksirūgštiies 4-trifluormetoksi-benzilesterio;

(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karboksirūgšties 3,5-dichlor-benzilesterio;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluor-bifenil-4-sulfonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6'-chlor-naftalen-2-sulfonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il]-metanono;

ir farmaciškai priimtinos jų druskos.

11. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 10 punktų, parinktas iš:

(E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-3-(4-trifluormetoksi-fenil)-propenono;

(4-izopropoksi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanono;

4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-izopropoksi-naftalen-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-benzensulfonamido;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanono;

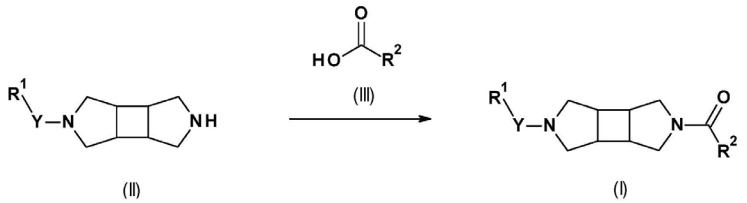
[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[4-(2-metoksi-etoksi)-chinolin-2-il]-metanono;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-brom-6-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanono;

(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karboksirūgšties 4-trifluormetoksi-benzilesterio;

ir farmaciškai priimtinos jų druskos.

12. Junginio pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų paruošimo būdas, apimantis junginio, kurio formulė (II), reakciją esant junginiui, kurio formulė (III), kur R^1, R^2, A ir Y yra, kaip aprašyta anksčiau:



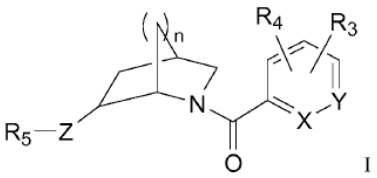
13. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų, skirtas naudoti kaip terapinė veiklioji medžiaga.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų, ir terapine prasme inertinį nešiklį.

15. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų, skirtas naudoti inkstų sutrikimų, kepenų sutrikimų, uždegiminių būklių, nervų sistemos sutrikimų, kvėpavimo sistemos sutrikimų, kraujagyslių ir kardiovaskulinių sutrikimų, fibrozinių ligų, vėžio, akių ligų, metabolinių sutrikimų, cholestazinio ir kitų formų lėtinio prurito bei ūminio ir lėtinio organų transplantacijos atmetimo gydymui arba profilaktikai.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/08*** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
(11) **2970314**
(13) T
(96) 14717576.4
(96) 2014-03-12
(97) 2016-01-20
(97) 2017-12-13
(86) PCT/US2014/024293
(86) 2014-03-12
(87) WO 2014/165070
(87) 2014-10-09
(30) 201361780378 P, 2013-03-13, US
(72) GELIN, Christine F., US
LEBOLD, Terry P., US
SHIREMAN, Brock T., US
ZIFF, Jeannie M., US
(73) Janssen Pharmaceutica NV, 2340 Beerse, BE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pakeistieji 2-azabiciklai ir jų panaudojimas kaip oreksino receptoriaus moduliatorių
Apibrėžties punktai: 30, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė I



I

arba jo enantiomeras, diastereomeras, tautomeras arba izotopinis variantas;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas;

kur

X yra N arba CR_1;

Y yra N arba CR_2 ;

R_1 yra H, alkoksi, halogenas, triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas, kur triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas yra pasirinktinai pakeisti iki dviejų pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno ir alkilo;

R_2 yra H, alkilas, alkoksi arba halogenas;

Z yra NH, N-CH_3, N-CH_2CH_3, N-CH_2-ciklopropilas, N-C(=O)CH_3, N-$CH_2CH_2OCH_3$ arba O;

R_3 yra H, alkilas, alkoksi, halogenas, triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas, kur triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas yra pasirinktinai pakeisti iki dviejų pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno ir alkilo;

R_4 yra H arba alkilas;

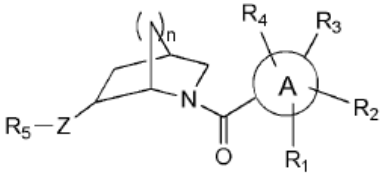
arba R_3 ir R_4, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, suformuoja 6-narį arilo žiedą arba 5-narį arba 6-narį heteroarilo žiedą;

R_5 yra fenilas, piridilas, pirazinilas, benzoksazolilas, piridazinilas, naftiridinilas arba pirimidinilas, kur piridilas, pirazinilas, benzoksazolilas, piridazinilas, naftiridinilas arba pirimidinilas yra pasirinktinai pakeisti iki dviejų grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, alkoksi, hidroksimetilo ir alkilo; ir

n yra 1 arba 2,

kur „alkilas“ yra linijinė arba šakota alkilo grupės grandinė, turinti nuo 1 iki 12 anglies atomų grandinėje arba monociklinė nearomatinė angliavandenilių grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, ir yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau halogeno atomų.

2. Junginys, kurio formulė IA:



IA

arba jo enantiomeras, diastereomeras, tautomeras arba izotopinis variantas;

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas;

kur

žiedas A yra heteroarilo žiedas, parinktas iš grupės, susidedančios iš furanilo, tiazolilo, imidazotiazolilo ir pirazinilo;

R_1 yra H, alkoksi, halohenas, triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas, kur triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas yra pasirinktinai pakeisti iki dviejų pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno ir alkilo;

R_2 yra H, alkilas, alkoksi arba halogenas;

Z yra NH, N-CH_3, N-CH_2CH_3, N-CH_2-ciklopropilas, N-C(=O)CH_3, N-$CH_2CH_2OCH_3$ arba O;

R_3 yra H, alkilas, alkoksi, halogenas, triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas, kur triazolilas, tiazolilas, piridazinilas, pirimidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, piridilas, fenilas arba pirazolilas yra pasirinktinai pakeisti iki dviejų pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno ir alkilo;

R_4 yra H arba alkilas;

arba R_3 ir R_4, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, suformuoja 6-narį arilo žiedą arba 5-narį arba 6-narį heteroarilo žiedą;

R_5 yra piridilas, pirazinilas, benzoksazolilas, piridazinilas, naftiridinilas arba pirimidinilas, kur piridilas, pirazinilas, benzoksazolilas, piridazinilas, naftiridinilas arba pirimidinilas yra pasirinktinai pakeisti iki dviejų pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, alkoksi, hidroksimetilo ir alkilo; ir

n yra 1 arba 2,

kur „alkilas“ yra linijinė arba šakota alkilo grupės grandinė, turinti nuo 1 iki 12 anglies atomų grandinėje arba monociklinė nearomatinė angliavandenilių grupė, turinti nuo 3 iki 7 anglies atomų, ir yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau halogeno atomų.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur
(i) X yra CR_1 ir Y yra CR_2,
(ii) X yra CR_1, ir Y yra N, arba
(iii) X yra N, ir Y yra CR_2.

4. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur Z yra NH arba O.

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur R_1 yra alkoksi, halogenas, triazolilas arba pirimidinilas.

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur R_2 yra H arba halogenas.

7. Junginys pagal 6 punktą, kur halogenas yra F.

8. Junginys pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur R_3 yra H arba halogenas.

9. Junginys pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur R_4 yra H.

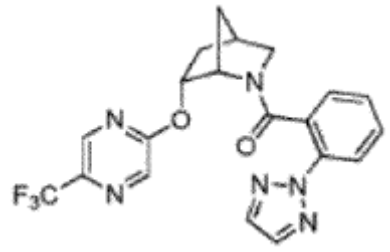
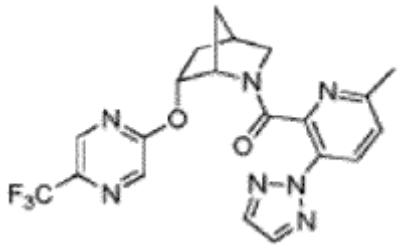
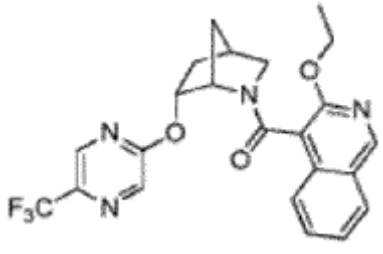
10. Junginys pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur R_5 yra
piridilas, pasirinktinai pakeistas halogenu arba alkilu, arba
pirazinilas, pasirinktinai pakeistas halogenu arba alkilu.

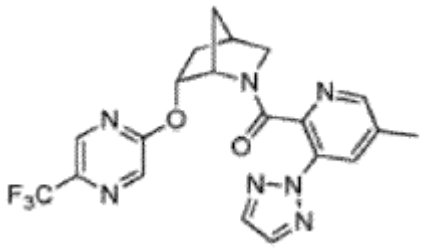
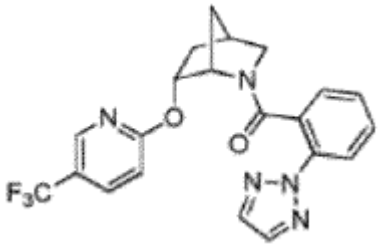
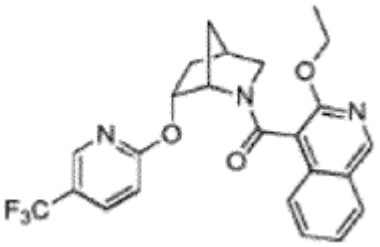
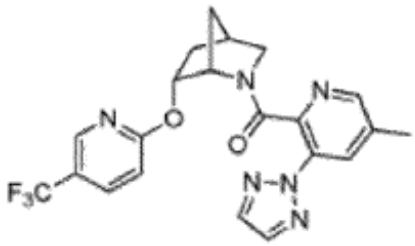
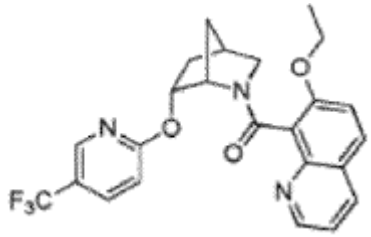
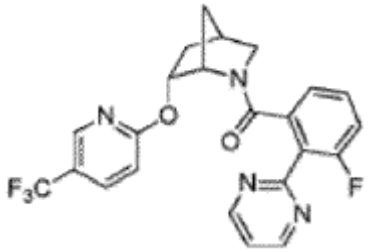
11. Junginys pagal bet kurį vieną punktą iš 1-9 punktų, kur R_5 yra pirimidinilas, pasirinktinai pakeistas halogenu arba alkilu.

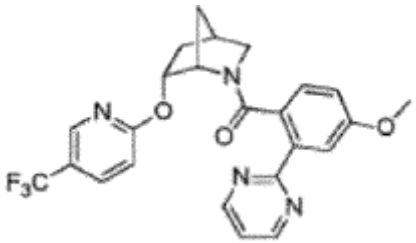
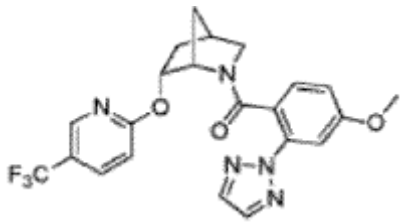
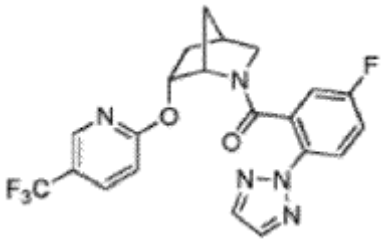
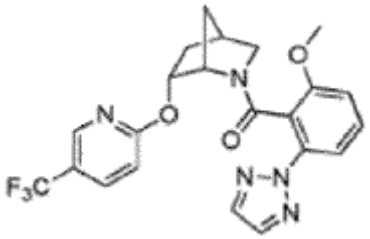
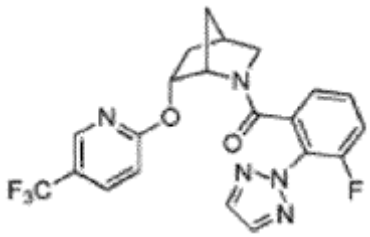
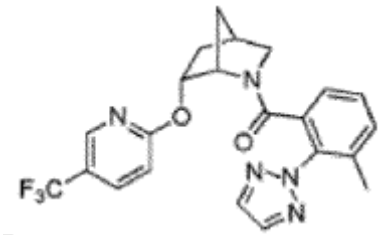
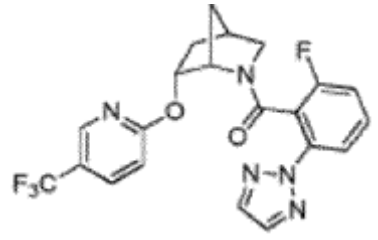
12. Junginys pagal 11 punktą, kur minėtas alkilas yra trihalogenalkilas.

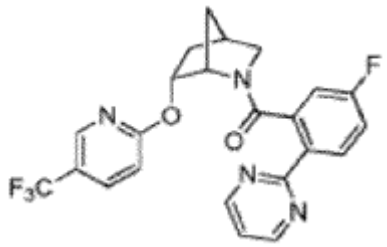
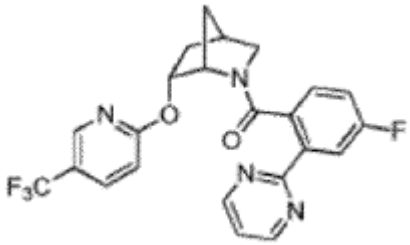
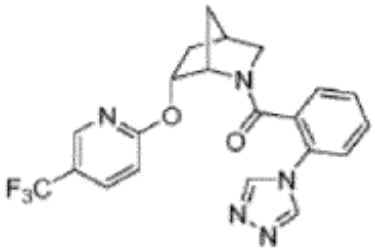
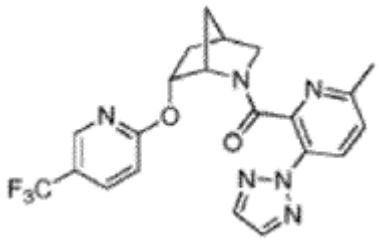
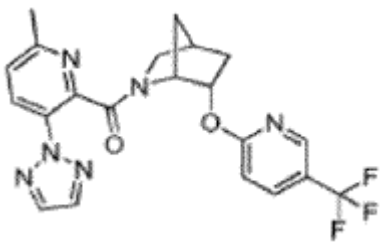
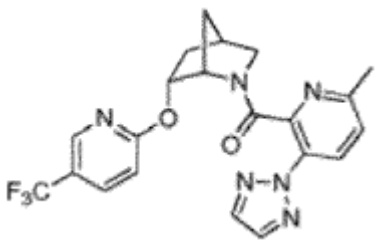
13. Junginys pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur n yra 1.

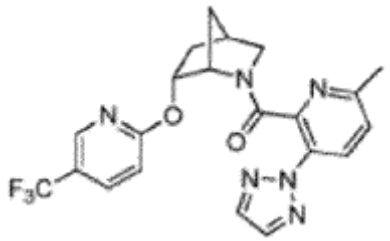
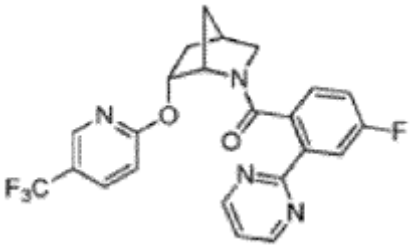
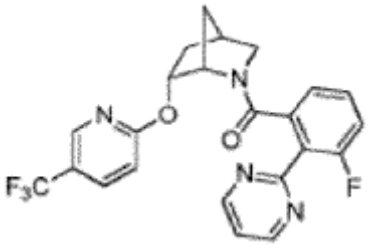
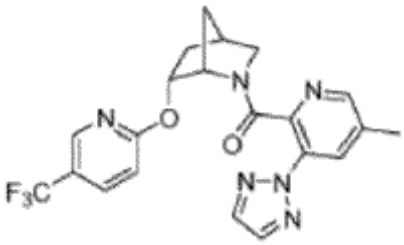
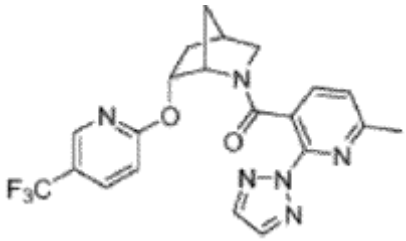
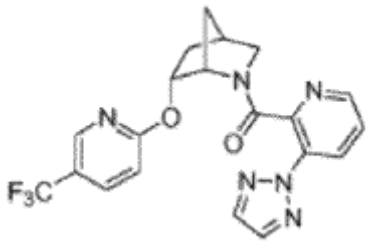
14. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš grupės, susidedančios iš

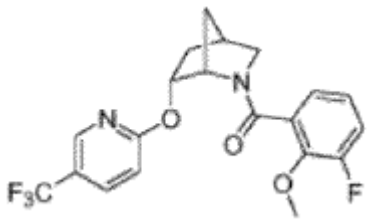
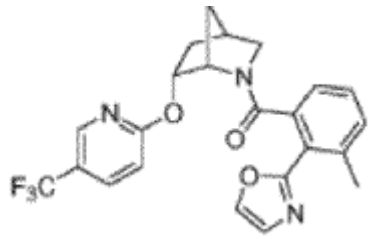
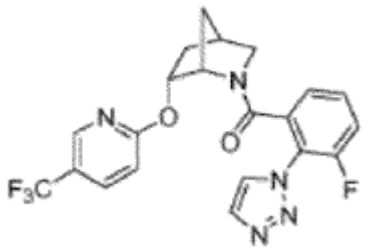
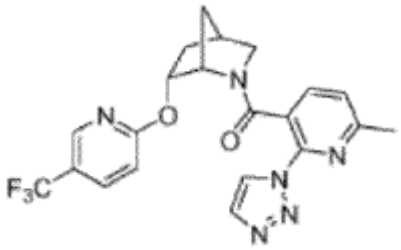
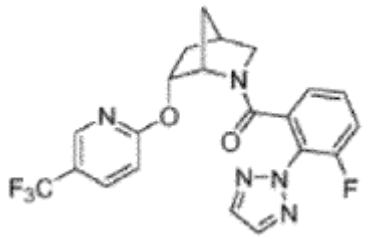
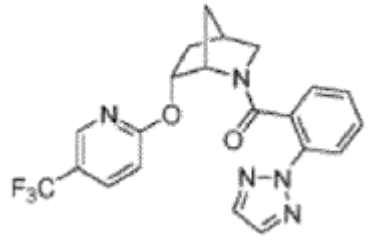
	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)-pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) (6-(5-(trifluormetil)pirazin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-etoksiizochinolein-4-il) ((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

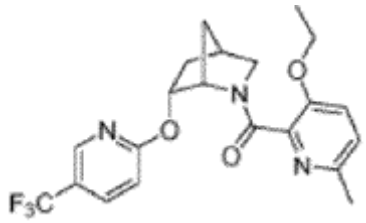
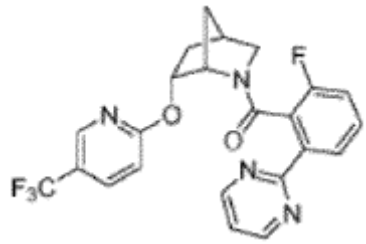
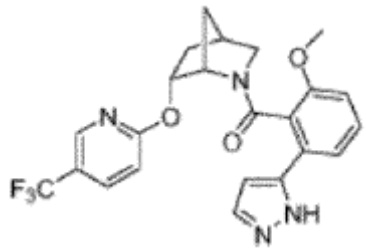
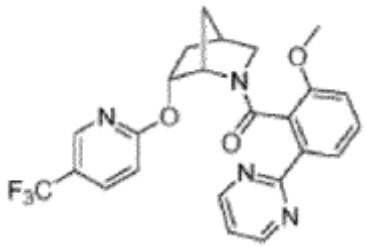
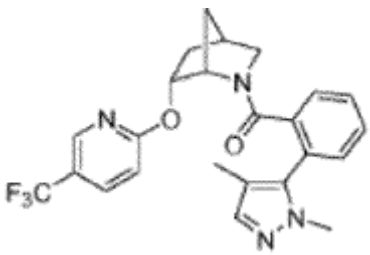
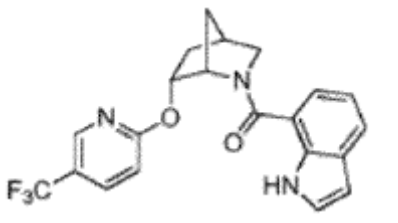
	(R/S)-5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) (6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-trifluormetil)-piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S) - (3-etoksiizochinolein-4-il) (6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(7-etoksichinolein-8-il) (6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

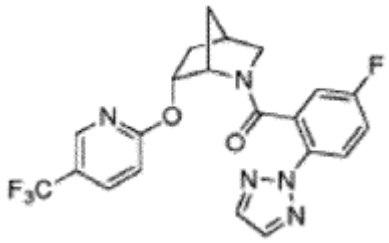
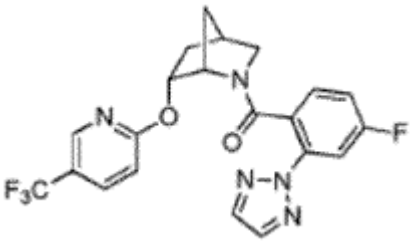
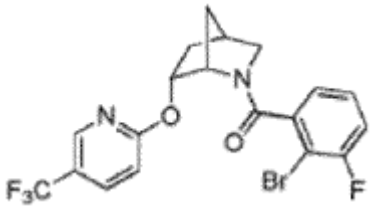
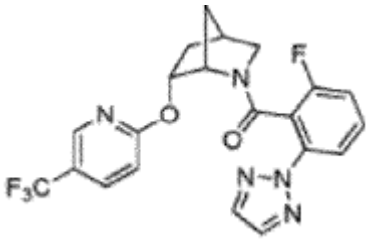
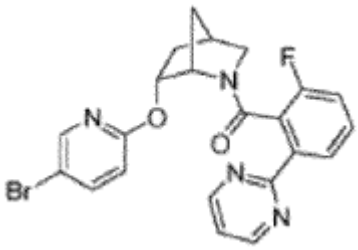
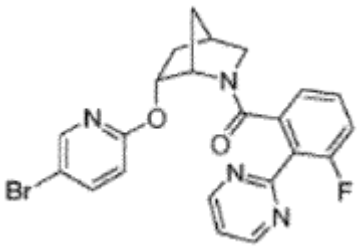
	(R/S)-(4-metoksi-2-(pirimidin-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-4-metoksi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-2-metoksi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

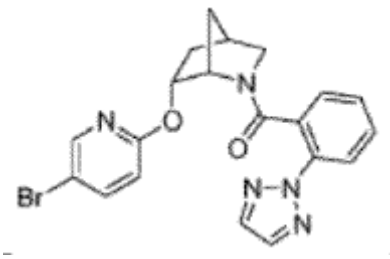
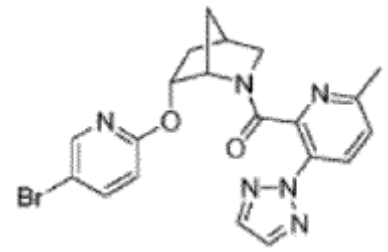
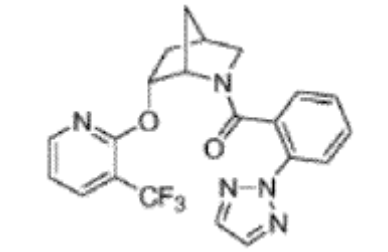
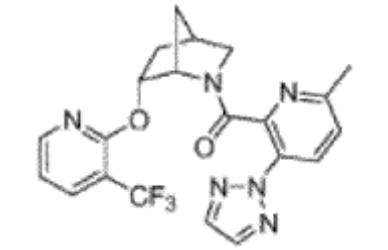
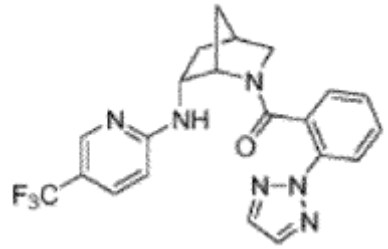
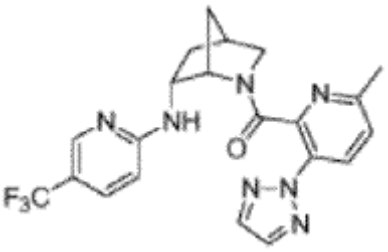
	(R/S)-(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) (6- ((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((IR, 4S, 6S) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

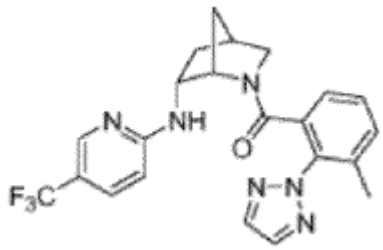
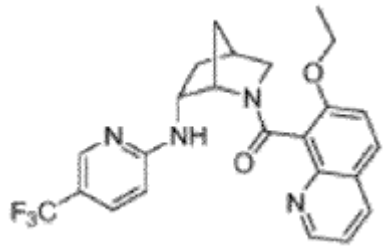
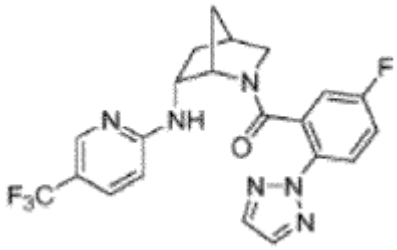
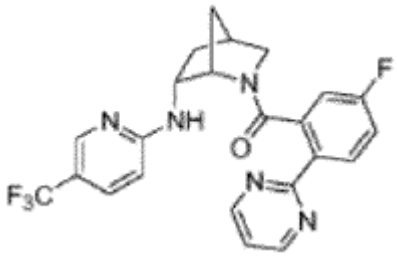
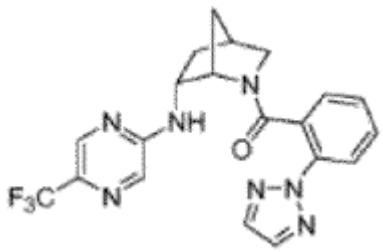
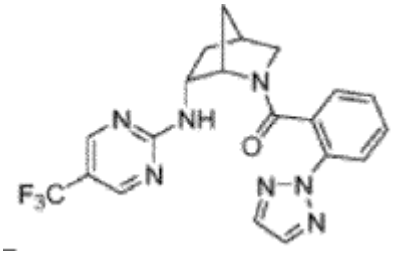
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]-heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

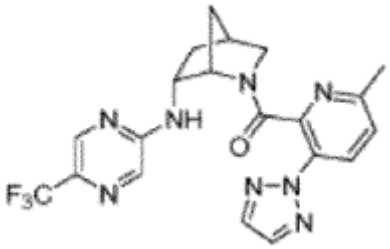
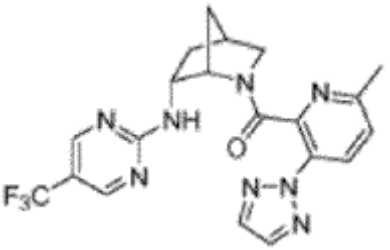
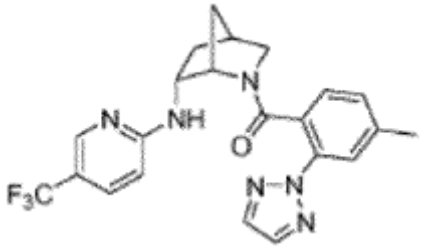
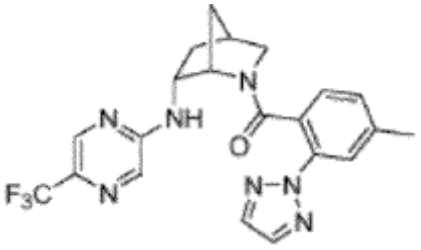
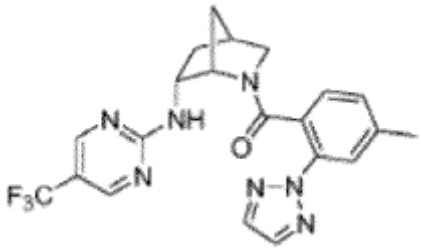
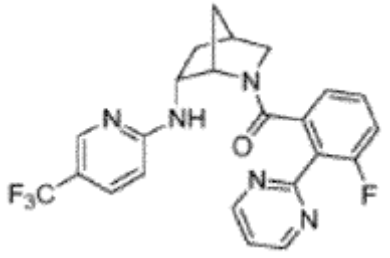
	(3-fluor-2-metoksifenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-metil-2-(oksazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)((lS,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)((lS,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

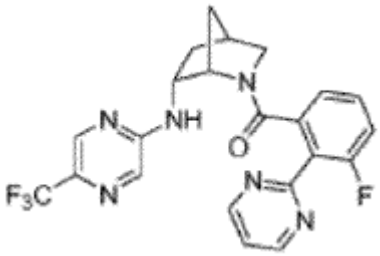
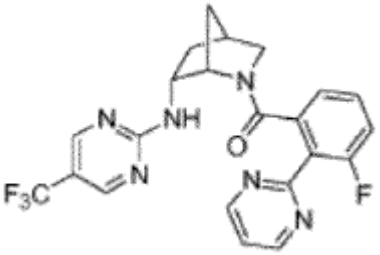
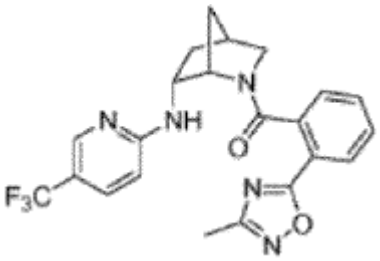
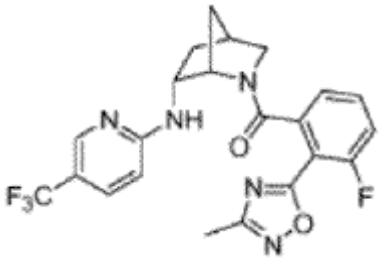
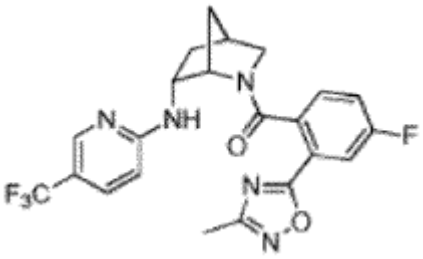
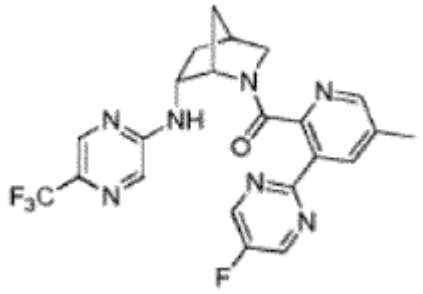
	(3-etoksi-6-metilpiridin-2-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-metoksi-6-(1H-pirazol-5-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(1H-indol-7-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

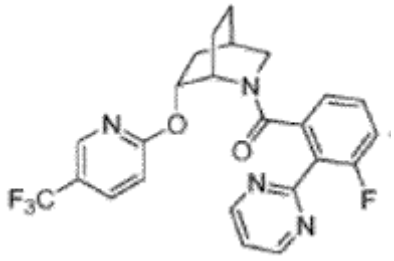
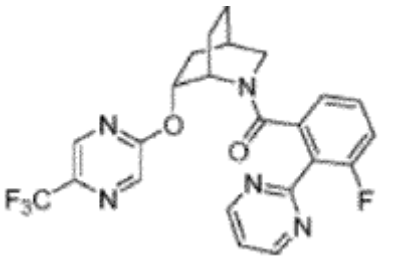
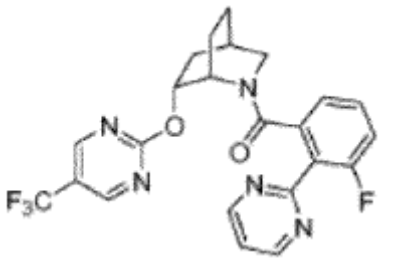
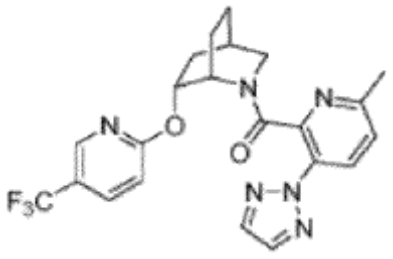
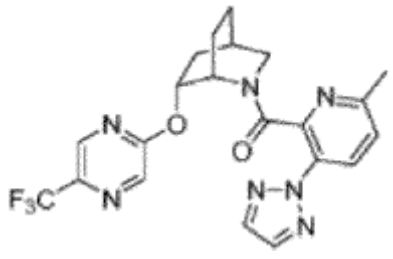
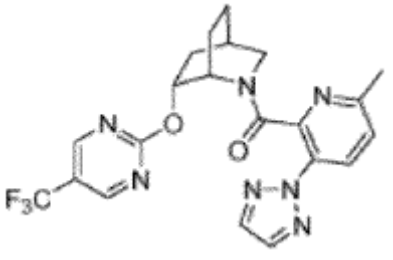
	(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-brom-3-fluorofenil) (1S,4R,6R) -6-((5- (trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il) fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)metanono

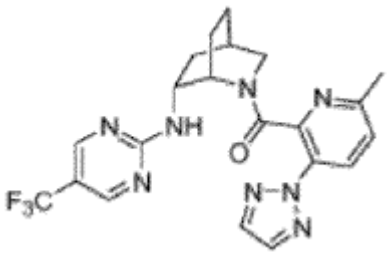
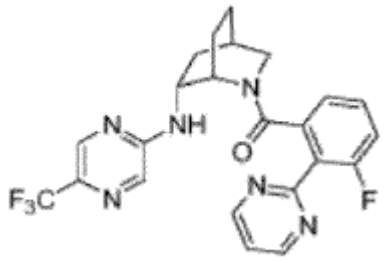
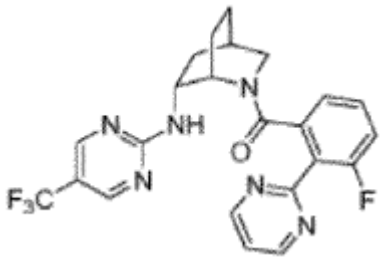
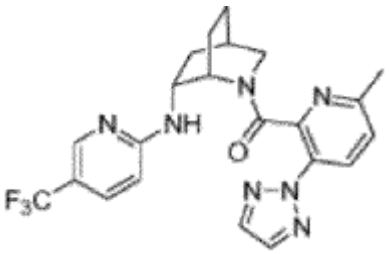
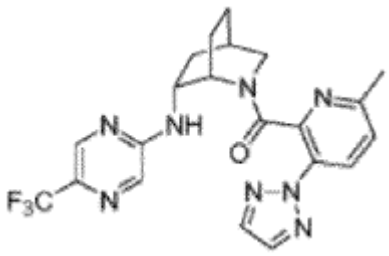
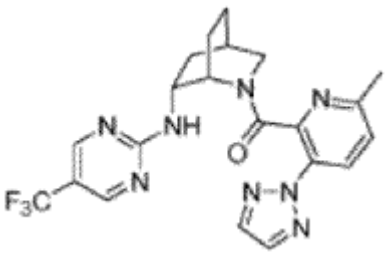
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((IS,4R, 6R)-6-((3-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

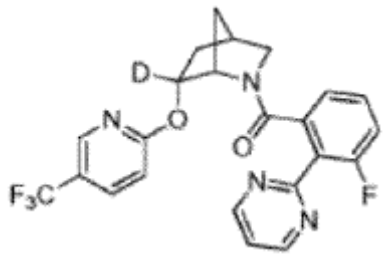
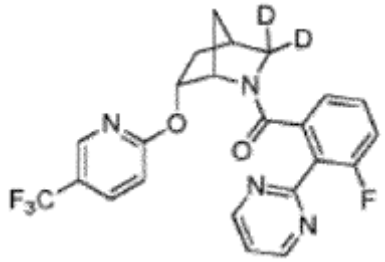
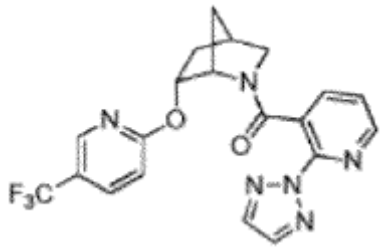
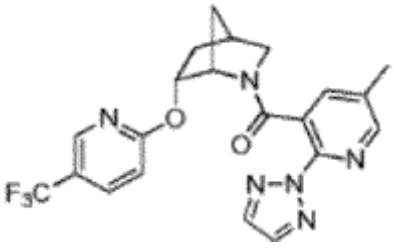
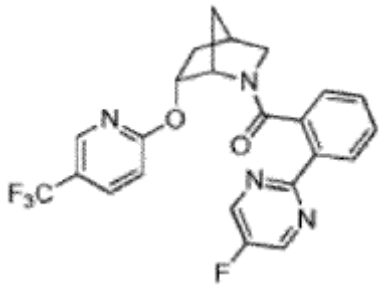
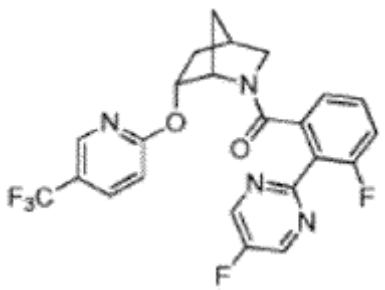
	(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(7-etoksichinolein-8-il)((1S,4S,6R)-6-((5- (trifluormetil) piridin-2-il)-amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

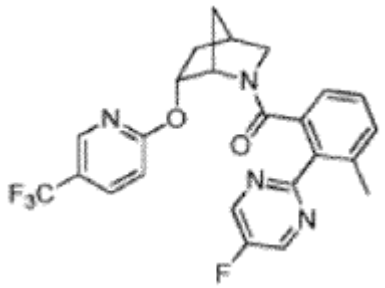
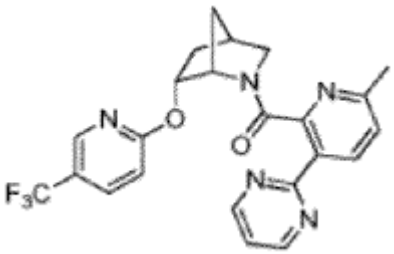
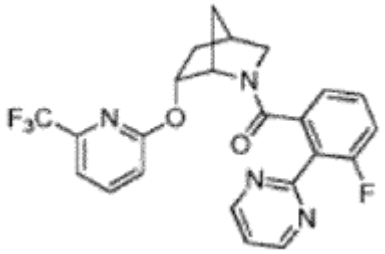
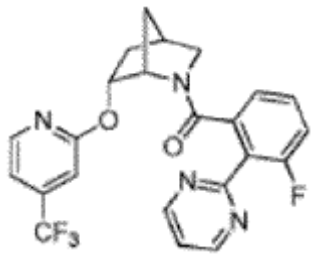
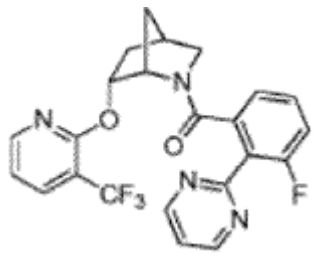
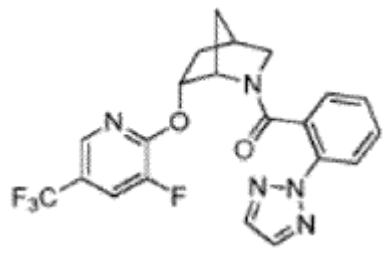
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4S,6R) -6- ((5-(trifluormetil) pirazin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4S,6R) -6- ((5-(trifluormetil) pirimidin-2-il) -amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

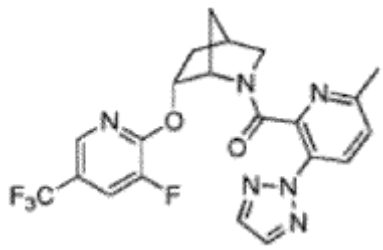
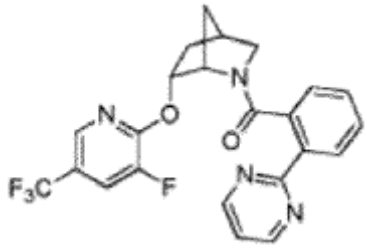
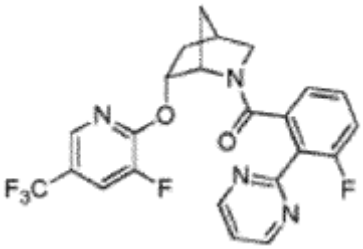
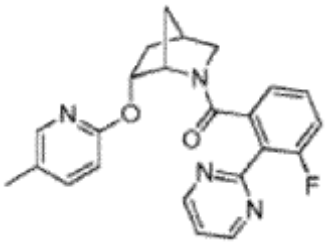
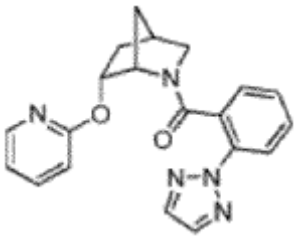
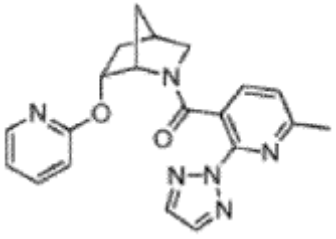
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(3-metil-l,2,4-oksadiazol-5-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il) ((1S,4S,6R) -6- ((5-(trifluormetil) -pirazin-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

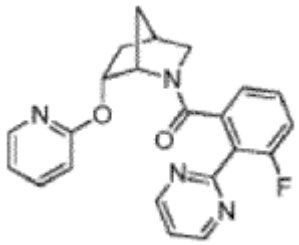
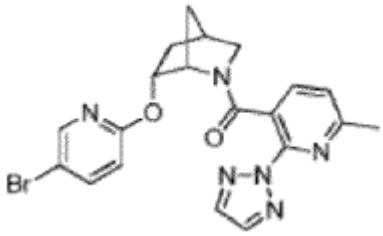
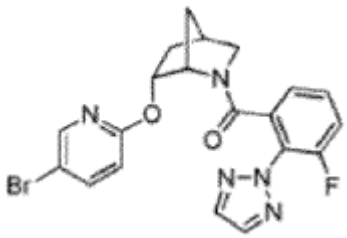
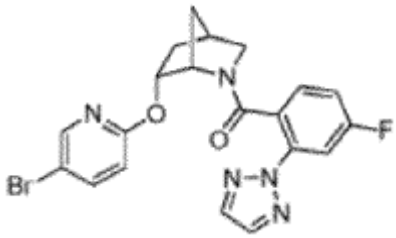
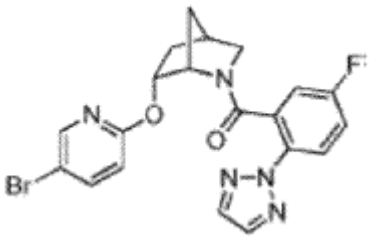
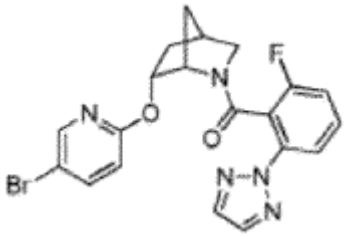
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)-piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)-pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]-oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo-[2.2.2] oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) pirazin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) pirimidin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono

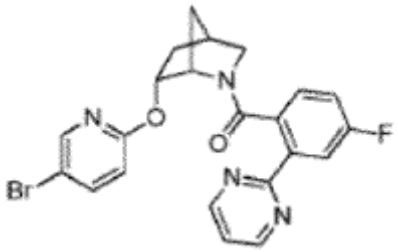
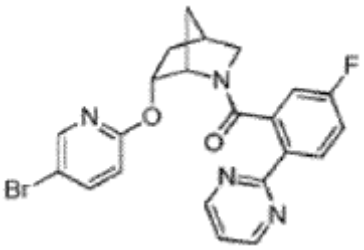
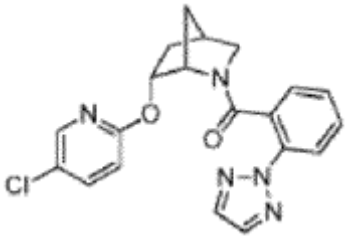
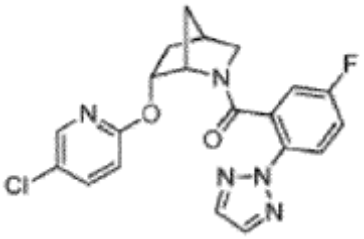
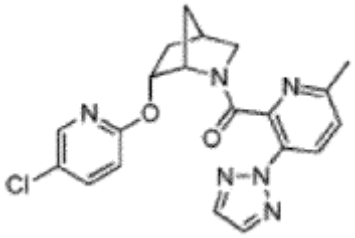
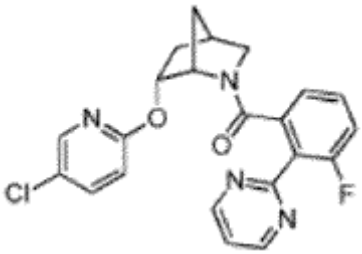
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il)((lS,4R, 6R) -6-((5-(trifluormetil) pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) pirazin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) pirimidin-2-il) -amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

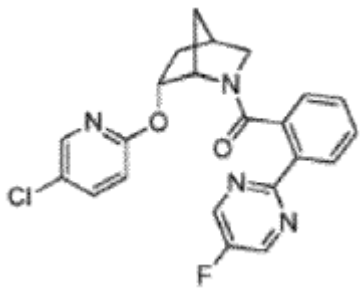
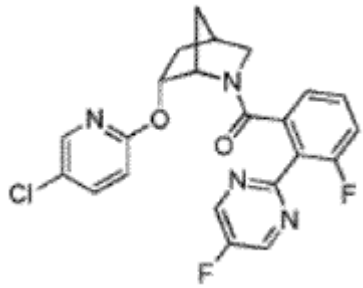
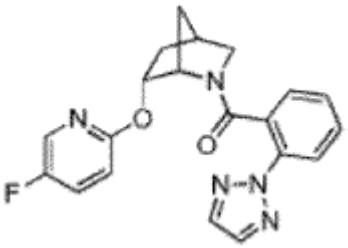
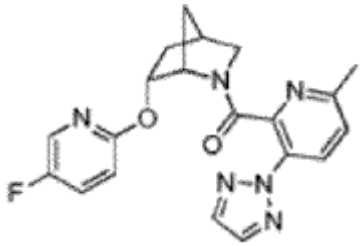
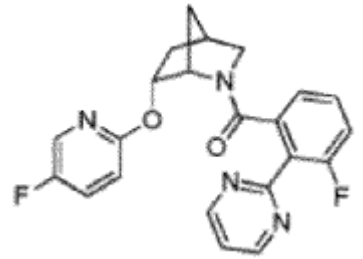
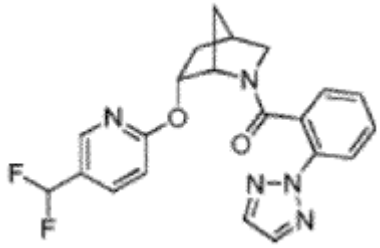
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-(6-2H)-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1](3-2H,2H)-heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

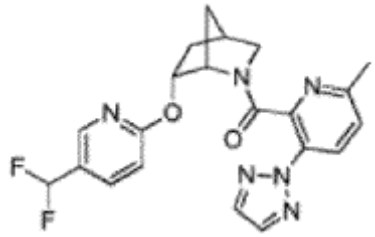
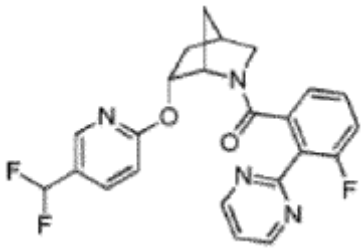
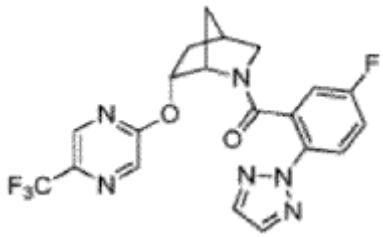
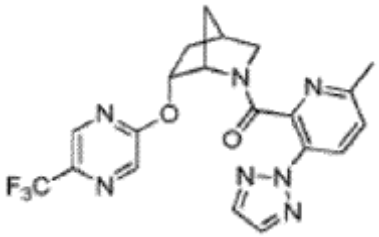
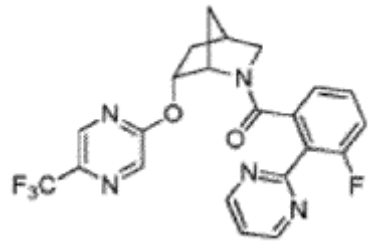
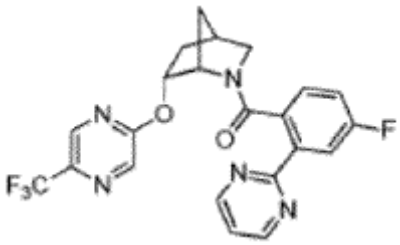
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-3-metilfenil)((IS,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((IS,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

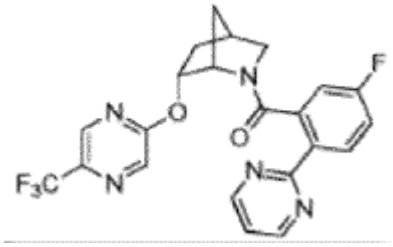
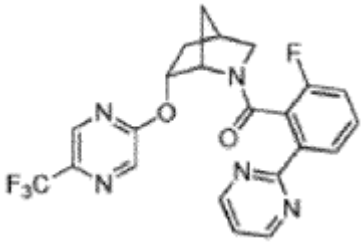
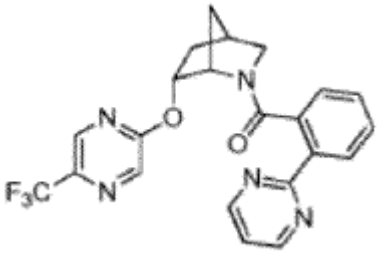
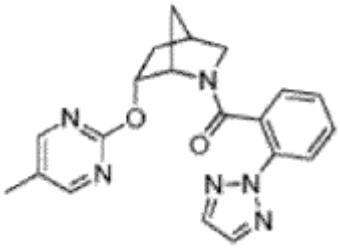
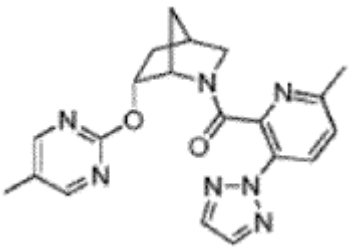
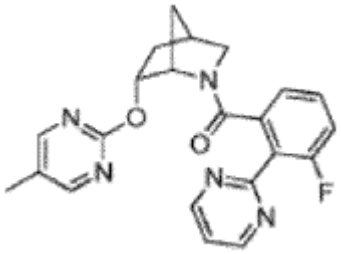
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

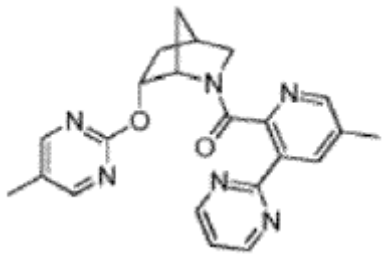
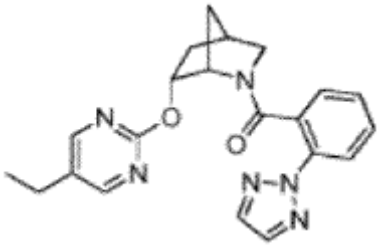
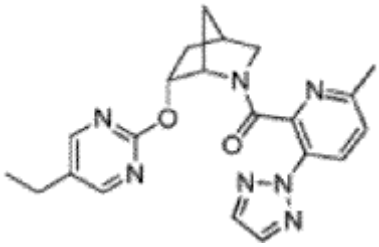
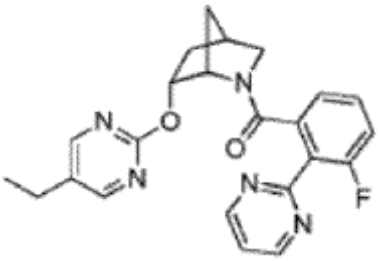
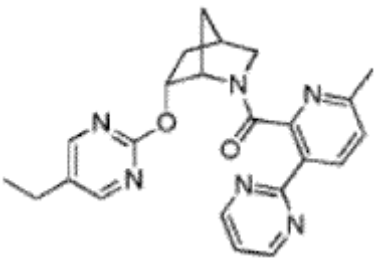
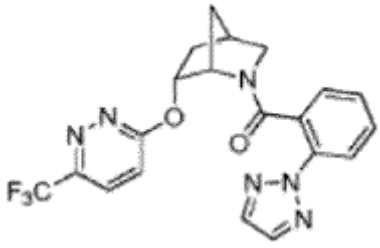
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-(5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (4-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(5-fluor-2- (2H-1, 2, 3-triazol-2-il)fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-fluor-6-2H-1, 2, 3-triazol-2-il)fenil)metanono

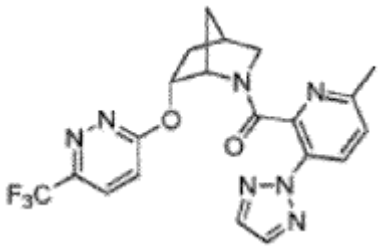
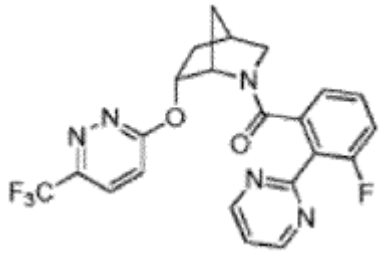
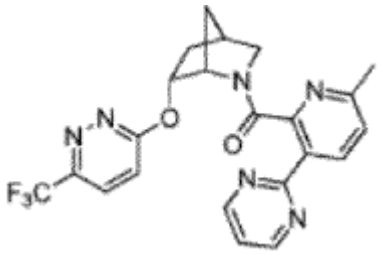
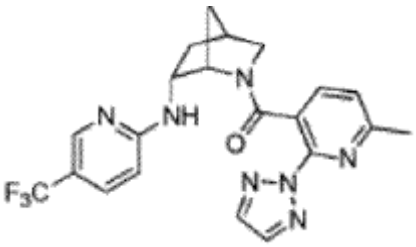
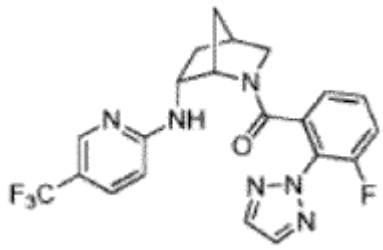
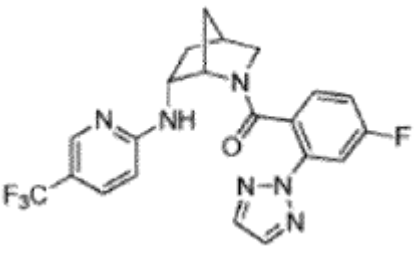
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-fluor-2-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono

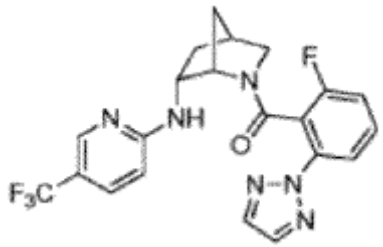
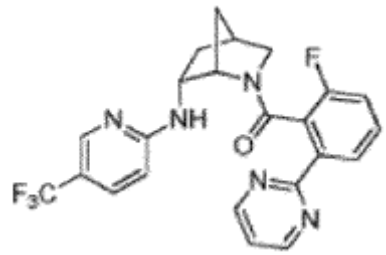
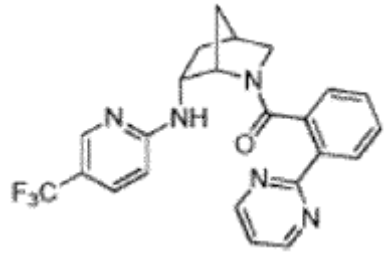
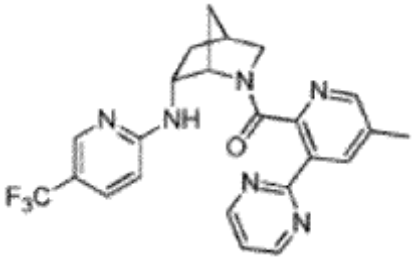
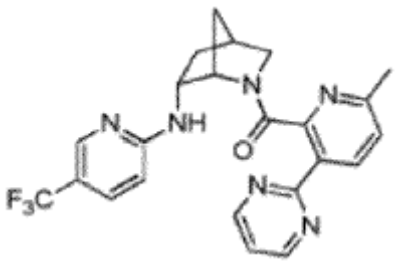
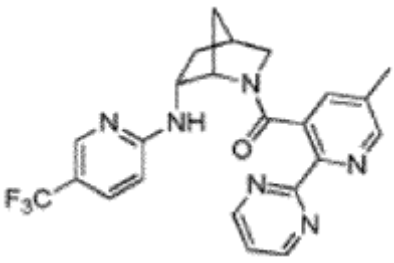
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-(5-fluorpirimidin-2-il)-fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il) fenil) metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-fluorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-fluorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-fluorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

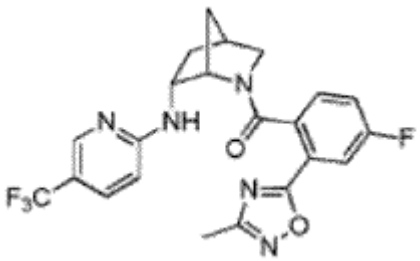
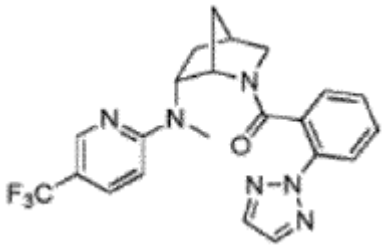
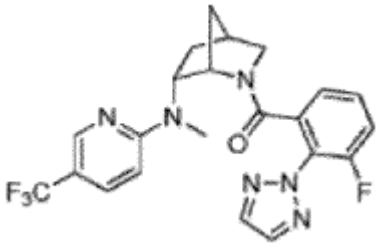
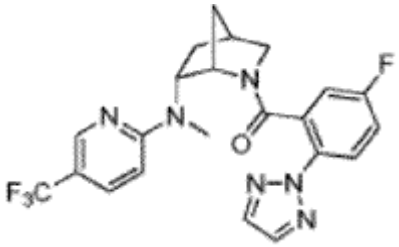
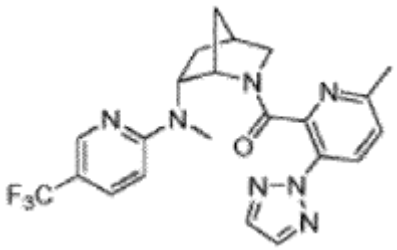
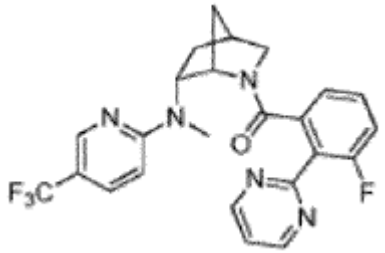
	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3- (2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)metanono
	(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-(trifluormetil) pirazin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

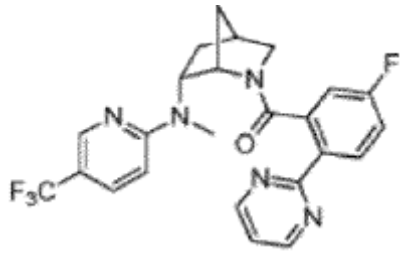
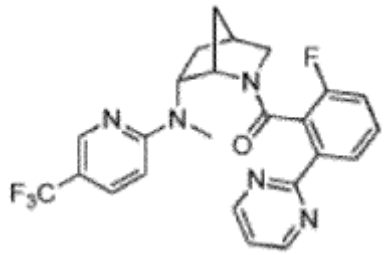
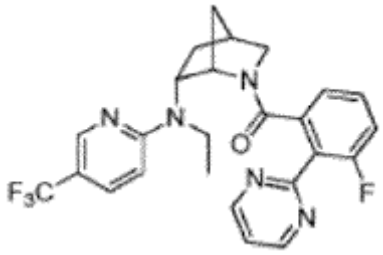
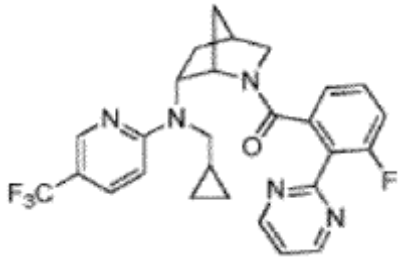
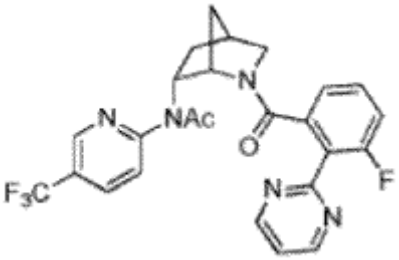
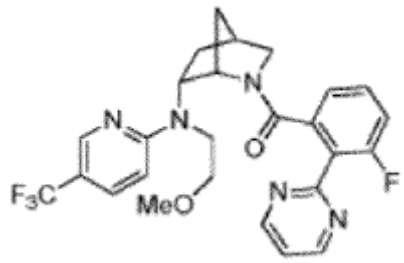
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R) -6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R) -6- ((5-metilpirimidin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono

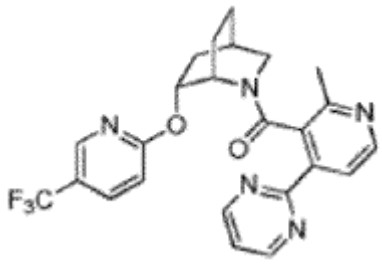
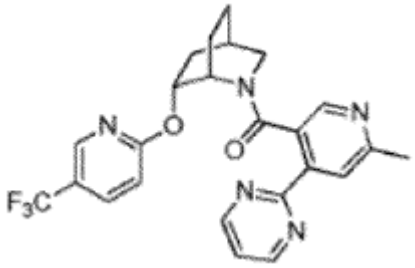
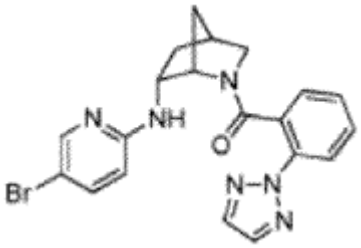
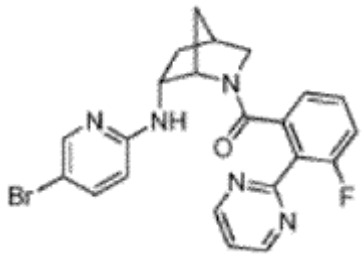
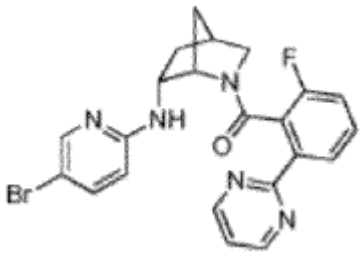
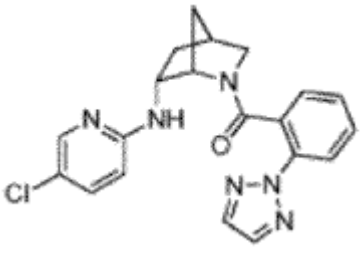
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il) oksi)-2-azabiciklo [2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridazin-3-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

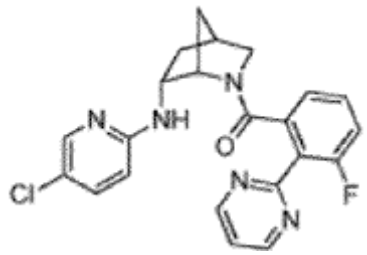
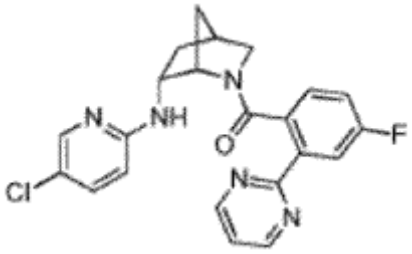
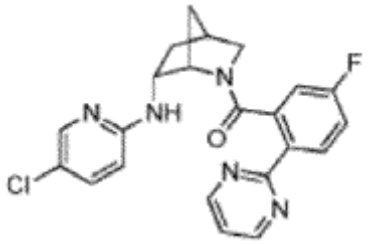
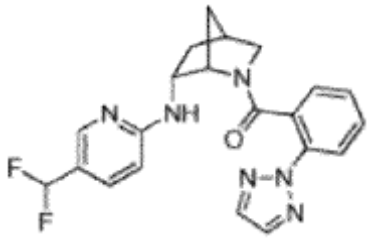
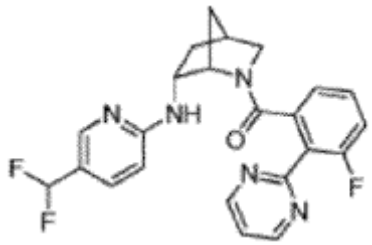
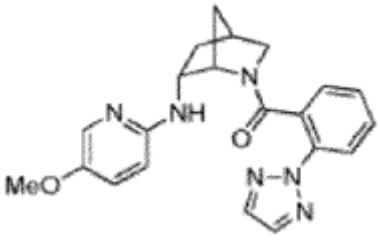
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluormetil) piridazin-3-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridazin-3-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6- ((6-(trifluormetil)piridazin-3-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

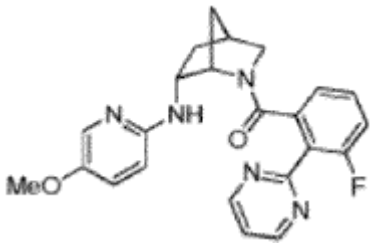
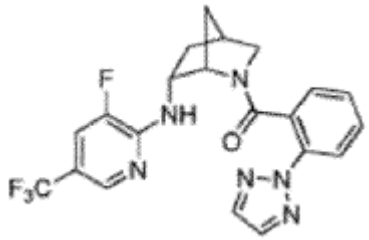
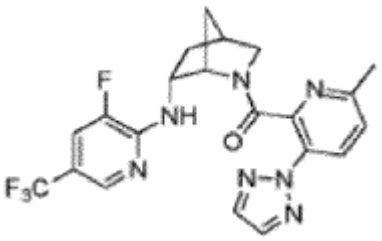
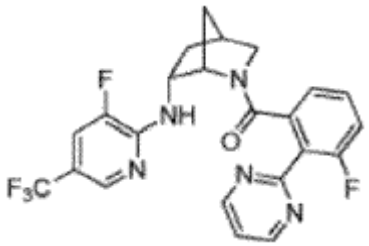
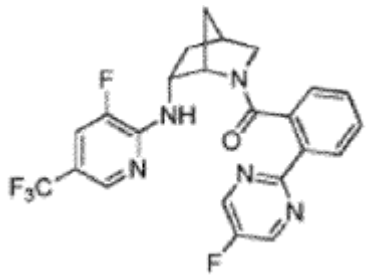
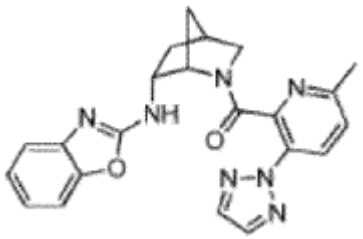
	(2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(pirimidin-2-il) fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

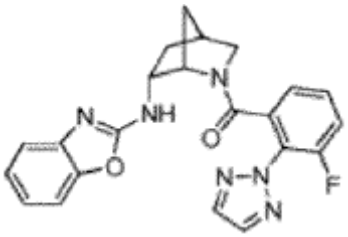
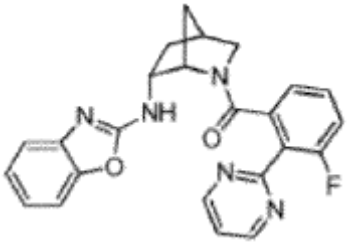
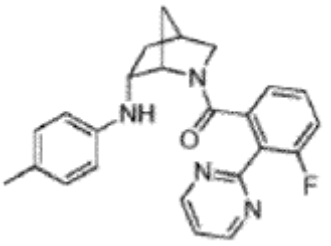
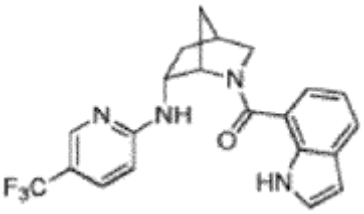
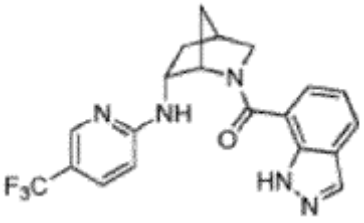
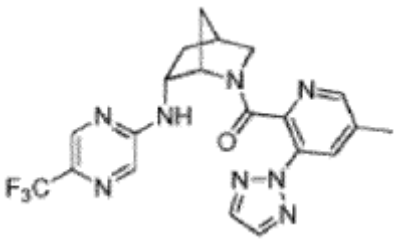
	(4-fluor-2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil) ((1S,4S,6R) -6-(metil (5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-(metil (5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

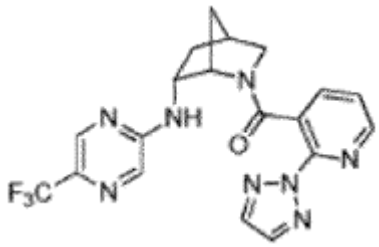
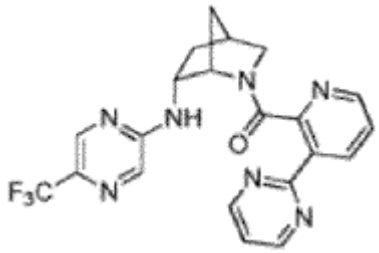
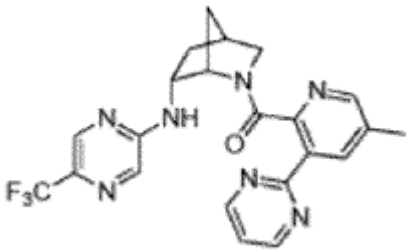
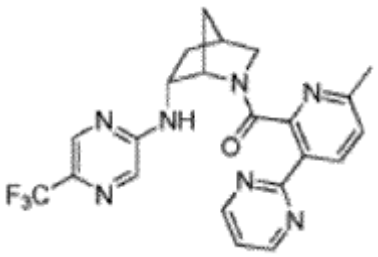
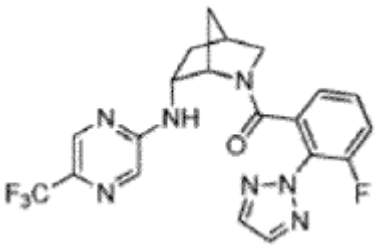
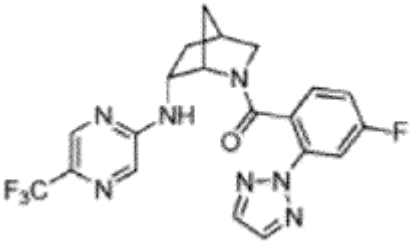
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R) -6- ((ciklopropilmetil) (5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo [2.2.1] heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)-metanono
	N-((1S,4R,6R)-2-(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)benzoil)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-6-il)-N-(5-(trifluormetil)piridin-2-il) acetamido
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R) -6-((2-metoksietil) (5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

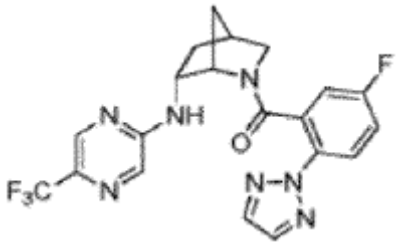
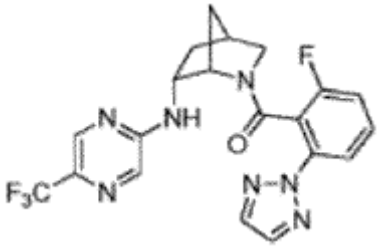
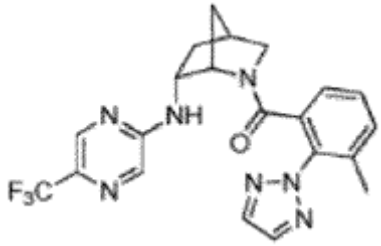
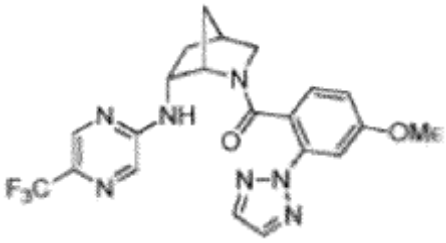
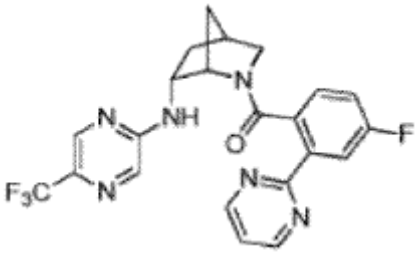
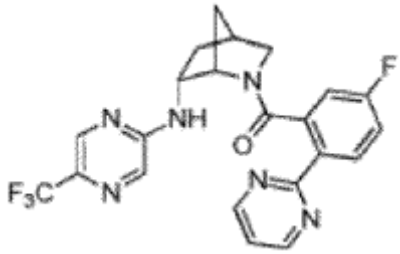
	(2-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono

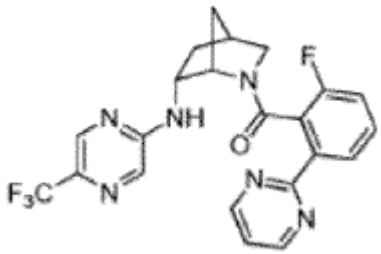
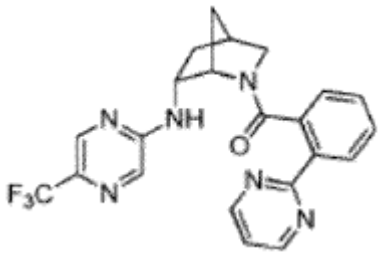
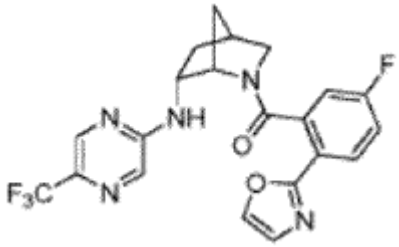
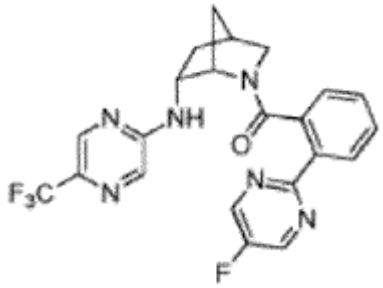
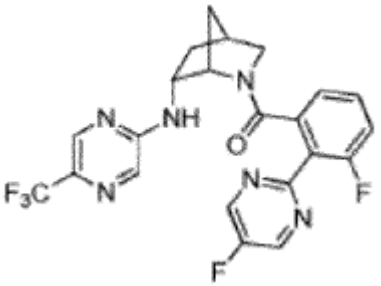
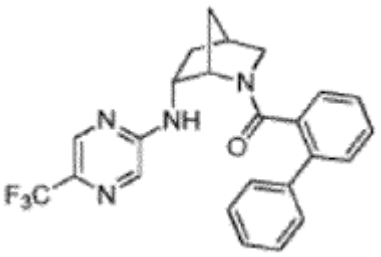
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-fluor-2- (pirimidin-2-il)-fenil)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-metoksipiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono

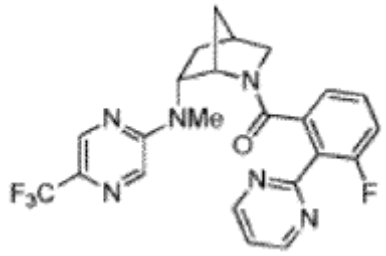
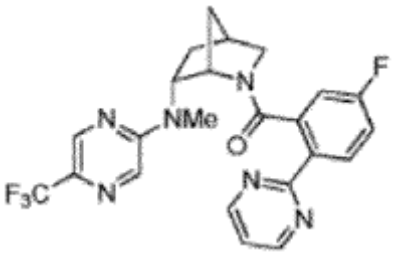
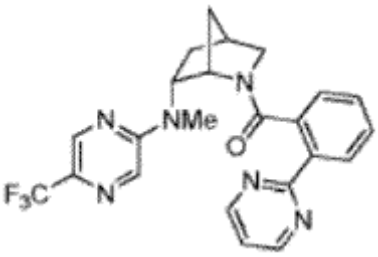
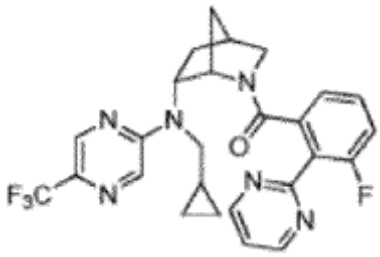
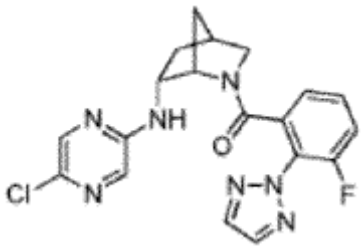
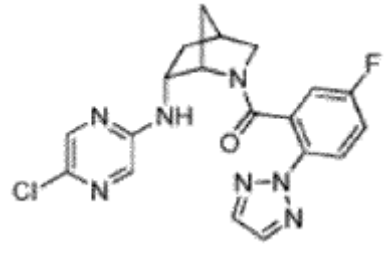
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-metoksipiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)-piridin-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo [2.2.1] heptan-2-il) (2-(5-fluorpirimidin-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono

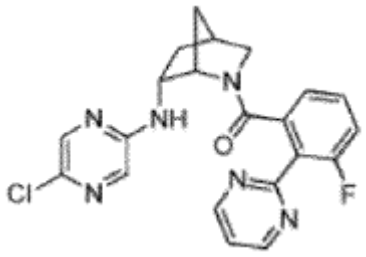
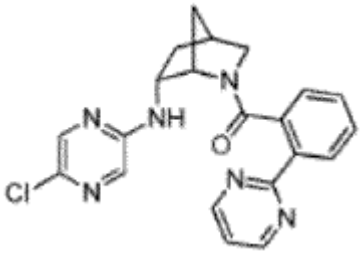
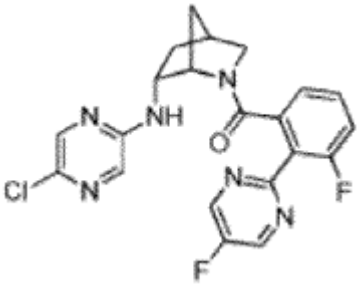
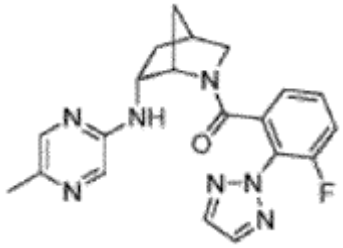
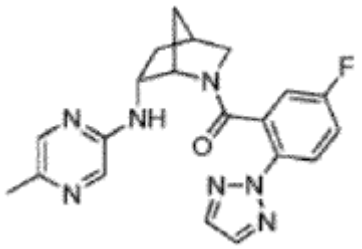
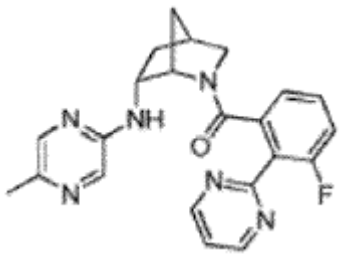
	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S, 6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(1H-indol-7-il) ((1S, 4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(1H-indazol-7-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S, 4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il) amino) –2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

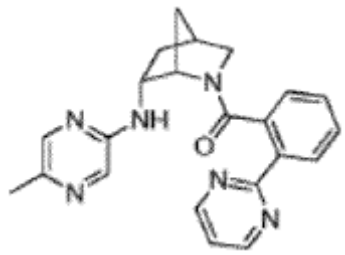
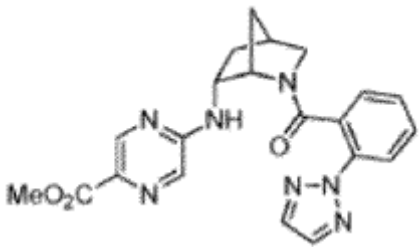
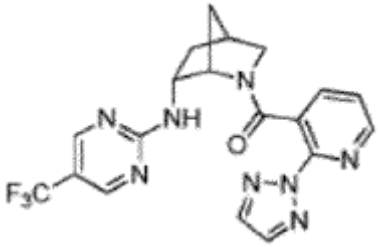
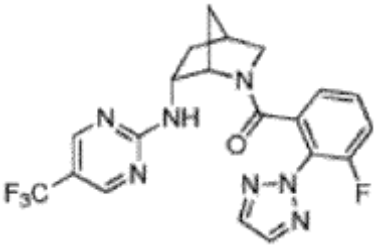
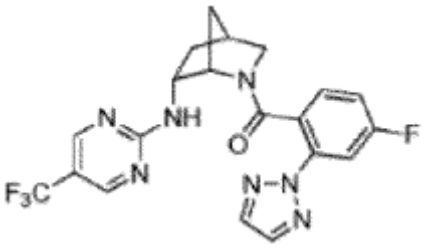
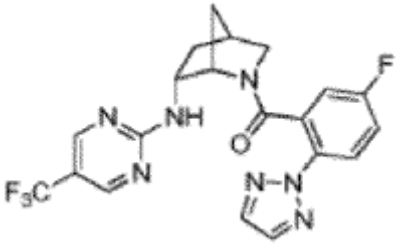
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S, 4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-(1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S, 4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

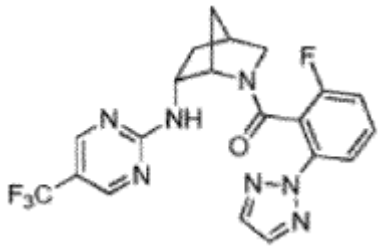
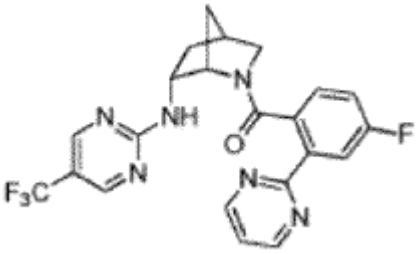
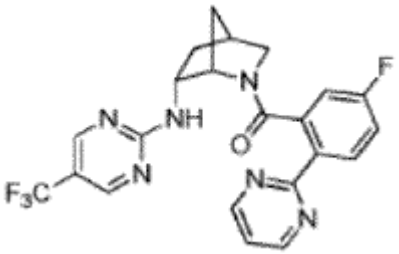
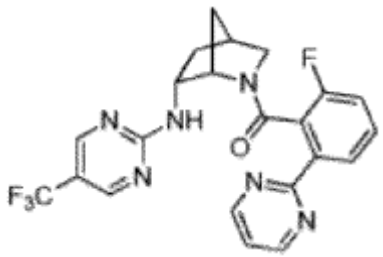
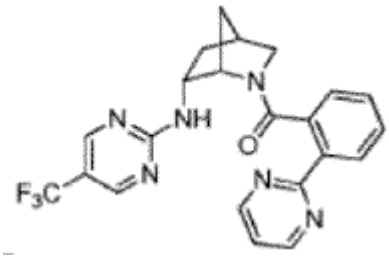
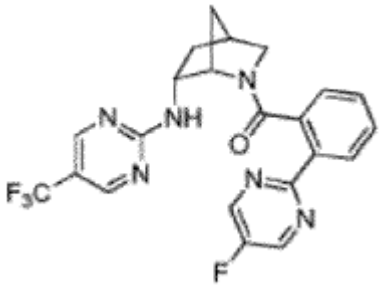
	((5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-metoksi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

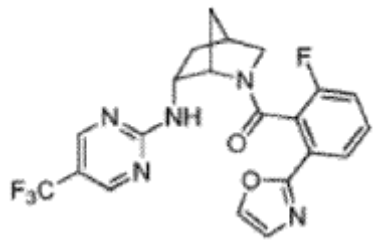
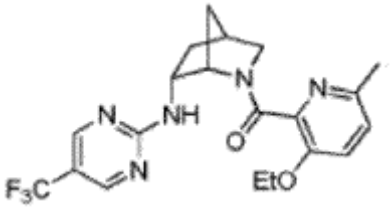
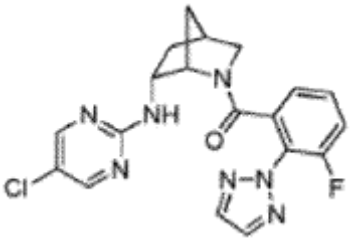
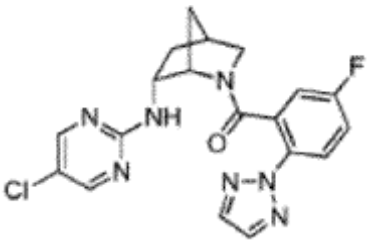
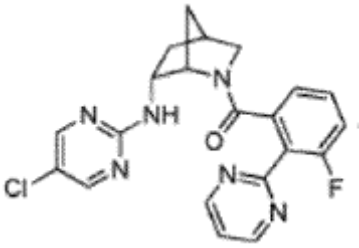
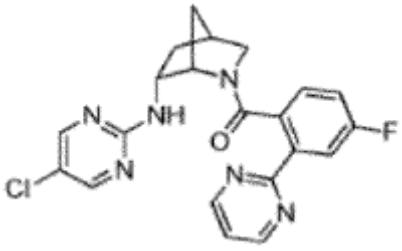
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2- (pirimidin-2-il) fenil) ((1S,4S,6R) -6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(5-fluor-2-(oksazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	[1,1'-bifenil]-2-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

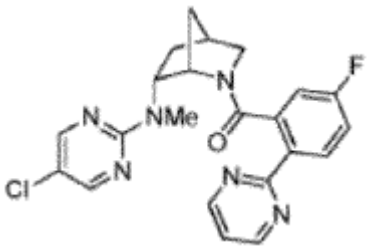
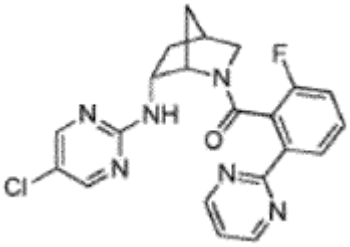
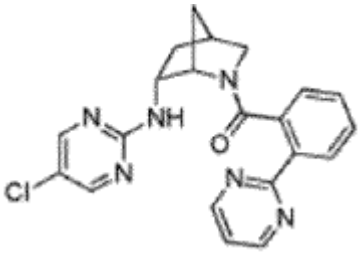
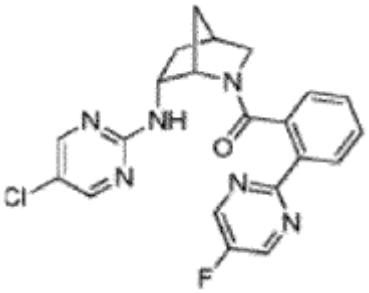
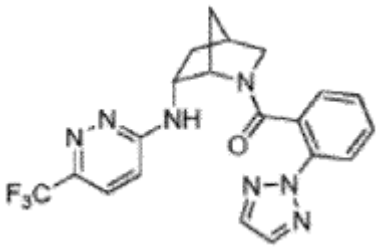
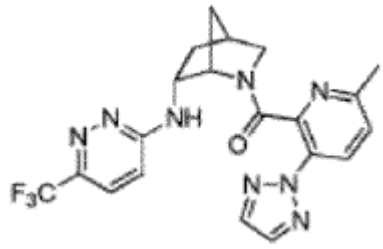
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-(pirimidin-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R) -6-((ciklopropilmetil) (5-(trifluormetil) pirazin-2-il) amino) -2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)-metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) metanono

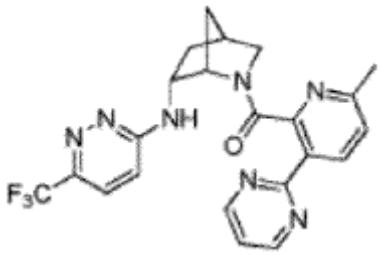
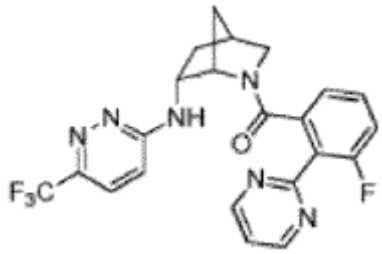
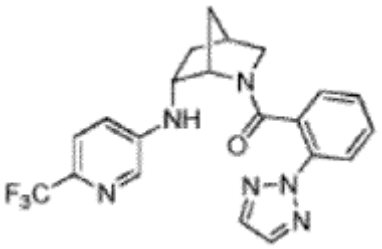
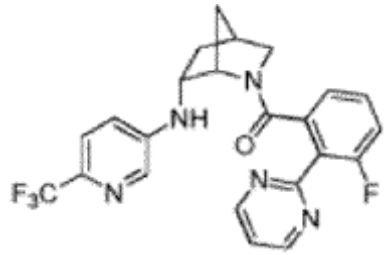
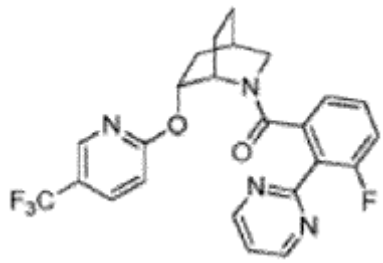
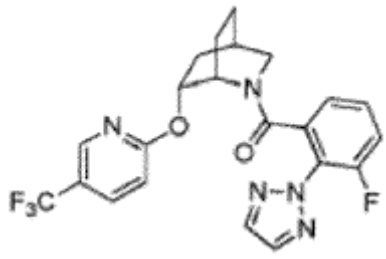
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2- (pirimidin-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-(pirimidin-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil) ((1S,4S,6R) -6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil) ((1S,4S,6R) -6-((5-metilpirazin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono

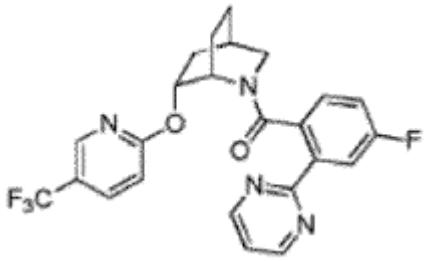
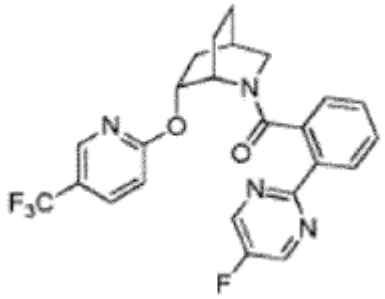
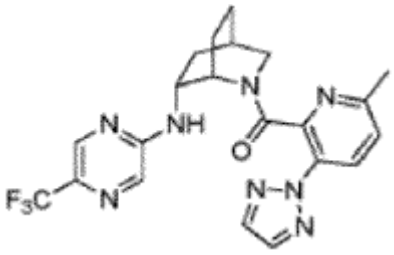
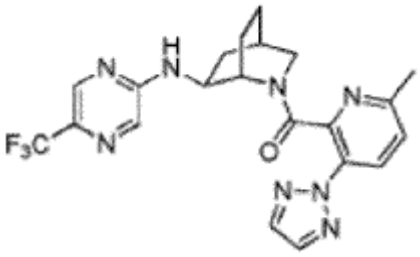
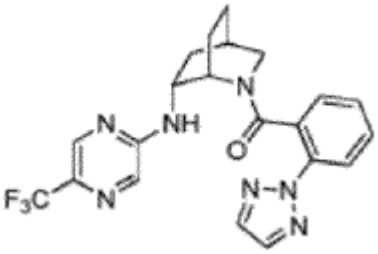
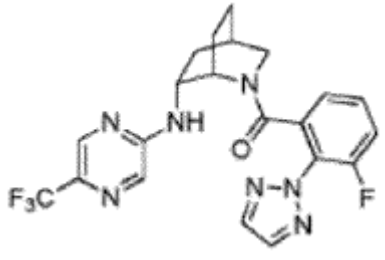
	((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-6-il)amino)pirazin-2-metilkarboksilato
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)-metanono
	(4-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)-metanono

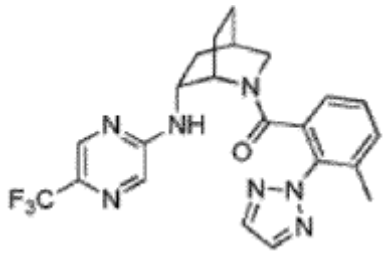
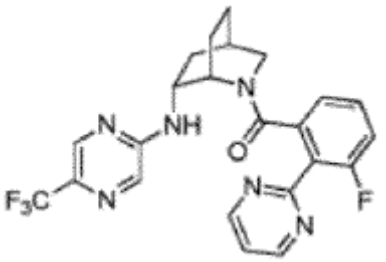
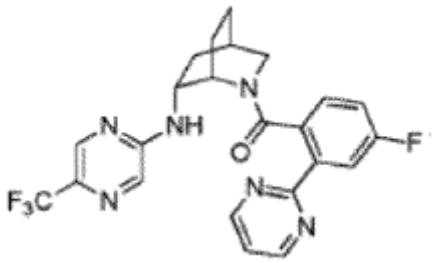
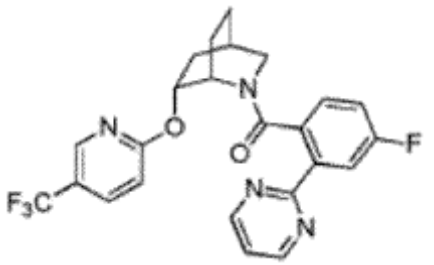
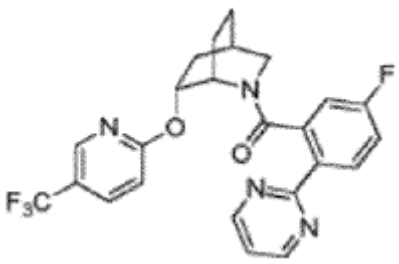
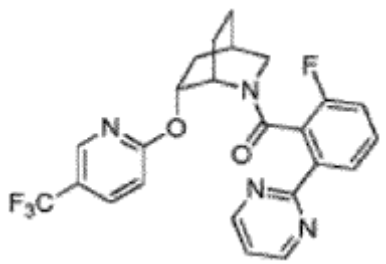
	(2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2- (pirimidin-2-il) fenil) ((1S,4S,6R) -6-((5-(trifluormetil) pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

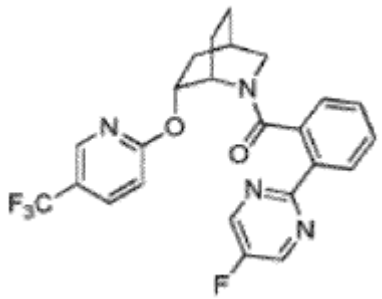
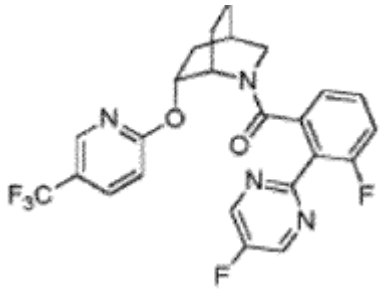
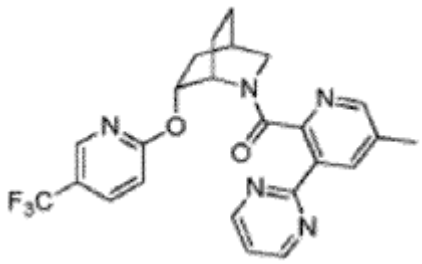
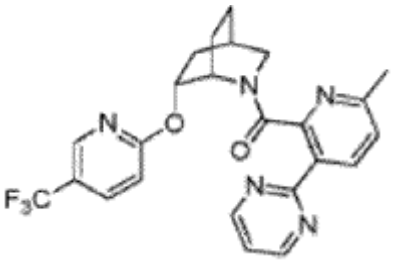
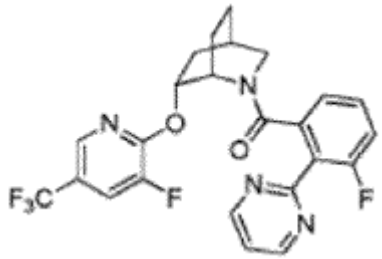
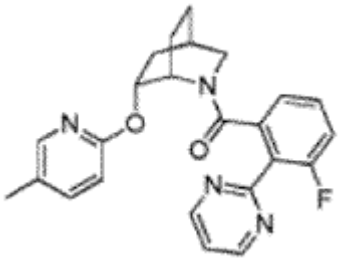
	(2-fluor-6-(oksazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-etoksi-6-metilpiridin-2-il)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)metanono

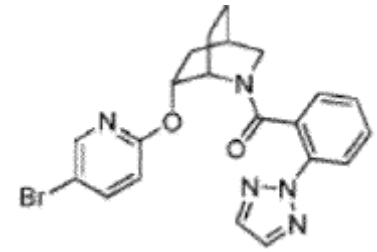
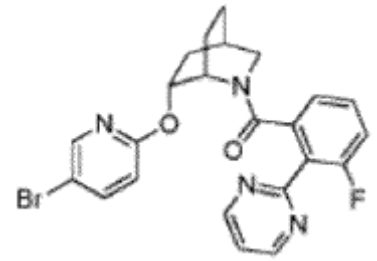
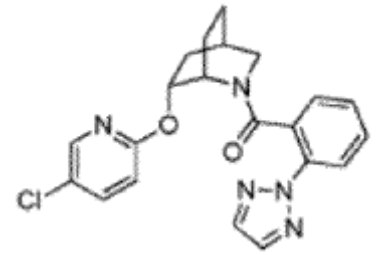
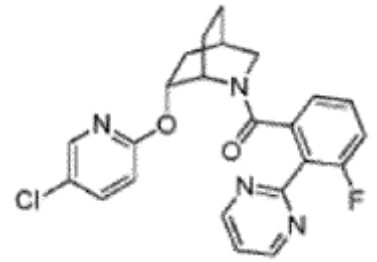
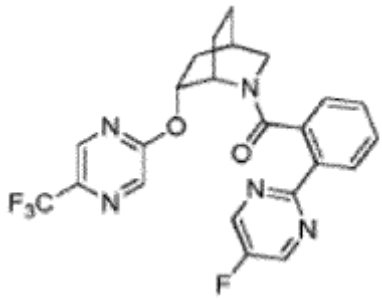
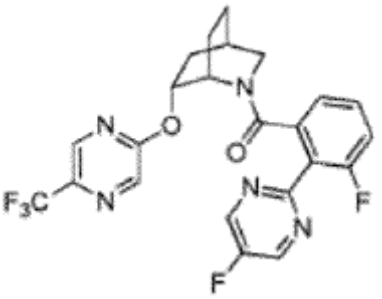
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)(metil)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]-heptan-2-il)(5-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)-fenil)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-(pirimidin-2-il) fenil) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il) (metil) amino)-2-azabiciklo[2.2.1]-heptan-2-il)(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridazin-3-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4S,6R) -6-((6-(trifluormetil) piridazin-3-il) -amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

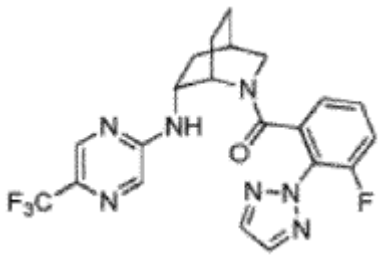
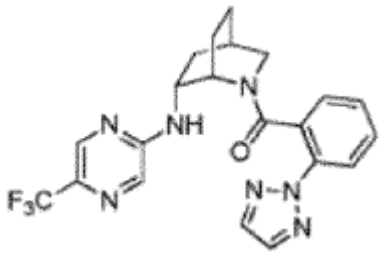
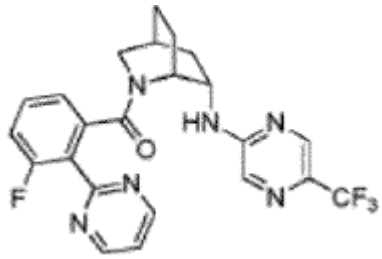
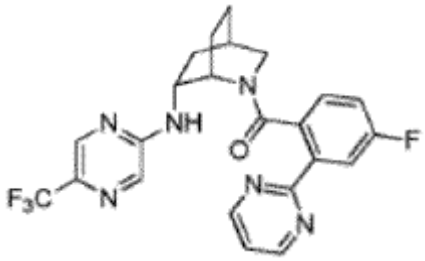
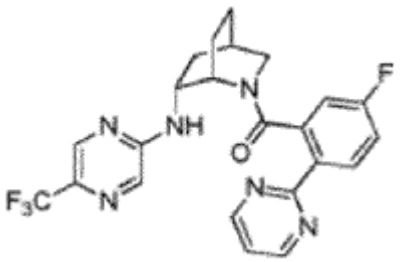
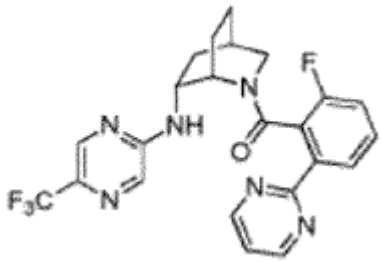
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6- ((6-(trifluormetil)piridazin-3-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridazin-3-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono

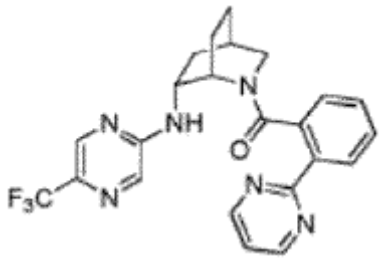
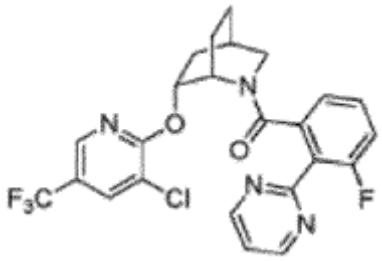
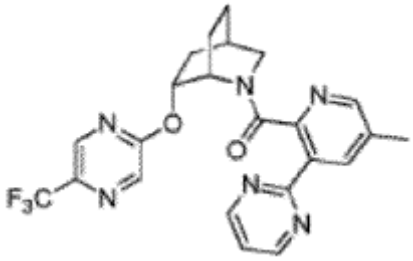
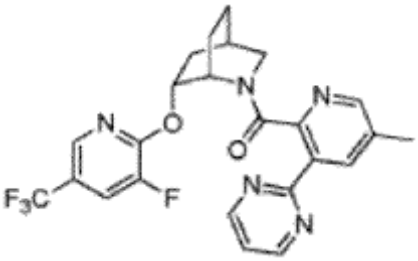
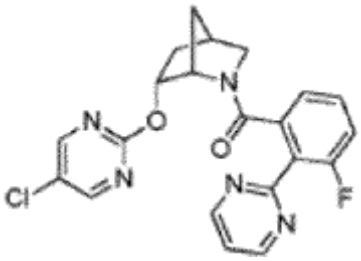
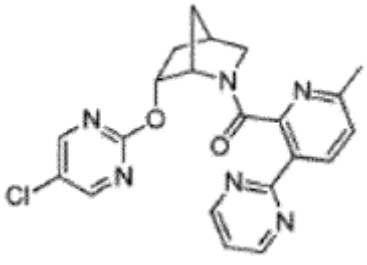
	(R/S)-(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)-piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(R/S)-(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6S)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)-pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(R/S)-(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono

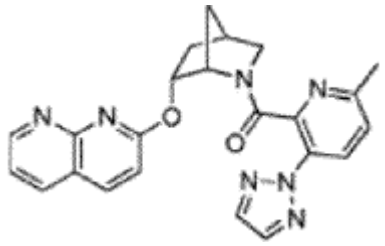
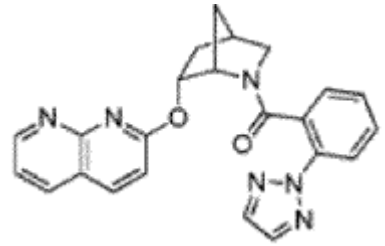
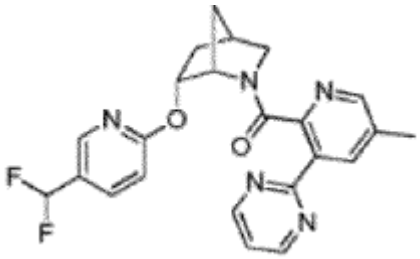
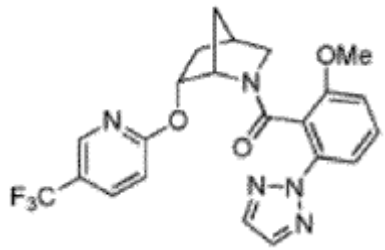
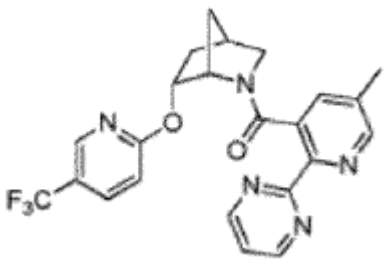
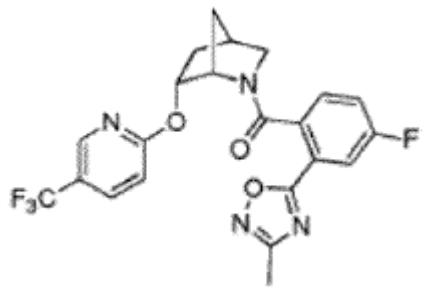
	(R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono
	(R/S)-(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(R/S)-(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) (6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

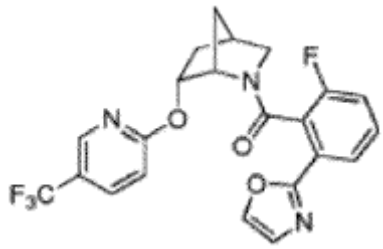
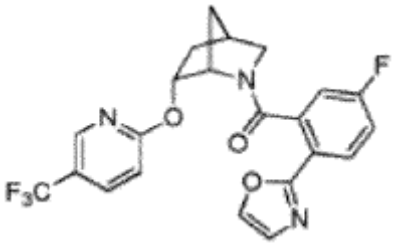
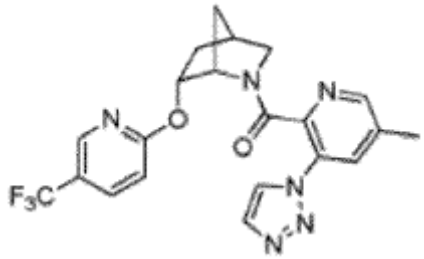
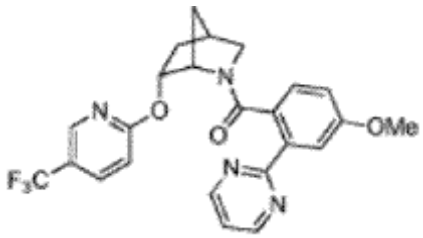
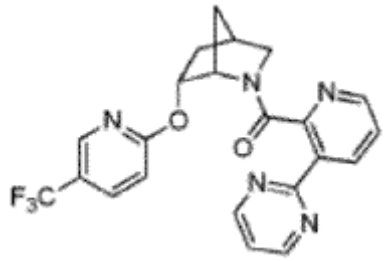
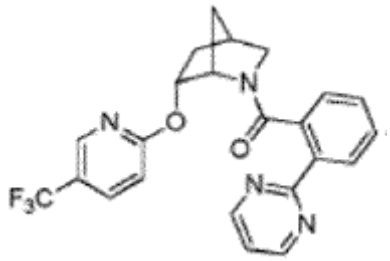
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono

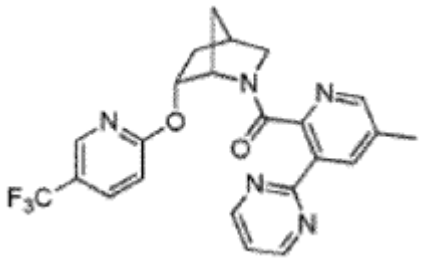
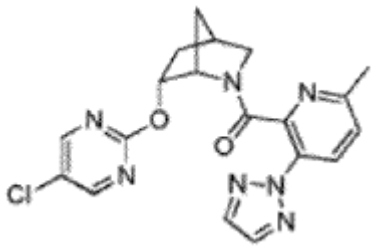
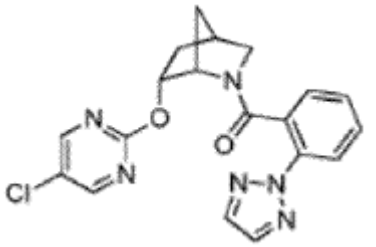
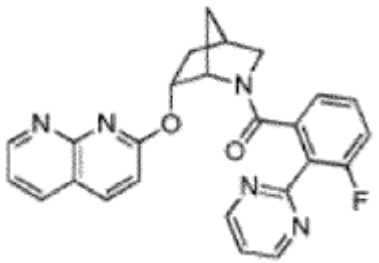
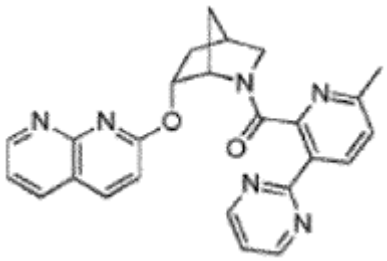
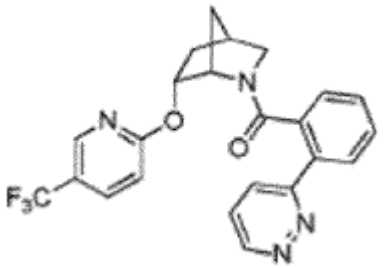
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2- (pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2- (pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

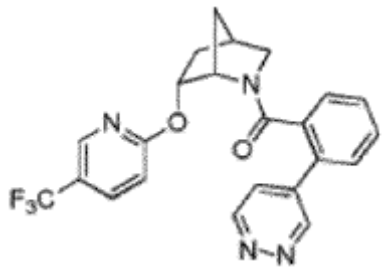
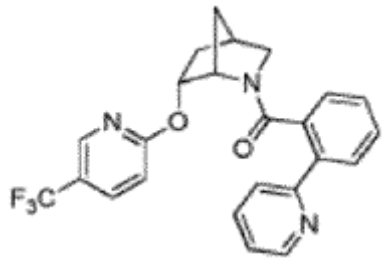
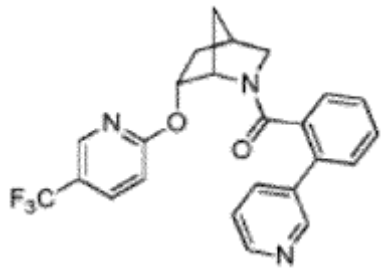
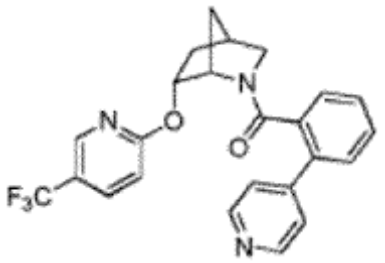
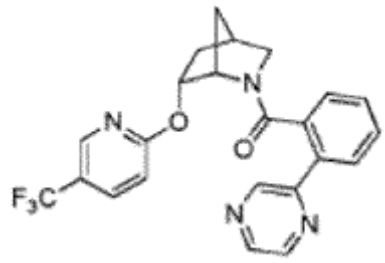
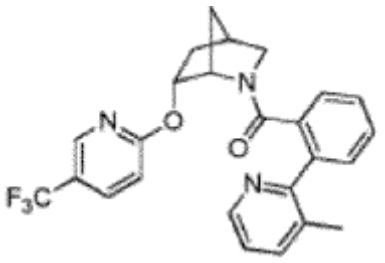
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

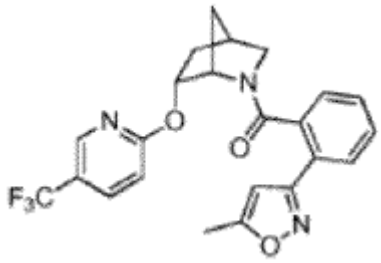
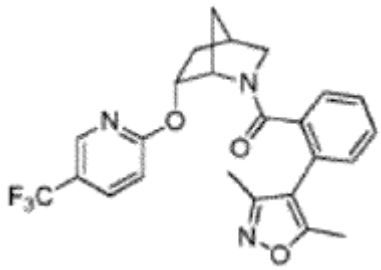
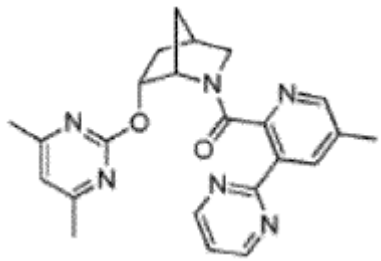
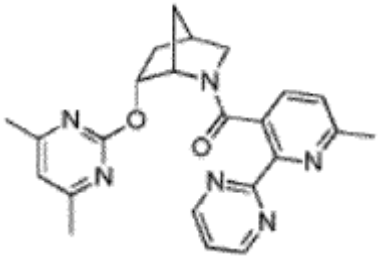
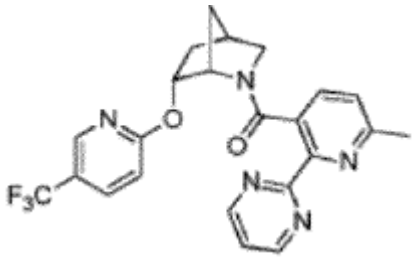
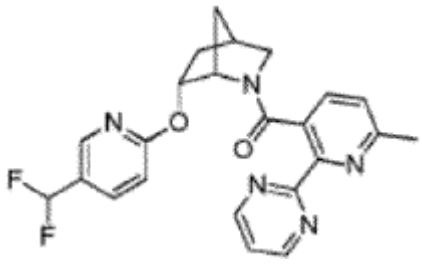
	(2- (pirimidin-2-il) fenil) ((1S,4R,6R) -6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-f luor-2- (pirimidin-2-il) fenil) metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2- (pirimidin-2-il) -fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3- (pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono

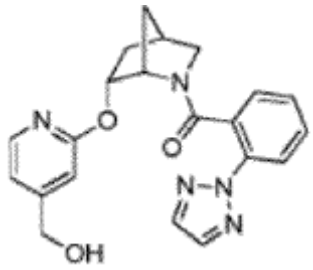
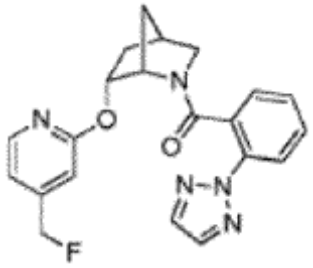
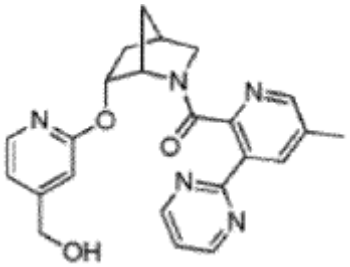
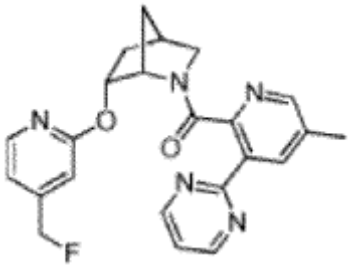
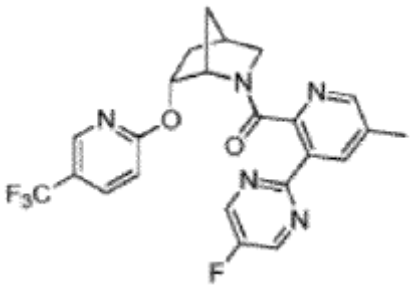
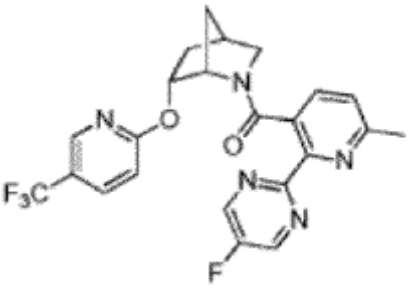
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo-[2.2.1]heptan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il) metanono
	(2-metoksi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi) -2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

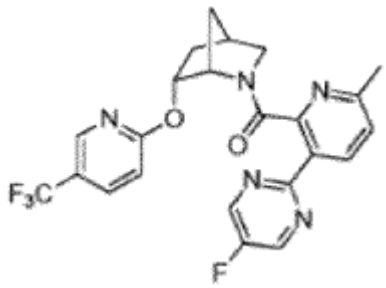
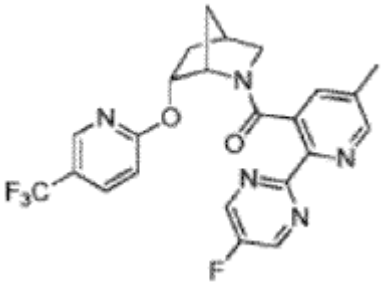
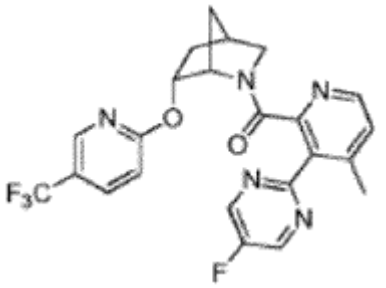
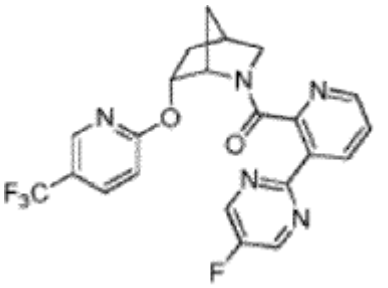
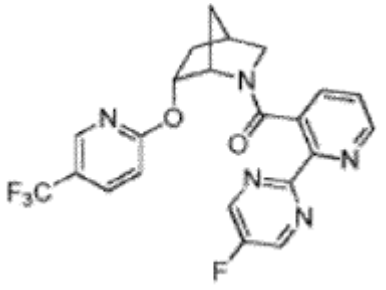
	(2-fluor-6-(oksazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(oksazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(4-metoksi-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(pirimidin-2-il) fenil) ((1S,4R,6R) -6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

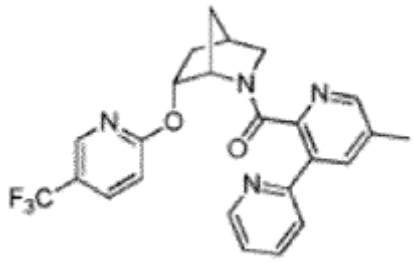
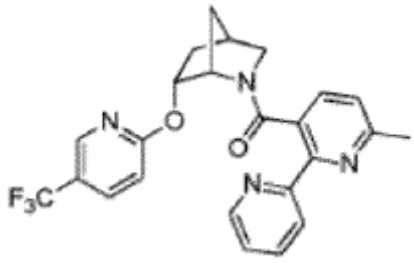
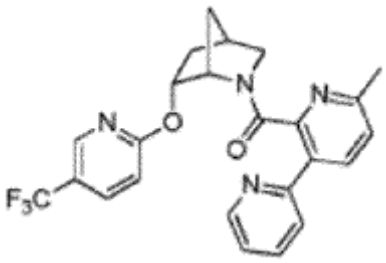
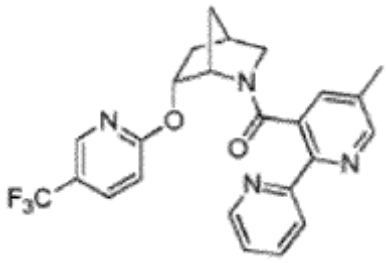
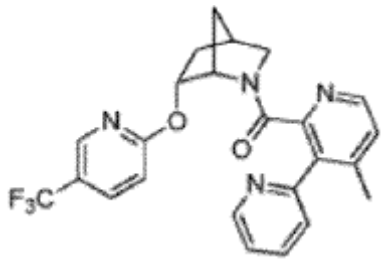
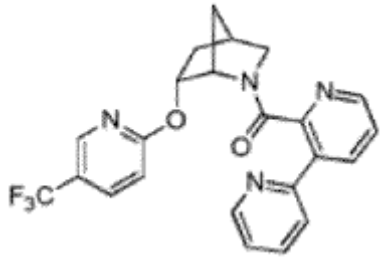
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	(2-(piridazin-3-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

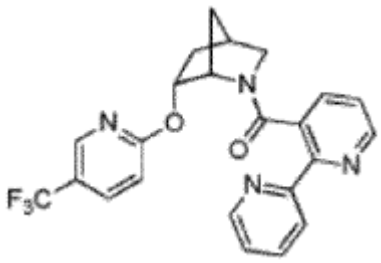
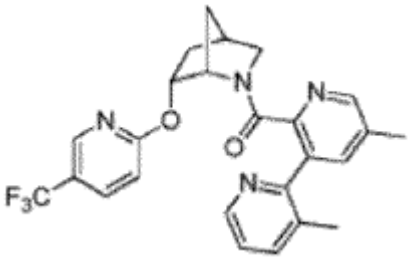
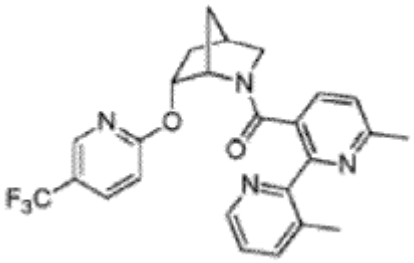
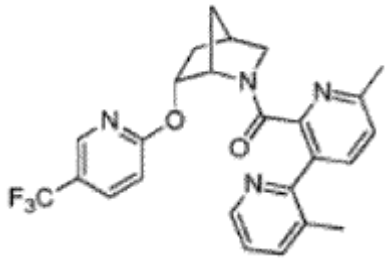
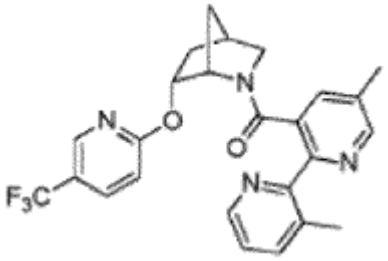
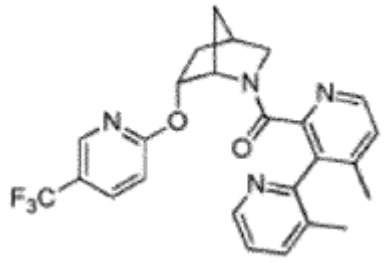
	(2-(piridazin-4-il) fenil) ((1S,4R,6R) 6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(piridin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(piridin-3-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(piridin-4-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(pirazin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

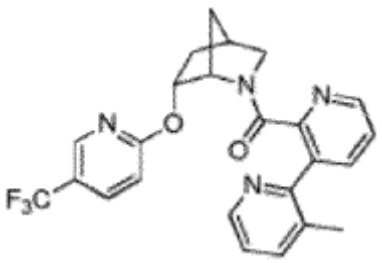
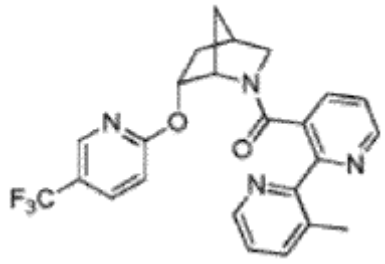
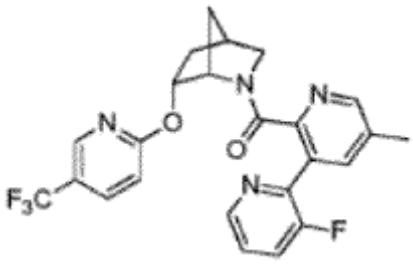
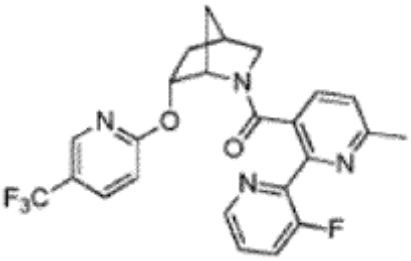
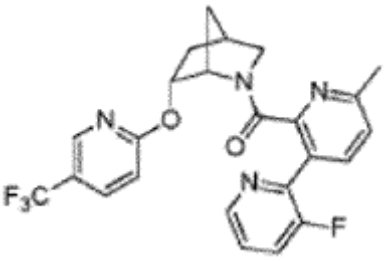
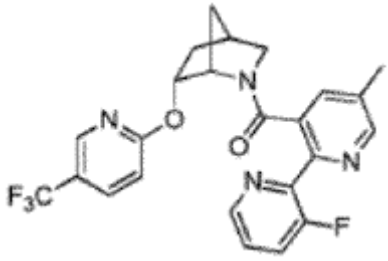
	(2-(5-metilisoksazol-3-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono

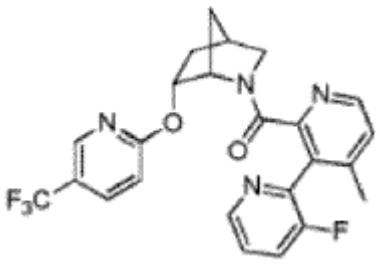
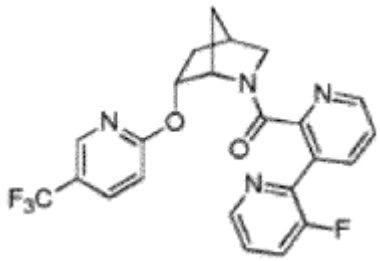
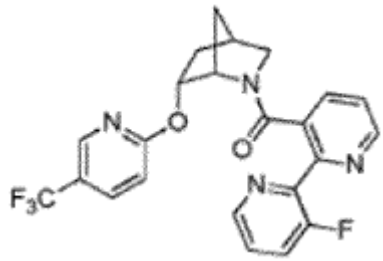
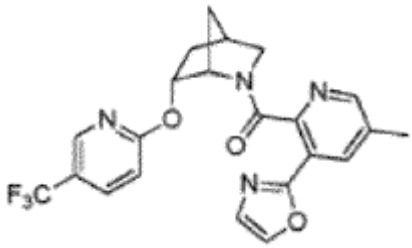
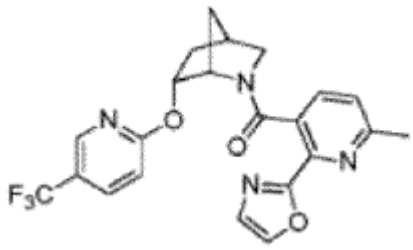
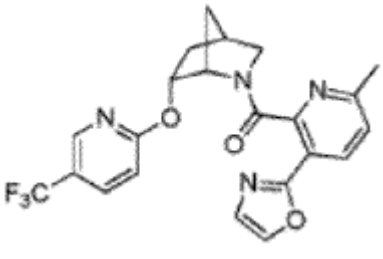
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroksimetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroksimetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

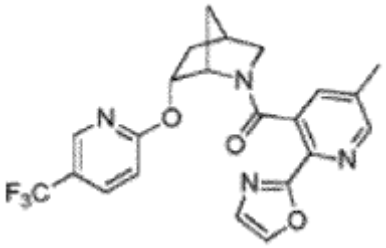
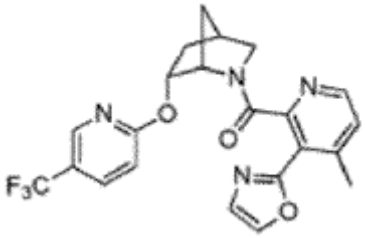
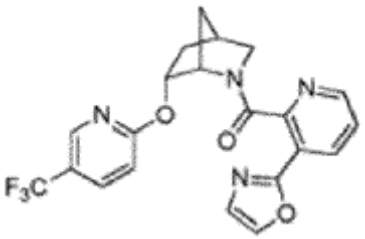
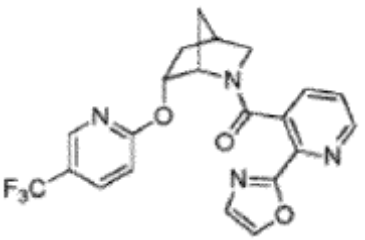
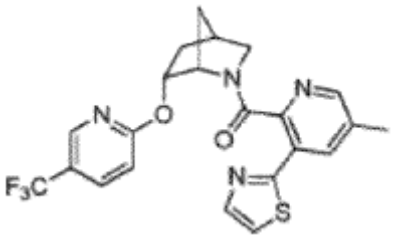
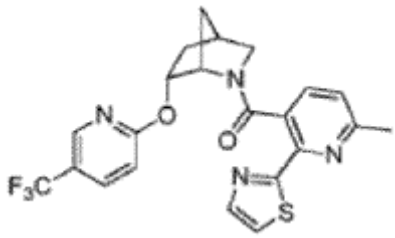
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

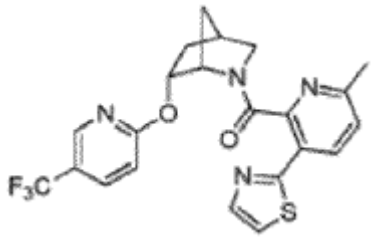
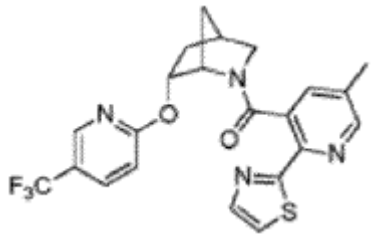
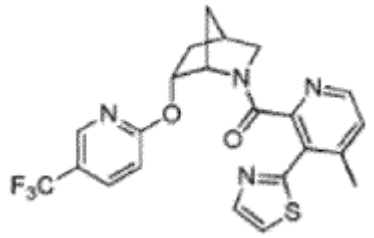
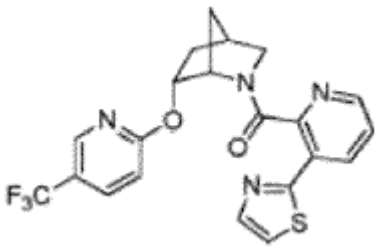
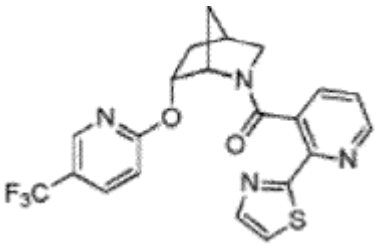
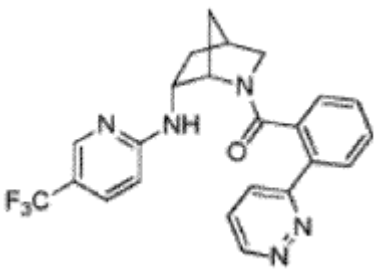
	(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	[2,3'-bipiridin]-2'-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

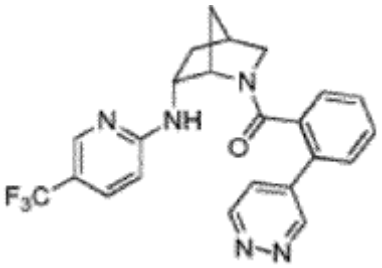
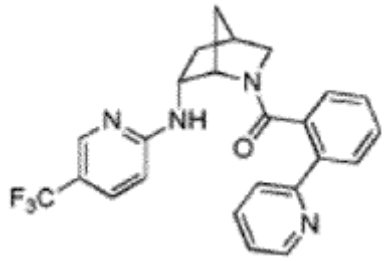
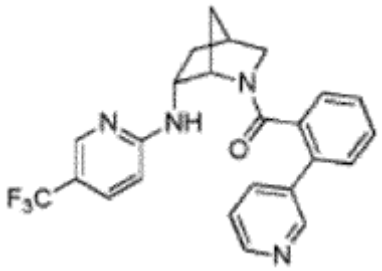
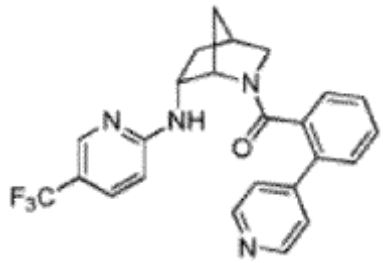
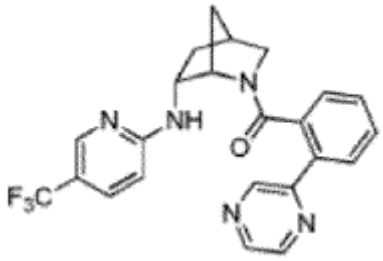
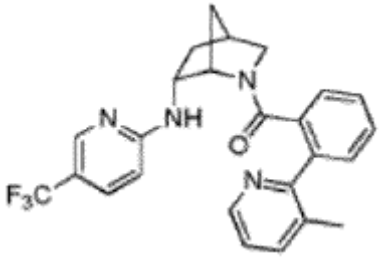
	[2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3,4'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

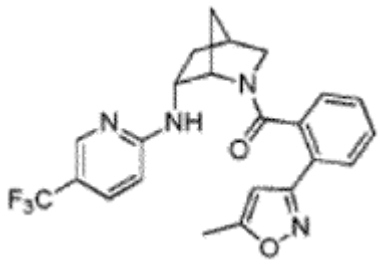
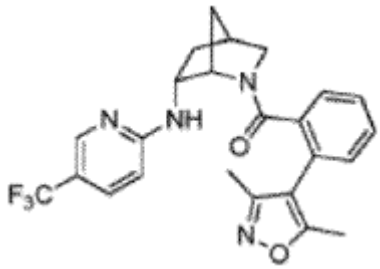
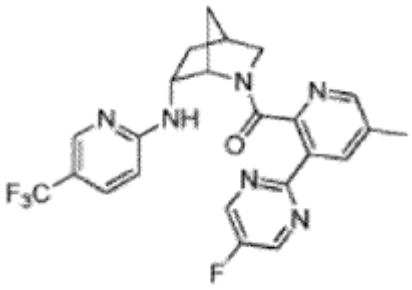
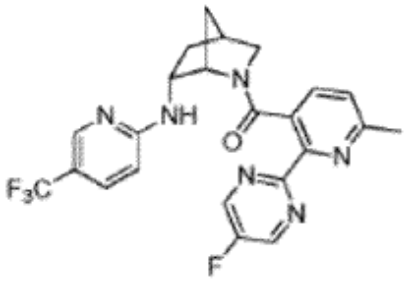
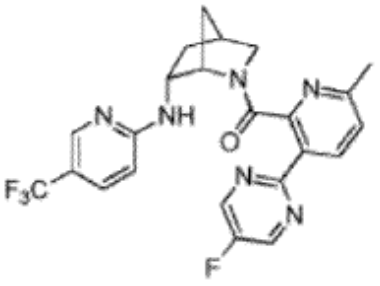
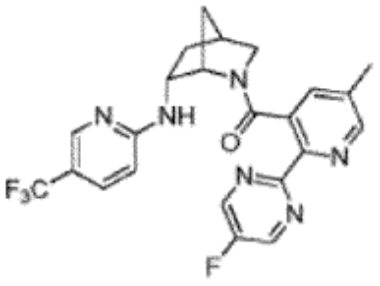
	(3-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

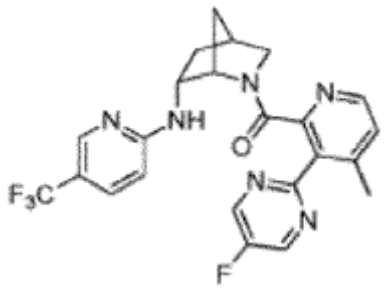
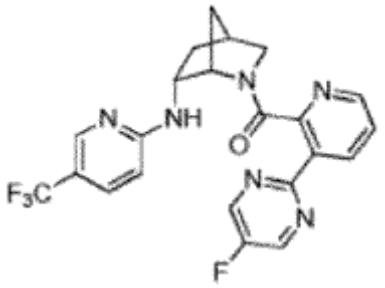
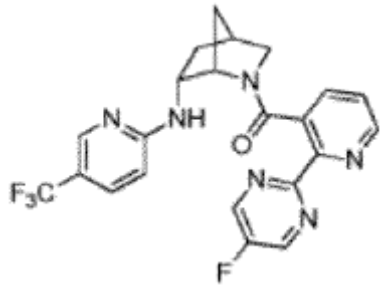
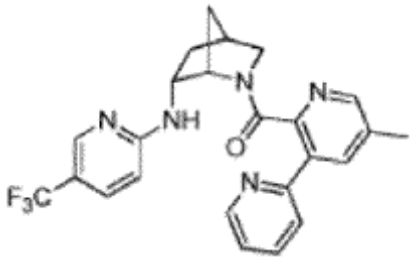
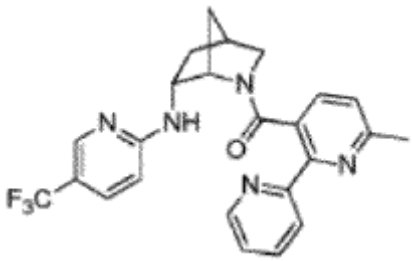
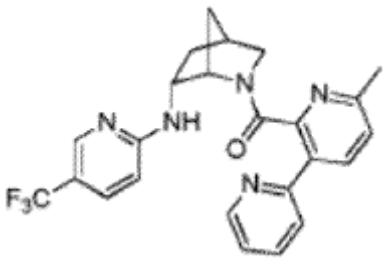
	(3-fluor-4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

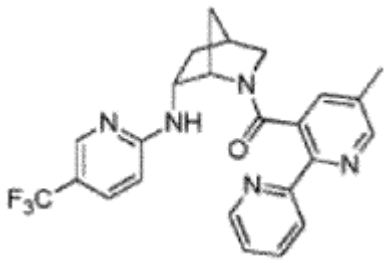
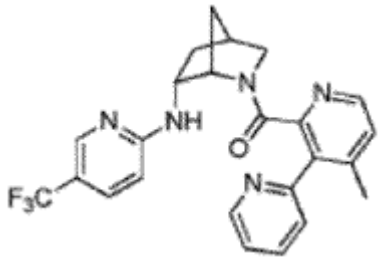
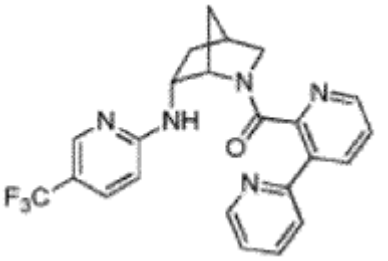
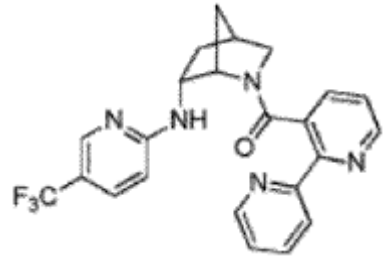
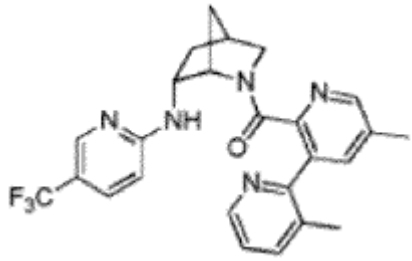
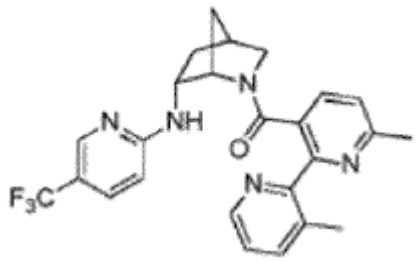
	(5-metil-2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(oksazol-2-il)piridin-2-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(oksazol-2-il)piridin-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

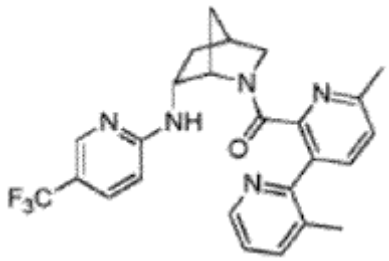
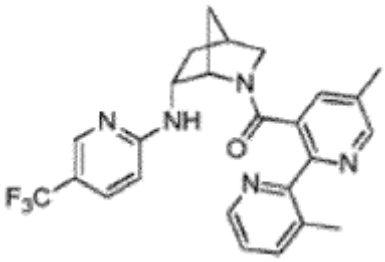
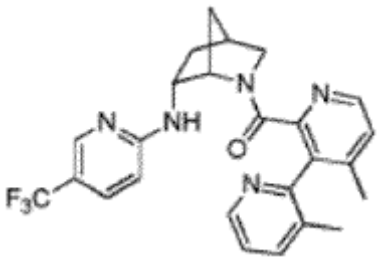
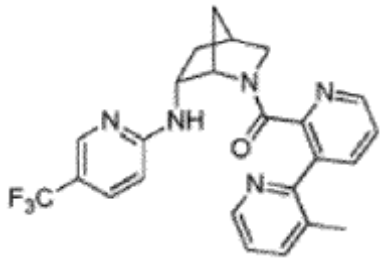
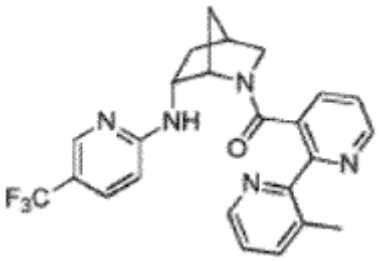
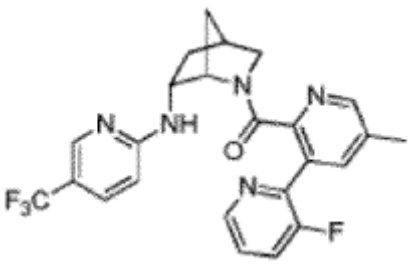
	(6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(piridazin-3-il) fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono

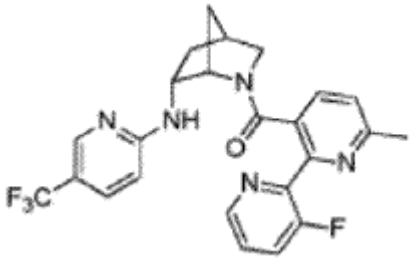
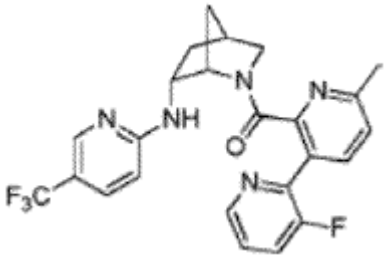
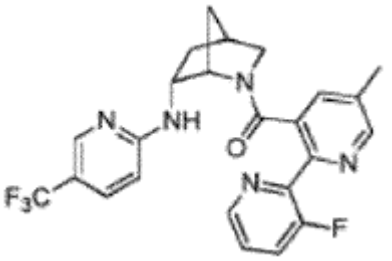
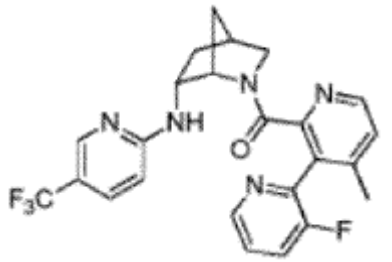
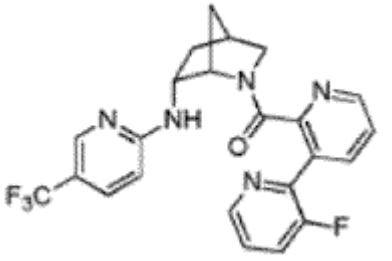
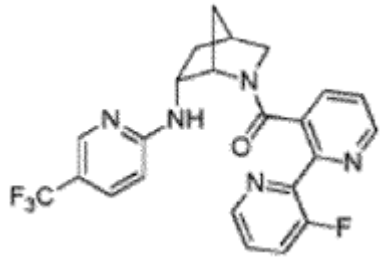
	(2-(piridazin-4-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(piridin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(piridin-3-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(piridin-4-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(pirazin-2-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

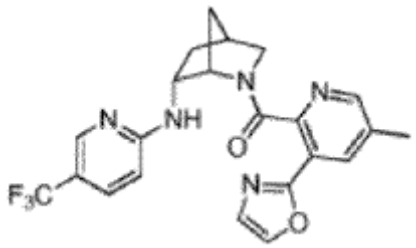
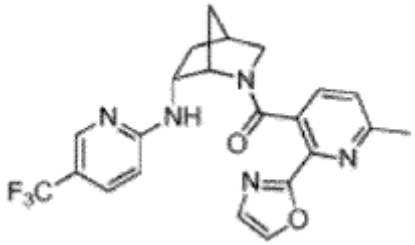
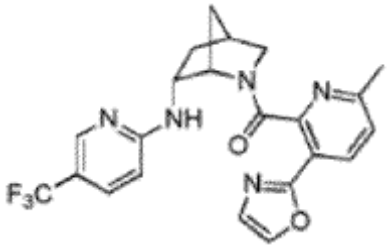
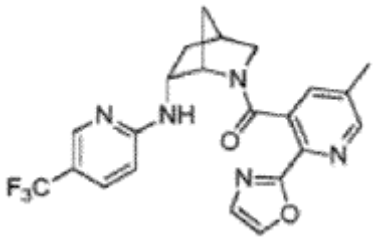
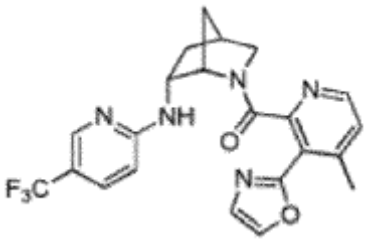
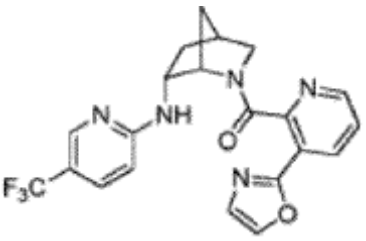
	(2-(5-metilisoksazol-3-il)fenil)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)fenil) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

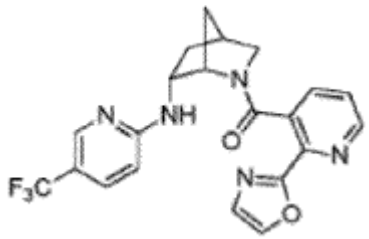
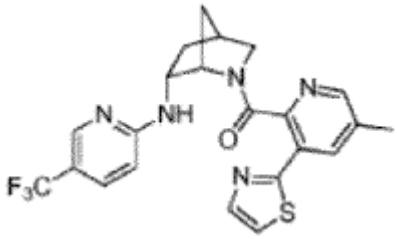
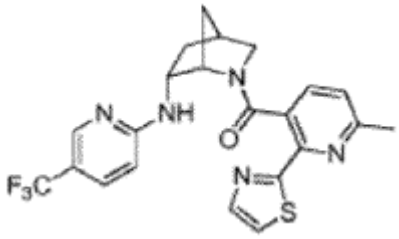
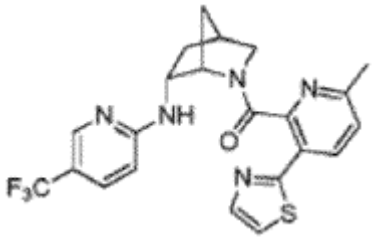
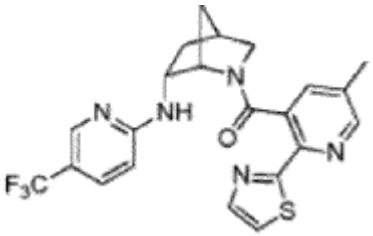
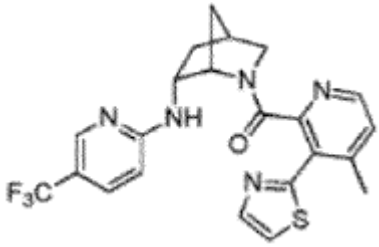
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

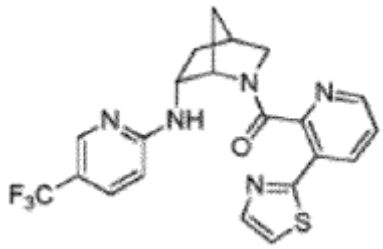
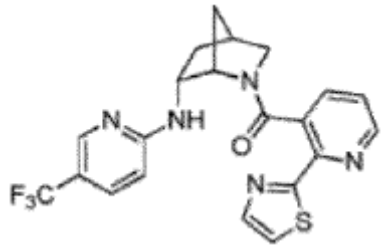
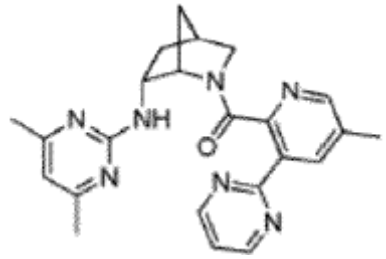
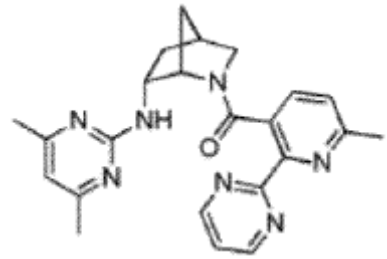
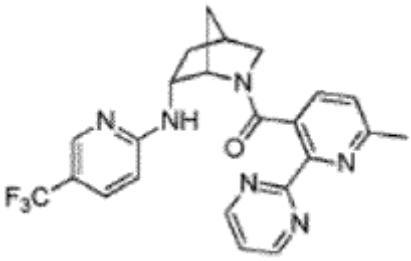
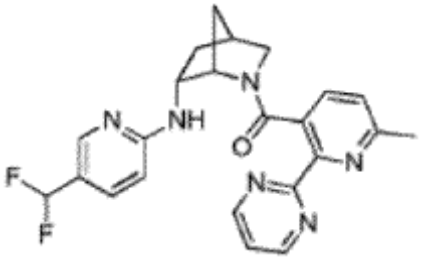
	(5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	[2,2'-bipiridin]-3-il((1S, 4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

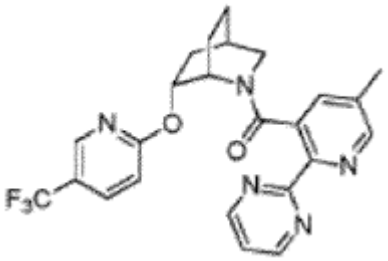
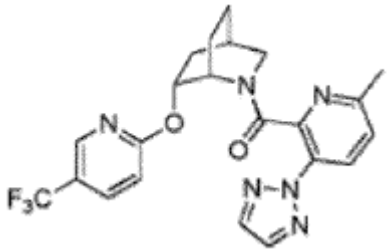
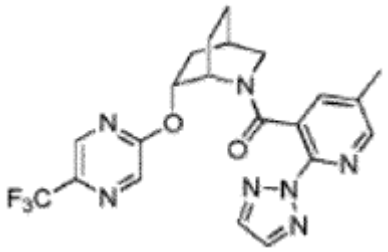
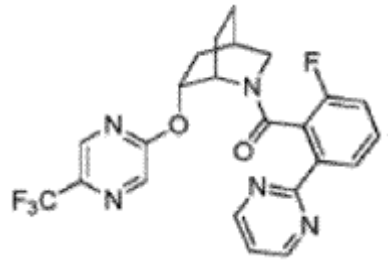
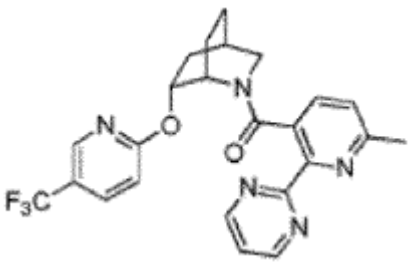
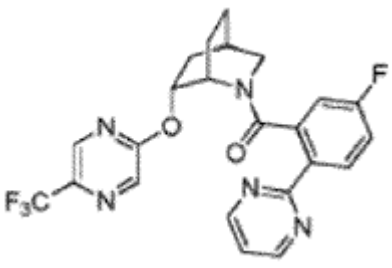
	(3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3,4'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

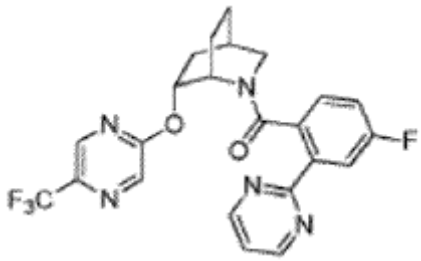
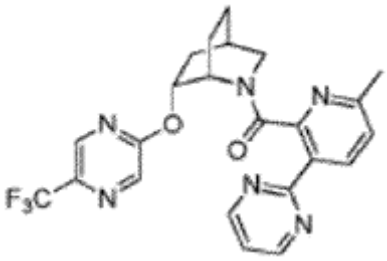
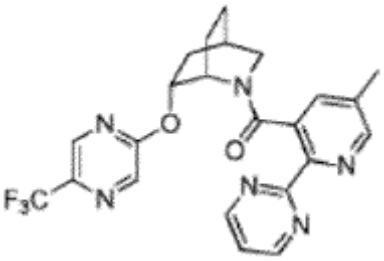
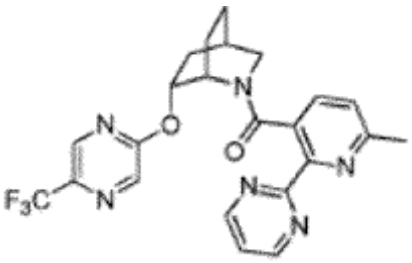
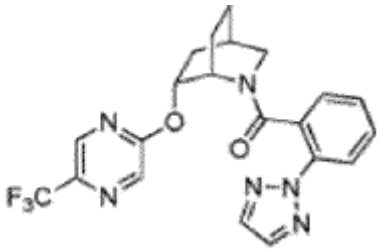
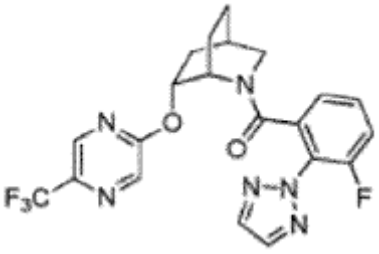
	(3'-fluor-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

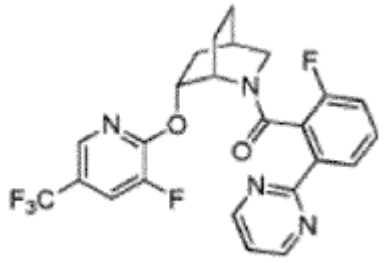
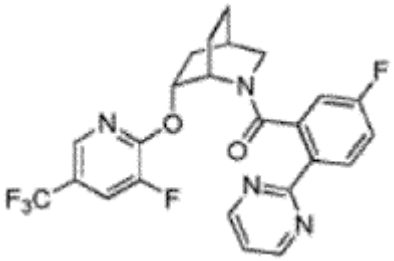
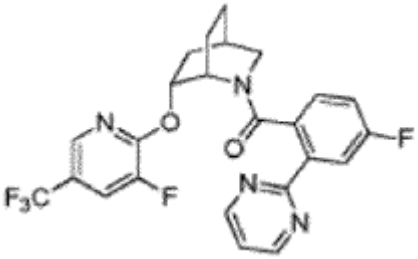
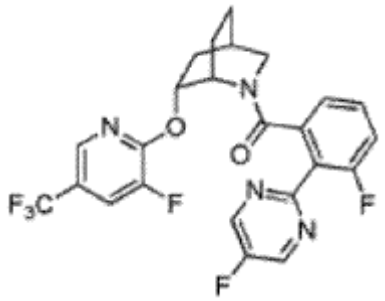
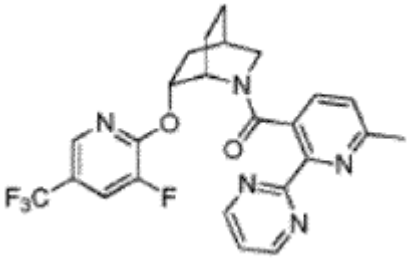
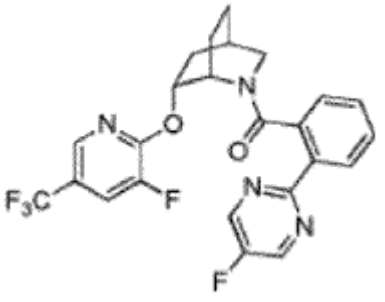
	(5-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

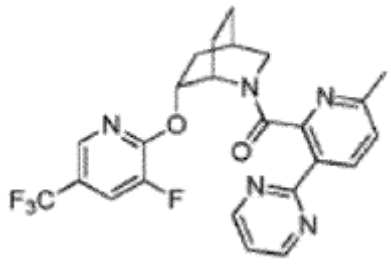
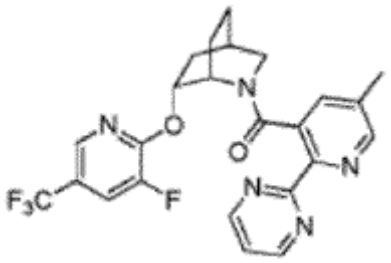
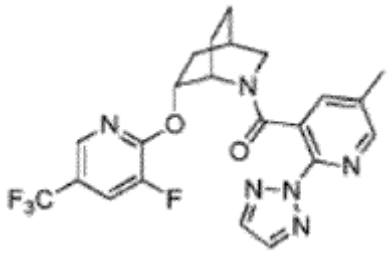
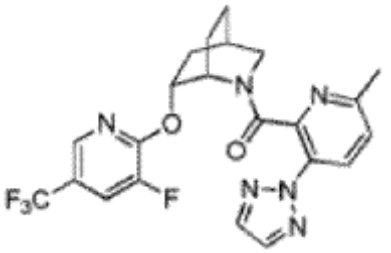
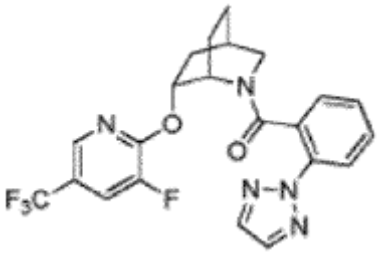
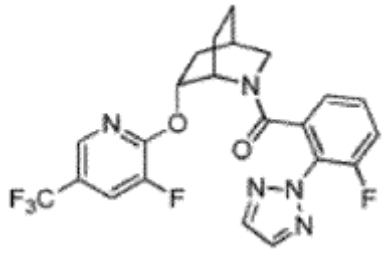
	(2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(4-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

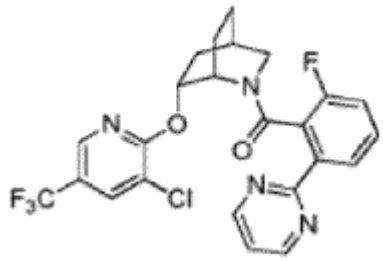
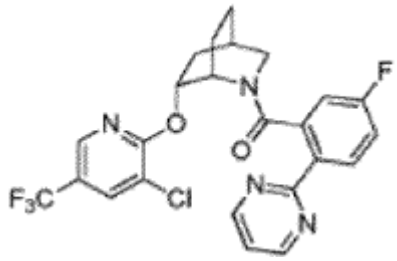
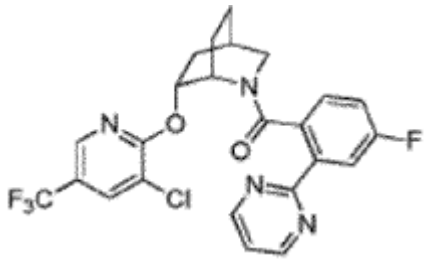
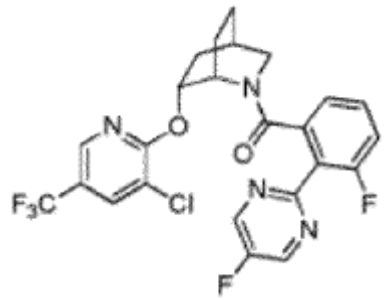
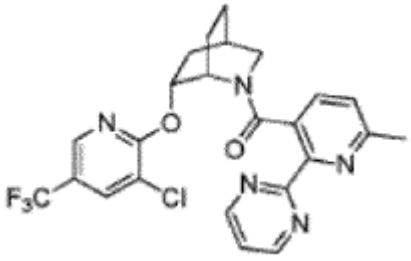
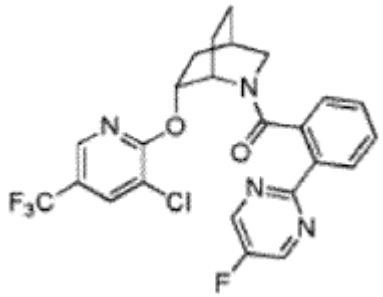
	(3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	(2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanono
	((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	((1S,4S,6R)-6-((5-(difluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono

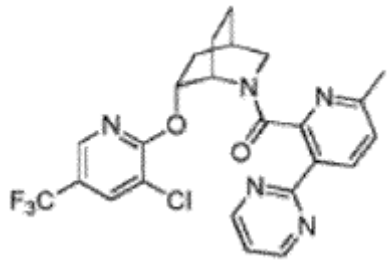
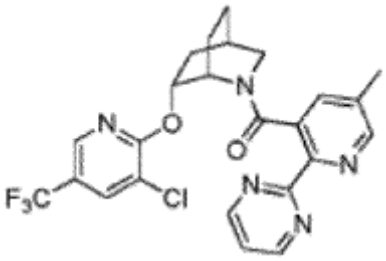
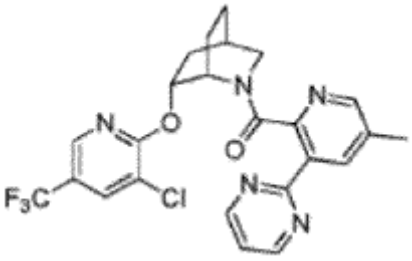
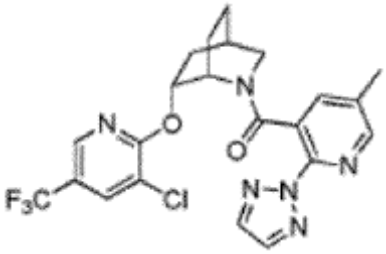
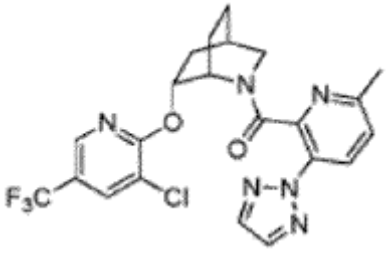
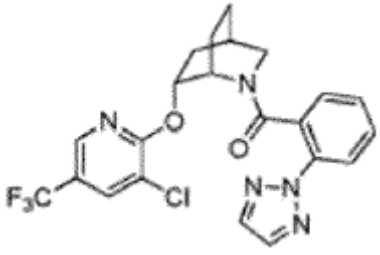
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6- ((5-(trifluormetil)piridin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) pirazin-2-il) oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

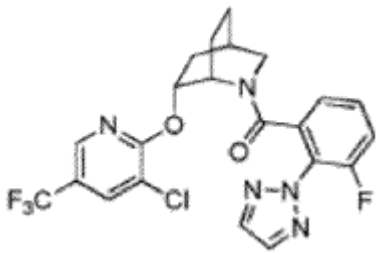
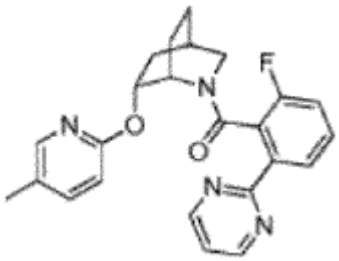
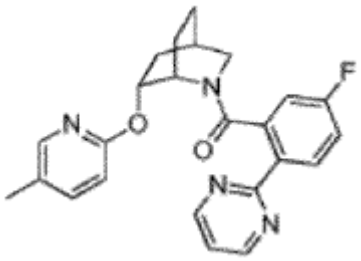
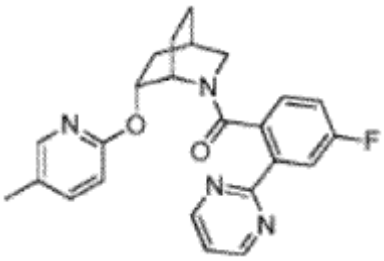
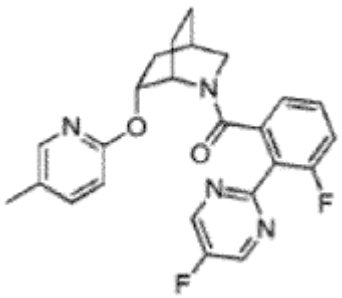
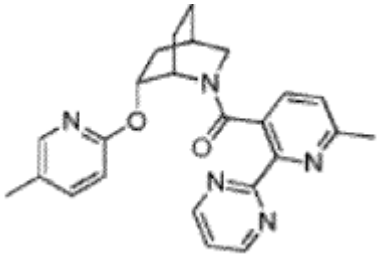
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

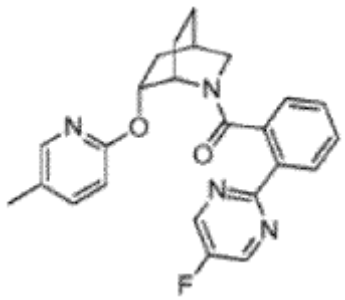
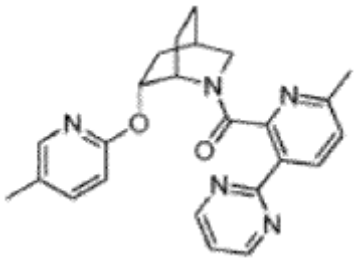
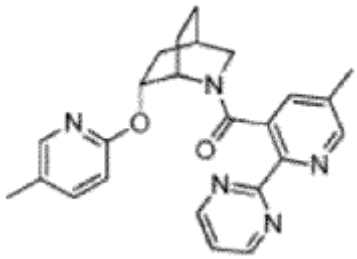
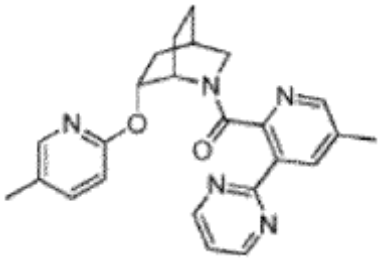
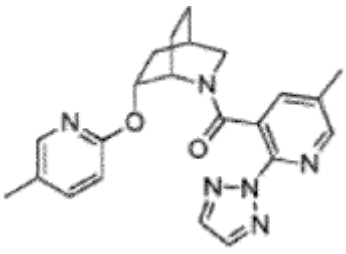
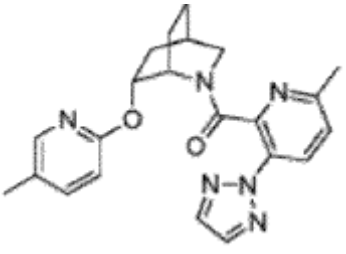
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil) metanono

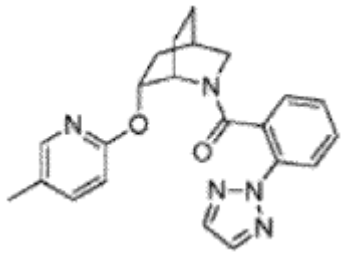
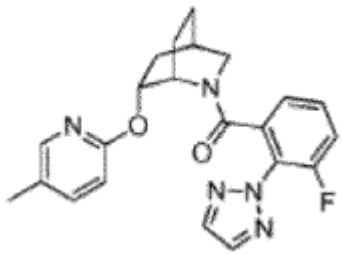
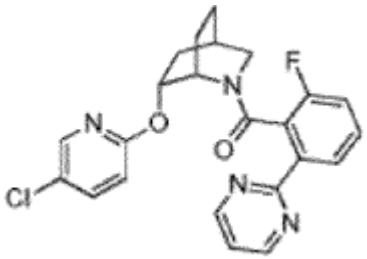
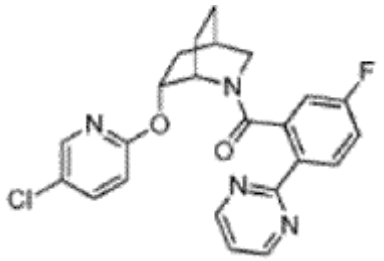
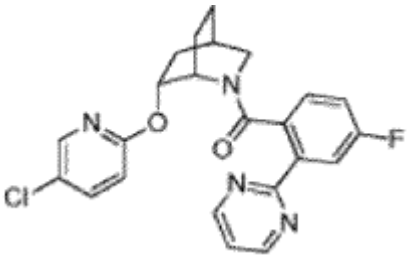
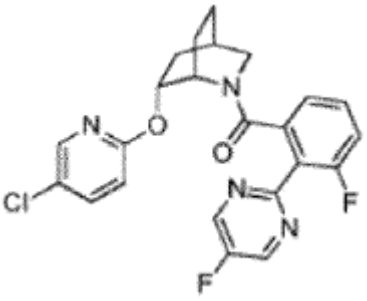
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono

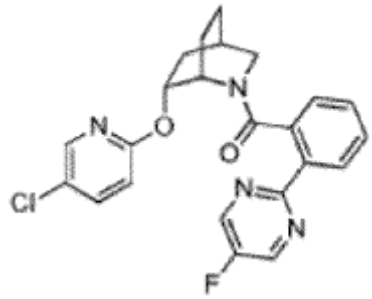
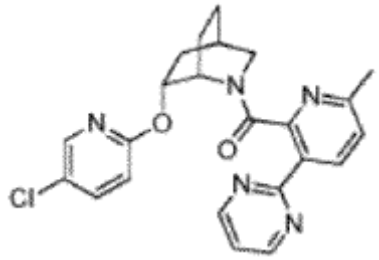
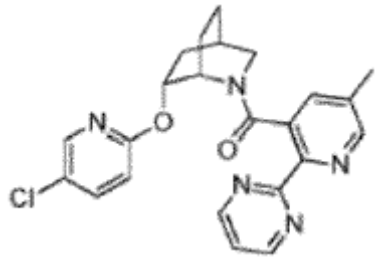
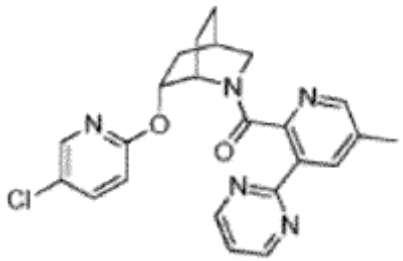
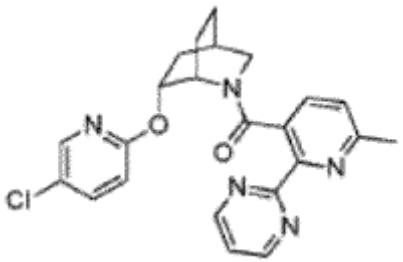
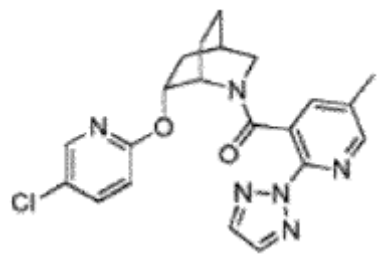
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil) metanono

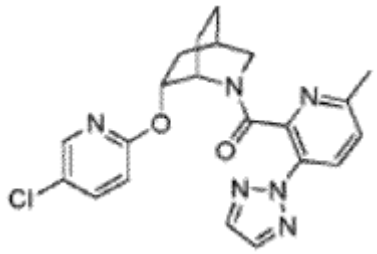
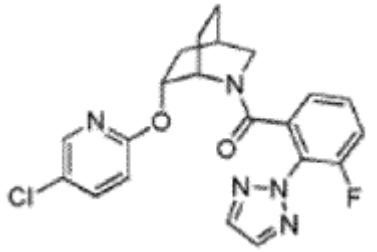
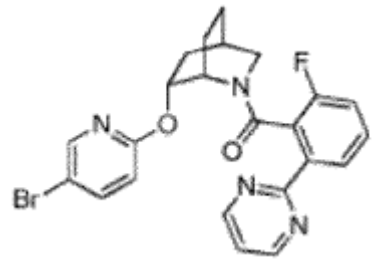
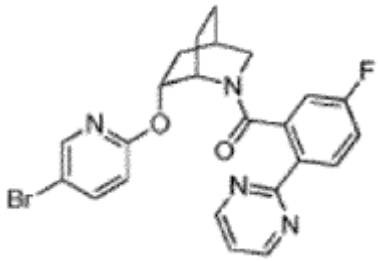
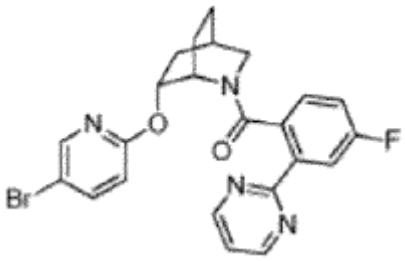
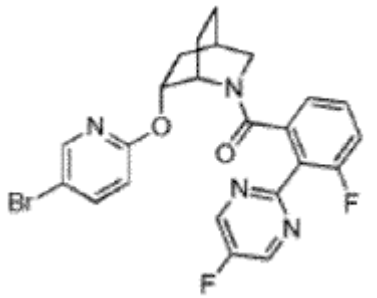
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

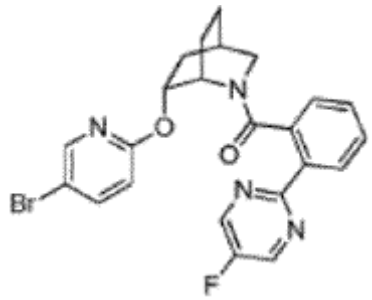
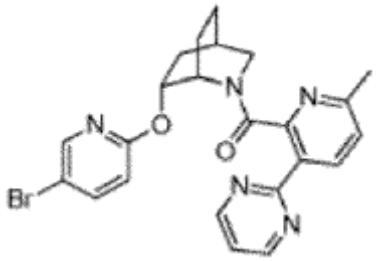
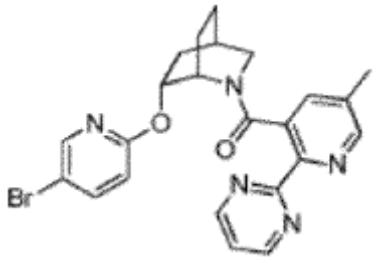
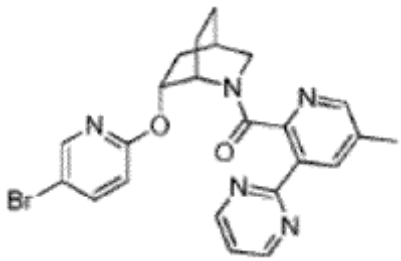
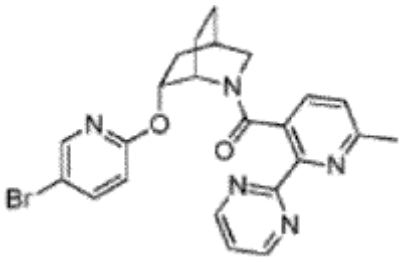
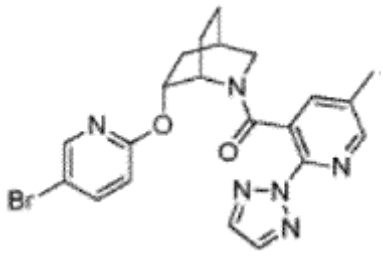
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]-oktan-2-il) metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono

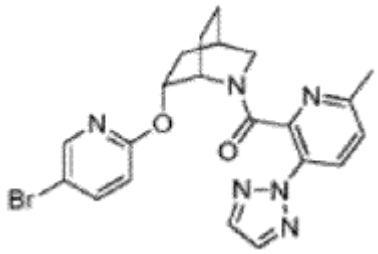
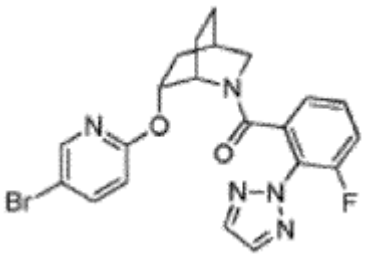
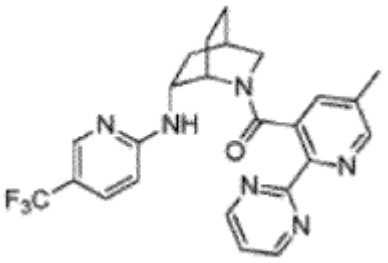
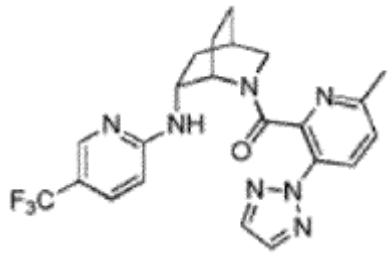
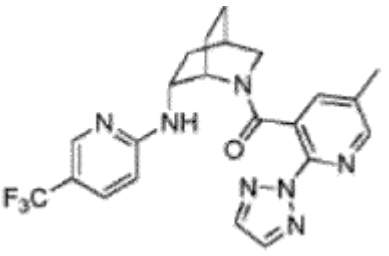
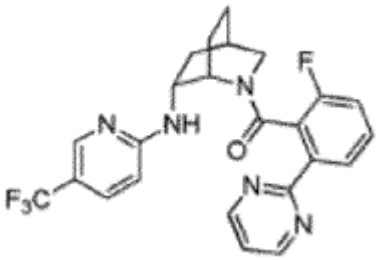
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il) oksi) -2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il) metanono
	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono

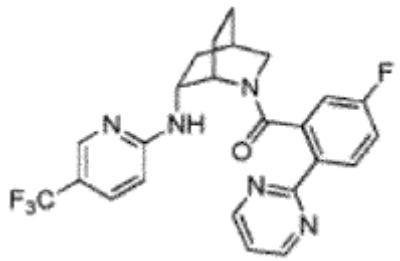
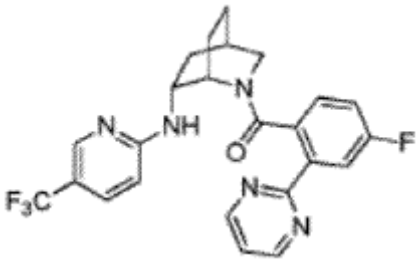
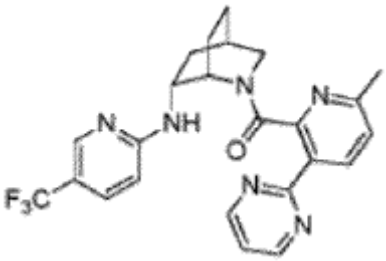
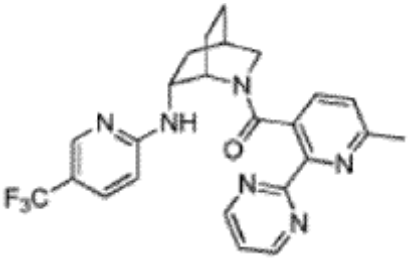
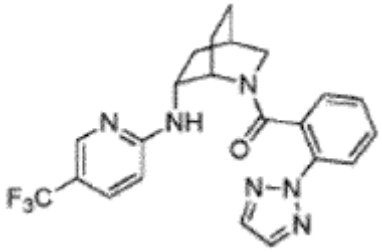
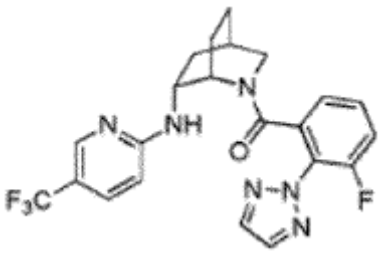
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]-oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil) metanono

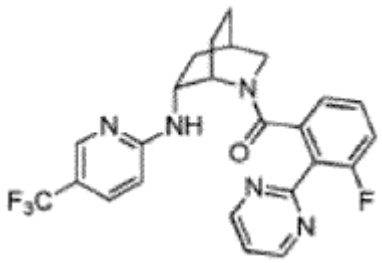
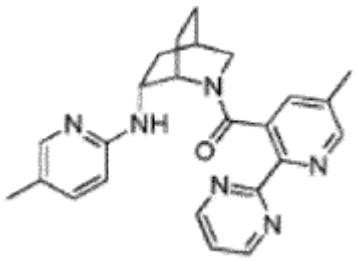
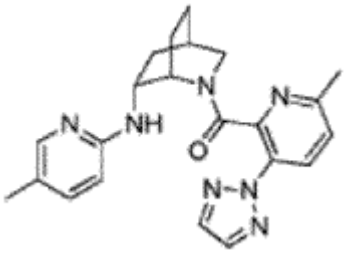
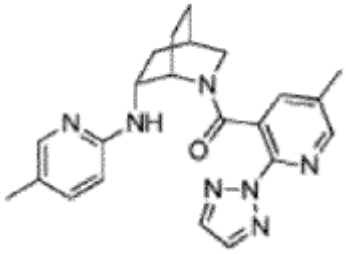
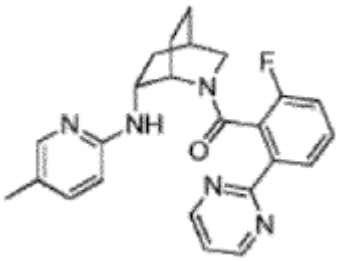
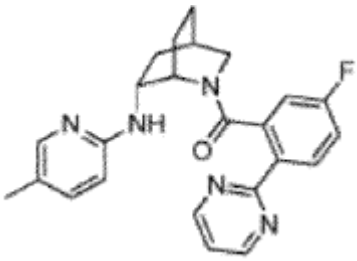
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-(5-fluorpirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanono

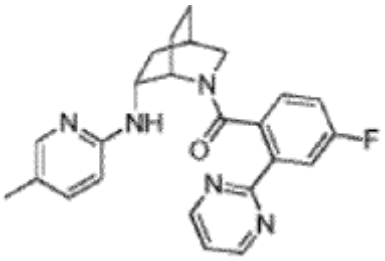
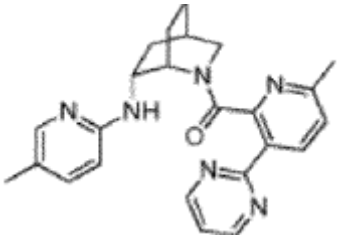
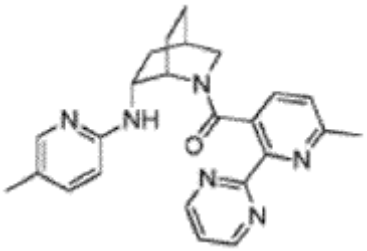
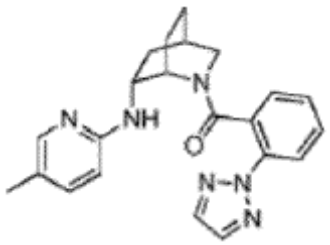
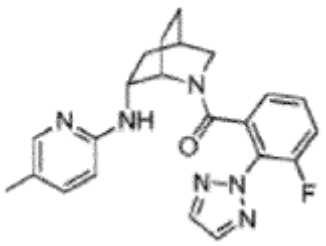
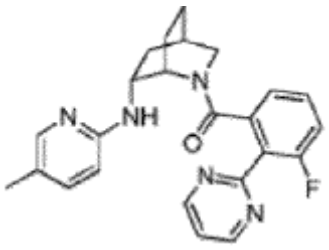
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(5-fluorpirimidin-2-il)fenil)metanono

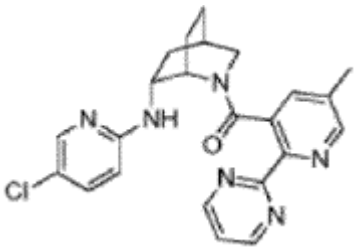
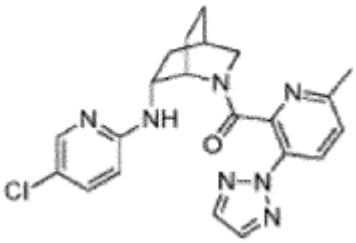
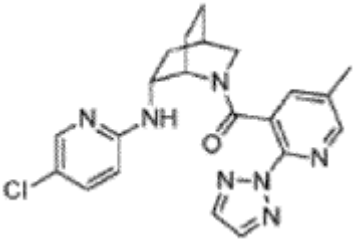
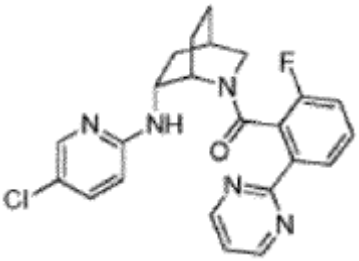
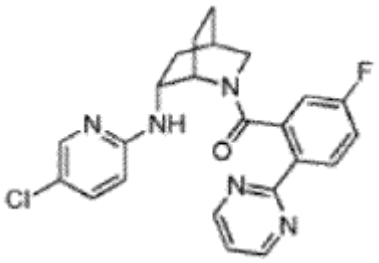
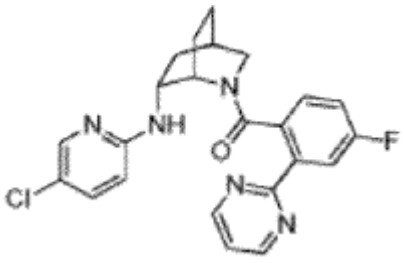
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-(5-fluorpirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanono

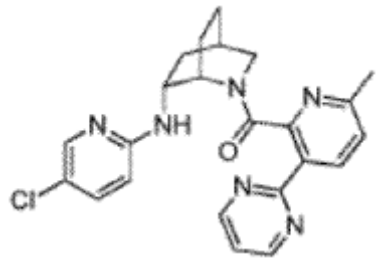
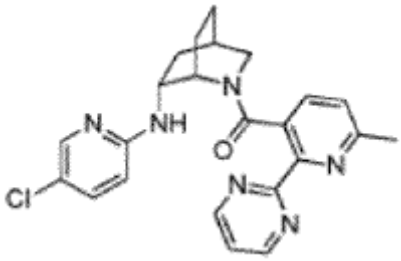
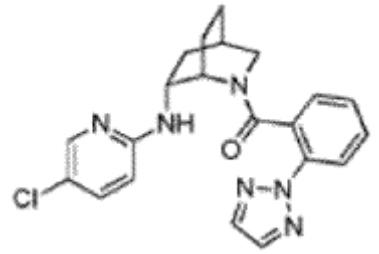
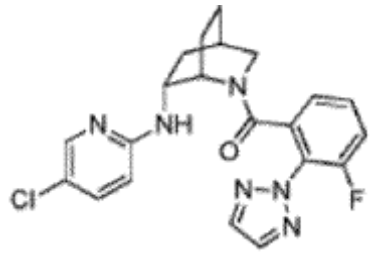
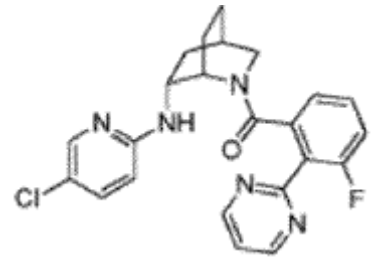
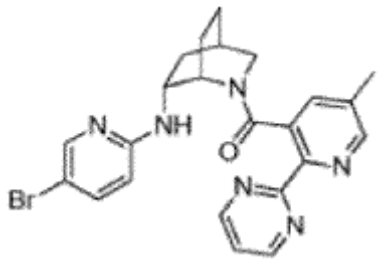
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)fenil)metanono
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

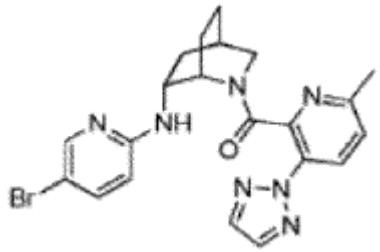
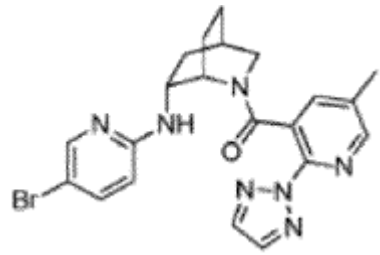
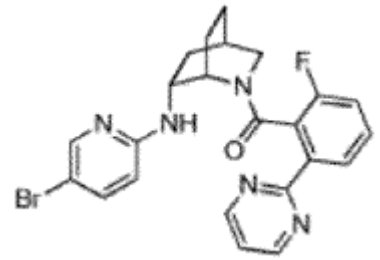
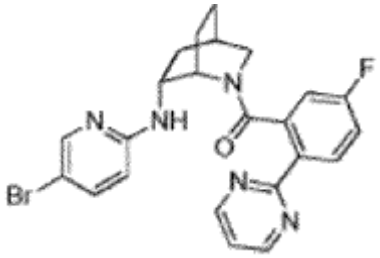
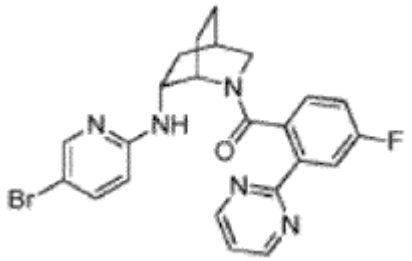
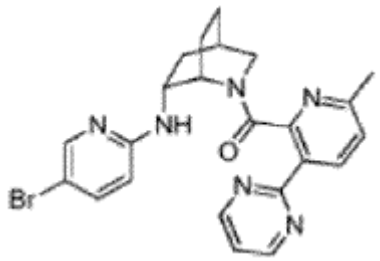
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

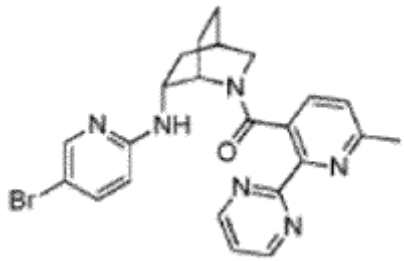
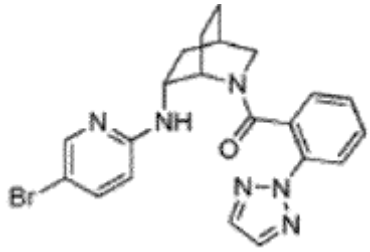
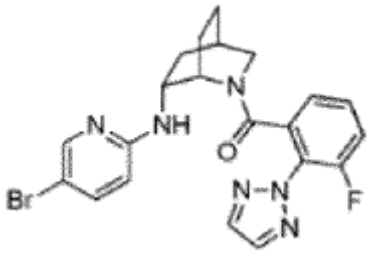
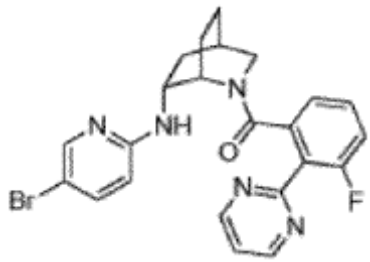
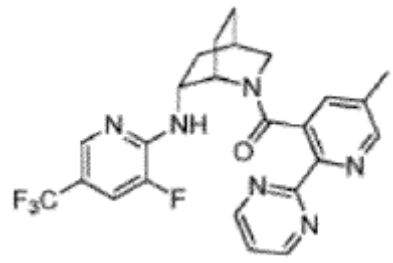
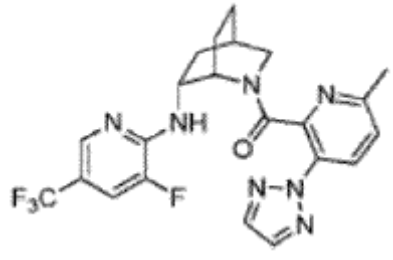
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono

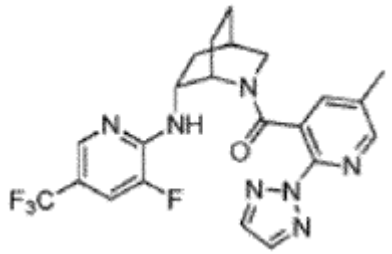
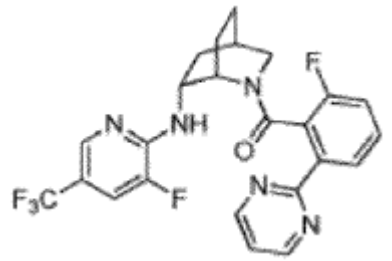
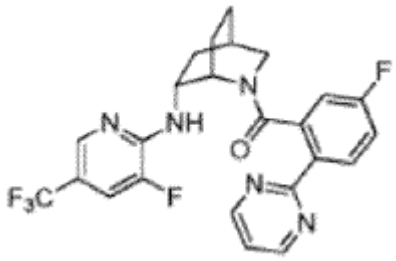
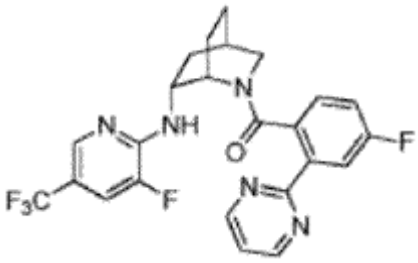
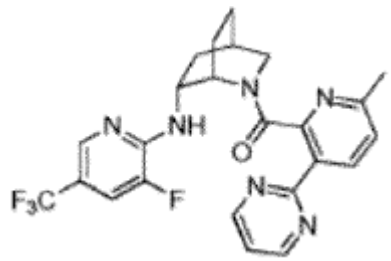
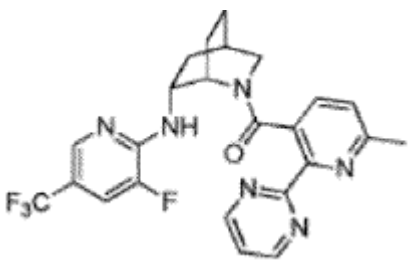
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono

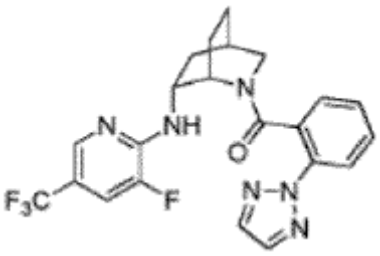
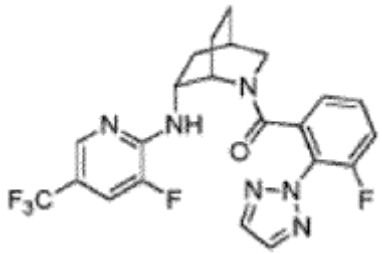
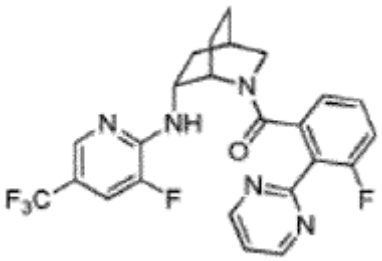
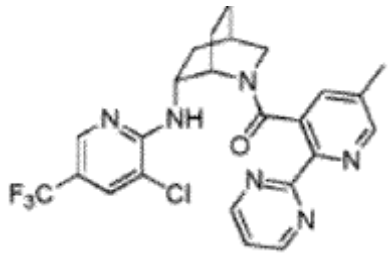
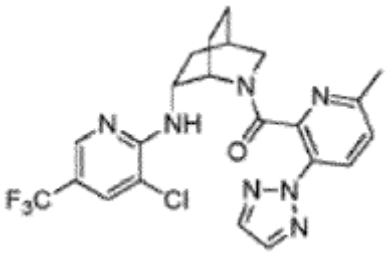
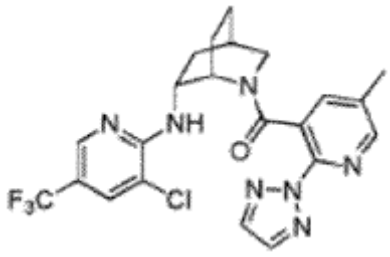
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-fluor-2-pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono

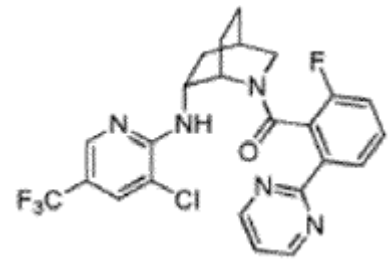
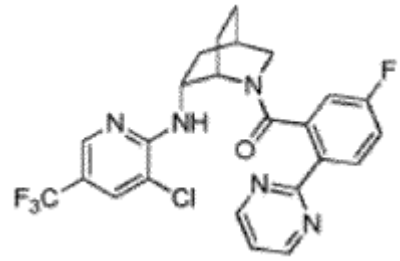
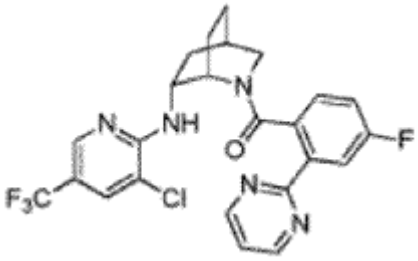
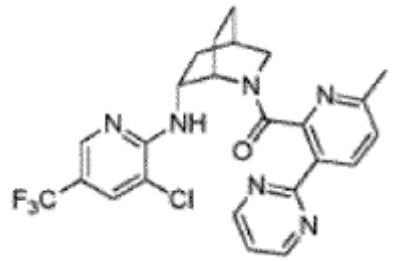
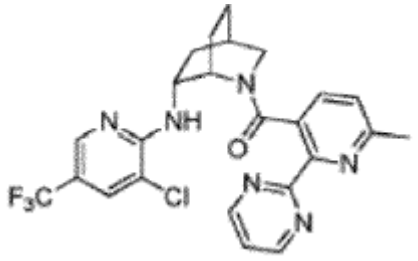
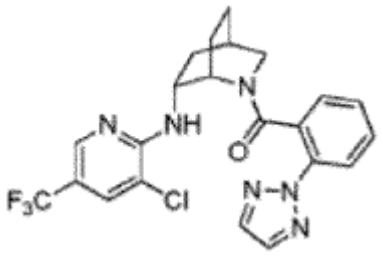
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono

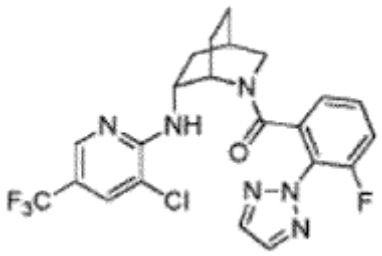
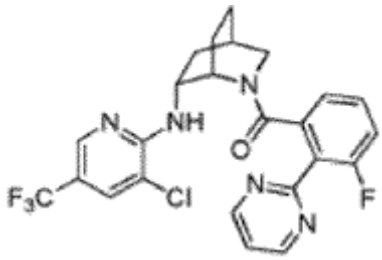
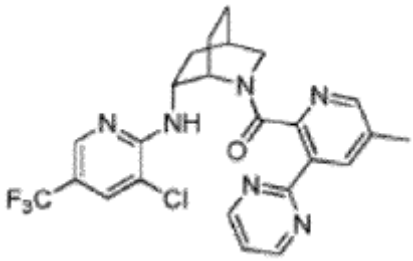
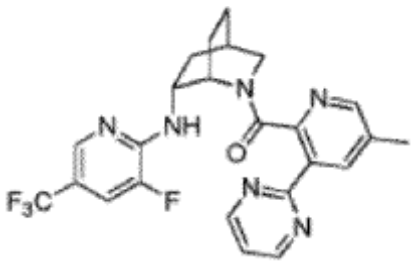
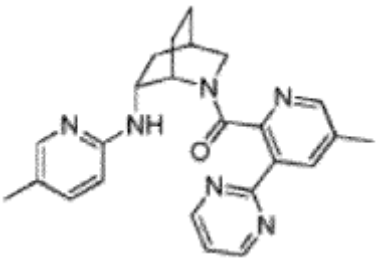
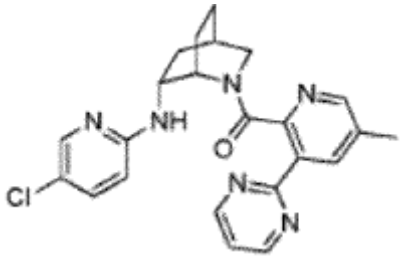
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono

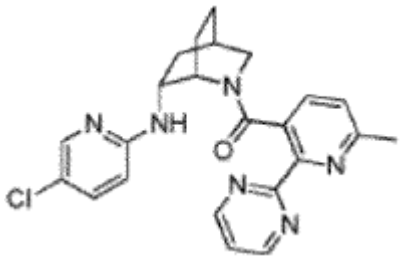
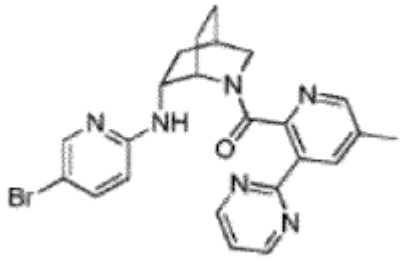
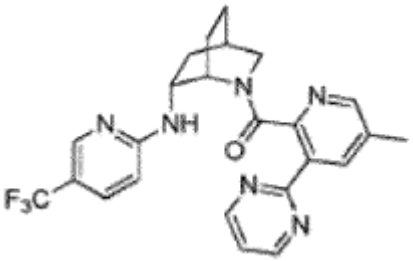
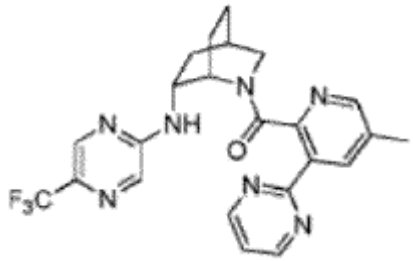
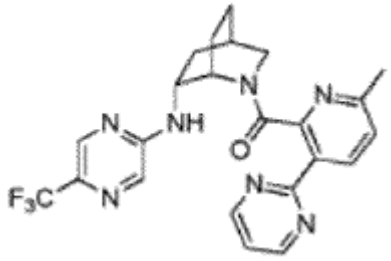
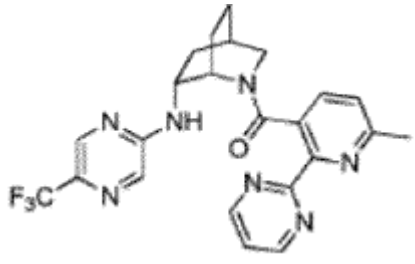
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il) fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il)-fenil) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piridin-2-il)metanono

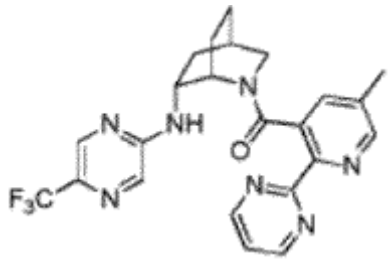
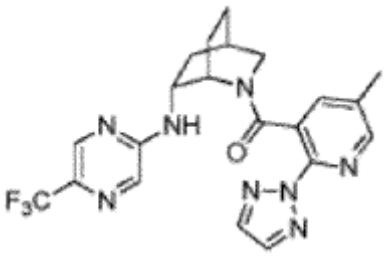
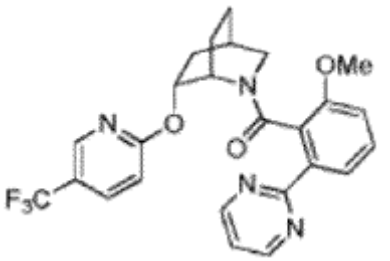
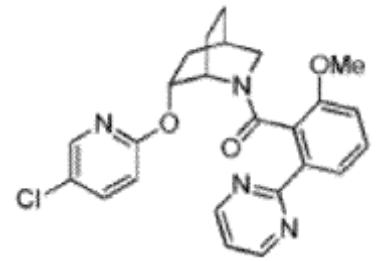
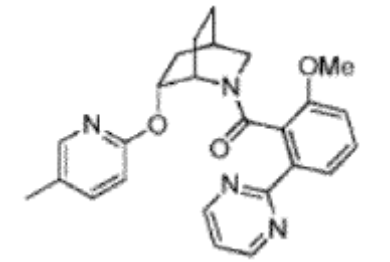
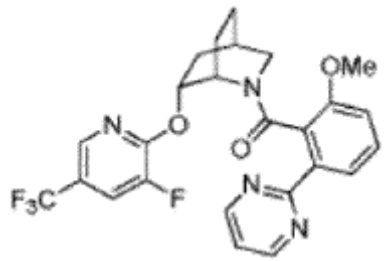
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il) fenil)metanono
	(5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono

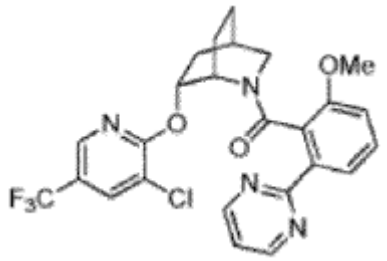
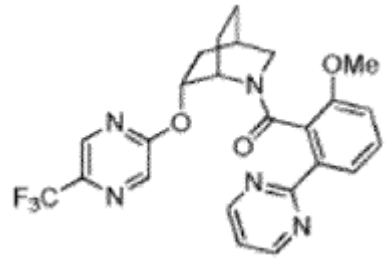
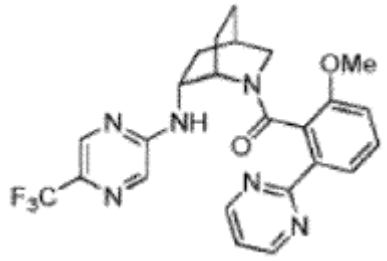
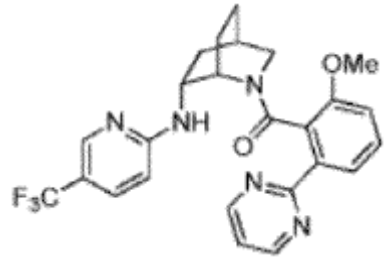
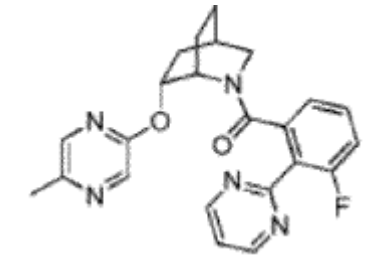
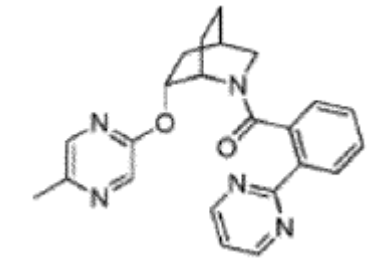
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(2H-1, 2, 3-triazol-2-il)-piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piridin-3-il)metanono

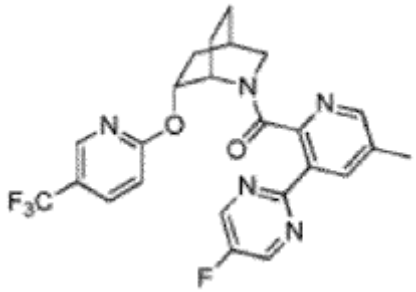
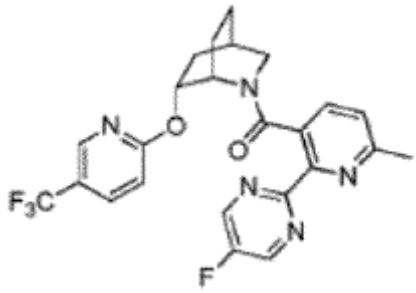
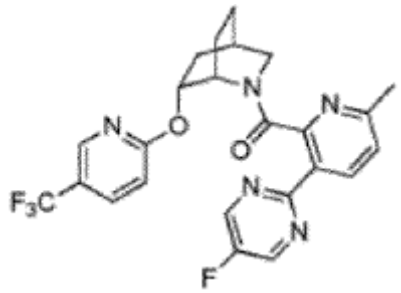
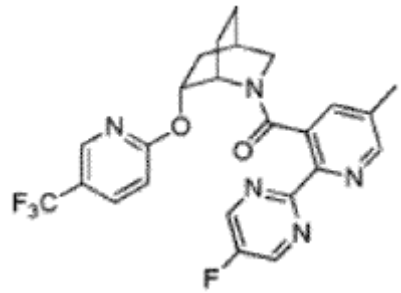
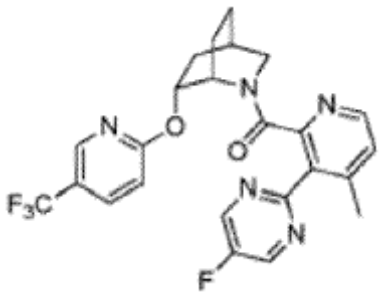
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-fluor-6-(pirimidin-2-il)fenil)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (4-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il) piridin-3-il)metanono
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

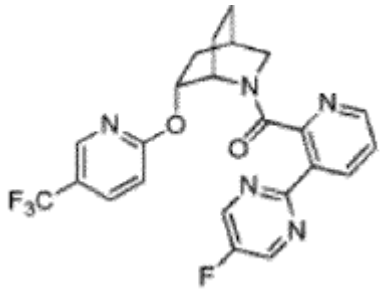
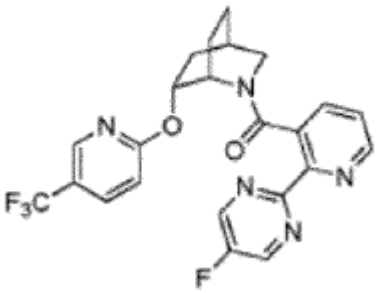
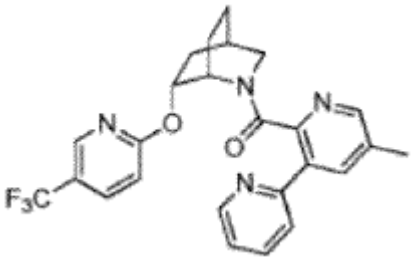
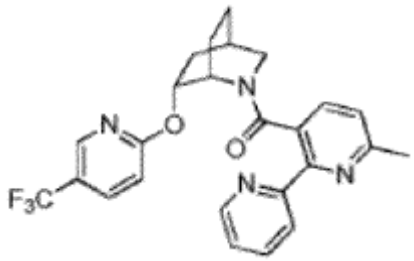
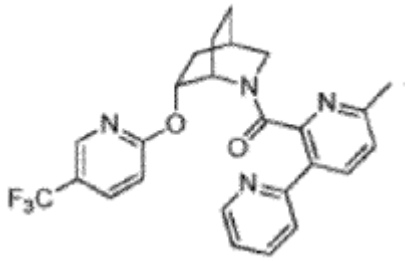
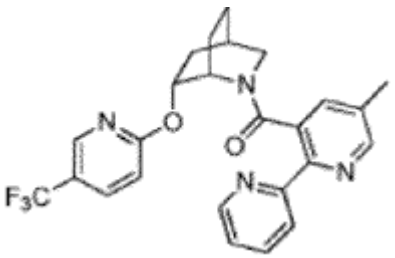
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil) piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)-metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il)metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono

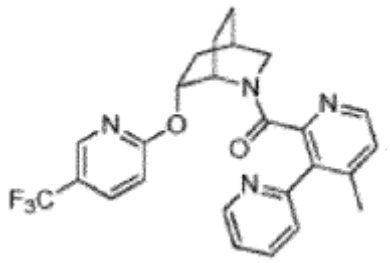
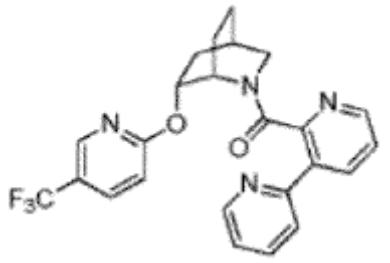
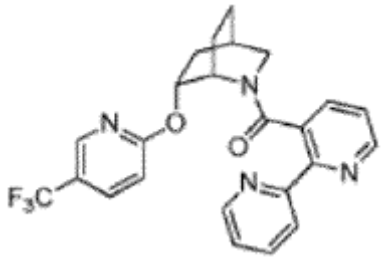
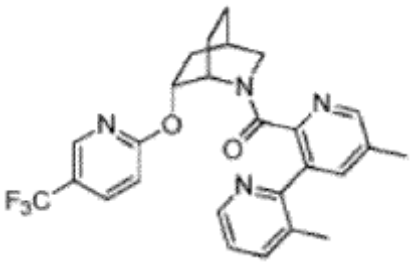
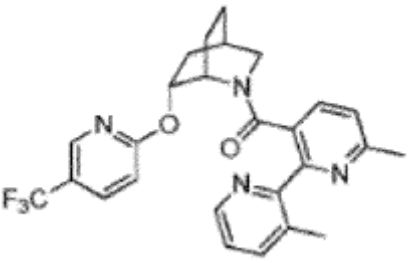
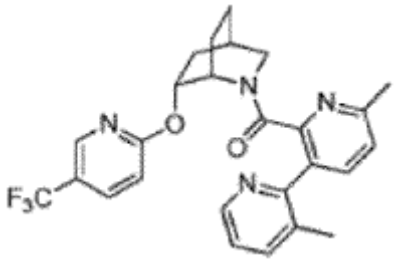
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (6-metil-2-(pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-brompiridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (5-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il)metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

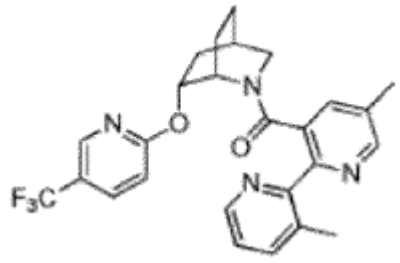
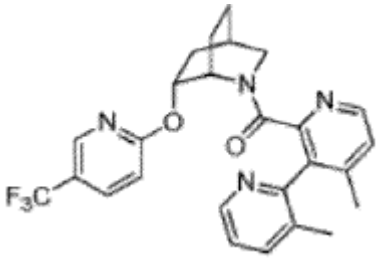
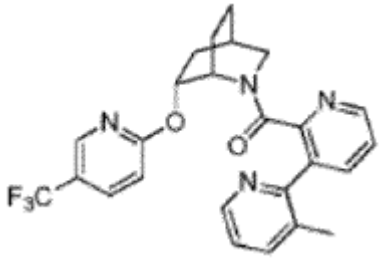
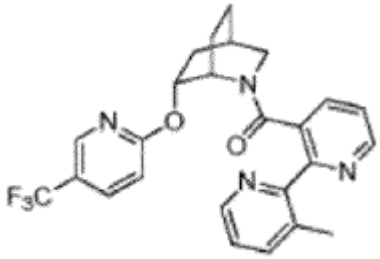
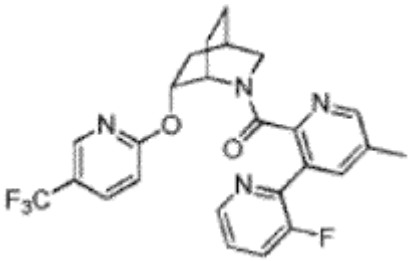
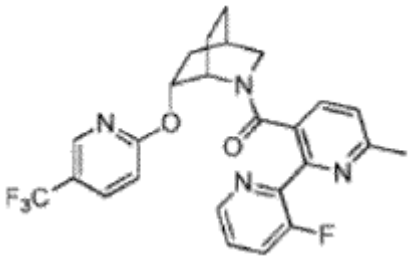
	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-chlorpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)-fenil)metanono
	(2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((3-fluor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-metoksi-6-(pirimidin-2-il) fenil)-metanono

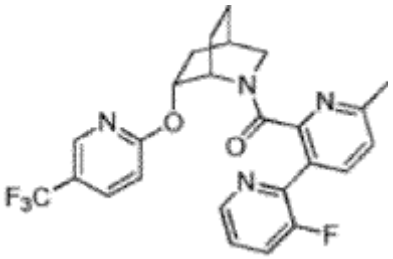
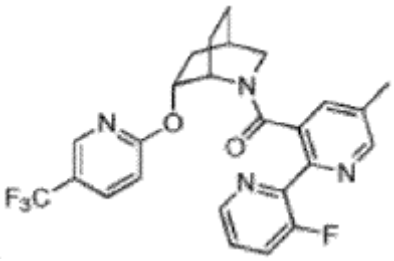
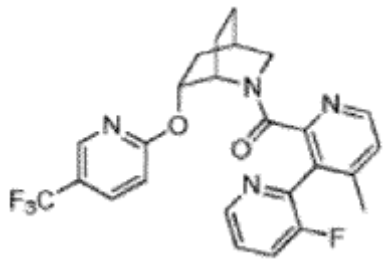
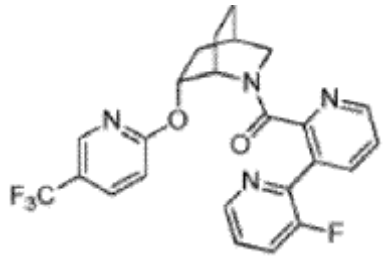
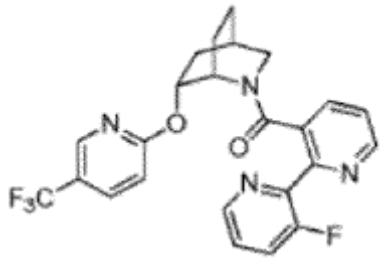
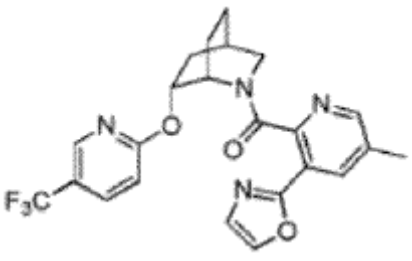
	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2-metoksi-6-(pirimidin-2-il) fenil)-metanono
	(2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-metoksi-6-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) metanono
	((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il) (2- (pirimidin-2-il)fenil) metanono

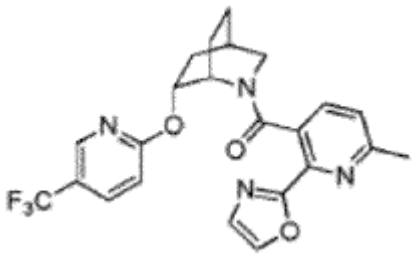
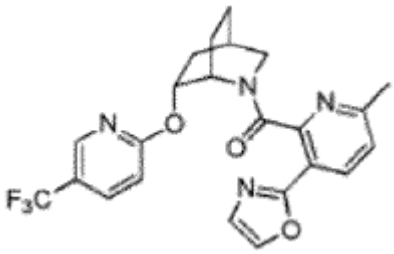
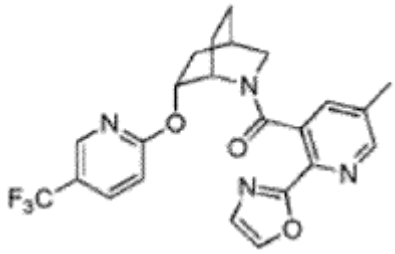
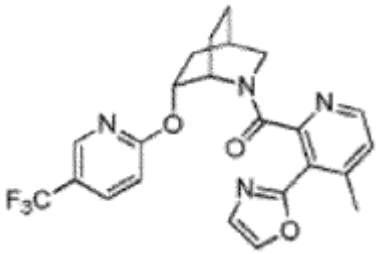
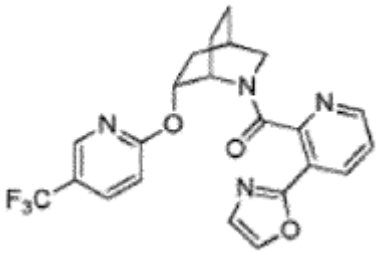
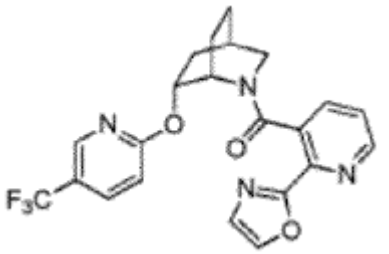
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

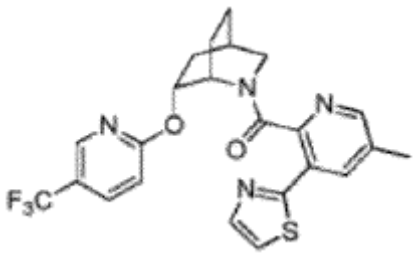
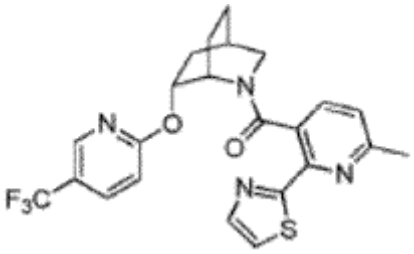
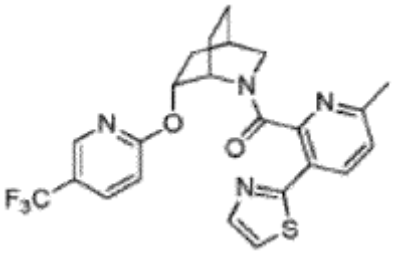
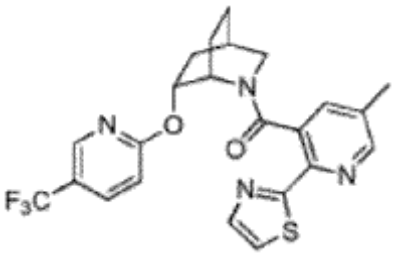
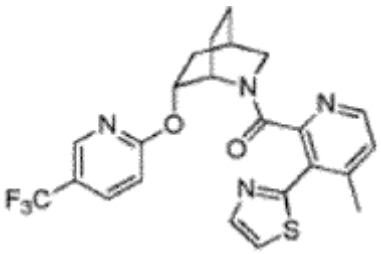
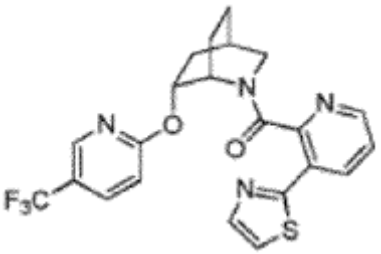
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

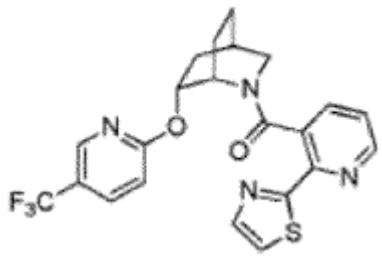
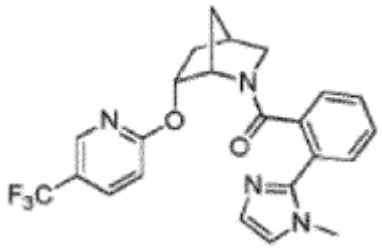
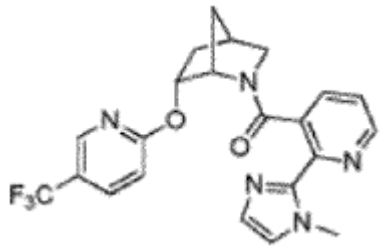
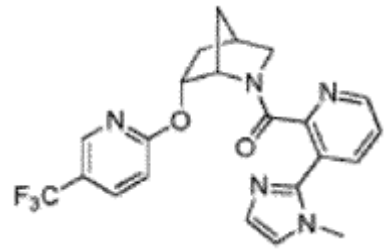
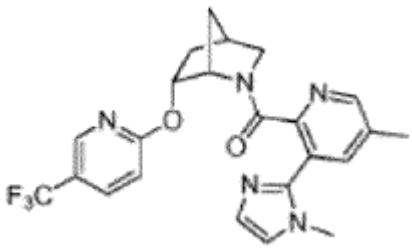
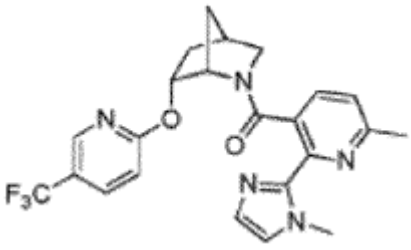
	(4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	[2,3'-bipiridin]-2'-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	[2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3, 5'-dimetil-[2, 3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

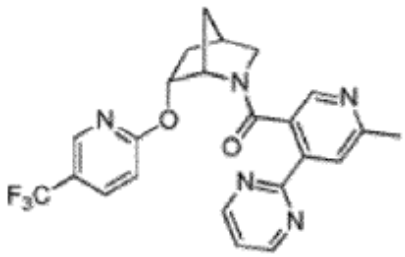
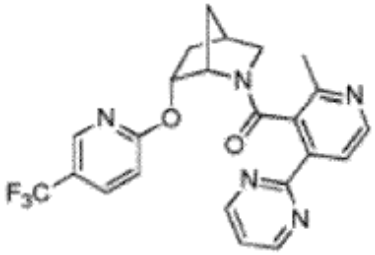
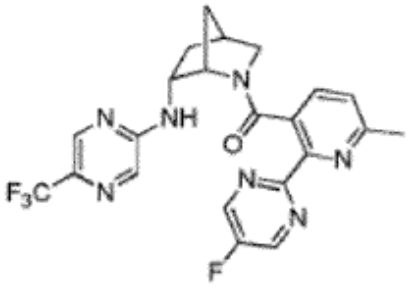
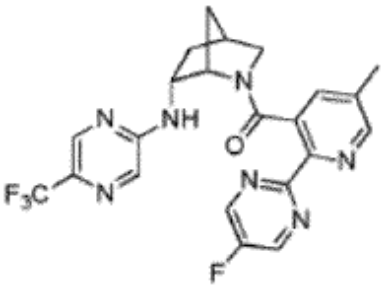
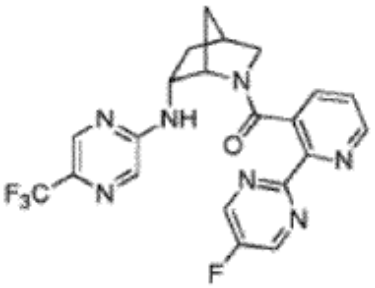
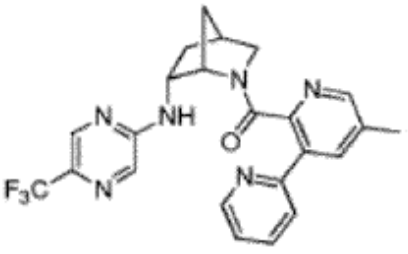
	(3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3,4'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3'-fluor-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

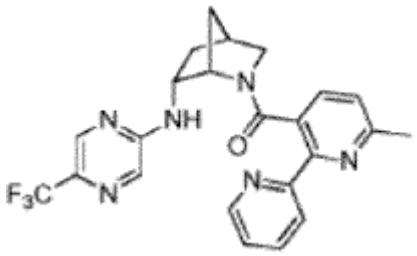
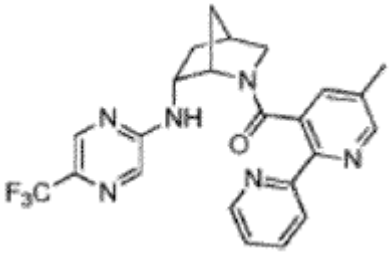
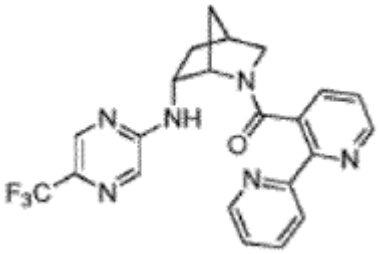
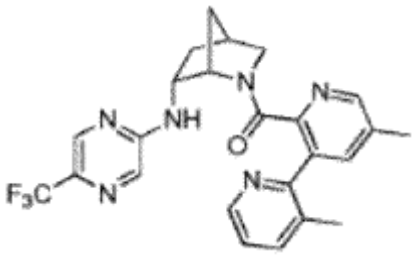
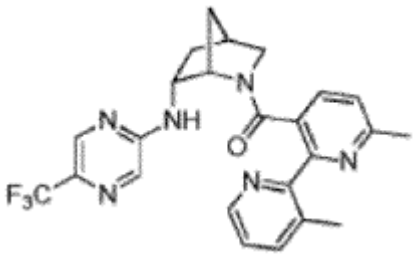
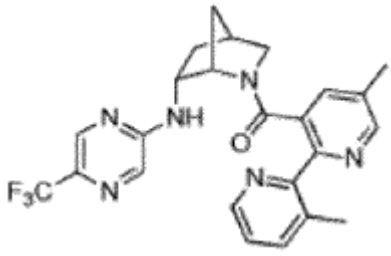
	(3-fluor-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3'-fluor-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3'-fluor-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R, 6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

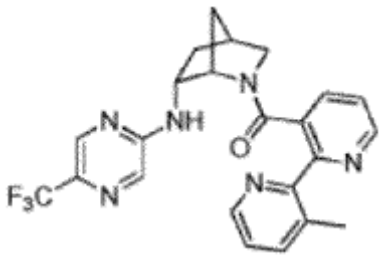
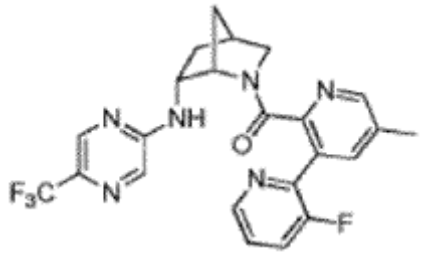
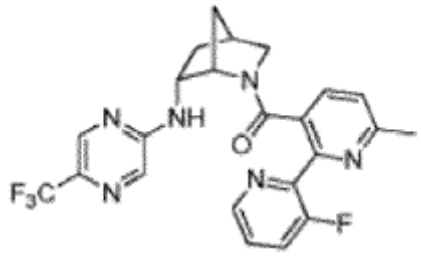
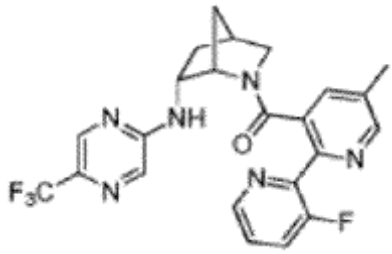
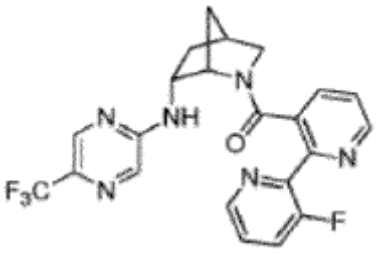
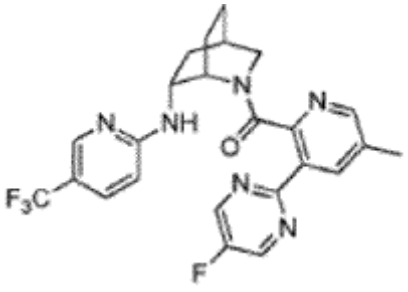
	(6-metil-2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(oksazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(4-metil-3-(oksazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(oksazol-2-il)piridin-2-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(oksazol-2-il)piridin-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

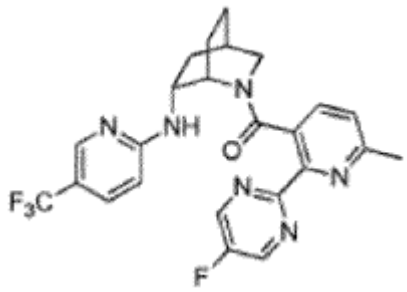
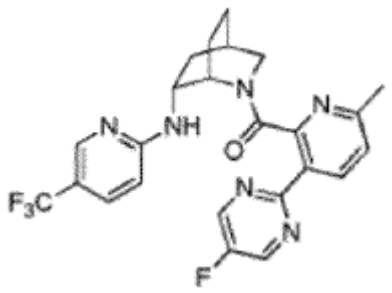
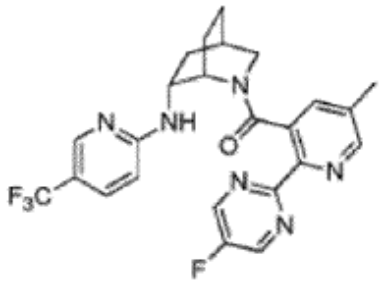
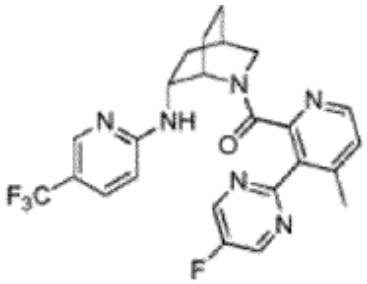
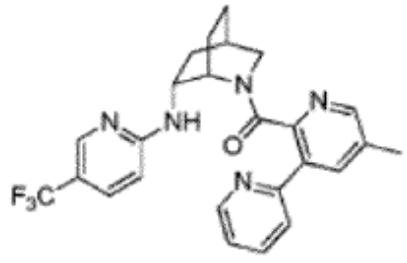
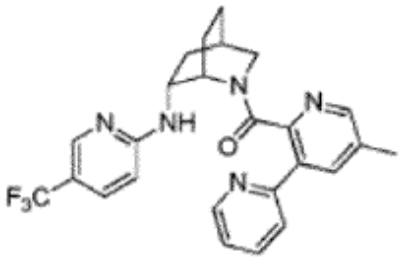
	(5-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(4-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

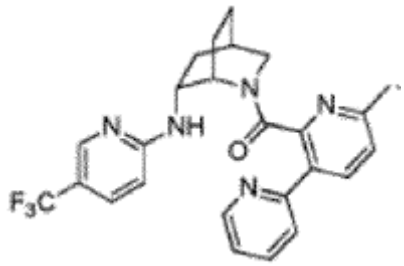
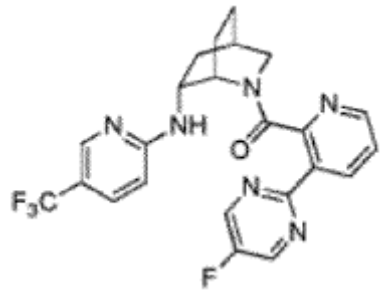
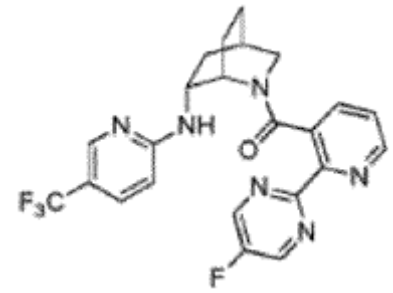
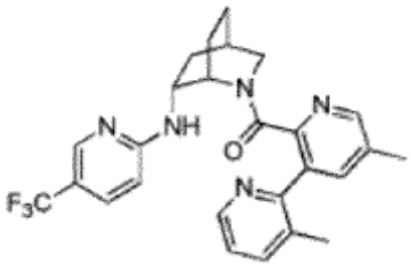
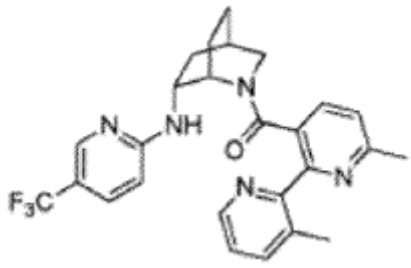
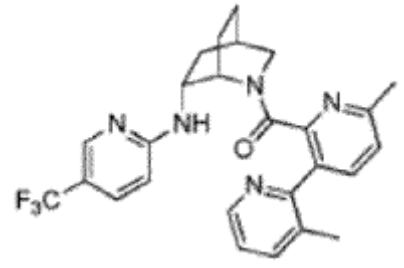
	(2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il) fenil) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il) piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

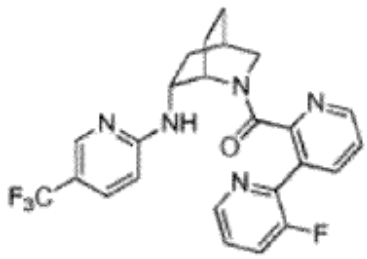
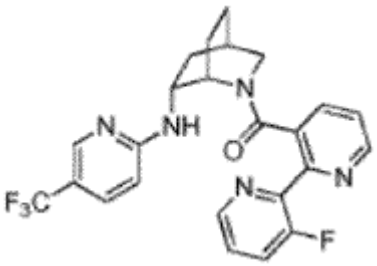
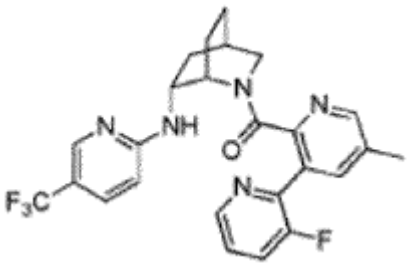
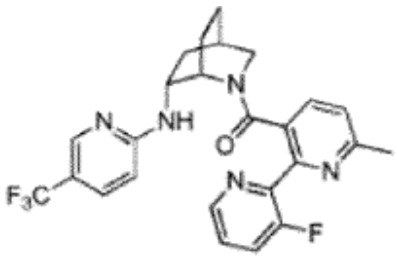
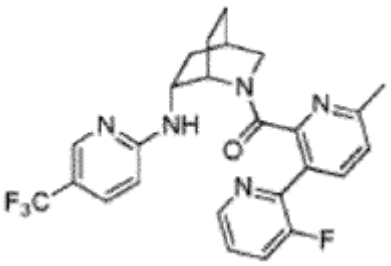
	(6-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S, 6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono

	(6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	[2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanono
	(3, 5'-dimetil-[2, 3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono

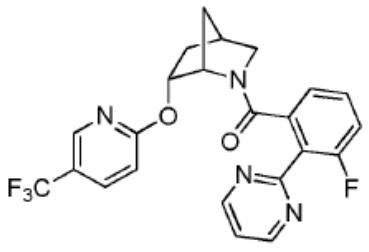
	(3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-fluor-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3'-fluor-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2] oktan-2-il)metanono

	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

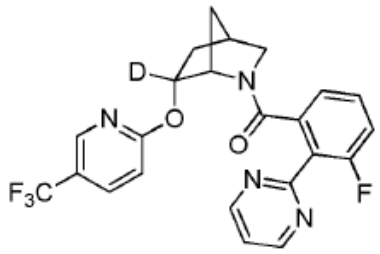
	(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(2-(5-fluorpirimidin-2-il)piridin-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3, 5'-dimetil-[2, 3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono

	(3-fluor-[2,3'-bipiridin]-2'-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3'-fluor-[2,2'-bipiridin]-3-il)-((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3-fluor-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
	(3'-fluor-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono
ir	
	(3-fluor-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)metanono.

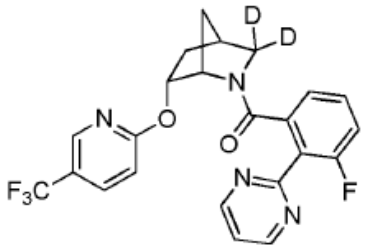
15. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonas.

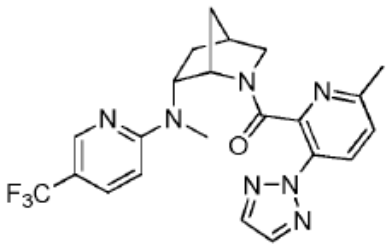
16. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il) fenil) ((1S,4R,6R)-(6-2H)-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1] heptan-2-il)metanonas.

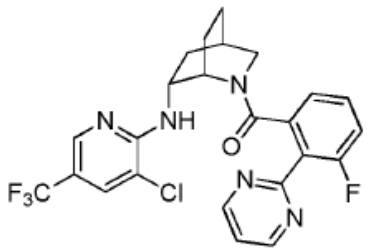
17. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

	(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]-(3-2H,2H)-heptan-2-il)metanonas.

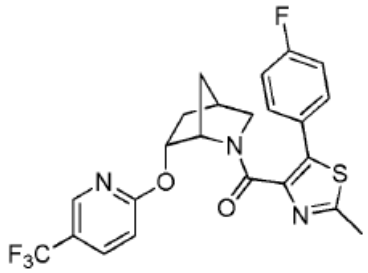
18. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

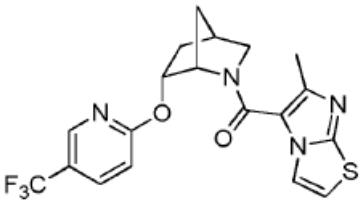
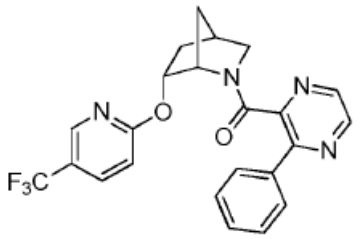
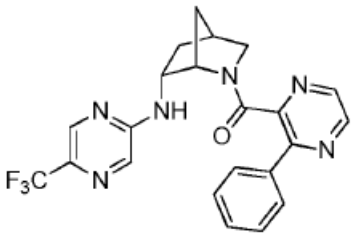
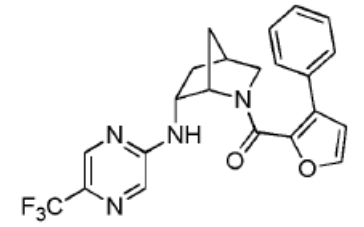
	((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanonas.

19. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

	((1S,4R,6R)-6-((3-chlor-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-2-il)(3-fluor-2-(pirimidin-2-il)fenil) metanonas.

20. Junginys pagal 2 punktą, kuris yra

	(R/S)-(5-(4-fluorfenil)-2-metiltiazol-4-il)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanonas;

	(R/S)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)(6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il) metanonas;
	(3-fenilpirazin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluormetil) piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonas;
	(3-fenilpirazin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonas; arba
	(3-fenilfuran-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluormetil)pirazin-2-il)amino)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonas.

21. Enantiomeras, diastereomeras, tautomeras, izotopinis variantas arba farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas junginio pagal bet kurį vieną iš 14-20 punktų.

22. Farmacinė kompozicija, apimanti terapiškai veiksmingą kiekį junginio pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą ir mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

23. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-21 punktų, skirtas gydyti ligą, sutrikimą arba medicininę būklę, kur liga, sutrikimas arba medicininė būklė yra miego sutrikimas, medžiagų apykaitos sutrikimas, neurologinis sutrikimas, aritmijos, ūminis širdies nepakankamumas, opos, dirgliosios žarnos sindromas, viduriavimas, gastroezofaginis refliuksas, nuotaikos sutrikimas, potrauminis streso sutrikimas, panikos sutrikimas, dėmesio trūkumo sutrikimas, pažinimo trūkumai arba piktnaudžiavimas medžiagomis.

24. Junginys, skirtas panaudoti pagal 23 punktą, kur liga, sutrikimas arba medicininė būklė yra nuotaikos sutrikimas, potrauminis streso sutrikimas, panikos sutrikimas, dėmesio trūkumo sutrikimas, pažinimo trūkumai arba piktnaudžiavimas medžiagomis.

25. Junginys, skirtas panaudoti pagal 23 punktą, kur liga, sutrikimas arba medicininė būklė yra miego sutrikimas.

26. Junginys, skirtas panaudoti pagal 25 punktą, kur miego sutrikimas yra miego-būdravimo perėjimo sutrikimas, nemiga, neramių kojų sindromas, desinchronija, sutrikęs miegas arba antrinis miego sutrikimas neurologinio sutrikimo atžvilgiu.

27. Junginys, skirtas panaudoti pagal 23 punktą, kur liga, sutrikimas arba medicininė būklė yra medžiagų apykaitos sutrikimas.

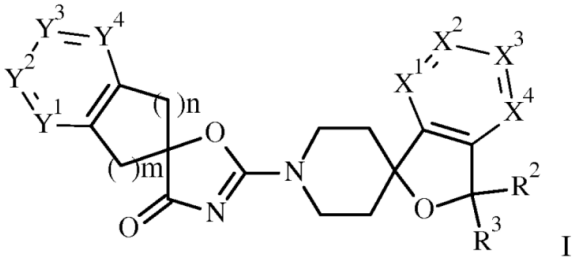
28. Junginys, skirtas panaudoti pagal 27 punktą, kur medžiagų apykaitos sutrikimas yra antsvoris, nutukimas, atsparumas insulinui, II tipo diabetas, hiperlipidemija, tulžies akmenys, angina, hipertenzija, dusulys, tachikardija, nevaisingumas, miego apnėja, nugaros ir sąnarių skausmas, venų varikoze arba osteoartritas.

29. Junginys, skirtas panaudoti pagal 23 punktą, kur liga, sutrikimas arba medicininė būklė yra neurologinis sutrikimas.

30. Junginys, skirtas panaudoti pagal 29 punktą, kur neurologinis sutrikimas yra Parkinsono liga, Alzheimerio liga, Tureto sindromas, katatonija, nerimas, kliedesiai arba silpnaprotystė.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 491/10*** (2006.01)
C07D 491/12 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **3083633**
(13) T
(96) 14815318.2
(96) 2014-12-16
(97) 2016-10-26
(97) 2017-11-29
(86) PCT/EP2014/077858
(86) 2014-12-16
(87) WO 2015/091411
(87) 2015-06-25
(30) 13198604, 2013-12-19, EP
(72) RUNTZ-SCHMITT, Valerie, FR
SCHNIDER, Patrick, CH
DOLENTE, Cosimo, CH
FASCHING, Bernhard, CH
(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) Spiro-oksazolonai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė I:



I

kurioje:
X^1 yra C-R^1 arba N;
X^2 yra C-R^1 arba N;
X^3 yra C-R^1 arba N;
X^4 yra C-R^1 arba N;
kai tik vienas iš X^1, X^2, X^3 ir X^4 yra N;
R^1 kiekvienas atskirai parinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, hidroksigrupė, C_{1-6}-alkilas ir C_{1-6}-alkoksigrupė;
R^2 parinktas iš grupės, kurią sudaro H ir C_{1-6}-alkilas;

R^3 parinktas iš grupės, kurią sudaro H ir C_{1-6}-alkilas;
arba R^2 ir R^3 kartu yra =O;
Y^1 yra C-R^4 arba N;
Y^2 yra C-R^4 arba N;
Y^3 yra C-R^4 arba N;
Y^4 yra C-R^4 arba N;
kai tik vienas iš Y^1, Y^2, Y^3 ir Y^4 yra N;
R^4 kiekvienas atskirai yra parinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, halogen-C_{1-6}-alkilas, hidroksigrupė, C_{1-6}-alkilas, C_{1-6}-alkoksigrupė ir $Si(C_{1-6}$,-alkil$)_3$;
m yra 1, 2 arba 3, ir
n yra 0 arba 1;
arba farmaciškai priimtinos jo druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur:
X^1 yra C-H arba N;
X^2 yra C-R^1 arba N;
X^3 yra C-R^1;
X^4 yra C-H arba N;
kai tik vienas iš X^1, X^2, X^3 ir X^4 yra N;
R^1 kiekvienas atskirai yra parinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, hidroksigrupė ir C_{1-6}-alkilas;
R^2 parinktas iš grupės, kurią sudaro H ir C_{1-6}-alkilas;
R^3 parinktas iš grupės, kurią sudaro H ir C_{1-6}-alkilas;
arba R^2 ir R^3 kartu yra =O;
Y^1 yra C-H arba N;
Y^2 yra C-R^4 arba N;
Y^3 yra C-R^4 arba N;
Y^4 yra C-H arba N;
kai tik vienas iš Y^1, Y^2, Y^3 ir Y^4 yra N;
R^4 kiekvienas atskirai parinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, hidroksigrupė ir C_{1-6}-alkilas;
m yra 1; ir
n yra 1.

3. Junginys, atitinkantis bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur:
kiekvienas iš X^1, X^2, X^3 ir X^4 yra CH;
kiekvienas iš R^2 ir R^3 yra H;
kiekvienas iš m ir n yra 1;
kiekvienas iš Y^1 ir Y^4 yra CH ir
kiekvienas iš Y^2 ir Y^3 yra CF.

4. Junginys, atitinkantis bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur:
kiekvienas iš X^1, X^2 ir X^3 yra CH, o X^4 yra N;
kiekvienas iš R^2 ir R^3 yra C_{1-6}-alkilas;
kiekvienas iš m ir n yra 1; ir
kiekvienas iš Y^1, Y^2, Y^3 ir Y^4 yra CH.

5. I formulės junginio pagal 1 punktą , tarpinis junginys, kur:
X^1 yra C-R^1;
X^2 yra C-R^1;
X^3 yra C-R^1;
X^4 yra NO;
R^1 kiekvienas atskirai yra parinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, hidroksigrupė, C_{1-6}-alkilas ir C_{1-6}-alkoksigrupė;
R^2 parinktas iš grupės, kurią sudaro H ir C_{1-6}-alkilas;
R^3 parinktas iš grupės, kurią sudaro H ir C_{1-6}-alkilas;

arba R^2 ir R^3 kartu yra =O;
Y^1 yra C-R^4 arba N;
Y^2 yra C-R^4 arba N;
Y^3 yra C-R^4 arba N;
Y^4 yra C-R^4 arba N;
kai tik vienas iš Y^1, Y^2, Y^3 ir Y^4 yra N;
R^4 kiekvienas atskirai yra parinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, halogen-C_{1-6}-alkilas, hidroksigrupė, C_{1-6}-alkilas, C_{1-6}-alkoksigrupė ir $Si(C_{1-6,}\text{-alkil})_3$;
m yra 1, 2 arba 3; ir
n yra 0 arba 1;
arba farmaciškai priimtinos jo druskos.

6. Junginio, kurio formulė I atitinka 5 punktą, tarpinis produktas, kur
kiekvienas iš X^1, X^2 ir X^3 yra CH, o X^4 yra NO;
kiekvienas iš R^2 ir R^3 yra C_{1-6}-alkilas;
kiekvienas iš m ir n yra 1, o
kiekvienas iš Y^1, Y^2, Y^3 ir Y^4 yra CH.

7. I formulės junginio pagal 5 punktą tarpinis junginys, kur:
kiekvienas iš X^1, X^2 ir X^3 yra CH, o X^4 yra NO;
kiekvienas iš R^2 ir R^3 yra H;
kiekvienas iš m ir n yra 1; ir
kiekvienas iš Y^1, Y^2, Y^3 ir Y^4 yra CH.

8. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 7 punktų, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:
(1R)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
(1S)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(4'-okso-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(4'-okso-3,4-dihidro-2H,4'H-spiro[naftalen-1,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-difluor-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dihidroksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dimetoksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dimetil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5-hidroksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5-metoksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5-metil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[(2R)-4'-okso-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[(2R)-5-metoksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[(2S)-4'-okso-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[(2S)-5-metil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluormetil)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-spiro[naftalen-1,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[b]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(2-hidroksi-7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,

2’-(2-metil-1’H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(2-metil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(3,3-dimetil-1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(3-hidroksi-7,7-dimetil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(3-metil-1’H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(3-metil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(4-metil-1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(5,5-dimetil-1’H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(6-metil-1H,1’H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(6-metil-1’H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridin-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(7,7-dimetil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(7,7-dimetil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-5-metoksi-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(7,7-dimetil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-5-hidroksi-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(7,7-dimetil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-4-metoksi-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(7,7-dimetil-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-4-hidroksi-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2’-(7,7-dimetil-1-oksido-1’H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
2-metil-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4’-piperidin]-5-onas,
2-metil-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-7-onas,
2’-spiro[5H-furo[3,4-b]piridin-7,4’-piperidin]-1’-il-spiro[indan-2,5’-oksazol]-4’-onas,
2’-spiro[7H-furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-1’-il-spiro[indan-2,5’-oksazol]-4’-onas,
3-(chlormetil)-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-5,7-dihidro-4’H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
3-(difluormetil)-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-5,7-dihidro-4’H-spiro[ciklopenta[b]piridin-6,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
3-(fluormetil)-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-5,7-dihidro-4’H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
3-metil-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4’-piperidin]-5-onas,
3-metil-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4’-piperidin]-7-onas,
3-metil-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-5,7-dihidro-4’H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
4-chlor-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-1H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4’-piperidin]-1-onas,
4-fluor-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
4-metil-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5,6-difluor-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
5,6-dihidroksi-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5,6-dimetoksi-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5,6-dimetil-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
5-brom-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5-chlor-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
5-fluor-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5-fluor-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-il)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
5-hidroksi-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5-metoksi-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5-metil-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
5-metil-2’-(1’H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-1’-ll)-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-4’-onas,
6-chlor-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,
6-chlor-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-1H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4’-piperidin]-1-onas,
6-hidroksi-1’-(4’-okso-1,3-dihidro-4’H-spiro[inden-2,5’-[1,3]oksazol]-2’-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4’-piperidin]-3-onas,

6-metoksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1-onas,
6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridin-1,4'-piperidin]-3-onas ir
7-fluor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas.

9. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 8 punktų, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:
(+)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
(-)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-2,3-dihidro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(4'-okso-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(4'-okso-3,4-dihidro-2H,4'H-spiro[naftalen-1,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-difluor-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dihidroksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dimetoksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dimetil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5-hidroksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5-metoksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[5-metil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[4'-okso-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ono A enantiomeras,
1'-[4'-okso-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ono B enantiomeras,
(-)-1'-[5-metil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
(+)-1'-[5-metil-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3-(trifluormetil)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-2H,4'H-spiro[naftalen-1,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,4-dihidro-1H,4'H-spiro[naftalen-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[b]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(2-metil-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(2-metil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(3,3-dimetil-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(3-metil-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(3-metil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(4-metil-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(6-metil-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(6-metil-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridin-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-metoksi-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroksi-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-onas,
2-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-onas,
2'-(1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
3-(chlormetil)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,

3-(difluormetil)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[b]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
3-(fluormetil)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
3-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-onas,
3-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-onas,
3-metil-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,7-dihidro-4'H-spiro[ciklopenta[c]piridin-6,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
4-chlor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1-onas,
4-fluor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
4-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5,6-difluor-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
5,6-dihidroksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5,6-dimetoksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5,6-dimetil-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
5-brom-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5-chlor-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
5-fluor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5-fluor-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
5-hidroksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5-metoksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5-metil-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
6-chlor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
6-chlor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1-onas,
6-hidroksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
6-metoksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1-onas,
6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridin-1,4'-piperidin]-3-onas ir
7-fluor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas.

10. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 9 punktų, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:
1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-difluor-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5,6-dihidroksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-(5-hidroksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
1'-[(2R)-5-metoksi-4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(3-metil-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(3-metil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(5,5-dimetil-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(6-metil-1'H,1'H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-5-hidroksi-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
3-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-onas,
3-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-onas,
5,6-difluor-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas,
5,6-dihidroksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,
5-fluor-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas,

5-hidroksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas, 6-hidroksi-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas ir 6-metil-1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-1H-spiro[furo[3,4-b]piridin-3,4'-piperidin]-1-onas.

11. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 10 punktų, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro: 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas, 1'-(4'-okso-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-2'-il)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas, 2'-(6-metil-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas, 2'-(3-metil-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas ir 2'-(3-metil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas.

12. Junginys, kurio formulė I,pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų, kuris yra 2'-(7,7-dimetil-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b] piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-dihidro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oksazol]-4'-onas.

13. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 12 punktų, skirtas naudoti kaip terapinė veiklioji medžiaga.

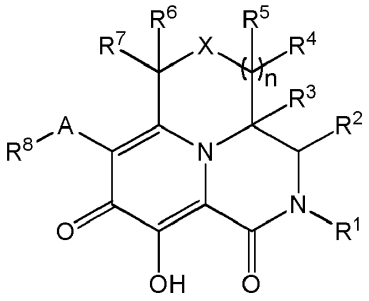
14. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 12 punktų, skirtas naudoti kaip terapinė veiklioji medžiaga, turinti periferinį ir centrinį poveikį, esant tokiems sutrikimams: netinkamas vazopresino išsiskyrimas, nerimas, depresiniai sutrikimai, obsesinis-kompulsinis sutrikimas, autizmo spektro sutrikimai, šizofrenija, agresyvus elgesys ir miego ir budrumo ciklo sutrikimai, ypač organizmo paros ritmo sutrikimas, nukeliavus į kitą laiko juostą (angl. *jet lag*).

15. Farmacinė kompozicija apimanti junginį, kurio formulė I, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 12 punktų ir farmaciškai priimtiną nešiklį, ir (arba) farmaciškai priimtiną pagalbinę medžiagą.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 491/16*** (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)
C07D 487/16 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
(11) **2997033**
(13) T
(96) 14798188.0
(96) 2014-04-18
(97) 2016-03-23
(97) 2017-11-15
(86) PCT/CN2014/075685
(86) 2014-04-18
(87) WO 2014/183532
(87) 2014-11-20
(30) 201361824739 P, 2013-05-17, US
(72) COLEMAN, Paul J., US
HARTINGH, Timothy J., US
RAHEEM, Izzat T., US
SCHREIER, John, US
SISKO, John T., US
WAI, John, US
GRAHAM, Thomas, US
HU, Lihong, CN
PENG, Xuanjia, CN
(73) Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ 07065, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kondensuoti tricikliniai heterocikliniai junginiai, kaip ŽIV integrazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, turintis formulę:



(I)

ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos,

kur:

A yra C_1-C_4 alkilenas, C_2-C_4 alkenilenas, arilenas, C_3-C_7 cikloalkilas, 5 arba 6-narių monociklinis heteroarilas, 4 to 7-narių heterocikloalkilas, -O-, -NH-C(O)-, - C(O)NH- arba -C(O)-;

X yra O, -N(C_1-C_6 alkil)- arba -C(R^{10})(R^{11}), tokiu būdu, kad kai X = O arba -N(C_1-C_6 alkil)-, tuomet R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra skirtingas nei -OR^9, -N(R^9)$_2$ arba halogenas;

kiekvienu atveju m nepriklausomai yra 0 arba 1;

n yra 0 arba 1, tokiu būdu, kad kai n yra 0, tuomet R^4 ir R^5 nėra;

R^1 yra C_1-C_6 alkilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas iki 3 grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo, 4 - 6-narių monociklinis heterocikloalkilas, C_6-C_{10} arilas, halogenas, C_1-C_6 halogenalkilas, -OR^9, -N(R^9)$_2$,-C(O)R^9, - C(O)N(R^9)$_2$, -NHC(O)R^9 ir -SR^9, kur minėta C_3-C_7 cikloalkilo grupė, minėta 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo grupė, kai minėta 4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo grupė ir minėta C_6-C_{10} arilo grupė kiekviena gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeista viena arba daugiau grupių, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo, 4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, halogeno, C_1-C_6 halogenalkilo, -OR^9, -N(R^9)$_2$, -C(O)R^9, -C(O)N(R^9)$_2$, -NHC(O)R^9 ir -SR^9;

R^2 , R^5, R^6, R^7, R^{10} ir R^{11} kiekviena yra nepriklausomai parinkta iš H, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, halogeno, C_1-C_6 halogenalkilo, -OR^9, -N(R^9)$_2$, -C(O)R^9, - C(O)N(R^9)$_2$ ir -NHC(O)R^9, kur minėta C_1-C_6 alkilo grupė gali būti pasirinktinai pakeista viena arba daugoau grupių, kiekviena nepriklausomai parinkta iš halogeno, -OH, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -SH arba -S(C_1-C_6 alkil);

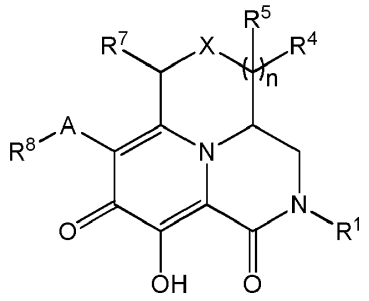
R^3 yra H, C_1-C_6 alkilas, C_3-C_7 cikloalkilas, C_1-C_6 halogenalkilas, -C(O)R^9, -C(O)N(R^9)$_2$ ir -NHC(O)R^9, kur minėta C_1-C_6 alkilo grupė gali būti pasirinktinai pakeista viena arba daugiau grupių, kiekviena nepriklausomai parinkta iš halogeno, -OH, -O(C_1-C_6 alkil), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkil), -N(C_1-C_6 alkil)$_2$, -SH arba -S(C_1-C_6 alkilo);

R^4 yra H, arba R^4 ir R^5 ir bendras anglies atomas, prie kurio jie yra prijungti, kartu sudaro endociklinę -C(O)- grupę;

R^8 yra parinktas iš C_1-C_6 alkilo, -(C_1-C_3 alkilen)$_m$-(C_3-C_7 cikloalkilo), -(C_1-C_3 alkilen)$_m$-(5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo), -(C_1-C_3 alkilen)$_m$-(4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo) ir -(C_1-C_3 alkilen)$_m$-(C_6-C_{10} arilo), kur minėta C_3-C_7 cikloalkilo grupė, minėta 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo grupė, minėta 4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo grupė ir minėta C_6-C_{10} arilo grupė kiekviena gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeista iki 5 grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo, 4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, halogeno, C_1-C_6 halogenalkilo, -OR^9, -N(R^9)$_2$, -C(O)R^9, -C(O)N(R^9)$_2$,-NHC(O)R^9 ir -SR^9; ir

kiekvienu atveju R^9 yra nepriklausomai parinkta iš H, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo ir benzilo.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę (Ia):



(Ia)

ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos,

kur:

A yra 5 arba 6-narių monociklinis heteroarilas arba NH-C(O)-;

X yra O, -N(C_1-C_6 alkil)- arba -C(R^{10})(R^{11}), tokiu būdu, kad kai X = O arba -N(C_1-C_6 alkil)-, tuomet R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra skirtingas nei -OR^9, -N(R^9)$_2$ arba halogenas;

n yra 0 arba 1, tokiu būdu, kad kai n yra 0, tuomet R^4 ir R^5 nėra;

R^1 yra C_1-C_6 alkilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš fenilo, C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo ir -OR^9, kur minėta fenilo grupė ir minėta 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo grupė kiekviena gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeista iki dviem grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo, 4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, halogeno, C_1-C_6 halogenalkilo, -OR^9, -N(R^9)$_2$, -C(O)R^9, -C(O)N(R^9)$_2$, -NHC(O)R^9 ir -SR^9;

R^4 yra H, arba R^4 ir R^5 ir bendras anglies atomas, prie kurio jie yra prijungti, kartu sudaro endociklinę -C(O)- grupę;

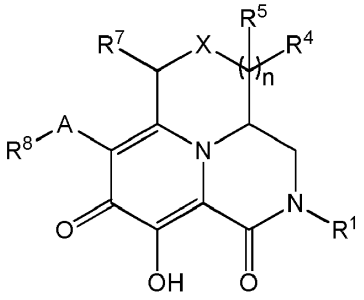
R^5, R^{10} ir R^{11} kiekvienas nepriklausomai yra parinktas iš H, C_1-C_6 alkilo ir -OR^9;

R^7 yra parinktas iš H, C_1-C_6 alkilo, -OR^9 ir -OH;

R^8 yra parinktas iš C_1-C_6 alkilo arba benzilo, kur minėtos benzilo grupės fenilo fragmentas gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeistas iki 3 grupėmiss, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo, 4 - 6-narių monociklinio heterocikloalkilo, C_6-C_{10} arilo, halogeno, C_1-C_6 halogenalkilo, -OR^9, -N(R^9)$_2$, -C(O)R^9, -C(O)N(R^9)$_2$, -NHC(O)R^9 ir -SR^9; ir

kiekvienu atveju R^9 yra nepriklausomai parinktas iš H, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo,C_6-C_{10} arilo ir benzilo.

3. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę (Ib):



(Ib)

ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos,

kur:

A yra pirazolilas, tiadiazolilas, triazolilas, tiazolilas, oksazolilas, oksadiazaolilas arba -NHC(O)-;

X yra O, -N(C_1-C_6 alkil)- arba -C(R^{10})(R^{11}), tokiu būdu, kad kai X = O arba -N(C_1-C_6 alkil)-, tuomet R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra skirtingas nei -OR^9, -N(R^9)$_2$ arba halogenas;

n yra 0 arba 1, tokiu būdu, kad kai n yra 0, tuomet R^4 ir R^5 nėra;

R^1 yra C_1-C_6 alkilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš fenilo, C_3-C_7 cikloalkilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo ir -O-(C_1-C_6 alkilo), kur minėta fenilo grupė ir minėta 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo grupė kiekviena gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeista iki dviem grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_1-C_6 alkilo, halogeno ir -O-(C_1-C_6 alkilo);

R^4 yra H, arba R^4 ir R^5 ir bendras anglies atomas, prie kurio jie yra prijungti, kartu sudaro endociklinę -C(O)- grupę;

R^5, R^{10} ir R^{11} kiekvienas nepriklausomai yra parinktas iš H, C_1-C_6 alkilo ir -O-(C_1-C_6 alkilo);

R^7 yra parinktas iš H, C_1-C_6 alkilo, -O-(C_1-C_6 alkilo) ir -OH;

R^8 yra parinktas iš C_1-C_6 alkilo arba benzilo, kur minėtos benzilo grupės fenilo fragmentasgai būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeistas iki 3 grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš C_1-C_6 alkilo, -O-(C_1-C_6 alkil) ir halogeno; ir

kiekvienu atveju R^9 nepriklausomai yra parinktas iš H, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_7 cikloalkilo, C_6-C_{10} arilo ir benzilo.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur A yra -NHC(O)-.

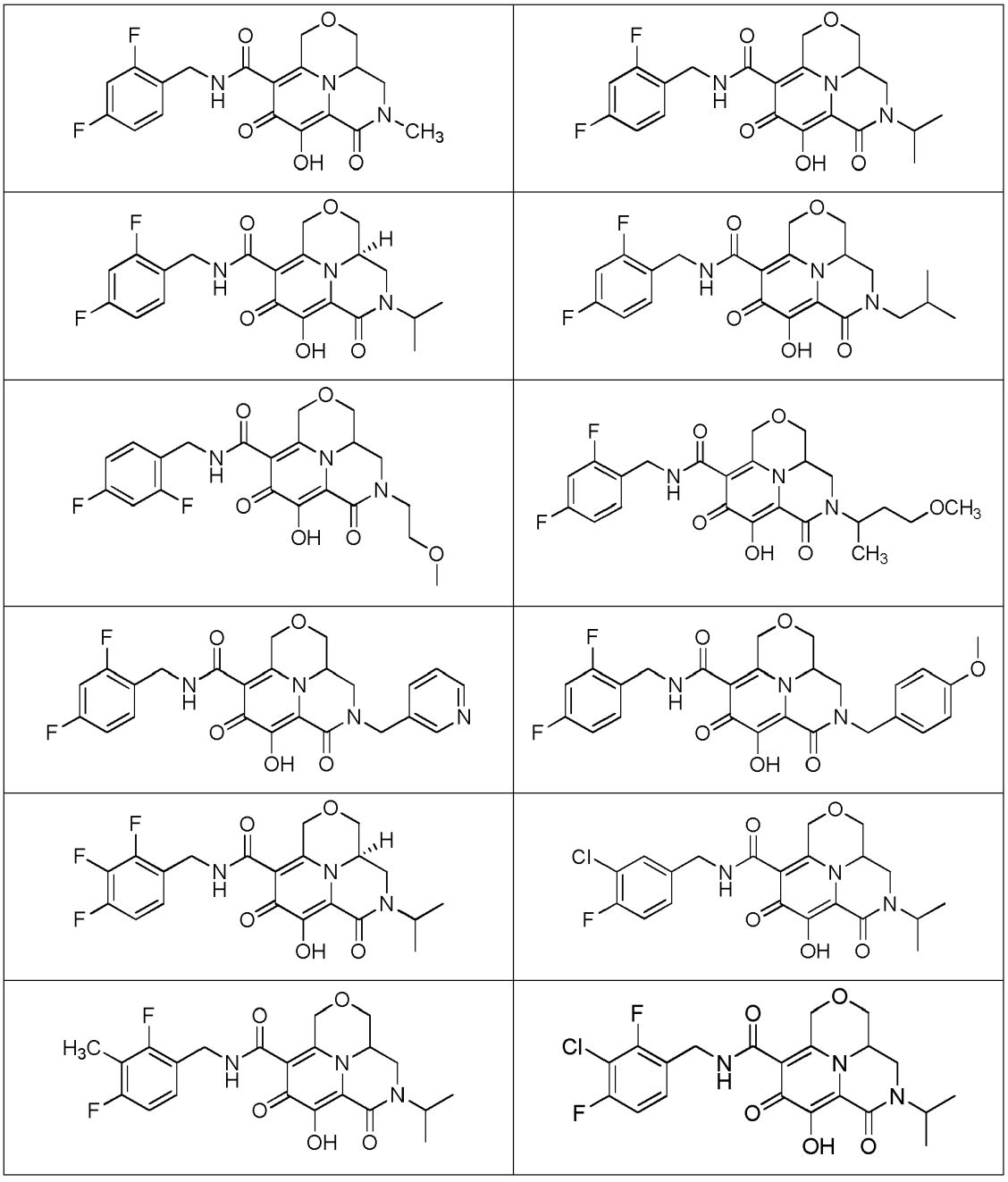
5. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur X yra -O-; n yra 1; ir R^4, R^5 ir R^7 kiekvienas yra H.

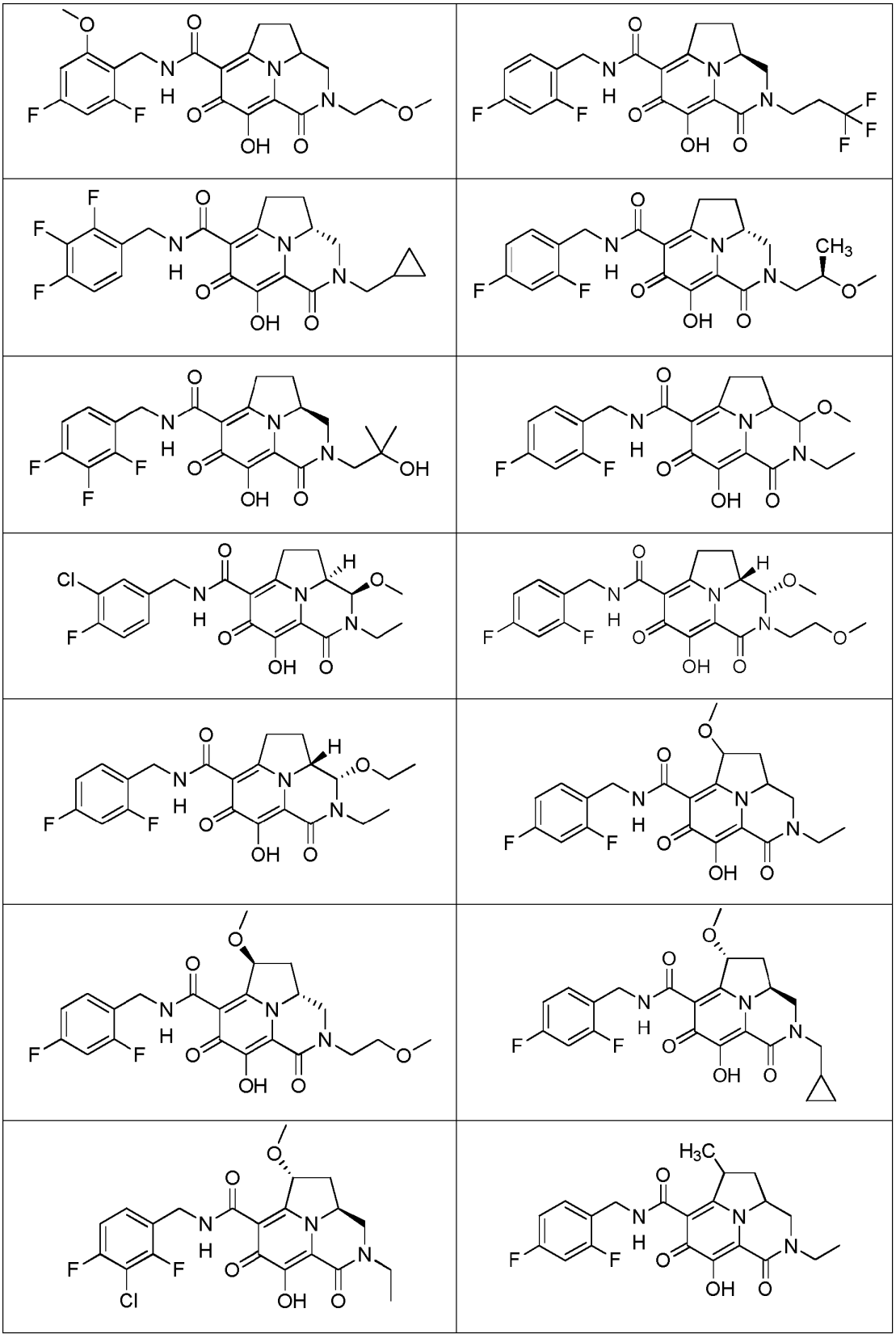
6. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur X yra -CH_2-; n yra 0; ir R^7 yra H arba -OH.

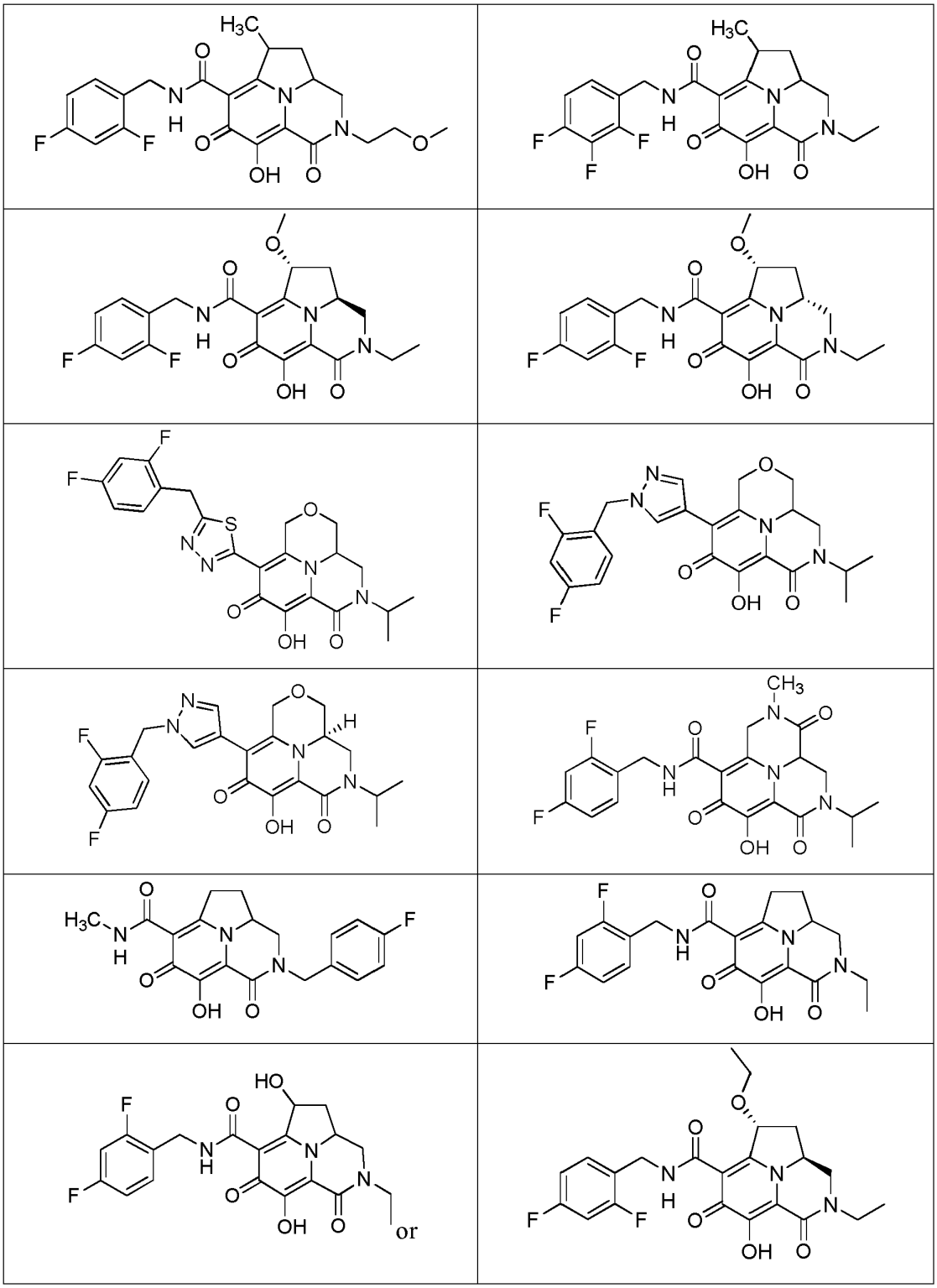
7. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur R^8 yra benzilas, kur minėtos benzilo grupės fenilo fragmentas gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeistas iki 3 grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš F, Cl, ir metilo.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur R^1 yra C_1-C_6 alkilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš fenilo, 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo, C_3-C_7 cikloalkilo ir metoksi, kur minėta fenilo grupė ir minėta 5 arba 6-narių monociklinio heteroarilo grupė kiekviena gali būti pasirinktinai ir nepriklausomai pakeista iki dviem grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš metoksi, C_1-C_6 alkilo ir fluoro.

9. Junginys pagal 1 punktą, turintis tokią struktūrą:







arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti efektyvų kiekį junginio pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti terapijoje.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti ŽIV integrazės inhibavimui, ŽIV sukeltos infekcijos gydymui arba profilaktikai, arba AIDS gydymui, profilaktikai arba pradžios ar progresavimo atidėjimui, subjekte, kuriam to reikia.

13. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, dar apimanti vieną arba daugiau papildomų terapinių agentų, parinktų iš raltegraviro, lamivudino, abakaviro, ritonaviro, dolutegraviro, arunaviro, atazanaviro, emtricitabino, tenofoviro, elvitegraviro, rilpivirino ir lopinaviro.

---

(51) Int.Cl. ***C07H 15/04*** (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 31/738 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(11) **2457920**

(13) T

(96) 11188506.7

(96) 2008-01-18

(97) 2012-05-30

(97) 2017-10-25

(30) 885471 P, 2007-01-18, US

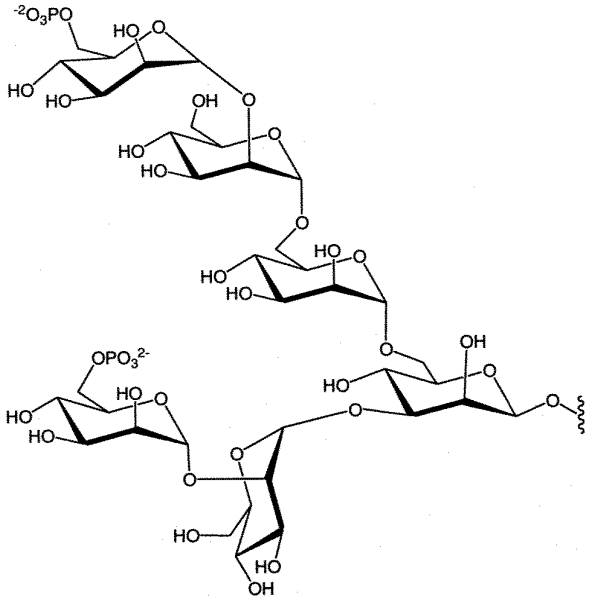
(72) Zhu, Yunxiang, US
Cheng, Seng H., US
Jiang, Canwen, US
Avila, Luis Z., US

(73) Genzyme Corporation, Cambridge, MA 02142, US

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

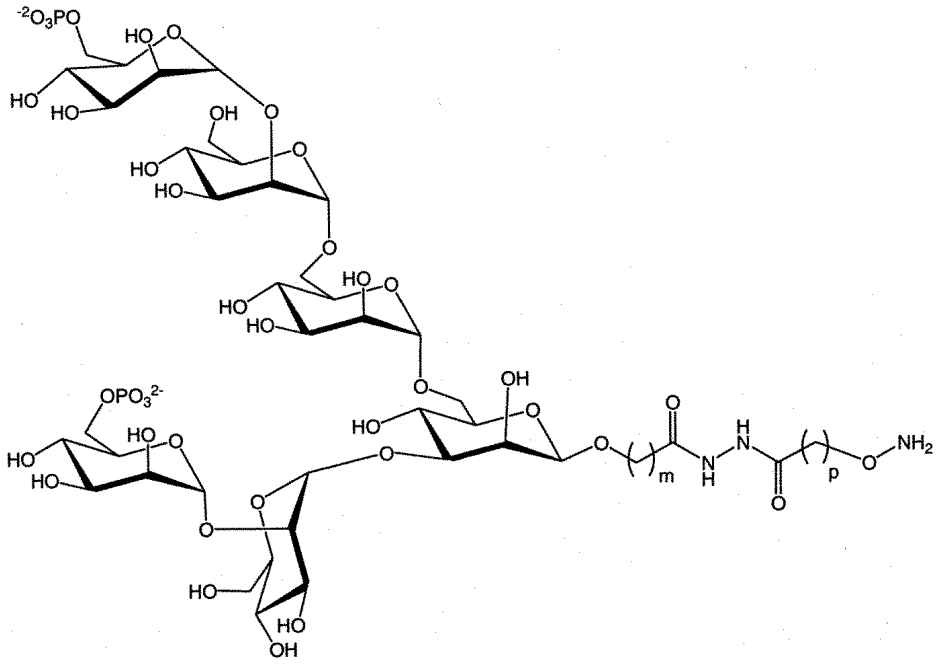
(54) Oligosacharidai, apimantys aminooksigrupę, ir jų konjugatai
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Oligosacharido-baltymo konjugatas, apimantis (1) baltymą, (2) oligosacharidą ir (3) oksimo grupę, jungiančią baltymą su oligosacharidu, kur oligosacharidas yra oligosacharidas formulės VI:



Formulė VI

2. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal 1 punktą, kur oligosacharidas yra oligosacharidas formulės IV:



Formulė IV

kur m ir p yra nepriklausomai pasirinkti iš sveikų skaičių intervale nuo 1 iki 10.

3. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal 2 punktą, kur m yra 3.

4. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal 2 punktą, kur p yra 1.

5. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal 2 punktą, kur m yra 3 ir p yra 1.

6. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal bet kurį vieną iš 1 - 5 punktų, kur baltymas yra glikoproteinas.

7. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal bet kurį vieną iš 2 - 5 punktų, kur baltymas yra lizosominis fermentas.

8. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal 7 punktą, kur lizosominis fermentas yra rūgštinė α-gliukozidazė, α-galaktozidazė A, rūgštinė sfingomielinazė arba α-L-iduronidazė.

9. Farmacinė kompozicija, apimanti oligosacharido-baltymo konjugatą pagal bet kurį vieną iš 1 - 8 punktų ir ekscipientą.

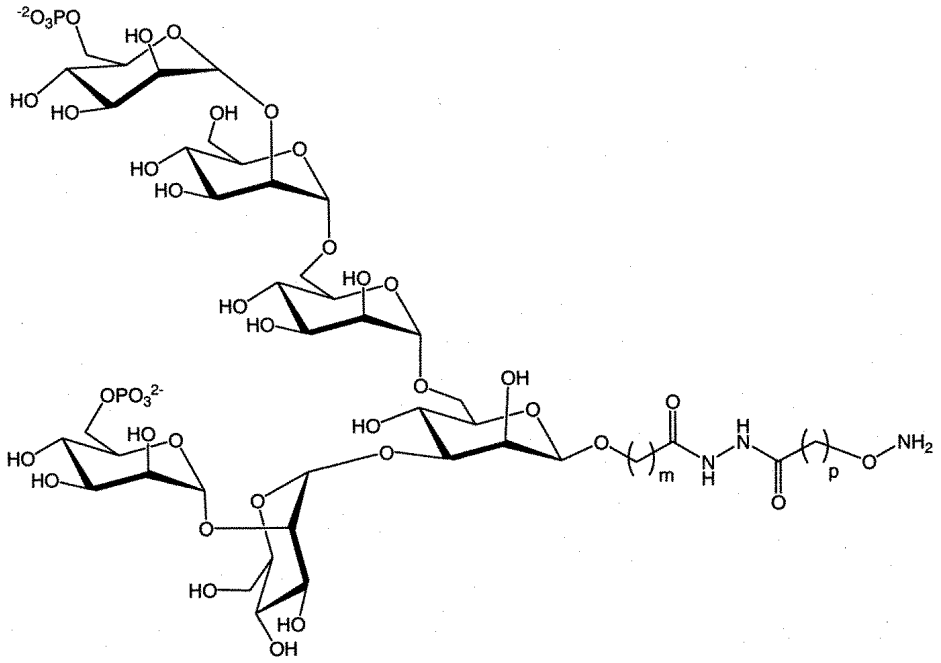
10. Oligosacharido-baltymo konjugatas pagal 7 arba 8 punktą, skirtas naudoti ligonio, kuriam to reikia, lizosomų kaupimosi sutrikimo gydymui.

11. Oligosacharido kopuliavimo su baltymu būdas, kuriame:

(a) paruošia oligosacharidą, apimantį aminooksi grupę;

(b) paruošia baltymą, turintį bent vieną karbonilo grupę; ir

(c) vykdo oligosacharido aminooksi grupės reakciją su bent viena baltymo karbonilo grupe, tokiu būdu prijungiant oligosacharidą prie baltymo, kur oligosacharidas yra oligosacharidas formulės IV:



Formulė IV

kur m ir p yra nepriklausomai pasirinkti iš sveikų skaičių intervale nuo 1 iki 10.

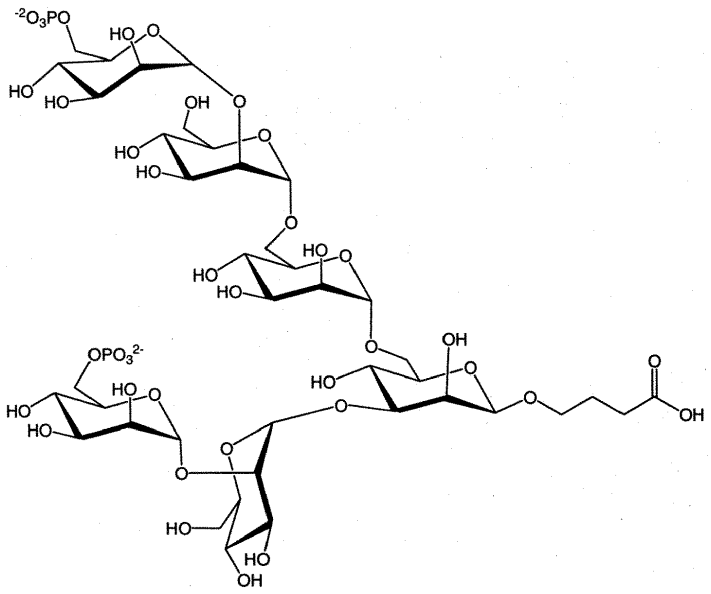
12. Būdas pagal 11 punktą, kur baltymas yra glikoproteinas ir bent viena karbonilo grupė yra gauta glikoproteino oksidavimu su perjodatu.

13. Būdas pagal 11 punktą, kur m yra 3 ir (arba) kur p yra 1.

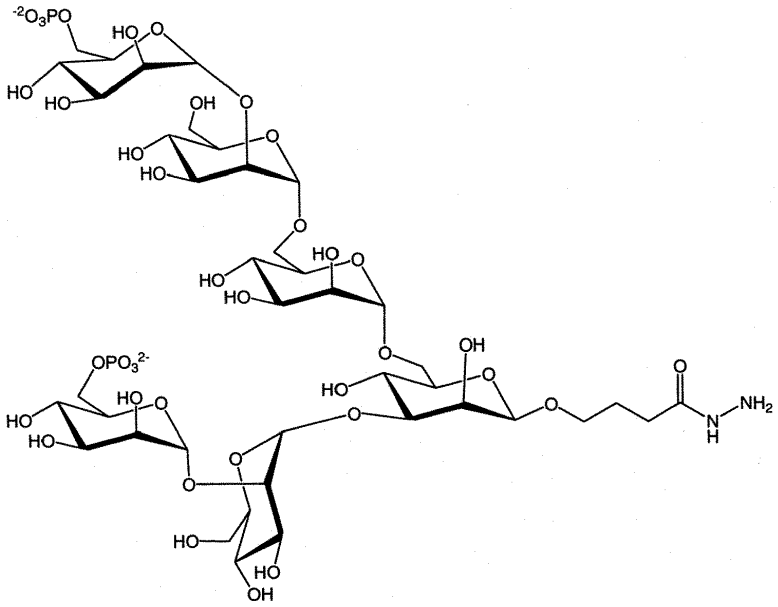
14. Būdas pagal bet kurį iš 11 - 13 punktų, kur baltymas yra lizosominis fermentas.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur lizosominis baltymas yra rūgštinė α-gliukozidazė, α-galaktozidazė A, rūgštinė sfingomielinazė arba α-L-iduronidazė.

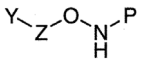
16. Oligosacharidas, apimantis aminooksi grupę, gautą būdu, apimančiu stadijas, kuriose:
(a) paruošia oligosacharidą, apimantį pirmą reaktyvią grupę, kur oligosacharidas yra



arba



(b) paruošia aminooksi junginį, apimantį antrą reaktyvią grupę, kur aminooksi junginys yra pasirinktas iš junginių formulės II:

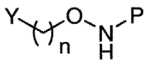


Formulė II

kur Y yra antra reaktyvi grupė, Z yra pasirinktas iš alkilo, alkenilo, alkinilo, heteroarilo, arilo ir heterociklilo, ir P yra pasirinktas iš amino apsaugančios grupės; ir

(c) pirmą oligosacharido reaktyvią grupę veikia antra aminooksi junginio reaktyvia grupe, tokiu būdu gaunant oligosacharidą, apimantį aminooksi grupę.

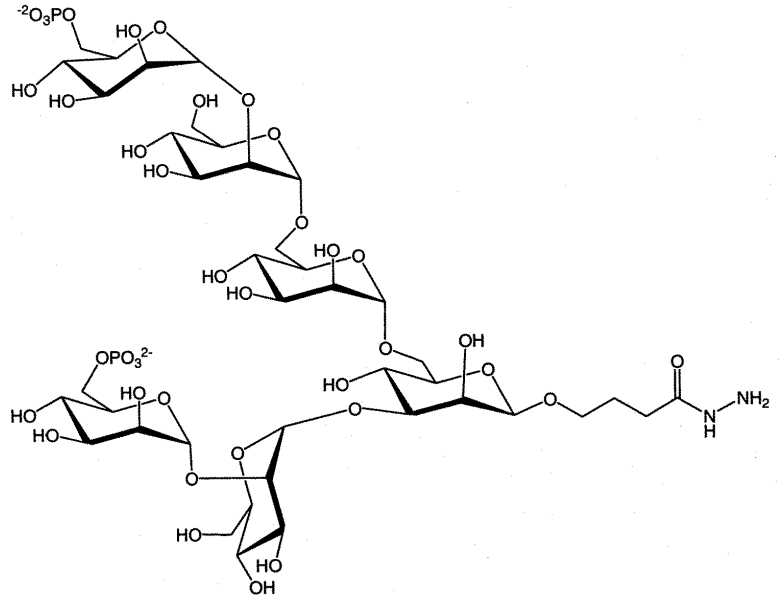
17. Oligosacharidas, apimantis aminooksi grupę, gautas būdu, apimančiu stadijas pagal 16 punktą, kur aminooksi junginys yra pasirinktas iš junginių formulės III:



Formulė III

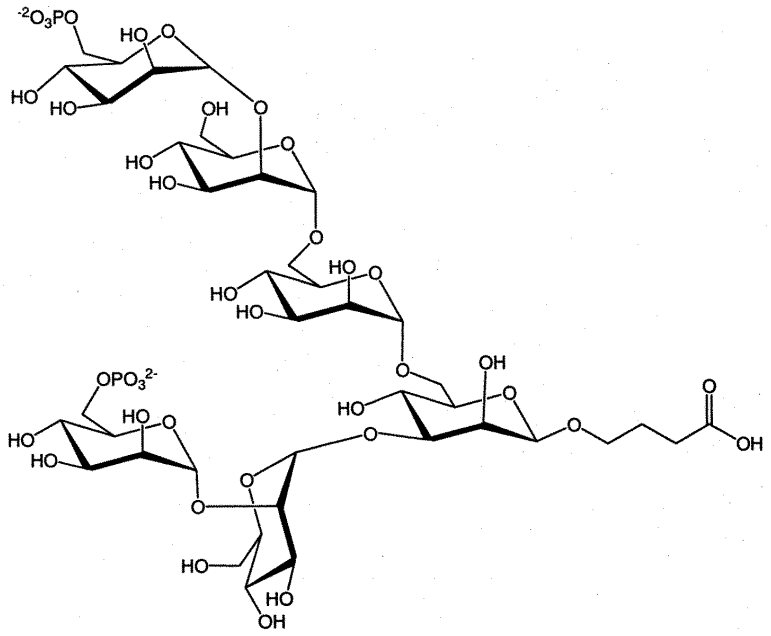
kur n yra pasirinktas iš sveikų skaičių intervale nuo 1 iki 10.

18. Oligosacharidas, kurio formulė Ia:



Formulė Ia

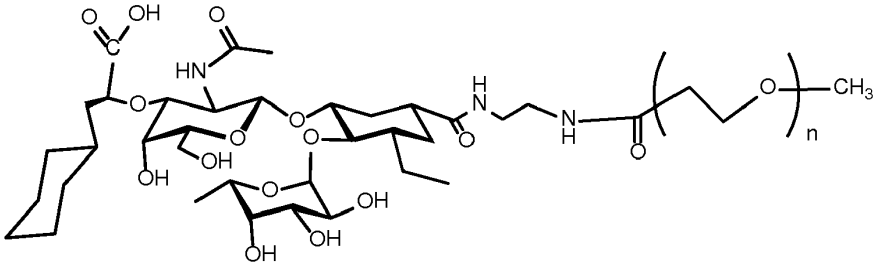
arba formulė Ib:



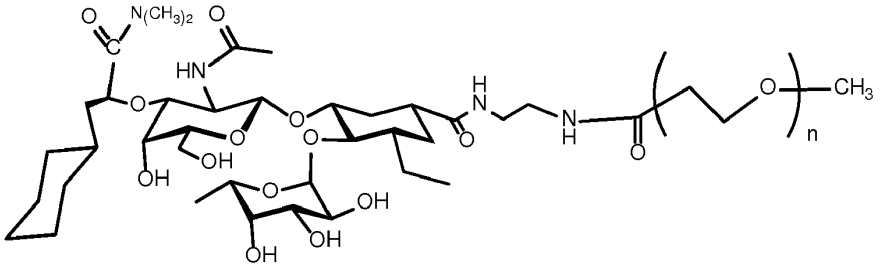
Formulė Ib.

(51) Int.Cl. ***C07H 15/207*** (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2794626**
(13) T
(96) 12813711.4
(96) 2012-12-21
(97) 2014-10-29
(97) 2017-11-01
(86) PCT/US2012/071519
(86) 2012-12-21
(87) WO 2013/096926
(87) 2013-06-27
(30) 201161579646 P, 2011-12-22, US
201261583547 P, 2012-01-05, US
201261704399 P, 2012-09-21, US
201261704424 P, 2012-09-21, US
201261734924 P, 2012-12-07, US
(72) MAGNANI, John, L., US
SARKAR, Arun, K., US
BAEK, Myung-Gi, US
ANDERSON, Frank, E., III, US
LI, Yanhong, US
(73) GlycoMimetics, Inc., Rockville, MD 20850, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) E selektino antagonisto junginiai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė:

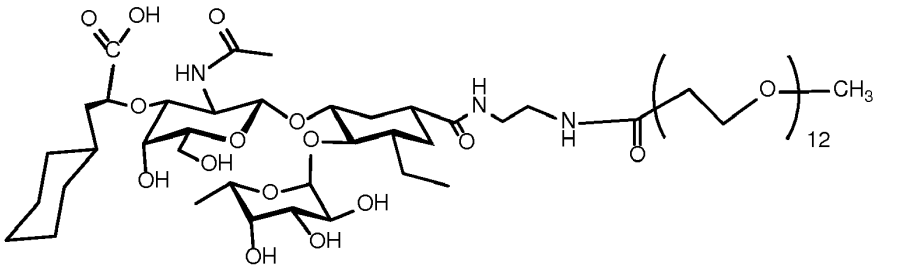


arba

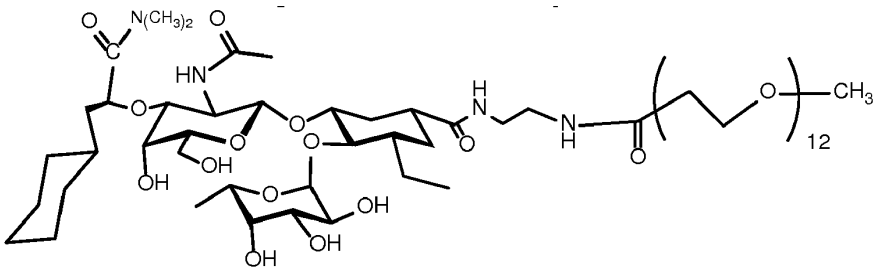


arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, stereoizomeras, tautomeras, hidratas arba solvatas, kur n yra 4, 8, 12, 16, 20, 24 arba 28.

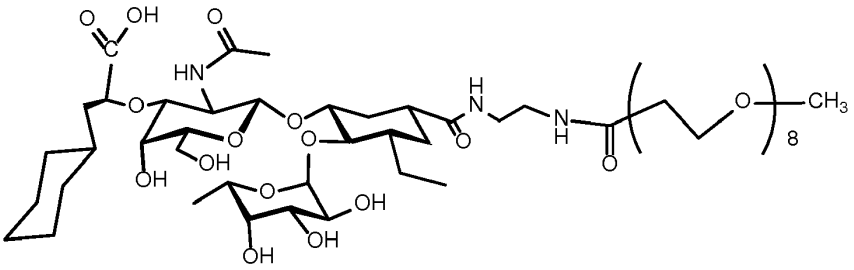
2. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę:



3. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę:



4. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę:



5. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-4 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti vėžio ląstelių metastazės gydymo arba prevencijos būdui.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti vėžio gydymo būdui, kur minėtas būdas apima minėto junginio arba kompozicijos naudojimą derinyje su chemoterapija arba radioterapija arba su chemoterapija ir radioterapija kartu.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti trombozės gydymo arba prevencijos būdui.

9. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti vėžio ląstelių infiltracijos į kaulų čiulpus slopinimo būdui.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti naviko ląstelės, kuri ekspresuoja E selektino ligandą, adhezijos su endotelio ląstele, ekspresuojančia E selektiną, slopinimo būdui.

11. Junginys arba kompozicija, skirti naudoti pagal 10 punktą, kur endotelio ląstelė yra kaulų čiulpuose.

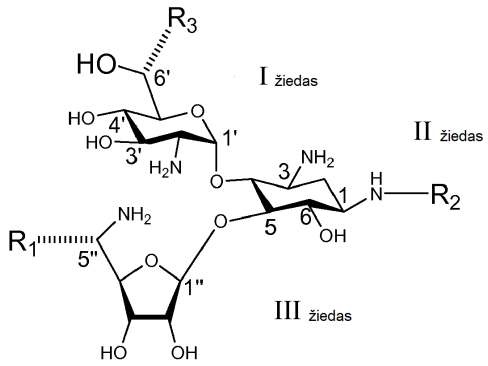
12. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti naudoti hematopoetinės kamieninės ląstelės išgyvenimo subjekte padidinimo būdui.

13. Junginys arba kompozicija, skirti naudoti pagal 12 punktą, kur subjektui taikoma arba bus taikoma chemoterapija arba radioterapija arba chemoterapija ir radioterapija kartu.

---

(51) Int.Cl. ***C07H 15/23*** (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(11) **2640734**
(13) T
(96) 11799501.9
(96) 2011-11-17
(97) 2013-09-25
(97) 2017-10-18
(86) PCT/IL2011/000889
(86) 2011-11-17
(87) WO 2012/066546
(87) 2012-05-24
(30) 414956 P, 2010-11-18, US
(72) BAASOV, Timor, IL
ATIA-GLIKIN, Dana, IL
KANDASAMY, Jeyakumar, IN
BELAKHOV, Valery, IL
(73) Technion Research & Development Foundation Ltd., 32000 Haifa, IL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Aminoglikozidai ir jų panaudojimas genetinių susirgimų gydymui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

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



I formulė

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska,
kurioje:
R_1 yra alkilas, turintis 1-4 anglies atomus;
R_2 yra vandenilis arba (*S*)-4-amino-2-hidroksibutirilas (AHB);
R_3 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir alkilo, turinčio 1-4 anglies atomus; ir
kiekvienos 6' padėties ir 5" padėties stereo-konfigūracija nepriklausomai yra R konfigūracija arba S konfigūracija.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R_1 yra minėtas alkilas.

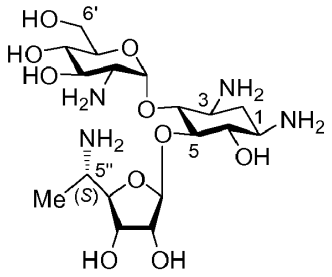
3. Junginys pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, kur R_2 ir R_3 kiekviena yra vandenilis.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, kur R_2 yra AHB ir R_3 yra vandenilis.

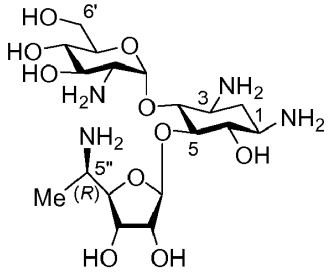
5. Junginys pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, kur R_2 yra vandenilis ir R_3 yra minėtas alkilas.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, kur R_2 yra AHB ir R_3 yra minėtas alkilas.

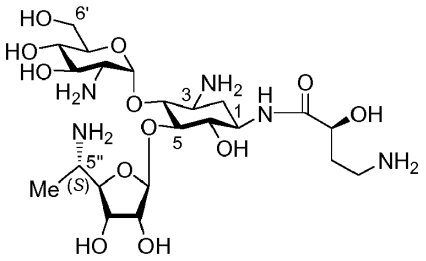
7. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš grupės, susidedančios iš:



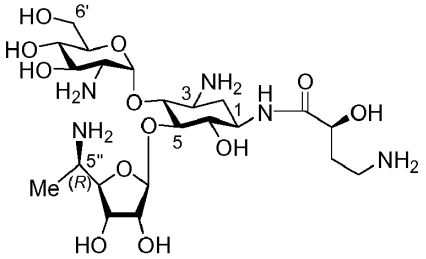
NB118,



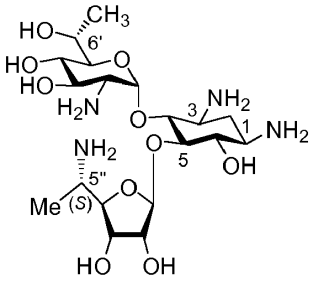
NB119,



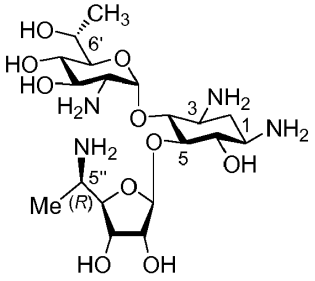
NB122,



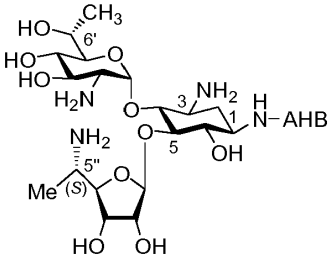
NB123,



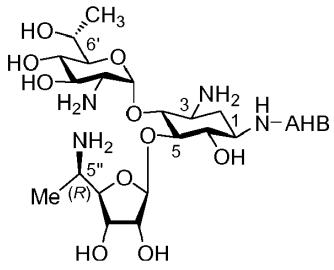
NB124,



NB125,



NB127, ir



NB128.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s IC_{50} transliacijos slopinimo eukariotuose santykiu su IC_{50} transliacijos slopinimu prokariotuose, žemesniu negu 15.

9. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s MIC gram-neigiamoje bakterijoje didesne negu 200 μM ir MIC gram-teigiamoje bakterijoje didesne negu 20 μM.

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

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, supakuota pakavimo medžiaga ir identifikuota atspausdinant minėtoje pakavimo medžiagoje arba ant jos, skirta naudoti genetinio susirgimo gydymui.

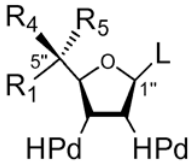
12. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų, skirtas naudoti genetinio susirgimo gydymui.

13. Kompozicija arba junginys, skirti naudoti pagal 11 arba 12 punktų, kur minėtas genetinis susirgimas yra susijęs su pirmalaike stop kodono mutacija ir/arba baltymų trumpėjimo fenotipu.

14. Kompozicija arba junginys, skirti naudoti pagal bet kurį iš 11-13 punktų, kur minėtas genetinis susirgimas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš cistinės fibrozės (CF), Diušeno raumenų distrofijos (DMD), ataksijos-telangiektazijos, Hurler sindromo, hemofilijos A, hemofilijos B, Ušerio sindromo ir Tay-Sachs.

15. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, kur būdas apima:

(a) donoro junginio, turinčio bendrą formulę II:



II formulė

kurioje:

R_1 yra alkilas, turintis1-4 anglies atomų;

R_4 yra vandenilis arba donoro amino apsauginė grupė;

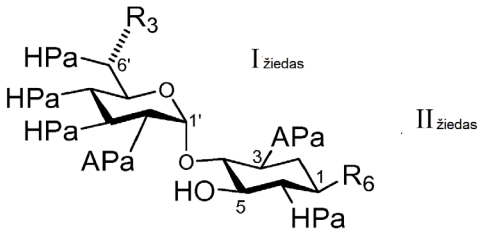
R_5 yra donoro amino apsauginė grupė, jeigu R_4 yra vandenilis, arba vandenilis, jeigu R_4 yra donoro amino apsauginė grupė;

kur kiekvienas HPd yra donoro hidroksilo apsauginė grupė; ir

L yra nueinanti grupė;

pateikimą;

(b) minėto donoro junginio kopuliavimą su akceptoriaus junginiu, turinčiu bendrą formulę III:



III formulė

kurioje:
punktyrinė linija rodo *R* konfigūraciją arba S konfigūraciją;
R_3 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir alkilo, turinčio 1-4 anglies atomų;
R_6 yra akceptoriaus amino apsauginė grupė arba *(S)*-4-azido-2-*O*-acetil-1-butirilas;
HPa yra akceptoriaus hidroksilo apsauginė grupė; ir
APa yra akceptoriaus amino apsauginė grupė; ir
(c) kiekvienos iš minėtos amino apsauginės grupės ir minėtos hidroksilo apsauginės grupės pašalinimą, tokiu būdu gaunant junginį.

---

(51) Int.Cl. ***C07H 19/10*** (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
(11) **3119794**
(13) T
(96) 15733498.8
(96) 2015-06-25
(97) 2017-01-25
(97) 2017-10-11
(86) PCT/GB2015/051858
(86) 2015-06-25
(87) WO 2015/198059
(87) 2015-12-30
(30) 201411253, 2014-06-25, GB
2050MU2014, 2014-06-25, IN
201417646, 2014-10-06, GB
(72) GRIFFITH, Hugh, GB
KENNOVIN, Gordon, GB
(73) NuCana PLC, London EC4N 6AF, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompozicija, apimanti gemcitabino provaistą
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti:
gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfatą;
dimetilacetamidą; ir
pasirinktinai vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija taip pat apima vandeninį nešiklį.

3. Kompozicija pagal 2 punktą, kur vandeninis nešiklis yra druska.

4. Kompozicija pagal 2 punktą, kur vandeninis nešiklis yra infuzijai skirtas vanduo.

5. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur kompozicija taip pat apima tirpiklį.

6. Kompozicija pagal 5 punktą, kur kompozicija apima du arba daugiau tirpiklių.

7. Kompozicija pagal 5 arba 6 punktą, kur kiekvienas tirpiklis yra polietoksilinta riebalų rūgštis arba jų mišinys.

8. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija apima:
nuo 30 % iki 95 tūrio % dimetilacetamido;
nuo 5 % iki 50 tūrio % vandeninio nešiklio; ir
nuo 100 mg iki 400 mg / ml gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfato.

9. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija apima:
nuo 0,5 % iki 7,5 tūrio % dimetilacetamido;
nuo 0,5 % iki 7,5 tūrio % tirpiklio arba tirpiklių;
nuo 85 % iki 99 tūrio % vandeninio nešiklio; ir
nuo 2,0 mg iki 12,0 mg / ml gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfato.

10. Kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfatas yra (S)-fosfato epimero formos su didesniu negu 95 % diastereoizomeriniu grynumu.

11. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, tinkama intraveniniam vartojimui.

12. Kompozicija pagal bet kurį iš 1, 2 ir 5 – 7 punktų, tinkama praskiesti vandeniniu nešikliu, siekiant gauti kompoziciją, skirtą intraveniniam vartojimui.

13. Kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta naudoti kaip vaistas.

14. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų, skirta naudoti vėžio gydymui.

15. Gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfato farmacinės kompozicijos, tinkamos infuzijai arba injekcijai, gavimo būdas, kur būdas apima:
tirpalo, apimančio gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfatą ir dimetilacetamidą, praskiedimą vandeniniu nešikliu, siekiant gauti kompoziciją, tinkamą infuzijai ir injekcijai.

16. Rinkinys, apimantis:
pirmąją kompoziciją, apimančią:
nuo 30 % iki 95 tūrio % dimetilacetamido;
nuo 5 % iki 50 tūrio % vandeninio nešiklio; ir
antrąją kompoziciją, apimančią:
nuo 30 % iki 95 tūrio % dimetilacetamido;
nuo 5 % iki 50 tūrio % vandeninio nešiklio; ir
nuo 100 mg iki 400 mg / ml gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfato.

17. Rinkinys, apimantis:
pirmąją kompoziciją, apimančią:
nuo 30 % iki 95 tūrio % dimetilacetamido;
nuo 5 % iki 50 tūrio % vandeninio nešiklio; ir
nuo 100 mg iki 400 mg / ml gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfato; ir
antrąją kompoziciją, apimančią:
nuo 20 % iki 80 tūrio % dimetilacetamido;
nuo 20 % iki 60 tūrio % pirmojo tirpiklio;
nuo 10 % iki 40 tūrio % antrojo tirpiklio.

18. Rinkinys pagal 16 arba 17 punktą, kur gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)]-fosfatas yra (S)-fosfato epimero formos su didesniu negu 95 % diastereoizomeriniu grynumu.

(51) Int.Cl. ***C07K 14/525*** (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01)
C07K 14/32 (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)
C07K 14/46 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 9/16 (2006.01)

(11) **2797950**
(13) T
(96) 12824731.9
(96) 2012-12-22
(97) 2014-11-05
(97) 2017-10-18
(86) PCT/IB2012/057657
(86) 2012-12-22
(87) WO 2013/098755
(87) 2013-07-04
(30) 39759511, 2011-12-28, PL
(72) PIECZYKOLAN, Jerzy Szczepan, PL
PAWLAK, Sebastian Dominik, PL
ZEREK, Bartlomiej Maciej, PL
ROZGA, Piotr Kamil, PL
(73) Adamed sp. z o.o., 05-152 Czosnów k/Warszawy, PL
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Priešvėžinis sulietas baltymas
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.
(57) 1. Sulietas baltymas, apimantis:
- domeną (a), kuris yra tirpaus hTRAIL baltymo sekos funkcinis fragmentas, kur minėto hTRAIL baltymo seka yra pateikta kaip seka SEQ Nr. 90, kur minėtas fragmentas prasideda aminorūgštimi, kurios padėtis yra intervale nuo hTRAIL95 iki hTRAIL121, imtinai, ir baigiasi aminorūgštimi, kurios padėtis yra hTRAIL281, arba minėto funkcinio fragmento homologas, pasižymintis bent 70 % sekos identiškumu, optimaliai 85 % identiškumu, kur minėtas funkcinis fragmentas arba jo homologas yra galintis sukelti apoptozinį signalą žinduolio ląstelėse, prisijungiant prie jo receptorių ant ląstelių paviršiaus; ir
- bent vieną domeną (b), kuris yra citolizuojančio efektoriaus peptido seka su amfipatine alfa spiralės konformacija, formuojančia poras ląstelės membranoje;
kur domeno (b) seka yra prijungta prie domeno (a) C-galo arba N-galo.

2. Sulietas baltymas pagal 1 punktą, kur domenas (a) yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš hTRAIL95-281, hTRAIL114-281, hTRAIL115-281, hTRAIL116-281, hTRAIL119-281 ir hTRAIL121-281.

3. Sulietas baltymas pagal 1 arba 2 punktą, kur domenas (b) yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:
- sekos SEQ. Nr. 36 pilosulino-1;
- sekos SEQ. Nr. 37 pilosulino-5;
- sekos SEQ. Nr. 41 14 aminorūgščių sintetinio lizuojančio peptido;
- sekos SEQ. Nr. 43 27 aminorūgščių peptido FFhCAP18;
- sekos SEQ. Nr. 44 BAMP-28 peptido;
- sekos SEQ. Nr. 45 lizuojančio peptido izoformos C analogo iš *Entamoeba histolytica*;
- sekos SEQ. Nr. 46 lizuojančio peptido izoformos A analogo iš *Entamoeba histolytica*;
- sekos SEQ. Nr. 47 lizuojančio peptido izoformos B analogo iš *Entamoeba histolytica*;
- sekos SEQ. Nr. 48 gripo viruso hemagliutinino HA2 domeno fragmento;
- sekos SEQ. Nr. 54 žmogaus perforino aktyvaus fragmento;

- sekos SEQ. Nr. 55 parasporino-2 iš *Bacillus thuringensis*;
- sulieto baltymo, apimančio sintetinį lizuojantį peptidą su KLLK motyvu ir peptidu, kuris yra sekos SEQ. Nr. 125 PDGF receptoriaus antagonistas;
- sekos SEQ. Nr. 126 pleurocidino analogo;
- sekos SEQ. Nr. 127 pleurocidino analogo; ir
- sekos SEQ. Nr. 128 sintetinio lizuojančio peptido.

4. Sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1 - 3 punktų, kuris tarp domeno (a) ir domeno (b) arba tarp domenų (b) turi domeną (c), turintį proteazės skaidymo vietą, pasirinktą iš sekos, kurią atpažįsta metaloprotеazė MMP, sekos, kurią atpažįsta urokinazė uPA, ir sekos, kurią atpažįsta furinas, ir sekos, kurią atpažįsta natyvus furinas.

5. Sulietas baltymas pagal 4 punktą, kur seka, kurią atpažįsta metaloprotеazė MMP, yra Pro Leu Gly Leu Ala Gly, seka, kurią atpažįsta urokinazė uPA, yra Arg Val Val Arg, seka, kurią atpažįsta furinas, yra Arg Lys Lys Arg ir seka, kurią atpažįsta natyvus furinas, yra Arg His Arg Gln Pro Arg Gly Trp Glu Gln Leu arba His Arg Gln Pro Arg Gly Trp Glu Gln.

6. Sulietas baltymas pagal 4 arba 5 punktą, kur domenas (c) yra derinys sekos, kurią atpažįsta metaloprotеazė MMP, ir sekos, kurią atpažįsta urokinazė uPA, kurios išdėstytos viena greta kitos.

7. Sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kuriame domeno (b) efektoriaus peptidas yra papildomai sujungtas su transportuojančiu domenu (d), pasirinktu iš grupės, susidedančios iš:
- (d1) polihistidino sekos, transportuojančios per ląstelės membraną, apimančios 6, 7, 8, 9, 10 arba 11 His liekanų; ir
(d2) poliarginino sekos, transportuojančios per ląstelės membraną, apimančios 6, 7, 8, 9, 10 arba 11 Arg liekanų;
(d3) PD4 transportuojančios sekos (baltymo transdukcijos domeno 4) Tyr Ala Arg Ala Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala;
(d4) transportuojančios sekos, susidedančios iš transferino receptoriaus rišančios sekos Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Trp Pro; ir
(d5) PD5 transportuojančios sekos (baltymo transdukcijos domeno 5, TAT baltymo) Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg;
ir jų derinių.

8. Sulietas baltymas pagal 7 punktą, kur seka (d) yra prie efektoriaus peptido domeno (b) C-galo arba N-galo.

9. Sulietas baltymas pagal 7 punktą, kur transportuojantis domenas (d) randasi tarp domeno (b) ir domeno (c) arba tarp domeno (a) ir domeno (c) arba tarp dviejų domenų (c).

10. Sulietas baltymas pagal 7 punktą, kur seka (d) yra prie sulieto baltymo C-galo.

11. Sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 4 - 10 punktų, kuris tarp dviejų (c) domenų turi domeną (e), kuris yra linkeris PEG molekulės prijungimui, pasirinktas iš Ala Ser Gly Cys Gly Pro Glu Gly ir Ala Ser Gly Cys Gly Pro Glu.

12. Sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 4 - 11 punktų, kuris papildomai apima lankstų sterinį linkerį tarp domenų (a), (b) ir (arba) (c).

13. Sulietas baltymas pagal 12 punktą, kur sterinis linkeris yra pasirinktas iš Gly Gly, Gly Gly Gly, Gly Ser Gly, Gly Gly Gly Gly Ser, Gly Gly Gly Gly Gly Ser, Gly Gly Ser Gly Gly, Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly, Gly Gly Gly Gly Ser Gly, Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser, Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly, Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly, Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys, Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Cys, Ser Gly Gly, pavienės glicino liekanos Gly, pavienės cisteino liekanos Cys ir jų derinių.

14. Sulietas baltymas pagal 1 punktą, turintis aminorūgščių seką, kuri yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ. Nr. 4; SEQ. Nr. 5; SEQ. Nr. 6; SEQ. Nr. 11; SEQ. Nr. 12; SEQ. Nr. 13; SEQ. Nr. 14; SEQ. Nr. 15; SEQ. Nr. 16; SEQ. Nr. 18; SEQ. Nr. 19; SEQ. Nr. 20; SEQ. Nr. 21; SEQ. Nr. 22; SEQ. Nr. 23; SEQ. Nr. 30; SEQ. Nr. 31; SEQ. Nr. 32; SEQ. Nr. 91; SEQ. Nr. 92; SEQ. Nr. 93; SEQ. Nr. 94; SEQ. Nr. 95; SEQ. Nr. 96; SEQ. Nr. 97, SEQ. Nr. 98 ir SEQ. Nr. 102.

15. Sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kuris yra rekombinantinis baltymas.

16. Farmacinė kompozicija, apimanti kaip veikliąjį ingredientą sulietą baltymą pagal bet kurį vieną iš 1 - 15 punktų, derinyje su farmaciniu požiūriu priimtinu nešikliu.

17. Farmacinė kompozicija pagal 16 punktą parenteralinio skyrimo formoje.

18. Sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1 - 15 punktų, skirtas naudoti žinduolių, įskaitant žmones, neoplastinių ligų gydymui.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/10*** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(11) **2651975**
(13) T
(96) 11848839.4
(96) 2011-12-14
(97) 2013-10-23
(97) 2017-08-09
(86) PCT/SG2011/000436
(86) 2011-12-14
(87) WO 2012/082073
(87) 2012-06-21
(30) 423085 P, 2010-12-14, US
(72) MACARY, Paul Anthony, SG
TEOH, Ee Ping Evelyn, SG
HANSON, Brendon John, SG
TEO, En Wei, SG
LIM, Angeline Pei Chiew, SG
NG, Mah Lee Mary, SG
LOK, Shee Mei, SG
KUKKARO, Petra Eveliina, SG
(73) National University of Singapore, Singapore 119077, SG
DSO National Laboratories, Singapore 118230, SG
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Žmogaus monokloninis antikūnas, specifiškas Dengė viruso serotipo 1 baltymui E, ir jo panaudojimas
Apibrėžties punktai: 24, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas antikūnas arba jo fragmentas, kuris specifiškai rišasi prie Dengė viruso serotipo 1 apvalkalo (E) baltymo arba jo fragmento, kur antikūnas yra žmogaus antikūnas su neutralizuojančiu aktyvumu, kuris rišasi per du viruso baltymus E, kur sąveika su dviem baltymais E apima jungimąsi prie DI ir lanksto tarp DI ir II, esančių ant vieno baltymo E, ir DIII, priklausančio kaimyniniam E baltymui.

2. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: (a) visos imunoglobulino molekulės; (b) scFv; (c) Fab fragmento; (d) F(ab')2; ir (e) disulfidine jungtimi sujungto Fv.

3. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
sunkiosios imunoglobulino grandinės pastovųjį domeną, parinktą iš grupės, susidedančios iš: (a) žmogaus IgM pastoviojo domeno; (b) žmogaus IgG1 pastoviojo domeno; (c) žmogaus IgG2 pastoviojo domeno; (d) žmogaus IgG3 pastoviojo domeno; (e) žmogaus IgG4 pastoviojo domeno; ir (f) žmogaus IgA1/2 pastoviojo domeno.

4. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
sunkiąją grandinę, apimančią mažiausiai vieną CDR, parinktą iš grupės CDR sričių, kuriose yra aminorūgščių sekos SYGMH, VIWYDGSKTYYGDSVKG arba GIAGGWAFW.

5. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
sunkiąją grandinę, apimančią tris CDR, kuriose yra aminorūgščių sekos SYGMH, VIWYDGSKTYYGDSVKG ir GIAGGWAFW.

6. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
sunkiąją grandinę, kurioje yra aminorūgščių seka

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKG
LEWVAVIWYDGSKTYYGDSVKGRFTISKDNSKKMVNLQMDSLGV
EDTAFYYCARGIAGGWAFWGIDLWGQGTLVTVSS.

7. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
sunkiosios grandinės sistemą IGHV1-2*02 ir mažiausiai vieną iš CDR sričių, kurioje yra aminorūgščių seka SYGMH, VIWYDGSKTYYGDSVKG arba GIAGGWAFW.

8. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
lengvosios imunoglobulino grandinės pastovųjį domeną, parinktą iš grupės, susidedančios iš: (a) žmogaus Ig kapa pastoviojo domeno; ir (b) žmogaus Ig lambda pastoviojo domeno.

9. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
lengvąją grandinę, apimančią mažiausiai vieną CDR, parinktą iš grupės CDR sričių, kuriose yra aminorūgščių sekos RASQNVYSYLG, GVTSRAT arba QQYAG.

10. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
lengvąją grandinę, apimančią tris CDR, kuriose yra aminorūgščių sekos RASQNVYSYLG, GVTSRAT ir QQYAG.

11. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
lengvąją grandinę, kurioje yra aminorūgščių seka

DVVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPR
LLIFGVTSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYA
GSAYTFGQGTKVEIKR

arba

DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPR
LLIFGVTSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYA
GSAYTFGQGTKVEIKR.

12. Antikūnas arba jo fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo fragmentas apima:
lengvosios grandinės sistemą IGKV3-20*01 ir mažiausiai vieną iš CDR sričių, kurioje yra aminorūgščių seka RASQNVYSYLG, GVTSRAT arba QQYAG.

13. Antikūnas arba jo fragmentas pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 12 punktų, kur antikūnas:
rišasi prie Dengė viruso, turinčio sąveikos specifiškumą su antikūnu, kurio sunkiojoje grandinėje yra aminorūgščių seka EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKTYYGDSVKGRFTISKDNSKKMVNLQMDSLGV EDTAFYYCARGIAGGWAFWGIDLWGQGTLVTVSS ir lengvojoje grandinėje yra aminorūgščių seka

DVVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPR
LLIFGVTSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYA
GSAYTFGQGTKVEIKR

arba

DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPR
LLIFGVTSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYA
GSAYTFGQGTKVEIKR.

14. Antikūnas arba jo fragmentas pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 12 punktų, kur antikūnas:
yra antikūnas, kurio sunkiojoje grandinėje yra aminorūgščių seka
EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKG
LEWVAVIWYDGSKTYYGDSVKGRFTISKDNSKKMVNLQMDSLGV
EDTAFYYCARGIAGGWAFWGIDLWGQGTLVTVSS ir lengvojoje grandinėje yra aminorūgščių seka

DVVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPR
LLIFGVTSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYA
GSAYTFGQGTKVEIKR

arba

DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPR
LLIFGVTSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYA
GSAYTFGQGTKVEIKR.

15. Antikūnas arba jo fragmentas pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 14 punktų, kur antikūnas arba jo fragmentas rišasi prie antigeno su gimininguмo konstanta (K_D) mažesne negu 1×10^{-8} M, ir pasirinktinai rišasi prie antigeno su gimininguмo konstanta (K_D) mažesne negu 1×10^{-9} M.

16. Antikūnas arba jo fragmentas pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 15 punktų, kur antikūnas yra kilęs iš B ląstelių paciento, kuris pasveiko po Dengė viruso infekcijos.

17. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną arba jo fragmentą pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 16 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, veiksmingą mažinant arba užkertant kelią Dengė viruso infekcijai subjekte.

18. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, dar apimanti antrąjį agentą.

19. Antikūnas arba jo fragmentas pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 16 punktų, skirti panaudoti pasyvios imunizacijos būde nuo Dengė viruso infekcijos, apimantis įvedimą subjektui veiksmingo kiekio antikūno arba jo fragmento pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 16 punktų.

20. Antikūnas arba jo fragmentas pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 16 punktų, skirti panaudoti Dengė viruso infekcijos gydymo būde, apimantys įvedimą subjektui, kuriam to reikia, tokio kiekio antikūno arba jo fragmento pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 16 punktų, kuris būtų veiksmingas švelninant ligą arba užkertant kelią ligai.

21. Antikūnas, skirtas panaudoti pagal 20 punktą, kur:
antikūnas įvedamas į veną (IV), po oda (SC), į raumenis (IM), transderminiu būdu arba per burną; arba
įvedamo antikūno kiekis yra ribose nuo 1 iki 100 miligramų kilogramui subjekto kūno svorio; arba
minėtas panaudojimas dar apima įvedimą antrojo agento, pasirinktinai, kur antrasis agentas yra priešvirusinis vaistas arba analgezinis vaistas.

22. Izoliuota nukleorūgštis, koduojanti antikūną arba jo fragmentą pagal bet kokį vieną punktą iš 1 – 16 punktų.

23. Raiškos vektorius, apimantis nukleorūgštį pagal 22 punktą.

24. Ląstelė šeimininkė, apimanti raiškos vektorių pagal 23 punktą, pasirinktinai, kur ląstelė šeimininkė yra bakterinė ląstelė, eukariotinė ląstelė arba žinduolio ląstelė.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/18*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) **2758433**

(13) T

(96) 12788639.8

(96) 2012-09-14

(97) 2014-07-30

(97) 2017-10-18

(86) PCT/IB2012/002246

(86) 2012-09-14

(87) WO 2013/041962

(87) 2013-03-28

(30) 201161536339 P, 2011-09-19, US
201261653115 P, 2012-05-30, US

(72) NOVÄK, Michal, SK
KONTSEKOVÄ, Eva, SK
KOV CECH, Branislav, SK
ZILKA, Norbert, SK

(73) Axon Neuroscience SE, Larnaca, Cyprus, CY

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Alzheimerio ligos tau-sąlygojamos patologijos terapija ir diagnostika baltymų pagrindu
Apibrėžties punktai: 35, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, kuris specifiškai jungiasi prie vieno arba daugiau tau epitopų, kur minėtas izoliuotas antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas apima:

i. lengvosios grandinės CDR1 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 117 ir SEQ ID Nr. 248;

ii. lengvosios grandinės CDR2 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 118 ir SEQ ID Nr. 253;

iii. lengvosios grandinės CDR3 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 119, SEQ ID Nr. 254, SEQ ID Nr. 255, SEQ ID Nr. 257, SEQ ID Nr. 258, SEQ ID Nr. 259 ir SEQ ID Nr. 260; ir

iv. sunkiosios grandinės CDR1 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 120, SEQ ID Nr. 261 ir SEQ ID Nr. 262;

v. sunkiosios grandinės CDR2 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 121 , SEQ ID Nr. 264 ir SEQ ID Nr. 265; ir

vi. sunkiosios grandinės CDR3 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 122, SEQ ID Nr. 266, SEQ ID Nr. 267 ir SEQ ID Nr. 269.

2. Izoliuotas antikūnas pagal apibrėžties 1 punktą, kur minėtas antigeną surišantis jo fragmentas yra Fab, Fab', F(ab')2, Facb, pFc', Fd, Fv arba scFv fragmentas.

3. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1 arba 2 punktų, kur minėtas antikūnas apima:

a) antikūno lengvosios grandinės kintančią sritį, apimančią:

i. CDR1 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 117, ir SEQ ID Nr. 248;

ii. CDR2 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 118 ir SEQ ID Nr. 253;

iii. CDR3 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 119, SEQ ID Nr. 254, SEQ ID Nr. 255, SEQ ID Nr. 257, SEQ ID Nr. 258, SEQ ID Nr. 259 ir SEQ ID Nr. 260; ir

b) antikūno sunkiosios grandinės kintančią sritį, apimančią:

i. CDR1 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 120, SEQ ID Nr. 261 ir SEQ ID Nr. 262;

ii. CDR2 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 121, SEQ ID Nr. 264 ir SEQ ID Nr. 265; ir

iii. CDR3 seką, pasirinktą iš SEQ ID Nr. 122, SEQ ID Nr. 266, SEQ ID Nr. 267 ir SEQ ID Nr. 269.

4. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-3 punktų, kur antikūnas apima:
a) antikūno lengvosios grandinės kintančią sritį, apimančią:
i. CDR1 seką SEQ ID Nr. 117;
ii. CDR2 seką SEQ ID Nr. 118;
iii. CDR3 seką SEQ ID Nr. 119; ir
b) antikūno sunkiosios grandinės kintančią sritį, apimančią:
iv. CDR1 seką SEQ ID Nr. 120;
ii. CDR2 seką SEQ ID Nr. 121; ir
iii. CDR3 seką SEQ ID Nr. 122.

5. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-4 punktų, kur minėtas antikūnas apima antikūno lengvosios grandinės kintančią sritį, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 141 ir antikūno sunkiosios grandinės kintančią sritį, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 138.

6. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-5 punktų, kur minėtas antikūnas yra parinktas iš:
a) monokloninio antikūno;
b) rekombinantinio antikūno;
c) chimerinio antikūno;
d) humanizuoto antikūno; ir
e) antigeną surišančio fragmento arba antigeną surišančios dalies iš bet kurio nuo a) iki d).

7. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-6 punktų, kur minėtas antikūnas yra monokloninis antikūnas DC8E8, kur DC8E8 yra antikūnas, produkuotas hibridomos, deponuojamos Amerikiečių kultūros kolekcijoje pagal patento registracijos Nr. PTA-11994.

8. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-7 punktų, kur minėtas antikūnas yra humanizuota DC8E8 versija, kur DC8E8 yra antikūnas, produkuotas hibridomos, deponuojamos Amerikiečių kultūros kolekcijoje pagal patento registracijos Nr. PTA-11994.

9. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-8 punktų, kur minėtas antikūnas yra aptinkamai paženklintas vienu arba daugiau ženklinimo agentu.

10. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-9 punktų, kur jis yra prijungtas prie ne-antikūno agento.

11. Izoliuotas antikūnas pagal apibrėžties 10 punktą, kur minėtas antikūnas, prijungtas prie ne-antikūno agento, yra antikūno-vaisto konjugatas (ADC).

12. Izoliuota nukleorūgštis arba izoliuotos nukleorūgštys, koduojančios antikūną arba jo antigeną surišantį fragmentą pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų.

13. Izoliuotas vektorius, apimantis izoliuotą nukleorūgštį arba izoliuotas nukleorūgštis pagal apibrėžties 12 punktą.

14. Izoliuota ląstelė - šeimininkė, apimanti izoliuotą nukleorūgštį arba izoliuotas nukleorūgštis pagal apibrėžties 12 punktą ir (arba) vektorių pagal apibrėžties 13 punktą.

15. Izoliuota ląstelių linija pagal apibrėžties 14 punktą, ekspresuojanti izoliuotą antikūną pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-8 punktų.

16. Izoliuota ląstelių linija pagal apibrėžties 15 punktą, kur minėta ląstelių linija yra hibridoma, deponuojama Amerikiečių kultūros kolekcijoje pagal patento registracijos Nr. PTA-11994.

17. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1- 11 punktų, izoliuota nukleorūgštis pagal apibrėžties 12 punktą arba izoliuota ląstelė - šeimininkė pagal apibrėžties 14 punktą, skirti naudoti kaip vaistas.

18. Izoliuotas antikūnas pagal 17 punktą, skirtas naudoti Alzheimerio ligos arba susijusių tauopatijų prevencijai arba gydymui.

19. Kompozicija, apimanti mažiausiai vieną antikūną pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų.

20. Kompozicija pagal 19 punktą, dar apimanti mažiausiai vieną junginį arba agentą, parinktą iš aptinkamos žymės, moliuskų hemocianino, stabligės toksoido arba toksoido, gauto iš kitų patogeninių bakterijų, serumo albuminų, galvijų serumo albumino, imunoglobulino molekulės arba jos fragmento, tiroglobulino, ovoglobulino, universalaus T ląstelių epitopo, citokino, chemokino, IL-1α, IL-β, IL-2, IL-10, IFN-γ, GM-CSF, MIP1α, MIP1β ir RANTES.

21. Kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų, skirta naudoti kaip vaistas Alzheimerio ligos arba susijusių tauopatijų prevencijai arba gydymui.

22. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (arba) skiediklį.

23. Gaminys, skirtas farmaciniam arba diagnostiniam panaudojimui, apimantis pakavimo medžiagą ir tarą, apimančią tirpalą arba liofilizuotą antikūno formą pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų.

24. Gaminys pagal apibrėžties 23 punktą, kur tara yra prietaiso arba sistemos, skirtos įvesti antikūną subjektui, sudedamoji dalis.

25. Medicininė priemonė, apimanti antikūną pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų, kur priemonė yra tinkama antikūno kontaktavimui arba įvedimui bent vienu būdu, parinktu iš parenteralinio, poodinio, į raumenis, intraveninio, intraartikuliarinio, intrabronchinio, intraabdominalinio, intrakapsulinio, į kremzles, į pilvo ertmę, intraceliulinio, į smegenėles, intracerebroventrikulinio, į stuburo kanalą, į gaubtinę žarną, į gimdos kaklelį, į skrandį, į kepenis, į miokardą, į kaulą, į dubenį, į perikardą, į pilvaplėvę, į krūtinplėvę, į prostatą, į plautį, į tiesiąją žarną, į inkstą, į tinklainę, į stuburą, į sinoviją, į krūtinės ląstą, į gimdą, į šlapimo pūslę, į žaizdą, boluso pavidalu, vaginalinio, rektalinio, už skruosto, po liežuviu, į nosį ir transderminio.

26. Izoliuotas antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų, skirtas naudoti Alzheimerio ligos arba susijusių tauopatijų prevencijai arba gydymui.

27. Izoliuotas antikūnas, skirtas naudoti pagal apibrėžties 26 punktą, kur minėtas antikūnas yra įvedamas į veną, į raumenis, po oda, į pilvaplėvę, į nosį, į smegenų skilvelius, į stuburo kanalą arba kaip aerozolis.

28. Izoliuotas antikūnas, skirtas naudoti pagal apibrėžties 26 arba 27 punktą, kur minėtas antikūnas yra įvedamas žmogaus subjektui periferiškai.

29. Izoliuotas antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 26-28 punktų, kur minėto įvedamo antikūno kiekis vienai dozei yra lygus mažiausiai 1 mg/kg subjekto kūno svorio.

30. Izoliuotas antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 26-29 punktų, kur minėto įvedamo antikūno kiekis vienai dozei yra lygus mažiausiai 10 mg/kg subjekto kūno svorio.

31. Izoliuotas antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 26-30 punktų, kur minėtas antikūnas yra įvedamas keliomis dozėmis, lygiomis arba skirtingomis, per mažiausiai trijų mėnesių laikotarpį, pageidautina bent šešis mėnesius.

32. Izoliuotas antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 26-31 punktų, kur minėtas izoliuotas antikūnas yra skiriamas derinyje su mažiausiai vienu derinio agentu, parinktu iš: acetilcholinesterazės inhibitorių, NMDA receptoriaus antagonistų, pereinamųjų metalų chelatorių, augimo faktorių, hormonų, nesteroidinių priešuždegiminių vaistų (NSAID), antioksidantų, lipidus mažinančių agentų, selektyvių fosfodiesterazės inhibitorių, tau agregacijos inhibitorių, proteinkinazės inhibitorių, terminio šoko baltymų inhibitorių, pasyvios ir aktyvios imunizacijos nuo amiloido, anti-amiloido agregacijos inhibitorių ir sekretazės inhibitorių.

33. Subjekto diagnozavimo ar atrankos *in vitro* būdas, leidžiantis nustatyti Alzheimerio ligą arba susijusią tauopatiją, arba siekiant nustatyti subjekto riziką susirgti Alzheimerio liga ar susijusia tauopatija, kur būdas apima:
a) ląstelės, audinio, organo, skysčių arba bet kurio kito subjekto mėginio kontaktavimą su efektyviu kiekiu mažiausiai vieno antikūno pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-9 punktų; ir

b) komplekso, apimančio patologinį tau ir antikūną, buvimo nustatymą, kur komplekso buvimas rodo Alzheimerio ligos arba susijusios tauopatijos, asocijuotos su patologiniu tau, buvimą.

34. Būdas pagal apibrėžties 33 punktą, kur komplekso, apimančio patologinį tau ir antikūną, buvimo nustatymas atliekamas testu, parinktu iš konkurencinės ir nekonkurencinės imunoanalizės, imunoprecipitacijos, ELISA, imunoblotingo tyrimo ir imunohistocheminio tyrimo.

35. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-9 punktų, skirtas naudoti Alzheimerio liga arba susijusia tauopatija sergančio subjekto diagnozei arba atrankai, arba nustatant riziką subjektui susirgti Alzheimerio liga arba susijusia tauopatija pagal *in vivo* vaizdus.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/24*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
(11) **2552961**
(13) T
(96) 11763357.8
(96) 2011-03-30
(97) 2013-02-06
(97) 2017-12-20
(86) PCT/US2011/030469
(86) 2011-03-30
(87) WO 2011/123507
(87) 2011-10-06
(30) 341458 P, 2010-03-30, US
319260 P, 2010-03-31, US
(72) ALMAGRO, Juan, Carlos, US
BRANIGAN, Patrick, US
KANE, Colleen, US
STROHL, William, US
TAUDTE, Susann, US
TORNETTA, Mark, US
WHEELER, John, US
(73) Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Humanizuoti IL-25 antikūnai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Humanizuotas antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas, kuris suriša IL-25, kur antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas apima:

a) antikūno VL domeną, apimantį CDR1, turinčią aminorūgščių seką SASQGISNYLN (SEQ ID Nr. 6), CDR2, turinčią aminorūgščių seką YTSSLHS (SEQ ID Nr. 7) ir CDR3, turinčią aminorūgščių seką QQYLAFPYTF (SEQ ID Nr. 8); ir

b) antikūno VH domeną, apimantį CDR1, turinčią aminorūgščių seką GYTMN (SEQ ID Nr. 10), CDR2, turinčią aminorūgščių seką LINPYNGGTSYNQNFKG (SEQ ID Nr. 11) ir CDR3, turinčią aminorūgščių seką EDYDGYLYFAMDY (SEQ ID Nr. 12),

kur antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas turi rišimosi afiniškumą IL-25, kuris yra mažiau negu arba yra lygus 53 pM, kaip nustatyta Biacore testu.

2. Humanizuotas antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas turi rišimosi afiniškumą IL-25, kuris yra mažiau negu arba yra lygus maždaug 50 pM, maždaug 45 pM, maždaug 40 pM, maždaug 35 pM, maždaug 30 pM, maždaug 25 pM, maždaug 20 pM.

3. Humanizuotas antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimantis antikūno lengvosios grandinės VL domeną SEQ ID Nr. 5.

4. Humanizuotas antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimantis antikūno sunkiosios grandinės VH domeną SEQ ID Nr. 9.

5. Humanizuotas antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas apima antikūno fragmentą, parinktą iš grupės, susidedančios iš Fab, Fab', $F(ab')_2$ Fv ir scFv antikūno fragmentų.

6. Humanizuotas antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas apima žmogaus pastoviąją sritį, pasirinktinai kur žmogaus pastovioji sritis apima IgG sunkiąją grandinę, tokią kaip IgG1, IgG2, IgG3 arba IgG4.

7. Išskirta nukleorųgštis, kuri apima nukleotidų seką, koduojančią antikūną arba antigeną surišantį fragmentą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

8. Raiškos vektorius, apimantis nukleorūgštį pagal 7 punktą, kur nukleorūgštis yra funkciškai sujungta su promotoriumi.

9. Ląstelė šeimininkė, turinti savyje vektorių pagal 8 punktą.

10. Antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento gamybos būdas, kur būdas apima kultivavimą ląstelės šeimininkės pagal 9 punktą, esant antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento gamybos sąlygoms, pasirinktinai dar apimantis:

(i) antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento išskyrimą; arba

(ii) antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento sukomponavimą į kompoziciją, įskaitant mažiausiai vieną papildomą komponentą.

11. Kompozicija, apimanti antikūną arba jo antigeną surišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-6 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, pasirinktinai kur kompozicija apima liofilizuotus miltelius.

12. Antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas panaudoti gydyme arba prevencijoje astmos, uždegiminės žarnų ligos, pasirinktinai kur uždegiminės žarnų liga yra opines kolitas arba Krono liga.

13. Gamybos būdas antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento prieš IL-25, kur antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas turi prisirišimo giminigumą IL-25, kuris yra mažiau negu arba lygus maždaug 53pM ir suriša vieną arba daugiau sekų, parinktų iš grupės, susidedančios iš aminorūgščių liekanų 56-63 sekoje SEQ ID Nr. 17, aminorūgščių liekanų 66-74 sekoje SEQ ID Nr. 17 ir aminorūgščių liekanų 129-135 sekoje SEQ ID Nr. 17, apimantis:

(a) paruošimą pradinio rinkinio nukleorūgščių, koduojančių VL domeną, kur nukleorūgštys arba turi CDR3 koduojančią sritį, kuri turi būti pakeista, arba neturi CDR3 koduojančios srities;

(b) sujungimą pradinio rinkinio su donorine nukleorūgštimi, koduojančia VL CDR3, turinčia aminorūgščių seką QQYLAFPYTF (SEQ ID Nr. 8), kur donorinė nukleorūgštis yra įterpta į vieną arba daugiau rinkinio nukleorūgščių, kad būtų gautas rinkinys produkto aminorūgščių, koduojančių VL domeną, apimantį VL CDR3, turinčią aminorūgščių seką QQYLAFPYTF (SEQ ID Nr. 8);

(c) produktų rinkinio nukleorūgščių ekspresavimą, siekiant gauti antikūnus arba antigeną surišančius jų fragmentus;

(d) atrinkimą antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento, kuris specifiškai suriša vieną arba daugiau sekų, parinktų iš grupės, susidedančių iš aminorūgščių liekanų 56-63 sekoje SEQ ID Nr. 17, aminorūgščių liekanų 66-74 sekoje SEQ ID Nr. 17 ir aminorūgščių liekanų 129-135 sekoje SEQ ID Nr. 17; ir

(e) išgavimą antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento arba nukleorūgšties, koduojančios minėtą antikūną arba antigeną surišantį jo fragmentą,

pasirinktinai kur produktų rinkinio nukleorūgštys yra ekspresuojamos kartu su nukleorūgštimis, koduojančiomis VH domeną, tokį kaip kur VH domenas apima SEQ ID Nr. 9.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(11) **2802607**

(13) T

(96) 13704369.1
(96) 2013-01-14
(97) 2014-11-19
(97) 2017-10-04
(86) PCT/EP2013/050603
(86) 2013-01-14
(87) WO 2013/104804
(87) 2013-07-18
(30) 12151125, 2012-01-13, EP
(72) STUHLER, Gernot, DE
(73) Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 97070 Würzburg, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Dviguba antigeno indukuota dvišalė funkcinė komplementacija

Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. Polipeptidų komplektas, apimantis: pirmąjį polipeptidą P1, apimantį (i) taikinio fragmentą T1, kur minėtas taikinio fragmentas T1 specifiškai rišasi su antigenu A1, ir (ii) funkcinio domeno F fragmentą F1, kur nei minėtas fragmentas F1 pats savaime, nei minėtas polipeptidas P1 pats savaime, nėra funkcionalūs minėto domeno F funkcijos atžvilgiu, ir antrąjį polipeptidą P2, apimantį (i) taikinio fragmentą T2, kur minėtas taikinio fragmentas T2 specifiškai rišasi su antigenu A2, ir (ii) minėto funkcinio domeno F fragmentą F2, kur nei minėtas fragmentas F2 pats savaime, nei minėtas polipeptidas P2 pats savaime, nėra funkcionalūs minėto domeno F funkcijos atžvilgiu, kur minėtas antigenas A1 yra skirtingas nei minėtas antigenas A2, kur minėtas polipeptidas P1ir minėtas polipeptida P2 nėra asocijuoti vienas su kitu, jei nėra ląstelės, kuri turi tiek antigeną A1, tiek A2 ląstelės paviršiuje, kur, dimerizuojant minėto polipeptido P1 minėtą fragmentą F1 su minėto polipeptido P2 minėtą fragmentu F2, susidaręs dimneras yra funkcionalus minėto domeno F funkcijos atžvilgiu, ir kur minėtas fragmentas F1 apima antikūno V_L domeną, ir minėtas fragmentas F2 apima to paties antikūno V_H domeną; arba kur minėtas fragmentas F1 apima antikūno V_H domeną, o minėtas fragmentas F2 apima to paties antikūno V_L domeną.

2. Polipeptidų komplektas pagal 1 punktą, kur ląstelė, turinti tiek antigeną A1, tiek antigeną A2 ląstelės paviršiuje, indukuoja minėto polipeptido P1 fragmento F1 dimerizaciją su minėto polipeptido P2 fragmentu F2, kur ląstelė, neturinti tiek antigeno A1, tiek antigeno A2 ląstelės paviršiuje, neindukuoja minėto polipeptido P1 fragmento F1 dimerizacijos su minėto polipeptido P2 fragmentu F2.

3. Polipeptidų komplektas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėti polipeptidai P1 ir P2, nesant minėto substrato arba ląstelės, turi tarpusavio disocijacijos konstantą K_D intervale nuo 10^{-8} M iki 10^{-2} M, intervale nuo 10^{-7} M iki 10^{-3} M arba intervale nuo 10^{-6} M iki 10^{-3} M; ir (arba) minėti polipeptidai P1 ir P2, esant minėtam substratui arba ląstelei, turi tarpusavio disocijacijos konstantą K_D mažiau negu 10^{-6} M, mažiau negu 10^{-7} M, mažiau negu 10^{-8} M arba mažiau negu 10^{-9} M.

4. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėtas antigenas A1 ir (arba) minėtas antigenas A2 yra antigenas, ekspresuojamas naviko ląstelių paviršiuje arba naviko ląstelių pradininko/pirmtako paviršiuje.

5. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur antigeno A1 ir antigeno A2 derinys randamas tik ant vėžinių ląstelių, bet ne ant ląstelių, kurios yra nevėžinės.

6. Polipeptidų komplektas pagal 5 punktą, kur antigeno A1 ir antigeno A2 derinys yra specifinis tam tikro tipo vėžio vėžinių ląstelių atžvilgiu.

7. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur minėtas antigenas A1 yra MHC antigeno alelinis variantas, parinktas iš grupės, susidedančios iš: HLA-A2, HLA-Cw6, HLA-A1, HLA-A3, HLA-A25, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B35, HLA-B44, HLA-Cw3, HLA-Cw4, ir HLA-Cw7; ir (arba) minėtas antigenas A2 yra antigenas, kuris yra specifinis tam tikro tipo ląstelių arba ląstelių linijos atžvilgiu, parinktų iš grupės, susidedančios iš: CD45; CD34; CD33; CD138; CD15; CD1a; CD2; CD3; CD4; CD5; CD8; CD20; CD23; CD31; CD43; CD56; CD57; CD68; CD79a; CD146; paviršiuje aktyvių baltymų; sinaptofizino; CD56; CD57; nikotino acetilcholino receptoriaus; raumenų atžvilgiu specifinės kinazės MUSK; potencialo aktyvuojamų kalcio kanalų (P/Q-tipo); potencialo aktyvuojamų kalio kanalų (VGKC); N-metil-D-aspartato receptoriaus (NMDA); TSH; amfifizino; HepPar-1; gangliozido GQ1B, GD3 arba GM1; ir glikoforino-A.

8. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur bet kuris iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: HLA-A2; HLA-Cw6; EpCAM; CD20; CD33; CD38; CD45; Her2; EGFR; CD138; CEA; CD19; PSMA; E-kadherino; Ca-125; Her-2/neu; didžiosios cistinės ligos fluidų baltymo; BCA-225; CA 19-9; CD117; CD30; epitelinio antigeno BER-EP4, epitelio membranos antigeno ir su epiteliu susijusio antigeno MOC-31; epidermio augimo faktoriaus receptoriaus HER1; iš trombocitų gauto augimo faktoriaus receptoriaus PDGFR alfa; su melanoma susijusio markerio/Mart 1/MelanA; CD133; TAG 72; akvaporino-2 ir klonotipinio antikūno B ląstelių paviršiuje.

9. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur (i) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra EpCAM ir kitas yra EGFR, HER2/neu, CD10, VEGF-R arba MDR; (ii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra MCSP ir kitas yra melanoferinas arba EpCAM; (iii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CA125 ir kitas yra CD227 (iv) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD56 ir kitas yra CD140b arba GD3 gangliozidas; (v) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra EGFR ir kitas yra HER2; (vi) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra PSMA ir kitas yra HER2; (vii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra sialilintas Lewis antigenas, ir kitas yra EGFR; (viii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD44 ir kitas yra ESA, CD24, CD133, MDR arba CD117; (ix) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD34 ir kitas yra CD19, CD79a, CD2, CD7, HLA-DR, CD13, CD117, CD33 arba CD15; (x) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD33 ir kitas yra CD19, CD79a, CD2, CD7, HLA-DR, CD13, CD117 arba CD15; (xi) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra MUC1 ir kitas yra CD10, CEA arba CD57; (xii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD38 ir kitas yra CD138; (xiii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD 24 ir kitas yra CD29 arba CD49f; (xiv) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra karbonanhidrazė IX ir kitas yra akvaporinas-2; (xv) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra HLA-A2 ir kitas yra EpCAM; (xvi) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra HLA-A2 ir kitas yra CD45; (xvii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra HLA-A2 ir kitas yra EGFR; (xviii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra HLA-A2 ir kitas yra Her2; (xix) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra HLA-A2 ir kitas yra CEA; (xx) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra EpCAM ir kitas yra CEA; (xxi) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD45 arba CD38 ir kitas yra CD138; (xxii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra EGFR ir kitas yra CEA; (xxiii) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra Her2 ir kitas yra CEA; arba (xxiv) vienas iš minėtų antigenų A1 ir A2 yra CD19 ir kitas yra klonotipinis antikūnas B ląstelių paviršiuje.

10. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur minėtas taikinio fragmentas T1 ir (arba) T2 apima imunoglobulino modulį, arba kur minėtas taikinio fragmentas T1 ir (arba) T2 apima minėto antigeno A1 arba antigeno A2, atitinkamai, aptamerą arba natūralų ligandą.

11. Polipeptidų komplektas pagal 10 punktą, kur minėtas taikinio fragmentas T1 apima imunoglobulino modulį I1, apimantį V_L domeną, surištą su V_H domenu, arba apimantį lamos antikūno, kupranugario antikūno arba ryklio antikūno kintamąjį domeną V_{HH}; ir (arba) minėtas taikinio fragmentas T2 apima imunoglobulino modulį I2, apimantį V_L domeną, surištą su V_H domenu, arba apimantį lamos antikūno, kupranugario antikūno arba ryklio antikūno kintamąjį domeną V_{HH} .

12. Polipeptidų komplektas pagal 11 punktą, kur minėtas imunoglobulino modulis I1 apima scFv (viengrandžio varianto fragmentas), antikūno arba pilno antikūno Fab arba $F(ab')_2$; ir (arba) minėtas imunoglobulino modulis I2 apima scFv (viengrandžio varianto fragmentas), antikūno arba pilno antikūno Fab arba $F(ab')_2$.

13. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-3 ir 6-12 punktų, kur bet kuris iš minėtų taikinio fragmentų T1 ir T2 apima alergeną arba substratą, kuris rišasi su klonotipiniu antikūnu B ląstelių paviršiuje.

14. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-13 punktų, kur minėtas funkcinis domenas F yra imunoglobulino modulis arba jį apima.

15. Polipeptidų komplektas pagal 11 punktą, kur minėtas funkcinis domenas F yra antikūno Fv (varianto fragmentas) arba scFv (viengrandžio varianto fragmentas).

16. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-15 punktų, kur minėtas fragmentas F1 apima anti-CD3, anti-His arba anti-DIG antikūno V_L domeną, ir minėtas fragmentas F2 apima to paties antikūno V_H domeną, arba kur minėtas fragmentas F1 apima anti-CD3, anti-His arba anti-DIG antikūno V_H domeną, ir minėtas fragmentas F2 apima to paties antikūno V_L domeną.

17. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 14-16 punktų, kur minėtas imunoglobulino modulis apima V domeną, parinktą iš grupės, susidedančios iš:

(i) anti-CD3 antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 2 ir (arba) a V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 1;

(ii) anti-CD3 antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 4 ir (arba) a V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 3;

(iii) anti-CD3 antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 6 ir (arba) V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 5;

(iv) anti-CD3 antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 8 ir (arba) V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 7;

(v) anti-CD3 antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 10 ir (arba) V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 9; ir

(vi) anti-His antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 12 ir (arba) V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 11;

(vii) anti-DIG antikūno V domeno, apimančio V_L domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 14 ir (arba) V_H domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 30.

18. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-17 punktų, kur bet kuris iš polipeptidų P1 ir P2 yra aminorūgščių seka arba apima aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. Nr. 114-129 ir 197.

19. Polipeptidų komplektas pagal bet kurį iš 1-18 punktų, skirtas naudoti gydymui paciento, kuris serga vėžiu ir (arba) naviku, arba skirtas naudoti diagnozuojant pacientą, kuris serga vėžiu ir (arba) naviku.

20. Nukleorūgšties molekulė arba nukleorūgščių molekulių komplektas, koduojantis polipeptidų komplektą arba vieną iš polipeptidų, priklausančių polipeptidų komplektui pagal bet kurį iš 1-18 punktų.

21. Nukleorūgšties molekulė arba nukleorūgščių molekulių komplektas pagal 20 punktą, apimantis nukleotidų seką, parodytą bet kurioje iš sekų SEQ ID Nr. Nr. 135-150 ir 196.

22. Farmacinė kompozicija, apimanti arba polipeptidų komplektą pagal bet kurį iš 1-18 punktų, arba nukleorūgšties molekulę/nukleorūgščių molekulių komplektą pagal 20 arba 21 punktą, kur minėta farmacinė kompozicija dar apima farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

23. Rinkinys, apimantis polipeptidų komplektą pagal bet kurį iš 1-18 punktų arba nukleorūgšties molekulę arba nukleorūgščių molekulių komplektą pagal 20 arba 21 punktą.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 51/10 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(11) **3013861**
(13) T
(96) 14742047.5
(96) 2014-06-24
(97) 2016-05-04
(97) 2017-11-29
(86) PCT/US2014/043952
(86) 2014-06-24
(87) WO 2014/210064
(87) 2014-12-31
(30) 201361838534 P, 2013-06-24, US
(72) EBENS, Allen J. Jr., US
HAZEN, Meredith C., US
HONGO, Jo-Anne, US
JOHNSTON, Jennifer W., US
JUNTTILA, Teemu T., US
LI, Ji, US
POLSON, Andrew G., US
(73) Genentech, Inc., South San Francisco, CA 94080, US
(54) Anti-FcRH5 antikūnai
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Išskirtas anti-FcRH5 antikūnas, kuris rišasi prie c-izoformos specifinės FcRH5c ekstraląstelinio domeno srities, parodytos kaip 743 - 850 aminorūgštys sekoje SEQ ID Nr. 1, kur antikūnas negali žymiai surišti kito į Ig-panašaus FcRH5 domeno.

2. Anti-FcRH5 antikūnas pagal 1 punktą, kur anti-FcRH5 antikūnas apima:

(a) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 39, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 63, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 87, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 15, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 27;

(b) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 38, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 62, ir HVR-H3 apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 86, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 14, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 26;

(c) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 40, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 64, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 88, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 28;

(d) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 41, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 65, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 89, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 17, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 29;

(e) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 42, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 66, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 90, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 30;

(f) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 43, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 67, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 91, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7, HVR-L2 apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 19, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 31;

(g) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 44, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 68, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 92, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 20, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 32;

(h) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 45, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 69, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 93, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 21, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 33;

(i) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 46, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 70, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 94, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 10, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 22, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 34;

(j) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 47, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 71, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 95, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 11, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 35;

(k) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 48, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 72, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 96, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 12, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 24, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 36; arba

(l) sunkiąją grandinę, apimančią HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 49, HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 73, ir HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 97, ir lengvąją grandinę, apimančią HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 13, HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 25, ir HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 37.

3. Anti-FcRH5 antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kur anti-FcRH5 antikūnas apima:

(a) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 113, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 112;

(b) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 135, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 134;

(c) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 111, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 110;

(d) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 115, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 114;

(e) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 117, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 116;

(f) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 119, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID N. 118;

(g) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 121, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 120;

(h) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 123, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 122;

(i) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 125, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 124;

(j) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 127, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 126;

(k) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 129, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 128;

(l) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 131, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 130; arba

(m) VH seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 133, ir VL seką, turinčią mažiausiai 95 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 132.

4. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur anti-FcRH5 antikūnas apima:

(a) VH seką SEQ ID Nr. 111 ir VL seką SEQ ID Nr. 110;

(b) VH seką SEQ ID Nr. 135 ir VL seką SEQ ID Nr. 134;

(c) VH seką SEQ ID Nr. 113 ir VL seką SEQ ID Nr. 112;

(d) VH seką SEQ ID Nr. 115 ir VL seką SEQ ID Nr. 114;

(e) VH seką SEQ ID Nr. 117 ir VL seką SEQ ID Nr. 116;

(f) VH seką SEQ ID Nr. 119 ir VL seką SEQ ID Nr. 118;

(g) VH seką SEQ ID Nr. 121 ir VL seką SEQ ID Nr. 120;

(h) VH seką SEQ ID Nr. 123 ir VL seką SEQ ID Nr. 122;

(i) VH seką SEQ ID Nr. 125 ir VL seką SEQ ID Nr. 124;

(j) VH seką SEQ ID Nr. 127 ir VL seką SEQ ID Nr. 126;

(k) VH seką SEQ ID Nr. 129 ir VL seką SEQ ID Nr. 128;

(l) VH seką SEQ ID Nr. 131 ir VL seką SEQ ID Nr. 130; arba

(m) VH seką SEQ ID Nr. 133 ir VL seką SEQ ID Nr. 132.

5. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur anti-FcRH5 antikūnas yra:

(a) monokloninis antikūnas;

(b) žmogaus, humanizuotas arba chimerinis antikūnas;

(c) antikūno fragmentas, kuris suriša FcRH5;

(d) IgG1, IgG2a arba IgG2b antikūnas;

(e) bispecifinis antikūnas, pasirinktinai, kur bispecifinis antikūnas suriša FcRH5 ir CD3; ir (arba)

(f) konjuguotas su žymeniu, kur pasirinktinai žymuo yra pozitronų spinduolis, ir pasirinktinai pozitronų spinduolis yra ^{89}Zr.

6. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur -FcRH5 antikūnas turi vieną arba daugiau šių charakteristikų: (a) kryžmiškai reaguoja su pilno ilgio žmogaus ir šuns FcRH5, (b) kryžmiškai nereaguoja su FcRH1, FcRH2, FcRH3, ir (arba) FcRH4, (c) rišasi prie endogeninio FcRH5, ir (d) kryžmiškai nereaguoja su FcRH5a.

7. Išskirta nukleorūgštis, koduojanti anti-FcRH5 antikūną pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų.

8. Ląstelė šeimininkė, koduojanti nukleorūgštį pagal 7 punktą.

9. Anti-FcRH5 antikūno gamybos būdas, apimantis kultivavimą ląstelės šeimininkės pagal 8 punktą, taip, kad būtų pagamintas anti-FcRH5 antikūnas.

10. Imunokonjugatas, apimantis anti-FcRH5 antikūną pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų ir citotoksinį agentą, pasirinktinai, kur imunokonjugatas turi formulę Ab-(L-D)p, kur:

(a) Ab yra anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų;

(b) L yra linkeris;

(c) D yra vaistas, parinktas iš maitanzinoido, auristatino, kalicheamicino, pirolobenzodiazepino ir nemorubicino darinio; ir

(d) p svyruoja nuo 1 iki 8, ir geriau nuo 2 iki 5.

11. Imunokonjugatas pagal 10 punktą, kur linkeris yra skaldomas proteaze arba yra neatsparus rūgščiai.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti anti-FcRH5 antikūną pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų ir (arba) imunokonjugatą pagal 10 arba 11 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, ir pasirinktinai dar apimanti papildomą terapinį agentą.

13. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų ir (arba) imunokonjugatas pagal 10 arba 11 punktą, skirti panaudoti gydymo būde individo, sergančio FcRH5 vėžiu, kur būdas apima skyrimą individui veiksmingo kiekio anti-FcRH5 antikūno ir (arba) imunokonjugato, kur FcRH5 vėžys yra pasirinktinai B-ląstelių proliferacinis sutrikimas, ir būdas pasirinktinai dar apima skyrimą individui papildomo terapinio agento.

14. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų ir (arba) imunokonjugatas pagal 10 arba 11 punktą, skirti panaudoti FcRH5 turinčių ląstelių proliferacijos slopinimo būde, kur būdas apima FcRH5 turinčių ląstelių eksponavimą su anti-FcRH5 antikūnu ir (arba) imunokonjugatu, esant sąlygoms, leidžiančioms prisijungti anti-FcRH5 antikūnui ir (arba) imunokonjugatui prie FcRH5 ant FcRH5 turinčių ląstelių paviršiaus, taip slopinant FcRH5 turinčių ląstelių proliferaciją, kur pasirinktinai FcRH5 turinčios ląstelės yra B ląstelės.

15. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, skirtas panaudoti žmogaus FcRH5 aptikimui biologiniame mėginyje, kur būdas apima biologinio pavyzdžio kontaktavimą su anti-FcRH5 antikūnu, esant sąlygoms, leidžiančioms prisirišti anti-FcRH5 antikūnui prie natūraliai pasitaikančio žmogaus FcRH5, ir aptikimo, ar susidarė kompleksas tarp anti-FcRH5 antikūno ir natūraliai pasitaikančio žmogaus FcRH5 biologiniame mėginyje, kur pasirinktinai biologinis mėginys yra kraujo mėginys.

16. Anti-FcRH5 antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, skirtas panaudoti FcRH5 vėžio nustatymo būde, kur būdas apima (i) įvedimą anti-FcRH5 antikūno subjektui, sergančiam arba įtariamai sergančiam FcRH5 vėžiu, kur anti-FcRH5 antikūnas yra pažymėtas anti-FcRH5 antikūnas, ir (ii) aptikimą žymėto anti-FcRH5 antikūno subjekte, kur žymėtas anti-FcRH5 antikūnas rodo FcRH5 vėžio buvimą subjekte, ir kur pasirinktinai žymėtas anti-FcRH5 antikūnas apima anti-FcRH5 antikūną, konjuguotą su pozitronų spinduoliu, ir pasirinktinai pozitronų spinduolis yra ^{89}Zr.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
(11) **2719708**
(13) T
(96) 13189092.3
(96) 2010-11-12
(97) 2014-04-16
(97) 2017-10-25
(30) 261149 P, 2009-11-13, US
(72) Hettmann, Thore, BE
Freeman, Daniel J., US
Radinsky, Robert, US
(73) Daiichi Sankyo Europe GmbH, 81379 München, DE
Amgen Inc., Thousand Oaks, California 91320-1799, US
(74) Genė Ona SRUOGIENĖ, 12, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Medžiaga ir būdai, skirti su HER-3 susijusių ligų gydymui arba prevencijai

Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti hiperproliferacinės ligos, susijusios su HER-3, gydymui arba prevencijai,

kur minėta hiperproliferacinė liga yra HER-3 ekspresuojanti arba per daug ekspresuojanti vėžį,

kur minėtas antrasis agentas yra trastuzumabas, ir

kur minėtas pirmasis agentas yra antigeną rišantis baltymas, kuris rišasi prie HER-3, ir apima: aminorūgščių sekos sunkiąją grandinę, apimančią CDRH1, kaip parodyta SEQ ID Nr. 256; CDRH2, kaip parodyta SEQ ID Nr. 282; ir CDRH3, kaip parodyta SEQ ID Nr. 315; ir aminorūgščių sekos lengvąją grandinę, apimančią CDRL1, kaip parodyta SEQ ID Nr. 340; CDRL2, kaip parodyta SEQ ID Nr. 344; ir CDRL3, kaip parodyta SEQ ID Nr. 387.

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 aminorūgščių sekos, kaip parodyta SEQ ID Nr. 70, sunkiąją grandinę arba/ir aminorūgščių sekos, kaip parodyta SEQ ID Nr. 72, lengvąją grandinę.

3. 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 SEQ ID Nr. 70 aminorūgščių sekos sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 72 aminorūgščių sekos lengvąją grandinę.

4. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 3-6 punktų, kur minėtas antigeną rišantis baltymas yra nukreiptas prieš HER-3 ląstelės išorėje esantį domeną, arba mažina HER-3 medijuojamą signalo perdavimą, arba mažina HER-3 fosforilinimą, arba mažina ląstelės proliferaciją, arba mažina ląstelės migraciją arba/ir padidina HER-3 slopinimą.

5. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš ankstesniųjų punktų, kur minėtas antigeną rišantis baltymas, kuris rišasi prie HER-3, yra antikūnas, ypač monokloninis antikūnas, poliklonin is antikūnas, rekombinantinis antikūnas, humanizuotas antikūnas, žmogaus antikūnas, chimerinis antikūnas, daugiaspecifinis antikūnas, arba šių antikūnų fragmentas, ypač Fab fragmentas, Fab' fragmentas, F(ab')2 fragmentas, Fv fragmentas, diakūnas, arba viengrandė antikūno molekulė, ypač IgG1-, IgG2-, IgG3- arba IgG4- tipo antikūnas.

6. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas pirmasis agentas yra sujungtas su efektorine grupe, ypač su radioizotopu arba radionuklidu, toksinu, arba terapine, arba chemoterapine grupe, kur terapinė arba chemoterapinė grupė geriau yra kalicheamicinas, auristatinas PE, geldanamicinas, maitanzinas ir jų dariniai.

7. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas gydymas arba prevencija apima papildomo terapinio agento ir/arba spindulinio gydymo skirimą, kur papildomas terapinis agentas geriau yra antineoplastinis agentas arba priešvėžinis antikūnas, arba chemoterapinis agentas, kur chemoterapinis agentas geriau yra parinktas iš grupės, susidedančios iš kapecitabino, antraciklino, doksorubicino, ciklofosfamido, paklitakselio, docetakselio, cisplatinos, gemcitabino, ir karboplatino.

8. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas pirmasis agentas ir minėta antrasis agentas yra skirimui į veną, po oda, į raumenis arba skirimui per burną.

9. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėta hiperproliferacinė liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš krūties vėžio, kiaušidžių vėžio, prostatos vėžio, gaubtinės žarnos vėžio, inkstų vėžio, plaučių vėžio, kasos vėžio, epidermoidinės karcinomos, fibrosarkomos, melanomos, nosiaryklės karcinomos ir žvyninės suragėjusių ląstelių karcinomos.

10. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, minėtas gydymas arba prevencija apima skirimą minėtų pirmojo arba antrojo agento dozės nuo maždaug 1 iki maždaug 20 mg/kg kūno masės bent kartą per 6 savaites.

11. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, minėtas gydymas arba prevencija po skirimo subjektui papildomai apima terapinių rezultatų stebėjimą.

(51) Int.Cl. ***C07K 16/30*** (2006.01)
(11) **2681244**
(13) T
(96) 12707732.9
(96) 2012-02-29
(97) 2014-01-08
(97) 2017-11-29
(86) PCT/EP2012/053390
(86) 2012-02-29
(87) WO 2012/117002
(87) 2012-09-07
(30) 11156665, 2011-03-02, EP
(72) HOFER, Thomas U., CH
HOSSE, Ralf, CH
MOESSNER, Ekkehard, CH
UMANA, Pablo, CH
(73) Roche Glycart AG, 8952 Schlieren, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) CEA antikūnai
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas antikūnas, kuris susijungia su prie membranos prisijungusiu kanceroembrioniniu antigenu (CEA), kur antikūnas apima sunkiosios grandinės kintamąją sritį, apimančią:
SEQ ID Nr. 1 sunkiąją grandinę CDR1;
SEQ ID Nr. 13 sunkiąją grandinę CDR2;
SEQ ID Nr. 223 sunkiąją grandinę CDR3;
ir lengvosios grandinės kintamąją sritį, apimančią:
SEQ ID Nr. 39 lengvąją grandinę CDR1;
SEQ ID Nr. 49 lengvąją grandinę CDR2; ir
SEQ ID Nr. 56 lengvąją grandinę CDR3.

2. Antikūnas pagal 1 punktą, kur antikūnas apima CH1A1A (SEQ ID Nr. 261) arba CH1A1B (SEQ ID Nr. 262) struktūrinius likučius.

3. Antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kai antikūnas susijungia su tuo pačiu epitopu arba yra pajėgus konkuruoti dėl susijungimo su pelės monokloniniu antikūnu PR1A3.

4. Antikūnas pagal vieną iš nuo 1 iki 3 punktų, kur antikūnas surišamas su membrana surištu CEA su 100 nM, 10 nM, 1 nM ar mažesniu Kd.

5. Antikūnas, kuris susijungia su membrana prie kurios prijungtas žmogaus kanceroembrioninis antigenas (CEA), kur sunkiosios grandinės kintama sritis apima amino rūgščių seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 239 ir SEQ ID Nr. 247, ir kur lengvosios grandinės kintama sritis apima SEQ ID Nr. 209 aminorūgščių seką.

6. Antikūnas pagal 5 punktą, kur sunkiosios grandinės kintama sritis apima SEQ ID Nr. 239 aminorūgščių seką ir lengvosios grandinės kintama sritis apima SEQ ID Nr. 209 aminorūgščių seką.

7. Antikūnas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 6 punktų, kur antikūnas apima glikoenžinerija paveiktą Fc sritį.

8. Antikūnas pagal 7 punktą, kur nuo bent 20 % iki 100 % N jungtimi susietų oligosacharidų Fc srityje yra nefukozilinti.

9. Antikūnas pagal 7 punktą, kur nuo bent 20 % iki 100 % N jungtimi susietų oligosacharidų Fc srityje yra padalyti pusiau.

10. Antikūnas pagal 7 punktą, kur nuo bent 20 % iki 50 % N jungtimi susietų oligosacharidų Fc srityje yra padalyti pusiau, nefukozilinti.

11. Antikūnas pagal bet kurį iš nuo 7 iki 10 punktų, kur antikūnas atlieka bent vieną padidinto poveikio funkciją.

12. Antikūnas pagal 11 punktą, kur bent viena padidinto poveikio funkcija yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro: padidinto Fc receptoriaus susijungimo trauka, padidintas antikūno sukeliamas ląstelių citotoksiškumas (ADCC), padidėjęs susijungimas su NK ląstelėmis, padidėjęs susijungimas su makrofagais, padidėjęs susijungimas su monocitais, padidėjęs susijungimas su polimorfinėmis branduolinėmis ląstelėmis, tiesioginį signalą sukelianti apoptozė, padidėjusi dendritinių ląstelių branda ir padidėjęs T ląstelių užpildymas.

13. Antikūnas pagal 12 punktą, kur antikūne yra nuo mažiausiai 40 % iki 100 % padidėjęs ADCC, lyginant su pradiniu antikūnu be glikoinžinerinio poveikio.

14. Izoliuotas polinukleotidas, koduojantis antikūną pagal bet kurį nuo 1 iki 13 punktų.

15. Vektorius, apimantis polinukleotidą pagal 14 punktą.

16. Ląstelė šeimininkė, apimanti vektorių pagal 15 punktą.

17. Kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį iš nuo 1 iki 13 punktų ir farmaciškai priimtiną nešiklį.

18. Antikūnas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 13 punktų arba kompozicija pagal 17 punktą, skirti panaudoti vėžiniam susirgimui gydyti, kurio CEA išraiška yra anomali.

19. Antikūnas arba kompozicija, skirti naudoti pagal 18 punktą, kai vėžinis susirgimas pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš a gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio (NSLPV), skrandžio vėžio, kasos vėžio ir krūties vėžio.

20. Antikūnas arba kompozicija, skirti naudoti pagal 18 arba 19 punktą, kur antikūnas arba kompozicija yra skiriami kartu su chemoterapija arba spinduline terapija.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/46*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(11) **2953977**
(13) T
(96) 14717073.2
(96) 2014-02-05
(97) 2015-12-16
(97) 2017-10-25
(86) PCT/IB2014/000279
(86) 2014-02-05
(87) WO 2014/122529
(87) 2014-08-14
(30) 201361761190 P, 2013-02-05, US
14305082, 2014-01-21, EP
(72) KRUIP, Jochen, DE
SARKAR, Susanta, K., US
GEBAUER, Mathias, DE
LANGE, Christian, DE
FOCKEN, Ingo, DE
(73) SANOFI, 75008 Paris, FR
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Imunovizualizavimo agentas, skirtas naudoti su antikūno-vaisto konjugato terapija

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Į antikūną panašus surišantis baltymas, kuris specifiškai jungiasi prie su naviku susieto MUC1 sialoglikotopo CA6, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į antikūną panašus surišantis baltymas apima du polipeptidus, turinčius struktūrą, atvaizduotą formulėmis [I] ir [II]:

$$V_{L1}\text{-}L_1\text{-}V_{L2}\text{-}C_L \qquad [I]$$

$$V_{H1}\text{-}L_2\text{-}V_{H2}\text{-}C_{H1} \qquad [II]$$

kur:

V_{L1} yra imunoglobulino lengvosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

V_{L2} yra imunoglobulino lengvosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

V_{H1} yra imunoglobulino sunkiosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

V_{H2} yra imunoglobulino sunkiosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

C_L yra imunoglobulino lengvosios grandinės pastovus domenas, toks kaip žmogaus IGKC imunoglobulino lengvosios grandinės pastovus domenas;

C_{H1} yra imunoglobulino C_{H1} sunkiosios grandinės pastovus domenas, toks kaip žmogaus imunoglobulino C_{H1} sunkiosios grandinės pastovus domenas;

L_1 ir L_2 yra aminorūgšties linkeriai; ir

kur polipeptidai formulės I ir polipeptidai formulės II sudaro dvivalentį monospecifinį tandeminį imunoglobulino į antikūną panašų surišantį baltymą, kur polipeptidas formulės [I] apima seką, kuri yra bent 80% identiška sekai SEQ ID NO: 1 ir polipeptidas formulės [II] apima seką, kuri yra bent 80% identiška sekai SEQ ID NO: 7.

2. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal 1 punktą, kur V_{L1} ir V_{L2} yra apibrėžiami seka SEQ ID NO:2; ir V_{H1} ir V_{H2} yra apibrėžiami seka SEQ ID NO:8;

3. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal 1 arba 2 punktą, kur L_1 yra GGGGS arba GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 3).

4. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur L_2 yra GGGGS arba GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 3).

5. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur polipeptidas formulės [I] apima aminorūgščių seką SEQ ID NO: 1.

6. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur polipeptidas formulės [II] apima aminorūgščių seką SEQ ID NO: 7.

7. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, papildomai apimantis bent vieną radioaktyvų markerį, vizualizuojantį agentą, terapinį agentą arba diagnostinį agentą.

8. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal 7 punktą, kur radioaktyvus markeris, vizualizuojantis agentas, terapinis agentas arba diagnostinis agentas yra ^{110}In, ^{111}In, ^{177}Lu, ^{18}F, ^{52}Fe, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{90}Y, ^{89}Zr, ^{94}Tc, ^{94}Tc, ^{99m}Tc, ^{120}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, $^{154\text{-}158}$Gd, ^{32}P, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{51}Mn, ^{52m}Mn, ^{55}Co, ^{72}As, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{82m}Rb arba ^{83}Sr.

9. Į antikūną panašus surišantis baltymas pagal 7 arba 8 punktą, kur radioaktyvus markeris, vizualizuojantis agentas, terapinis agentas arba diagnostinis agentas apima vieną arba kelis agentus vizualizavimo platformai, pasirinktai iš grupės, susidedančios iš magnetinio rezonanso vaizdavimo (MRI); pozitronų emisijos tomografijos (PET); vieno fotono emisijos tomografijos (SPECT); optinio vaizdavimo, kompiuterinės tomografijos (CT); ultragarsinio, rentgeno spindulių arba fotoakustinio vaizdavimo.

10. Išskirta nukleorūgšties molekulė, koduojanti į antikūną panašaus surišančio baltymo pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų polipeptidus, kurių formulės [I] ir [II].

11. Išskirta nukleorūgšties molekulė pagal 10 punktą, kur nukleorūgšties molekulė apima sekos SEQ ID NO: 5 arba sekos SEQ ID NO: 10 nukleotidų seką.

12. Raiškos vektorius, apimantis nukleorūgšties molekulę pagal 10 arba 11 punktą.

13. Išskirta ląstelė šeimininkė, apimantis nukleorūgšties molekulę pagal 10 arba 11 punktą, arba raiškos vektorių pagal 12 punktą.

14. Į antikūną panašaus surišančio baltymo, kuris specifiškai jungiasi prie su naviku susieto MUC1 sialoglikotopo CA6, gamybos būdas, kuriame ląstelėje ekspresuoja vieną arba kelias nukleorūgšties molekules, koduojančias polipeptidus, turinčius struktūrą, atvaizduotą žemiau nurodytose formulėse [I] ir [II]:

$$V_{L1}\text{-}L_1\text{-}V_{L2}\text{-}C_L \qquad [I]$$

$$V_{H1}\text{-}L_2\text{-}V_{H2}\text{-}C_{H1} \qquad [II]$$

kur:

V_{L1} yra imunoglobulino lengvosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

V_{L2} yra imunoglobulino lengvosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

V_{H1} yra imunoglobulino sunkiosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

V_{H2} yra imunoglobulino sunkiosios grandinės variabilus domenas, kilęs iš DS6 antikūno;

C_L yra imunoglobulino lengvosios grandinės pastovus domenas, toks kaip žmogaus IGKC imunoglobulino lengvosios grandinės pastovus domenas;

C_{H1} yra imunoglobulino C_{H1} sunkiosios grandinės pastovus domenas, toks kaip žmogaus imunoglobulino C_{H1} sunkiosios grandinės pastovus domenas;

L_1 ir L_2 yra aminorūgšties linkeriai; ir

kur polipeptidai formulės I ir polipeptidai formulės II sudaro dvivalentį monospecifinį tandeminį imunoglobulino į antikūną panašų surišantį baltymą, ir kur polipeptidas formulės [I] apima seką, kuri yra bent 80% identiška sekai SEQ ID NO: 1 ir polipeptidas formulės [II] apima seką, kuri yra bent 80% identiška sekai SEQ ID NO: 7.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur V_{L1} ir V_{L2} yra apibrėžti seka SEQ ID NO:2; ir V_{H1} ir V_{H2} yra apibrėžti seka SEQ ID NO:8.

---

(51) Int.Cl. ***C08G 63/183*** (2006.01)
C08G 63/187 (2006.01)
C08G 63/189 (2006.01)
C08G 63/85 (2006.01)

(11) **2331604**

(13) T

(96) 09789276.4

(96) 2009-09-08

(97) 2011-06-15

(97) 2017-12-27

(86) PCT/US2009/005045

(86) 2009-09-08

(87) WO 2010/033162

(87) 2010-03-25

(30) 98043 P, 2008-09-18, US

(72) JENKINS, Jason, Christopher, US
BRICKEY, Denis Edward, US
HOWELL, Earl Edmondson, US
GREENE, Carol Juilliard, US

(73) GRUPO PETROTEMEX, S.A. DE C.V., San Pedro Garza Garcia, Nuevo Leon 66265, MX

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

(54) Poliesterio ištirpintos fazės kompozicijos, turinčios pagerintą termo-oksidacinį stabilumą, ir jų gavimo ir naudojimo būdai

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Poliesterio kompozicija, apimanti: ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesterį, turintį jame įvestas monomero, turinčio du arba daugiau kondensuotus aromatinius žiedus, liekanas nuo 0,5 molinių % iki 2,5 molinių % kiekio, skaičiuojant nuo bendro dikarboksirūgšties liekanų ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesteryje, kiekio, apimančio 100 molinių %; ir titaną; kur titano kiekis yra nuo 3 ppm iki 100 ppm titano atomų, skaičiuojant nuo bendros poliesterio kompozicijos masės.

2. Poliesterio kompozicija pagal 1 punktą, kur monomeras, turintis du arba daugiau kondensuotų aromatinių žiedų, apima vieną arba daugiau iš: 2,6-naftalendikarboksirūgšties; dimetilo 2,6-naftalendikarboksilato; 9-antracenkarboksirūgšties; 2,6-antracendikarboksirūgšties; dimetil-2,6-antracendikarboksilato; 1,5-antracendikarboksirūgšties; dimetil-1,5-antracendikarboksilato; 1,8-antracendikarboksirūgšties; arba dimetil-1,8-antracendikarboksilato.

3. Poliesterio kompozicija pagal 1 punktą, kur monomeras, turintis du arba daugiau kondensuotų aromatinių žiedų, apima 2,6-naftalendikarboksirūgštį, kurios kiekis yra nuo 0,5 molinių % iki 2,5 molinių %.

4. Poliesterio kompozicija pagal 1 punktą, kur poliesterio kompozicija papildomai apima fosforo rūgšties liekanas.

5. Poliesterio kompozicija pagal 1 punktą, kur poliesterio kompozicija papildomai apima fosforo atomus, kurių kiekis yra nuo 5 ppm iki 300 ppm.

6. Poliesterio kompozicija pagal 1 punktą, kur ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesteris turi mažiausiai 0,72 dL/g I. V., gautą iš ištirpintos fazės polimerizacijos reakcijos.

7. Ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesterio gavimo būdas, apimantis: mišinio, apimančio etilenglikolį, mažiausiai vieną rūgštį, parinktą iš tereftalio rūgšties ir tereftalio rūgšties darinių, ir monomerą, turintį du arba daugiau kondensuotus aromatinius žiedus, kur monomero, turinčio du arba daugiau kondensuotus aromatinius žiedus, kiekis yra nuo 0,5 molinių % iki 2,5 molinių %, skaičiuojant nuo bendro dikarboksirūgšties liekanų kiekio mišinyje, apimančiame 100 molinių %, paruošimą; ir mišinio reakciją, naudojant titaną, siekiant gauti ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesterį; kur mišinys neturi stibio, kur titano kiekis yra nuo 1 ppm iki 150 ppm titano atomų, skaičiuojant nuo bendros gauto ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesterio masės.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur mišinio, apimančio tereftalio rūgštį, kiekis yra mažiausiai 90 molinių %, skaičiuojant nuo bendro dikarboksirūgšties liekanų kiekio mišinyje, apimančiame 100 molinių %, ir etilenglikolio kiekis mišinyje yra mažiausiai 90 molinių %, skaičiuojant nuo bendro diolių kiekio mišinyje, apimančiame 100 molinių %.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur monomeras, turintis du arba daugiau kondensuotus aromatinius žiedus, apima vieną arba daugiau iš: 2,6-naftalendikarboksirūgšties; dimetilo 2,6-naftalendikarboksilato; 9-antracenkarboksirūgšties; 2,6-antracendikarboksirūgšties; dimetil-2,6-antracendikarboksilato; 1,5-antracendikarboksirūgšties; dimetil-1,5-antracendikarboksilato; 1,8-antracendikarboksirūgšties; arba dimetil-1,8-antracendikarboksilato.

10. Būdas pagal 7 punktą, kur monomeras, turintis du arba daugiau kondensuotus aromatinius žiedus, apima 2,6-naftalendikarboksirūgštitį, kurios kiekis yra nuo 0,5 molinių % iki 2,5 molinių %.

11. Būdas pagal 7 punktą, kur mišinys neturi germanio.

12. Būdas pagal 7 punktą, apimantis papildomą pakopą: fosforo pridėjimą į gautą ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesterį nuo 5 ppm iki 300 ppm fosforo kiekį, skaičiuojant nuo bendros gautą ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesterio masės.

13. Būdas pagal 7 punktą, kur gautas ištirpintos fazės polietileno tereftalato poliesteris turi mažiausiai 0,72 dL/g I.V. pasiektą ištirpintoje fazėje.

14. Būdas pagal 7 punktą, kur būdas neapima kieto būvio polimerizacijos.

---

(51) Int.Cl. ***C08L 27/06*** (2006.01)
C08J 3/20 (2006.01)
C08L 33/12 (2006.01)
C08L 51/00 (2006.01)

C08J 3/12 (2006.01)
C09C 1/02 (2006.01)
C08K 3/26 (2006.01)

(11) **2401340**
(13) T
(96) 10746738.3
(96) 2010-02-24
(97) 2012-01-04
(97) 2017-08-23
(86) PCT/US2010/025171
(86) 2010-02-24
(87) WO 2010/099160
(87) 2010-09-02
(30) 155573 P, 2009-02-26, US
(72) RACHWAL, Lisa B., US
(73) ARKEMA INC., King of Prussia PA 19406, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompleksiniai polimerų modifikatoriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompleksinis polimerinis modifikatorius, susidedantis iš:
a) nuo 99 iki 1 masės procentų vieno arba daugiau neorganinių mineralinių užpildų,
b) nuo 1 iki 99 masės procentų vieno arba daugiau polimerinių pagalbinių perdirbimo medžiagų ir
c) pasirinktinai nuo 0 iki 80 masės procentų vieno arba daugiau polimero poveikio modifikatorių,
kur bendra suma yra iki 100 masės procentų ir kur minėtas kompleksinis polimerinis modifikatorius yra kompleksinių dalelių, turinčių polimerą ir neorganinių mineralinių užpildų glaudžiame ryšyje, formos, ir kur pagalbinė perdirbimo medžiaga yra akrilinis kopolimeras, turintis 60 procentų arba daugiau akrilinio ir (arba) metakrilinio monomero vienetų, parinktų iš metilo akrilato, etilo akrilato, butilo akrilato ir 2-etil-heksil-akrilato, metilo metakrilato, etilo metakrilato ir butilo metakrilato, ir turintis nuo 50000 iki 10000000 g/mol molekulinę masę ir polimero poveikio modifikatorius yra parinktas iš šerdį dengiančio ir linijinio kopolimero arba terpolimero.

2. Kompleksinis polimerinis modifikatorius pagal 1 punktą, kur minėtas polimero poveikio modifikatorius yra parinktas iš metakrilato-butadieno-stireno kopolimerų (MBS), akrilonitrilo-butadieno-stireno kopolimerų (ABS) arba akrilinių šerdies/apvalkalo polimerų (AIM), o taip pat CPE (chlorinto polietileno).

3. Kompleksinis polimerinis modifikatorius pagal 1 punktą, kur minėtas mineralinis užpildas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš gamtinio natūralaus kalcio karbonato (GCC), nusodinto kalcio karbonato (PCC), nanodydžio PCC (NPCC), silicio dioksido (garų pavidalo arba nusodinto), molio, montmorilonito (nano-molio), zeolito, perlito ir jų mišinių.

4. Kompleksinis polimerinis modifikatorius pagal 1 punktą, kur pagalbinės perdirbimo medžiagos santykis su mineraliniu užpildu yra nuo 75:1 iki 1:50.

5. Kompleksinis polimerinis modifikatorius pagal 1 punktą, kur minėta polimerinė pagalbinė perdirbimo medžiaga yra reaktyvaus kopolimero pagalbinė perdirbimo medžiaga.

6. Kompleksinis polimerinis modifikatorius pagal 1 punktą, apimantis nuo 2 iki 50 masės procentų poveikio modifikatoriaus, mineralinio užpildo pagalbinės perdirbimo medžiagos ir poveikio modifikatoriaus kietųjų dalelių masės pagrindu.

7. Kompleksinio polimerinio modifikatoriaus gavimo būdas, apimantis pakopas:
a) vienos arba daugiau polimerinių pagalbinių perdirbimo medžiagų vandeninių tirpalų, dispersijų, suspensijų arba emulsijų sumaišymą su vienu arba daugiau mineralinių užpildų, kurie gali būti vandeninės dispersijos arba sausų miltelių formos, ir pasirinktinai su vieno arba daugiau poveikio modifikatorių vandenine dispersija, siekiant gauti homogeninį vandeninį mišinį ir
b) minėto vandeninio mišinio pavertimą milteliais, siekiant gauti kompleksinį polimerinį modifikatorų, apimantį:
1) nuo 99 iki 1 masės procentų vieno arba daugiau neorganinių mineralinių užpildų,

2) nuo 1 iki 99 masės procentų vieno arba daugiau polimerinių pagalbinių perdirbimo medžiagų ir

3) pasirinktinai nuo 0 iki 80 masės procentų vieno arba daugiau polimero poveikio modifikatorių,

kur bendra suma yra iki 100 masės procentų ir kur minėtas kompleksinis polimerinis modifikatorius yra kompleksinių dalelių, turinčių polimerą ir neorganinių mineralinių užpildų glaudžiame ryšyje, formos, ir kur pagalbinė perdirbimo medžiaga yra akrilinis kopolimeras, turintis 60 procentų arba daugiau akrilinio ir (arba) metakrilinio monomero vienetų, parinktų iš metilo akrilato, etilo akrilato, butilo akrilato ir 2-etil-heksil-akrilato, metilo metakrilato, etilo metakrilato ir butilo metakrilato, ir turintis nuo 50000 iki 10000000 g/mol molekulinę masę ir polimero poveikio modifikatorius yra parinktas iš šerdį dengiančio ir linijinio kopolimero arba terpolimero.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur minėta miltelių gamyba apima džiovinimą purškiant, džiovinimą būgne, koaguliaciją ir džiovinimą, koaguliaciją šaldant arba džiovinimą šalčiu.

9. Būdas pagal 7 punktą, kur minėtas mineralinis užpildas (kaip sausi milteliai arba kaip vandeninė dispersija), vandeniniai polimero pagalbinės perdirbimo medžiagos komponentai ir pasirinktinai vandeninė poveikio modifikatoriaus dispersija yra homogeniškai sumaišomi prieš įvedant į džiovintuvą.

10. Būdas pagal 7 punktą, kur minėtas mineralinis užpildas (kaip sausi milteliai arba kaip vandeninė dispersija), vandeniniai polimero pagalbinės perdirbimo medžiagos komponentai ir pasirinktinai vandeninė poveikio modifikatoriaus dispersija yra homogeniškai sumaišomi džiovintuvo arba purškiamo džiovintuvo viduje džiovinimo proceso metu.

11. Termoplastinis junginys, apimantis termoplastinę matricą, homogeniškai sumaišytą su nuo 5 iki 90 masės procentų kompleksiniu polimeriniu modifikatoriumi pagal 1 punktą.

12. Termoplastinis junginys pagal 11 punktą, kur minėta termoplastinė matrica yra polivinilchloridas (PVC).

13. Termoplastinis junginys pagal 11 punktą, kur minėta termoplastinė matrica yra polivinilchlorido, geriau PVC/butilo akrilato lydinys.

14. Termoplastinis junginys pagal 11 punktą, vamzdžio, grindų, putų, dailylenčių, lango ir durų profilių formos.

15. Termoplastinis junginys pagal 11 punktą, papildomai apimantis vieną arba daugiau priedų, parinktų iš grupės, susidedančios iš šilumos stabilizatorių, vidinio ir išorinio naudojimo riebiklių, kitų pagalbinių perdirbimo medžiagų, tirpimą gerinančių priedų, kitų užpildų, tekumą gerinančių medžiagų, kitų poveikio modifikatorių ir pigmentų.

---

(51) Int.Cl. ***C10L 1/19*** (2006.01)
C10L 10/08 (2006.01)
C07C 69/33 (2006.01)
C07C 69/58 (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01)
C10M 105/40 (2006.01)
C10M 129/76 (2006.01)

(11) **2705125**

(13) T

(96) 11722358.6

(96) 2011-05-06

(97) 2014-03-12

(97) 2017-11-01

(86) PCT/EP2011/057362

(86) 2011-05-06

(87) WO 2012/152309

(87) 2012-11-15

(72) VERHAEGHE, Ben, BE
VAN HECKE, Lieven, BE
PACKET, Dirk, BE

(73) Oleon, 9940 Ertvelde, BE

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Tepumą gerinanti priemonė

Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicijos, apimančios karboksirūgšties dalinį esterį ir polihidroksilinį alkoholį kaip tepumą pagerinančią medžiagą, panaudojimas, kur naudojamas polihidroksilinis alkoholis yra sudarytas iš diglicerolio kompozicijos, kuri apima ne mažiau kaip 75,0 masės % diglicerolio ir naudojama karboksirūgštis yra sudaryta iš riebalų rūgščių kompozicijos, kuri turi bent vieną C8-C22 riebalų rūgštį arba dviejų ar daugiau jų mišinį; b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad diglicerolis apima mažiau nei 10,0 masės % nuo ciklinio diglicerolio izomerų.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, kur diglicerolio kompozicija apima bent 80 masės % diglicerolio.

3. Panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, kur diglicerolis turi bent 90,0 masės % ne ciklinių diglicerolio izomerų.

4. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur triglicerolio, tetraglicerolio ir aukštesniųjų glicerolių suma diglicerolio kompozicijoje yra mažesnė nei 20,0 masės %

5. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur karboksirūgštis turi bent 50,0 masės % oleino rūgšties C18:1.

6. Panaudojimas pagal 5 punktą, kur karboksirūgštis turi ne daugiau kaip 5,0 masės % C18:0, ne daugiau kaip 25,0 masės % C18:2, ne daugiau kaip 10,0 masės % C18:3 ir ne daugiau kaip 5,0 masės % riebalų rūgščių, turinčių daugiau kaip 18 anglies atomų.

7. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur karboksirūgštis turi bent 60,0 masės % ricinoleino rūgšties.

8. Panaudojimas pagal 7 punktą, kur karboksirūgštis turi ne daugiau kaip 15,0 masės % C18:2 riebalų rūgščių, ne daugiau kaip 10,0 masės % C18:1 riebalų rūgščių, ne daugiau kaip 5,0 masės % C18:0 riebalų rūgščių.

9. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur karboksirūgštis turi bent 90,0 masės % lauro rūgšties.

10. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur kompozicija apima dalinį monoglicerolio esterį su bent viena C8-C22 riebalų rūgštimi.

11. Karboksirūgšties ir polihidroksilinio alkoholio dalinis esteris pagal 1 punktą, kur naudojamas polihidroksilinis alkoholis yra sudarytas iš diglicerolio kompozicijos, kuri apima bent 75 masės % diglicerolio, ir kur naudojama karboksirūgštis sudaryta iš riebalų rūgščių kompozicijos, kuri turi bent vieną C8-C22 riebalų rūgštį; b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad diglicerolis apima mažiau nei 10,0 masės % ciklinio diglicerolio izomerų.

12. Dalinis esteris pagal 11 punktą, kur diglicerolis turi bent 90,0 masės % ne ciklinių diglicerolio izomerų.

13. Dalinis esteris pagal bet kurį iš 11-12 punktų, kur triglicerolio, tetraglicerolio ir aukštesniųjų glicerolių suma diglicerolio kompozicijoje yra mažesnė nei 20,0 masės %

14. Dalinis esteris pagal bet kurį iš 11-13 punktų, kur karboksirūgštis turi bent 50,0 masės % oleino rūgšties C18:1.

15. Dalinis esteris pagal bet kurį iš 11-13 punktų, kur karboksirūgštis turi bent 60,0 masės % ricinoleino rūgšties.

16. Dalinis esteris pagal 11-13 punktus, kur karboksirūgštis turi bent 90,0 masės % lauro rūgšties.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 1/00*** (2006.01)
C12R 1/225 (2006.01)
C12R 1/23 (2006.01)
C12R 1/25 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)

C12N 1/20 (2006.01)
A23L 33/135 (2006.01)
A61K 35/747 (2006.01)
A23K 10/18 (2006.01)

(11) **2732023**
(13) T
(96) 12737592.1
(96) 2012-07-13
(97) 2014-05-21
(97) 2017-11-22
(86) PCT/GB2012/051686
(86) 2012-07-13
(87) WO 2013/008039
(87) 2013-01-17
(30) 201112091, 2011-07-14, GB
(72) KELLY, Denise, GB
(73) 4D Pharma Research Limited, Aberdeen AB25 2ZS, GB
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Bakterijų kamienai, išskirti iš kiaulių
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kiaulinių pieno rūgšties bakterijų kamienas, kuris yra parinktas iš:
(i) NCIMB 41846;
(ii) NCIMB 41847;
(iii) NCIMB 41848;
(iv) NCIMB 41849;
(v) NCIMB 41850;
(vi) NCIMB 42008;
(vii) NCIMB 42009;
(viii) NCIMB 42010;
(ix) NCIMB 42011;
(x) NCIMB 42012;
ir bet koks dviejų ar daugiau iš jų derinys.

2. Kompozicija, apimanti vieną arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų pagal 1 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą, nešiklį arba skiediklį.

3. Probiotikų kompozicija, apimanti vieną arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų pagal 1 punktą.

4. Vienas arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų pagal 1 punktą, skirtas naudoti medicinoje.

5. Vienas arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų, skirtas naudoti pagal 4 punktą, kur vienas arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų yra naudojami pagerinti žarnyno mikrobiotą, ir kur vienas ar daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų turi antimikrobinį aktyvumą prieš *E. coli* ir (arba) *S. enteritidis*.

6. Vienas arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų pagal 1 punktą, skirtas naudoti subjekto žarnyno sutrikimo gydymui.

7. Vienas arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų, skirtas naudoti pagal 6 punktą, kur subjektas yra žinduolis, pageidautina - žmogus.

8. Vienas arba daugiau pieno rūgšties bakterijų kamienų, skirtas naudoti pagal 6 punktą, kur žarnyno sutrikimas yra salmoneliozė, dirgliosios žarnos sindromas (DŽS), uždegiminis žarnų sutrikimas (UŽS), funkcinė dispepsija, funkcinis vidurių užkietėjimas, funkcinis viduriavimas (įskaitant su antibiotikais susijusį viduriavimą, keliautojo viduriavimą ir pediatrinį viduriavimą), funkcinis pilvo skausmas, funkcinis pilvo pūtimas, epigastrinio skausmo sindromas, popietinio distreso sindromas, Krono liga, opinis kolitas, nekrozinis enterokolitas ir jų deriniai.

9. Pašaras, apimantis vieną arba daugiau bakterijų kamienų pagal 1 punktą.

10. Maisto produktas, apimantis vieną arba daugiau bakterijų kamienų pagal 1 punktą.

11. Maisto papildas, apimantis vieną arba daugiau bakterijų kamienų pagal 1 punktą.

12. Maisto priedas, apimantis vieną arba daugiau bakterijų kamienų pagal 1 punktą.

13. Probiotiko gamybos būdas, kai minėtas būdas apima bakterinio kamieno pagal 1 punktą kultivavimą.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 15/10*** (2006.01)
(11) **2521780**
(13) T
(96) 11730170.5
(96) 2011-01-06
(97) 2012-11-14
(97) 2017-08-23
(86) PCT/IB2011/050044
(86) 2011-01-06
(87) WO 2011/083429
(87) 2011-07-14
(30) 50CH2010, 2010-01-07, IN
(72) PULLELA, Phani, Kumar, IN
MANOJ, Mulakkapurath, Narayanan, IN
GANDHAVALLA, Santhosh, Kumar, IN
PINTO, Mitchell, Preetham, IN
NAIR, Chandrasekhar, Bhaskaran, IN
SUBBARAO, Pillarisetti, Venkata, IN
(73) Bigtec Private Limited, Karnataka 560 012, IN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Neklerūgščių išskyrimo būdas ir rinkinys
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Nukleorūgšties iš mėginio išskyrimo būdas, kur minėtas būdas apima pakopas:
(a) lizės buferinio tirpalo, turinčio bazinę pH pridėjimą į mėginį, turintį nukleorūgšties, siekiant gauti lizuotą tirpalą; arba
(b) lizės buferinio tirpalo, turinčio bazinę pH derinyje su rišančiu buferiniu tirpalu pridėjimą į mėginį, siekiant gauti lizuotą tirpalą;
(c) rišančio buferinio tirpalo pridėjimą į (a) pakopoje gautą tirpalą, siekiant pririšti nukleorūgštį prie medvilnės matricos arba tiesiogiai pririšti (b) pakopos tirpalą prie medvilnės matricos, kur rišanti pH yra nuo 8 iki 10; ir
(d) plovimą su plaunančiu buferiniu tirpalu ir nukleorūgštį rišančios medvilnės matricos išplovimą su išplovimo buferiniu tirpalu, siekiant išskirti ir išgryninti nukleorūgštį;
kur lizės buferinis tirpalas apima guanidino tiocianatą arba guanidino hidrochloridą, EDTA, Tris, detergentą ir pasirinktinai karbamidą, poliolį, monovalentinę druską, turinčią IA grupės katijoną, ir/arba dvivalentę druską, turinčią IIA grupės katijoną, ir baltymo irimą skaidantį fermentą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėta nukleorūgštis yra parinkta iš grupės, susidedančios iš DNR, RNR ir PNR ir/arba
kur minėtas mėginys yra biologinis arba nebiologinis mėginys ir pasirinktinai kur biologinis mėginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš kraujo, skreplių, serumo, seilių arba audinių ekstraktų, ir nebiologinis mėginys pasirinktinai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš cheminiu būdu sintetintos PNR.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas EDTA turi koncentraciją intervale nuo apie 10 mM iki apie 300 mM, geriau apie 100 mM; ir/arba
kur minėtas guanidino tiocianatas arba minėtas guanidino hidrochloridas turi koncentraciją intervale nuo apie 0,1 M iki apie 7 M; ir/arba

kur minėtas karbamidas turi koncentraciją intervale nuo apie 0,01 M iki apie 7 M; ir/arba

kur minėtas Tris turi koncentraciją intervale nuo apie 0,01 mM iki apie 100 mM, geriau apie 20 mM; ir/arba kur minėtas poliolis turi koncentraciją intervale nuo apie 0,01% iki apie 30 (v/v) %; ir/arba

kur minėtas detergentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš natrio laurilo sulfato, natrio dodecilo sulfato, Triton X-100, NP-40 ir Tween 20 arba bet kurio iš jų derinių ir kur baltymo irimą skatinantis fermentas yra proteinazė K.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas rišantis buferio tirpalas yra vanduo pasirinktinai kartu su polioliais arba nepolioliais, kur minėtas poliolis pasirinktinai apima vandenyje tirpius poliolio junginius, parinktus iš grupės, susidedančios iš polietilenglikolio, glicerolio, polipropilenglikolio, etilenglikolio ir propilenglikolio; ir kur minėtas nepoliolis apima alkoholius, parinktus iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio, propanolio arba bet kurio vandenyje tirpaus skysčio su funkcine grupe, parinkta iš grupės, susidedančios iš rūgšties, amino, alkoholio, fenolio, amido arba esterio, kaip vienos iš funkcinių grupių; arba bet kurio iš jų derinį.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas plovimas apima pirmąjį plovimą su plaunančiu buferiniu tirpalu, apimančiu nuo apie 1 % iki apie 99 (v/v) %, geriau nuo apie 30 % iki apie 70 (v/v) % ir pasirinktinai apie 50 (v/v) % vandeninio alkoholio, po ko seka daugybė plovimų su plaunančiu buferiniu tirpalu, apimančiu 100 % vandens.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtas vandeninis alkoholis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš etanolio, metanolio, n-propanolio, 2-propanolio, glicerolio, PEG, PPG, etilenglikolio ir propilenglikolio.

7. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtas vanduo yra parinktas iš grupės, susidedančios iš dejonizuoto vandens, dezoksiribonukleino rūgšties neturinčio vandens, ribonukleino rūgšties neturinčio vandens, MilliQ vandens, filtruoto vandens, vandens iš čiaupo ir gruntinio vandens arba bet kurio iš jų derinių.

8. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtas plaunantis buferinis tirpalas apima druskas, parinktas iš grupės, susidedančios iš $MgCl_2$, $CaCl_2$, NaCl ir KCl, arba buferinius tirpalus, parinktus iš grupės, susidedančios iš bicino, tricino, Tris, HEPES, CHAPS, fosfato, acetato, MES, piridino, piperazino, Bis-tris, PIPES, ACES, BES, TES, borato, TAPS, CHES, CAPS, etanolamino ir piperidino, turinčias pH intervale nuo 5 iki apie 12.

9. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas išplovimo buferinis tirpalas apima šiltą vandenį, turintį temperatūrą intervale nuo apie 45 °C iki apie 99 °C kartu su buferiniu tirpalu arba druska, turinčia pH intervale nuo apie 8 iki apie 11, kur minėtas vanduo pasirinktinai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš dejonizuoto vandens, dezoksiribonukleino rūgšties neturinčio vandens, ribonukleino rūgšties neturinčio vandens, MilliQ vandens, filtruoto vandens, vandens iš čiaupo ir gruntinio vandens arba bet kurio iš jų derinio; kur minėtas buferinis tirpalas pasirinktinai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš bicino, tricino, Tris, HEPES, CHAPS, fosfato, acetato, MES, piridino, piperazino, Bis-tris, PIPES, ACES, BES, TES, borato, TAPS, CHES, CAPS, etanolamino ir piperidino arba bet kurio jų derinio, turinčio pH intervale nuo apie 5 iki apie 12; ir kur minėta druska pasirinktinai yra parinkta iš grupės, susidedančios iš $MgCl_2$, $CaCl_2$, NaCl ir KCl arba bet kurio iš jų derinio koncentracijos intervale nuo apie 0,01 mM iki apie 100 mM, geriau intervale nuo apie 5mM iki apie 50 mM.

10. Būdas pagal 1 punktą, kur medvilnė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš natūralios medvilnės, chirurginės medvilnės, kliniškai reikšmingo lygio medvilnės, pramoninės medvilnės, medvilninių verpalų, vandenyje išplautos medvilnės, rūgštyje arba bazėje išplautos medvilnės, autoklave apdorotos medvilnės, buferinio tirpalo apdorotos medvilnės, turinčios pH intervale nuo apie 1 iki apie 14, druskos tirpalu apdorotos medvilnės, organiniu tirpalu apdorotos medvilnės, suslėgtos medvilnės ir apdirbtos medvilnės.

11. Rinkinys, skirtas nukleorūgšties išskyrimui iš mėginio, kur minėtas rinkinys apima medvilnės matricą, lizės buferinį tirpalą, turintį bazinę pH, rišantį buferinį tirpalą, kur rišanti pH yra nuo 8 iki 10, plaunantį buferinį tirpalą ir išplaunantį buferinį tirpalą, kur lizės buferinis tirpalas apima guanidino tiocianatą arba guanidino hidrochloridą, EDTA, Tris, detergentą ir pasirinktinai karbamidą, poliolį, monovalentinę druską, turinčią IA grupės katijoną, ir/arba dvivalentę druską, turinčią IIA grupės katijoną, ir baltymo irimą skaidantį fermentą.

12. Rinkinys pagal 11 punktą, kur medvilnė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš natūralios medvilnės, chirurginės medvilnės, kliniškai reikšmingo lygio medvilnės, pramoninės medvilnės, medvilninių verpalų, vandenyje išplautos medvilnės, rūgštyje arba bazėje išplautos medvilnės, autoklave apdorotos medvilnės, buferinio tirpalo apdorotos medvilnės, turinčios pH intervale nuo apie 1 iki apie 14, druskos tirpalu apdorotos medvilnės, organiniu tirpalu apdorotos medvilnės, suslėgtos medvilnės ir apdirbtos medvilnės.

13. Rinkinys pagal 11 punktą, kur lizės buferinis tirpalas yra pagal 3 punktą, rišantis buferinis tirpalas yra pagal 4 punktą, plaunantis buferinis tirpalas yra pagal 5 – 8 punktus ir/arba išplaunantis buferinis tirpalas yra pagal 9 punktą.

14. Rinkinys pagal 11 punktą, kur minėtas mėginys apima biologinius arba nebiologinius mėginius; kur biologinis mėginys pasirinktinai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš kraujo, skreplių, serumo, seilių arba audinių ekstraktų, ir nebiologinis mėginys pasirinktinai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš cheminiu būdu sintetintos PNR.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 15/11*** (2006.01)
C12N 15/113 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)

(11) **2937418**

(13) T

(96) 15151452.8

(96) 2009-10-20

(97) 2015-10-28

(97) 2017-10-18

(30) 106956 P, 2008-10-20, US
115738 P, 2008-11-18, US
156670 P, 2009-03-02, US
185545 P, 2009-06-09, US
242783 P, 2009-09-15, US
244794 P, 2009-09-22, US

(72) Sah, Dinah Wen-yee, US
Hinkle, Gregory, US
Alvarez, Rene, US
Milstein, Stuart, US
Chen, Qingmin, US

(73) Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142, US

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

(54) Kompozicijos ir būdas transtiretino raiškos slopinimui

Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Dvigubos spiralės ribonukleino rūgšties (dsRNR) transtiretino (TTR) raiškos slopinimui, kur:

(a) minėta dsRNR apima prasminę spiralę ir priešprasminę spiralę, kur priešprasminė spiralė apima sritį, komplimentarią mRNS daliai, koduojančiai transtiretiną (TTR), kur minėta komplimentarumo sritis yra 19 nukleotidų ilgio, priešprasminė spiralė apima seką SEQ ID NO: 170 ir kiekviena dsRNR spiralė yra 19, 20, 21, 22, 23 arba 24 nukleotidų ilgio; arba

(b) minėta dsRNR apima priešprasminę spiralę, apimančią sritį, komplimentarią 19 nukleotidų, pasirinktų iš sekos SEQ ID NO: 1331 nukleotidų 618-648, ir kur minėtą priešprasminę spiralę sudaro bazių poros, turinčios guaniną sekos SEQ ID NO: 1331 padėtyje 628;

ir kur dsRNR yra suformuluota nukleorūgšties lipido dalelėje, apimančioje katijoninį lipidą, nekatijoninį lipidą ir lipidą, kuris apsaugo nuo dalelės agregacijos.

2. dsRNR pagal 1 punktą, kur minėtas katijoninis lipidas yra (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo 4-(dimetilamino) butanoatas (MC3).

3. dsRNR pagal 1 punktą, kur minėtas katijoninis lipidas yra distearoilfosfatidilcholinas (DSPC).

4. dsRNR pagal 1 punktą, kur minėtas lipidas, kuris apsaugo nuo dalelės agregacijos, yra polietilenglikolio (PEG)-lipidas.

5. dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur kompozicija papildomai apima cholesterolį.

6. dsRNR pagal 1 punktą, kur kompozicija apima MC3, DSPC, cholesterolį ir PEG_{2000}-C14.

7. dsRNR pagal 1 punktą, kur kompozicija apima MC3/DSPC/cholesterolį/PEG_{2000}-C14 santykiu 50/10/38,5/1,5 mol %.

8. dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur:
(a) prasminė spiralė susideda iš sekos SEQ ID NO: 449 ir priešprasminė spiralė susideda iš sekos SEQ ID NO: 450;
(b) prasminė spiralė susideda iš sekos SEQ ID NO: 729 ir priešprasminė spiralė susideda iš sekos SEQ ID NO: 730; arba
(c) prasminė spiralė susideda iš sekos SEQ ID NO: 1009 ir priešprasminė spiralė susideda iš sekos SEQ ID NO: 1010.

9. dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur prasminė spiralė apima seką SEQ ID NO: 169.

10. dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur minėta dsRNR apima bent vieną modifikuotą nukleotidą, kur optimaliai bent vienas iš minėtų modifikuotų nukleotidų yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: 2'-O-metil-modifikuoto nukleotido, nukleotido, apimančio 5'-fosfortioato grupę, galinio nukleotido, prijungto prie cholesterolio darinio arba dodekano rūgšties bisdecilamido grupės, 2'-deoksi-2'-fluor-modifikuoto nukleotido, 2'-deoksi-modifikuoto nukleotido, užrakinto nukleotido, abazinio nukleotido, 2'-amino-modifikuoto nukleotido, 2'-alkil-modifikuoto nukleotido, morfolino nukleotido, fosforamidato ir negamtinę bazę apimančio nukleotido.

11. dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur dsRNR yra konjuguota su ligandu.

12. Farmacinė kompozicija TTR geno raiškos slopinimui, apimanti dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

13. TTR raiškos ląstelėje slopinimo būdas, kur būde:
(a) ląstelę laiko kontakte su dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų; ir
(b) ląstelę, gautą (a) stadijoje, išlaiko laiko tarpą, kurio pakanka gauti TTR geno mRNS transkripto degradaciją, tokiu būdu slopinant TTR geno raišką ląstelėje;
su išlyga, kad neapima bet kurio žmogaus arba gyvūno kūno terapijos poveikio būdo.

14. dsRNR pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, skirtas naudoti TTR ekspresijos sąlygoto žmogaus sutrikimo gydymui, kur:
(a) žmogui yra transtiretino amiloidozė; ir/arba
(b) žmogui yra kepenų sutrikimas,
kur minėta transtiretino amiloidozė yra optimaliai pasirinkta iš paveldėtos amiloidinės polineuropatijos (FAP), paveldėtos amiloidinės kardiomiopatijos (FAC), leptomeninginės/CNS amiloidozės, senatvinės sisteminės amiloidozės (SSA) ir senatvinės širdies amiloidozės (SCA).

15. dsRNR panaudojimas pagal 14 punktą, kur minėta dsRNR yra skirtina žmogui kiekiu apie 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,543, 0,59, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 2,5 arba 5,0 mg/kg.

16. dsRNR panaudojimas pagal 14 arba 15 punktą, kur žmogus papildomai gauna terapinį būdą TTR amiloidozės gydymui, kur terapinis būdas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš diuretikų, angiotenziną konvertuojančio fermento slopiklių, angiotenzino receptoriaus blokatorių, dializės ir kepenų transplantato.

17. dsRNR panaudojimas pagal bet kurį vieną iš 14 -16 punktų, kur dsRNR yra skirtina s žmogui ne daugiau kaip 1, 2, 3 arba 4 savaičių laikotarpiais.

18. dsRNR panaudojimas pagal bet kurį vieną iš 14 -17 punktų, kur minėta dsRNR yra skirtina į veną arba intravenine infuzija 15 minučių laikotarpiu.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
(11) **2929031**
(13) T

(96) 13811327.9
(96) 2013-12-05
(97) 2015-10-14
(97) 2017-10-25
(86) PCT/US2013/073349
(86) 2013-12-05
(87) WO 2014/089313
(87) 2014-06-12
(30) 201261733518 P, 2012-12-05, US
201361793530 P, 2013-03-15, US
201361886916 P, 2013-10-04, US
201361892188 P, 2013-10-17, US
(72) BORODOVSKY, Anna, US
KALLANTHOTTATHIL, Rajeev G., US
FITZGERALD, Kevin, US
FRANK-KAMENETSKY, Maria, US
QUERBES, William, US
MAIER, Martin, US
CHARISSE, Klaus, US
KUCHIMANCHI, Satyanarayana, US
MANOHARAN, Muthiah, US
MILSTEIN, Stuart, US
(73) Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) PCSK9 iRNA kompozicijos ir jų naudojimo būdai

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Dvigubos spiralės RNRi agentas, galintis slopinti proproteino konvertazės subtilizino keksino 9 (PCSK9) raišką ląstelėje, kur minėtas dvigubos spiralės RNRi agentas apima:

(a) prasminę grandinę, kuri yra komplementari priešprasminei grandinei, kur minėta priešprasminė grandinė apima sritį, komplementarią daliai mRNR, koduojančiai PCSK9, kur kiekviena grandinė yra nuo apie 17 iki apie 30 nukleotidų ilgio, kur minėta priešprasminė grandinė apima mažiausiai 17 nukleotidų iš nukleobazės sekos ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEQ ID Nr. 412) ir dvigubos grandinės RNRi agentas atvaizduojamas formule (III):

prasminė:

$$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$$

priešprasminė:

$$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5' \quad \text{(III)}$$

kur:

i, j, k ir l kiekvienas nepriklausomai yra 0 arba 1; p, p', q ir q' kiekvienas nepriklausomai yra nuo 0 iki 6;

kiekvienas N_a ir N_a' nepriklausomai žymi oligonukleotidų seką, apimančią 0 - 25 nukleotidus, kurie yra arba modifikuoti, arba nemodifikuoti, arba jų deriniai, kur kiekviena seka apima mažiausiai du skirtingai modifikuotus nukleotidus;

kiekvienas N_b ir N_b' nepriklausomai žymi oligonukleotidų seką, apimančią 0 - 10 nukleotidų, kurie yra arba modifikuoti, arba nemodifikuoti, arba jų deriniai;

kiekvienas n_p, n_p', n_q ir n_q', kurių kiekvienas gali būti arba jo gali nebūti, nepriklausomai žymi išsikišantį nukleotidą;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' ir Z'Z'Z' kiekvienas nepriklausomai žymi vieną motyvą iš trijų identiškų modifikacijų trijų paeiliui einančių nukleotidų;

kur N_b modifikacijos skiriasi nuo Y modifikacijų, ir N_b' modifikacijos skiriasi nuo Y modifikacijų;

kur nukleotidų modifikacijos yra 2'-O-metilo arba 2'-fluoro modifikacijos; ir

kur ligandas yra vienas arba keli GalNAc dariniai, prijungti per bivalentį arba trivalentį šakotosios grandinės linkerį; arba

(b) priešprasminę grandinę, kuri yra sudaryta iš nukleotidų sekos asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa, ir prasminę grandinę, kuri yra sudaryta iš nukleotidų sekos csusagacCfuGfudTuugcuuuugu, kur a, g, c ir u yra 2'-O-metilo (2'-OMe) modifikuoti A, G, C ir U nukleotidai, atitinkamai; Af, Gf, Cf ir Uf yra 2'-fluoro modifikuoti A, G, C ir U nukleotidai, atitinkamai; dT yra deoksitimino nukleotidas ir s yra fosfortioato jungtis;

ir kur prasminė grandinė yra konjuguota su mažiausiai vienu ligandu.

2. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal 1 punktą, kur:

(a) priešprasminė grandinė apima nukleobazių seką ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID Nr. 418);

(b) prasminė grandinė apima nukleobazių seką AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr. 191);

(c) prasminė grandinė apima nukleobazių seką CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr. 197);

(d) priešprasminė grandinė apima nukleobazių seką ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID Nr. 418) ir prasminė grandinė apima nukleobazių seką CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr. 197);

(e) priešprasminė grandinė apima nukleobazių seką ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEQ ID Nr. 412) ir prasminė grandinė apima nukleobazių seką AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr. 191); arba

(f) priešprasminė grandinė apima nukleobazių seką ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID Nr. 418) ir prasminė grandinė apima nukleobazių seką CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr. 1665).

3. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal 1 punktą, kur dvigubos spiralės sritis yra 17 - 23 nukleotidų porų ilgio, 17 - 25 nukleotidų porų ilgio, 23 - 27 nukleotidų porų ilgio, 19 - 21 nukleotidų porų ilgio arba 21 - 23 nukleotidų porų ilgio.

4. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal 1 punktą, kur dgRNR apima:

(a) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID Nr. 1151), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr. 600);

(b) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID Nr. 1246), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEQ ID Nr. 695);

(c) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID Nr. 1253), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUf (SEQ ID Nr. 702);

(d) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg (SEQ ID Nr. 1263), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEQ ID Nr. 712);

(e) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg (SEQ ID Nr. 1269), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUf (SEQ ID Nr. 718);

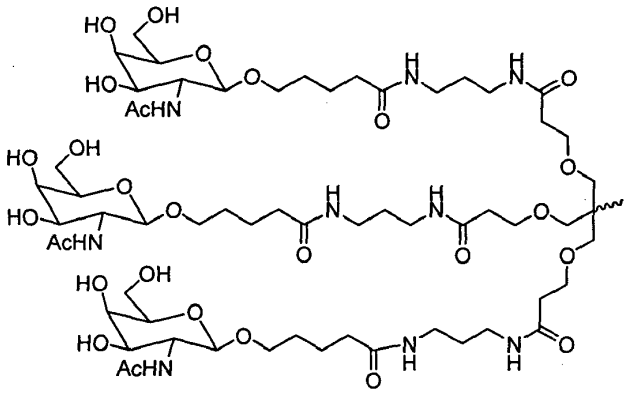
(f) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa (SEQ ID Nr. 1369), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr. 818);

(g) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa, ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugu; arba

(h) priešprasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa (SEQ ID Nr. 1400), ir prasminę grandinę, kurią sudaro nukleotidų seka CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfs (SEQ ID Nr. 849);

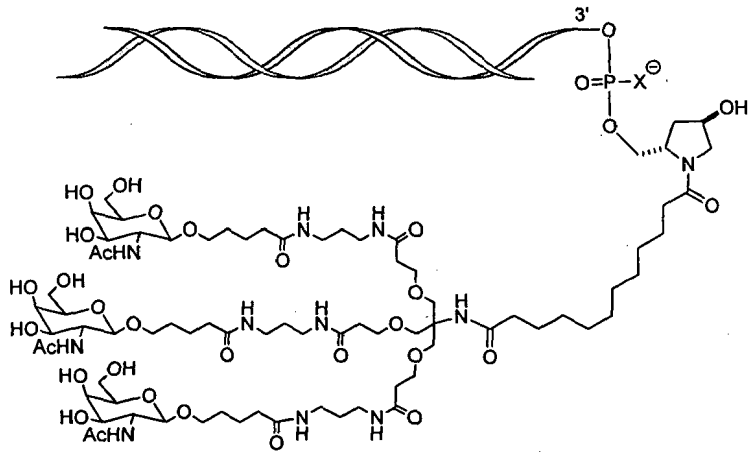
kur a, g, c ir u yra 2'-O-metilo (2'-OMe) modifikuoti A, G, C ir U nukleotidai, atitinkamai; Af, Gf, Cf ir Uf yra 2'-fluoro modifikuoti A, G, C ir U nukleotidai, atitinkamai; dT yra deoksitimino nukleotidas ir s yra fosfortioato jungtis.

5. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal bet kurį vieną iš 1 - 4 punktų, kur ligandas yra:



6. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal bet kurį vieną iš 1 - 5 punktų, kur ligandas yra prijungtas prie prasminės grandinės 3' galo.

7. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal 6 punktą, kur RNRi agentas yra konjuguotas su ligandu, kaip parodyta toliau schemoje:



kur X yra O arba S.

8. Dvigubos spiralės RNRi agentas pagal bet kurį vieną iš 1 - 7 punktų, kur prasminė grandinė apima viso 21 nukleotidą ir priešprasminė grandinė apima viso 23 nukleotidus.

9. *In vitro* ląstelė, kurioje yra dvigubos spiralės RNRi agentas pagal bet kurį vieną iš 1 - 8 punktų.

10. Farmacinė kompozicija, kuri apima dvigubos spiralės RNRi agentą pagal bet kurį vieną iš 1 - 8 punktų.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, kurioje:

(a) minėtas RNRi agentas yra skirtinas nebuferiuotame tirpale, kur minėtas nebuferiuotas tirpalas opimaliai yra fiziologinis tirpalas arba vanduo; arba

(b) minėtas RNRi agentas yra skirtinas su buferio tirpalu, kur buferio tirpalas optimaliai apima acetatą, citratą, prolaminą, karbonatą arba fosfatą arba bet kurį iš jų derinių; ir kur optimaliausiai minėtas buferio tirpalas yra fosfatu buferiuotas fiziologinis tirpalas (PBS).

12. PCSK9 raiškos slopinimo ląstelėje būdas, kuriame:

(a) ląstelę laiko kontakte su dvigubos spiralės RNRi agentu pagal bet kurį vieną iš 1 - 8 punktų arba su farmacine kompozicija pagal 10 arba 11 punktą; ir

(b) gautą (a) stadijoje ląstelę išlaiko laiko tarpą, pakankamą PCSK9 geno mRNR transkripto degradacijai gauti, tuo būdu slopinant PCSK9 geno raišką ląstelėje;

kur žmogaus arba gyvūno terapinio gydymo būdai nėra apimti.

13. dgRNR pagal bet kurį vieną iš 1 - 8 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 10 arba 11 punktą, skirti naudoti subjekto, kenčiančio nuo sutrikimo, sąlygoto PCSK9 raiškos, gydymo būde.

14. dgRNR arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 13 punktą, kur

(a) subjektas yra žmogus;

(b) sutrikimas yra hipercholesterolemija;

(c) dvigubos spiralės RNRi agentas yra skirtinas doze nuo apie 0,01 mg/kg iki apie 10 mg/kg, nuo apie 0,5 mg/kg iki apie 50 mg/kg arba nuo apie 10 mg/kg iki apie 30 mg/kg; ir (arba)

(d) dvigubos spiralės RNRi agentas yra skirtinas po oda arba į veną.

15. dgRNR arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 13 arba 14 punktą, kur minėtas RNRi agentas yra skirtinas pagal dozavimo režimą, kuris apima įkrovimo (prisotinimo) fazę, po to sekant palaikymo fazei, kur įkrovimo fazė apima skyrimą 2 mg/kg, 1 mg/kg arba 0,5 mg/kg dozės penkis kartus per savaitę, ir kur palaikymo fazė apima skyrimą 2 mg/kg, 1 mg/kg arba 0,5 mg/kg dozės vieną kartą per savaitę, dukart per savaitę, triskart per savaitę, kartą kas dvi savaites, kartą kas tris savaites, kartą per mėnesį, kartą kas du mėnesius, kartą kas tris mėnesius, kartą kas keturis mėnesius, kartą kas penkis mėnesius arba kartą kas šešis mėnesius.

(51) Int.Cl. ***C12N 15/82*** (2006.01)
(11) **2723873**
(13) T
(96) 12728499.0
(96) 2012-06-15
(97) 2014-04-30
(97) 2017-08-09
(86) PCT/EP2012/061436
(86) 2012-06-15
(87) WO 2012/175420
(87) 2012-12-27
(30) 11171196, 2011-06-23, EP
(72) KLEIN, Elodie, FR
GRAFF, Véronique, FR
GILMER, David, FR
BRAULT, Véronique, FR
WEYENS, Guy, BE
LEFEBVRE, Marc, BE
(73) SESVanderHave N.V., 3300 Tienen, BE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) P0 geną nutildantys konstruktai ir panaudojimas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. RNR konstruktas, apimantis prasminio segmento seką ir priešprasmio segmento seką, turintis sekas, nuskaitytas nuo BMYV genomo P0 geno arba nuo ortologinio geno, kur minėto prasminio segmento ir minėto priešprasmio segmento sekos abi apima nukleotido fragmentą, turintį seką, turinčią mažiausiai 85 % sekos identiškumą su P0 genu (SEQ ID Nr. 17) iš BMYV genomo arba iš ortologinio geno.

2. RNR konstruktas pagal 1 punktą, kur prasminio segmento ir (arba) priešprasmio segmento seka(os) papildomai apima nukleotido fragmentą, turintį seką(as), turinčią(ias) mažiausiai 85 % sekos identiškumą su 5' galo netransliuojamąja seka (5' UTR, gretima P0 geno nukleotidų sekai iš BMYV genomo.

3. RNR konstruktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur prasminio segmento ir priešprasminio segmento sekos apima nukleotido fragmentą, turintį sekas, turinčias mažiausiai 85 % sekos identiškumą su P0 genu iš BMYV genomo.

4. RNR konstruktas pagal 3 punktą, kur prasminio segmento ir priešprasmio segmento sekos papildomai apima nukleotido fragmentą, turintį sekas, turinčias mažiausiai 85 % sekos identiškumą su P1 genu iš BMYV genomo.

5. RNR konstruktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur prasminis segmentas apima arba susideda iš SEQ ID Nr. 1 sekos ir (arba) priešprasmis segmentas apima arba susideda iš SEQ ID Nr. 3 sekos.

6. RNR konstruktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur prasminio segmento ir priešprasmio segmento sekos papildomai abi apima nukleotido fragmentą, turintį mažiausiai 85 % sekos identiškumą su BNYVV genomu, ir geriau, kur minėtas prasminis segmentas apima SEQ ID Nr. 5 fragmentą ir minėtas priešprasmis segmentas apima SEQ ID Nr. 6 fragmentą.

7. Konstruktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur segmentas(ai) ir fragmentas(ai) apima daugiau negu 10 nukleotidų, geriau tarp 15 ir 25 nukleotidų.

8. DNR konstruktas, transkribuotas į RNR konstruktą pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų.

9. Vektorius, apimantis nukleorūgšties konstrukto pagal bet kurį iš 1 – 8 punktų nukleotidų seką.

10. Dvigrandė save papildanti RNR, ekspresuota DNR konstrukto pagal 8 punktą arba vektoriaus pagal 9 punktą.

11. Tolerancijos ir atsparumo skatinimo būdas, geriau bendras atsparumas mažiausiai BMYV virusui ir galimai kitam virusui augale arba augalo ląstelėje, kur minėtas būdas apima pakopas iš: nukleorūgšties konstrukto pagal bet kurį iš ankstesnių 1 – 9 punktų, funkciškai prisijungusio prie vieno arba daugiau iš reguliacinių sekų, aktyvių augale arba augalo ląstelėje, paruošimą ir augalo ląstelės transformavimą su nukleorūgšties konstruktu, tokiu būdu sužadinant atsparumą mažiausiai BMYV virusui augale arba augalo ląstelėje.

12. Būdas pagal 11 punktą, kur kitas virusas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš ropių pageltimo viruso, moliūginių šeimos amarų sukelto pageltimo viruso, bulvių lapų susisukimo viruso, cukranendrių lapų pageltimo viruso, žirnių išaugų mozaikinio viruso, cukrinių runkelių JAV vakarų pageltimo viruso USA, cukrinių runkelių chlorozės viruso, grūdų geltonosios žemaūgės viruso ir BNYVV viruso, geriau BNYVV viruso.

13. Tolerancijos į mažiausiai BMYV virusą skatinimo būdas, apimantis nukleorūgšties konstrukto, apimančio prasminį ir priešprasmį segmentus, atimtus iš BNYVV nukleotidų sekos, geriau atimtus iš geno, koduojančio minėto BNYVV P15 baltymą, gavimo pakopą.

14. Tolerantiškas arba atsparus transgeninis augalas arba transgeninio augalo ląstelė, geriau pilnai atsparus mažiausiai BMYV virusui ir galimai vienam arba daugiau kitų virusų ir apimantys nukleorūgšties konstruktą, galintį ekspresuoti nukleotidų seką pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų, geriau DNR konstruktą pagal 8 punktą, funkciškai prisijungusį prie vienos arba daugiau reguliacinių sekų, aktyvių augale arba augalo ląstelėje, ir (arba) apimantys vektorių pagal 9 punktą, ir (arba) apimantys dvigrandę save papildančią RNR molekulę pagal 10 punktą.

15. Tansgeninis augalas arba transgeninio augalo ląstelė pagal 14 punktą, parinkta iš grupės, susidedančios iš salotos, agurko, pomidoro, cukranendrės, žirnio, miežių ir cukrinio runkelio, kur geriau cukrinio runkelio arba cukrinio runkelio ląstelės.

16. Tansgeninio augalo audinys ir (arba) atkuriama struktūra, gauta iš transgeninio augalo ląstelės kur minėtas audinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vaisiaus, kamieno, šaknies, šakniagumbio ir sėklų, arba kur minėta atkuriama struktūra yra parinkta iš grupės, susidedančios iš ataugų, pumpurų arba gemalų.

---

(51) Int.Cl. ***C12P 7/44*** (2006.01)
(11) **2252698**
(13) T
(96) 09720217.0
(96) 2009-03-11
(97) 2010-11-24
(97) 2017-11-22
(86) PCT/NL2009/050115
(86) 2009-03-11
(87) WO 2009/113853
(87) 2009-09-17
(30) 08152595, 2008-03-11, EP
(72) WU, Liang, NL
TREFZER, Axel, Christoph, NL
DE WILDEMAN, Stefaan, Marie, André, BE
VAN DEN BERG, Marco, Alexander, NL
(73) Genomatica, Inc., San Diego, CA 92121, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Adipino esterio arba tioesterio sintezė
Apibrėžties punktai: 40, brėžiniai: 0.
(57) 1. Adipino esterio arba adipino tioesterio gavimo būdas, apimantis 2,3-dehidroadipino esterio arba 2,3-dehidroadipino tioesterio pavertimą į adipino esterį arba tioesterį, esant biokatalizatoriui.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą, galintį katalizuoti 2,3-enoato fragmento arba 2-enoilo fragmento anglies-anglies dvigubos jungties redukciją.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą, parinktą iš oksidoreduktazių grupės veikiančios HC-CH donorų grupę (EC 1.3.1 arba 1.3.99).

4. Būdas pagal 3 punktą, kur oksidoreduktazė yra parinkta iš grupės: enoil-KoA reduktazių (EC 1.3.1.8), enoil-KoA reduktazių (EC 1.3.1.38), enoil-KoA reduktazių (EC 1.3.1.44), enoil-[acil-nešėjų-baltymų] reduktazių (EC 1.3.1.9), enoil-[acil-nešėjų-baltymų] reduktazių (EC 1.3.1.10), enoil-[acil-nešėjų-baltymų] reduktazių (EC 1.3.1.39), butiril-KoA dehidrogenazių (EC.1.3.99.2), acil-KoA dehidrogenazių (1.3.99.3) ir ilgos grandinės acil-KoA dehidrogenazių (EC 1.3.99.13).

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur biokatalizatorius apima fermentą, ir fermentas apima aminorūgščių seką, parinktą iš aminorūgščių sekų grupės, vaizduojamos bet kuria iš SEQ ID Nr. 42-67, 94, 96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 111, 113, 115, 116 ir jų homologų, kurie yra bent 70 % identiški.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur 2,3-dehidroadipino esteris arba 2,3-dehidroadipino tioesteris yra gaunamas konvertuojant 3-hidroksiadipino esterį arba 3-hidroksiadipino tioesterį.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur 3-hidroksiadipino esteris arba tioesteris yra biokatalitiškai konvertuojamas esant biokatalizatoriui, galinčiam katalizuoti 3-hidroksiacilo esterį arba 3-hidroksiacilo tioesterį į 2-enoilo esterį arba tioesterį.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą, parinktą iš hidrolazių grupės (E.C 4.2.1).

9. Būdas pagal 8 punktą, kur hidrolazė yra parinkta iš grupės: enoil-KoA hidratazių (EC 4.2.1.17), 3-hidroksibutiril-KoA dehidratazių (EC 4.2.1.55) ir ilgos grandinės enoil-KoA hidratazių (EC 4.2.1.74).

10. Būdas pagal bet kurį iš 6, 7, 8 arba 9 punktų, kur 3-hidroksadipino esteris arba tioesteris yra gaunamas konvertuojant 3-oksoadipino esterį arba 3-oksoadipino tioesterį.

11. Būdas pagal 10 punktą, apimantis biokatalitinį 3-oksoadipino esterio arba 3-oksoadipino tioesterio konvertavimą, esant biokatalizatoriui.

12. Būdas pagal 11 punktą, kur biokatalizatorius gali katalizuoti karbonilo grupės redukciją į alkoholio grupę arba gali katalizuoti 3-oksoacilo esterio arba 3-oksoacilo tioesterio redukciją į atitinkamą 3-hidroksiacilo esterį arba tioesterį, parinktą iš dehidrogenazių grupės (EC 1.1.1).

13. Būdas pagal 12 punktą, kur dehidrogenazė yra parinkta iš grupės: 3-hidroksiacil-KoA dehidrogenazių (EC 1.1.1.35), 3-hidroksiacil-KoA dehidrogenazių (EC 1.1.1.36), 3-hidroksibutanoil-KoA dehidrogenazių (EC 1.1.1.157), 3-hidroksipimeloil-KoA dehidrogenazių (EC 1.1.1.259) ir ilgos grandinės-3-hidroksiacil-KoA dehidrogenazių (EC 1.1.1.211).

14. Būdas pagal bet kurį iš 10, 11, 12 arba 13 punktų, kur 3-oksoadipino esteris arba 3-oksoadipino tioesteris yra paruošiamas reaguojant sukcinato esterį arba sukcinato tioesterį su acetato esteriu arba acetato tioesteriu.

15. Būdas pagal 14 punktą, apimantis sukcinato esterio arba tioesterio biokatalitinį reagavimą su acetato esteriu arba tioesteriu, esant biokatalizatoriui.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą iš actiltransferazių grupės (E.C. 2.3.1), gebantį perkelti acetilo grupę.

17. Būdas pagal 16 punktą, kur aciltransferazė yra parinkta iš grupės: acetil-KoA:acetil-KoA K-acetiltransfenazių (EC 2.3.1.9), acylKoA:acetil-KoA K-aciltransferazių (EC 2.3.1.16) ir sukcinil-KoA:acetilKoA K-sukciniltransferazių (EC 2.3.1.174).

18. Būdas pagal 17 punktą, kur aciltransferazė apima aminorūgščių seką, kaip nurodyta bet kurioje iš SEQ ID Nr: 1-13 arba jų homologų, kurie yra bent 70% identiški.

19. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bet kuris iš minėtų esterių yra parinktas iš grupės biologinių aktyvuojančių grupių.

20. Būdas pagal 19 punktą, kur bet kuris iš minėtų esterių yra parinktas iš grupės: kofermento A, fosfopanteteino, kuris gali būti prijungtas prie acilo arba peptidilo nešiklio baltymo, N-acetil-cisteamino, metil-tio-glikolato, metil-merkapto-propionato, etil-merkapto-propionato, metil-merkapto-butirato ir merkaptopropionato.

21. Adipo rūgšties paruošimo būdas, apimantis adipino esterio arba adipino tioesterio gamybą būdu pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, ir adipino esterio arba adipino tioesterio hidrolizavimą.

22. Būdas pagal 21 punktą, kur hidrolizę katalizuoja biokatalizatorius.

23. Būdas pagal 22 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą, parinktą iš hidrolazių grupės (EC 3.1.2).

24. Adipo rūgšties paruošimo būdas, apimantis adipino esterio arba adipino tioesterio gamybą būdu pagal bet kurį iš 1 - 20 punktų, ir adipino esterio arba adipino tioesterio aktyvavimo grupės perkėlimą, kur aktyvavimo grupės perkėlimą katalizuoja biokatalizatorius.

25. Būdas pagal 24 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą katalizuojantį sieros turinčių grupių (EC 2.8) perkėlimą.

26. Būdas pagal 25 punktą, kur fermentas yra parinktas iš KoA transferazių grupės (EC 2.8.3).

27. 5-formilpentanoato paruošimo būdas, apimantis adipino esterio arba adipino tioesterio gavimą būdu pagal bet kurį iš 1-20 punktų, arba adipo rūgšties gamybą būdu pagal 21, 22, 23, 24, 25 arba 26 punktus, ir adipino esterio, adipino tioesterio arba adipo rūgšties konvertavimą į 5-formilpentanoatą.

28. Būdas pagal 27 punktą, kur konversiją į 5-formilpentanoatą katalizuoja biokatalizatorius.

29. Būdas pagal 28 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą, parinktą iš oksidoreduktazių grupės (EC 1.2.1).

30. Būdas pagal 29 punktą, kur oksidoreduktazė yra parinkta iš grupės: aldehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.3), aldehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.4), aldehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.5), malonato-semialdehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.15), sukcinato-semialdehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.16), sukcinato-semialdehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.24), glutarato-semialdehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.20), aminoadipino semialdehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.31), adipino semialdehido dehidrogenazių (EC 1.2.1.63), aldehido dehidrogenazių (acetilinančių) (EC 1.2.1.10), riebalų acil-KoA reduktazių (EC 1.2.1.42), ilgos grandinės riebalų-acil-KoA reduktazių (EC 1.2.1.50), butanaldehidrogenazių (EC 1.2.1.57) ir sukcinato semialdehido dehidrogenazių (acetilinančių).

31. 6-amino-kaproinės rūgšties paruošimo būdas, apimantis 5-formilpentanoato gamybą būdu pagal bet kurį iš 27, 28, 29 arba 30 punktų, ir 5-formilpentanoato konversiją į 6-amino-kaproinę rūgštį.

32. Būdas pagal 31 punktą, kur konversiją katalizuoja biokatalizatorius.

33. Būdas pagal 32 punktą, kur biokatalizatorius gali katalizuoti transaminaciją ir (arba) redukcinę aminaciją.

34. Būdas pagal 33 punktą, kur biokatalizatorius apima fermentą, parinktą iš aminotransferazių grupės (EC 2.6.1) ir aminorūgščių dehidrogenazių grupės (EC 1.4.1).

35. Būdas pagal 34 punktą, kur fermentas yra parinktas iš grupės: β-aminoizobutirato:α-ketoglutarato aminotransferazių, β-alanino aminotransferazių, aspartato aminotransferazių, 4-amino-butirato aminotransferazių (EC 2.6.1.19), L-lizino 6-aminotransferazių (EC 2.6.1.36), 2-aminoadipino aminotransferazių (EC 2.6.1.39), 5-aminovalerato aminotransferazių (EC 2.6.1.48), 2-aminoheksanoato aminotransferazių (EC 2.6.1.67), lizino:piruvato 6-aminotransferazių (EC 2.6.1.71) ir lizino-6-dehidrogenazių (EC 1.4.1.18).

36. Būdas pagal 31, 32, 33, 34 arba 35 punktą, kur naudojama aminotransferazė apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 82, 83, 84, 134, 136, 138 arba jų homologą, kuris yra bent 70% identiškas.

37. Kaprolaktamo gavimo būdas, apimantis 6-amino-kaproinės rūgšties paruošimą būdu pagal bet kurį iš 31 - 36 punktų ir 6-amino-kaproinės rūgšties ciklinimą, siekiant pagaminti kaprolaktamą.

38. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 37 punktų, apimantis ląstelių, apimančių biokatalizatorių, kontaktavimą su fermentuojamu anglies šaltiniu, kur anglies šaltinis turi bet kurį iš minėtų junginių, kuriuos reikia konvertuoti į ruošiamą junginį arba kur ląstelės paruošia junginį, kurį reikia konvertuoti į junginį, kurį paruošia iš anglies šaltinio.

39. Būdas pagal 21, 22, 23, 24, 25 arba 26 punktą, apimantis adipo rūgšties gamybą iš gintaro rūgšties arba gintaro rūgšties esterio arba tioesterio, panaudojant daugybę reakcijų, kur bent viena reakcija yra katalizuojama biokatalizatoriumi.

40. Būdas pagal 39 punktą, apimantis

(1) sukcinato esterio arba tioesterio pateikimą ir minėto esterio arba tioesterio reagavimą su acetato esteriu arba tioesteriu, tokiu būdu sudarant 3-oksoadipino esterį arba tioesterį;

(2) 3-oksoadipino esterio arba tioesterio 3-okso grupės hidrinimą, tokiu būdu sudarant 3-hidroksadipino esterį arba tioesterį;

(3) 3-hidroksadipino esterio arba tioesterio dehidrataciją, tokiu būdu sudarant 2,3-dehidroadipino esterį arba tioesterį;

(4) 2,3-dehidroadipino esterio arba tioesterio C-C dvigubos jungties hidrinimą, tokiu būdu sudarant adipino esterį arba tioesterį; ir

(5) esterio jungties arba tioesterio jungties hidrolizę, tokiu būdu sudarant adipo rūgštį.

---

(51) Int.Cl. ***C12Q 1/68*** (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)
(11) **2742151**
(13) T
(96) 12751661.5
(96) 2012-08-10
(97) 2014-06-18
(97) 2017-10-25
(86) PCT/US2012/050423
(86) 2012-08-10
(87) WO 2013/023176
(87) 2013-02-14
(30) 201161522125 P, 2011-08-10, US
201161545434 P, 2011-10-10, US
201261585133 P, 2012-01-10, US
201261643844 P, 2012-05-07, US
201261681593 P, 2012-08-09, US
(72) VANDER HORN, Peter, US
NIKIFOROV, Theo, US
LUO, Guobin, US
LANDES, Mindy, US
MAZUR, Daniel, US
TOZER, Eileen, US
LINCECUM, Tommie, US
(73) Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA 92008, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Polimerazės kompozicija
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Nukleotidų polimerizacijos reakcijos arba nukleino rūgšties sekos nustatymo reakcijos metodas, apimantis:
modifikuotos Bst DNR polimerazės arba biologiškai aktyvaus jos fragmento kontaktą su nukleino rūgšties šablonu dalyvaujant vienam ar daugiau nukleotidų,
kur modifikuota Bst DNR polimerazė ar biologiškai aktyvus jos fragmentas mažiausiai 95 % atitinka SEQ ID Nr. 2 ir taip pat atitinka
aminorūgšties pakaitalą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro D144M, D144K, E220K, N234R, N234K, V241K, D264Q, D264S, D264K, Y272R, L280R, E294S, E294F, E294G, E294K, I331Q, I354W, I354F, I370A, Q409R, V418M, V418I,

D423S, D423K, D423N, D423R, D423T, D423G, D423I, D423K, G425R, F448K, N457T, A462T, D480R, D480N, D480H, D480A, D480S, D480Q, N485W, N485Y, N487H, N487W, N487F, N487I, V488R, E493Q ir W577Y; arba

du aminorūgščių pakaitalus, apimančius E493Q ir D264K; arba

tris aminorūgščių pakaitalus, apimančius E220K, N234R ir D423K, kur SEQ ID Nr: 2

aminorūgščių sekos numeracija yra santykinė, polimerizuojant mažiausiai vieną arba daugiau nukleotidų naudojant modifikuotą Bst DNR polimerazę arba biologiškai aktyvų jos fragmentą, ir

aptinkant signalą, rodantį mažiausiai vieno arba daugiau nukleotidų polimerizaciją naudojant modifikuotą Bst DNR polimerazę arba biologiškai aktyvų jos fragmentą naudojant jutiklį.

2. Metodas pagal 1 punktą, kur polimerizacija taip pat apima mažiausiai vieno nukleotido polimerizaciją pagal šabloną.

3. Metodas pagal 1 punktą, taip pat apimantis pradmens hibridizaciją į nukleino rūgšties šabloną prieš kontaktą, jo metu ar po jo, kur polimerizacija apima mažiausiai vieno nukleotido polimerizavimą į pradmens galą naudojant modifikuotą polimerazę arba bliogiškai aktyvų jos fragmentą.

4. Metodas pagal bet kurį nuo 1 iki 3 punktų, kur jutiklis yra ISFET.

5. Nukleino rūgšties amplifikacijos metodas, apimantis:

reakcijos mišinio amplifikacijos generavimas su modifikuota Bst DNR polimeraze pagal 1 punktą arba biologiškai aktyvų jos fragmentą, pradmenį, nukleino rūgšties šabloną ir vieną ar daugiau nukleotidų, ir amplifikacijos reakcijos mišinio paveikimas amplifikavimo sąlygomis, kuriomis mažiausiai vienas iš vieno ar daugiau nukleotidų yra polimerizuojamas į pradmens galą naudojant modifikuotą polimerazę ar biologiškai aktyvų jos fragmentą, ir kur amplifikavimo sąlygos apima nuo maždaug 125 mM iki maždaug 400 mM druskos buvimą.

6. Metodas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5, kur nukleotido polimerizacijos reakcija, nukleino rūgšties sekos nustatymo reakcija arba amplifikacijos sąlygos sudaro nuo maždaug 200 mM iki maždaug 300 mM druskos.

7. Metodas pagal 6 punktą, kur druska apima NaCl ir / arba KCl.

8. Metodas pagal 5 punktą, kur amplifikavimo sąlygos apima nukleino rūgšties šablono amplifikaciją polimerazės grandinės reakcija, emulsijos polimerazės grandinės reakcija, izoterminę amplifikaciją, rekombinazės polimerazės amplifikaciją arba gijų poslinkio amplifikaciją.

9. Metodas pagal 1 punktą, kai jutiklis aptinka vandenilio joną.

10. Metodas pagal 1 punktą, kai metodas taip pat apima vieno ar daugiau nukleotidų, polimerizuotų modifikuota polimerazę, identifikavimą.

11. Metodas pagal 1 punktą arba pagal 5 punktą, kur modifikuota Bst DNR polimerazė apima aminorūgšties pakaitalus, pasirinktus iš:

(a) vienos aminorūgšties pakaitalo, pasirinkto iš grupės, apimančios D480R, D480N, D480H, D480A, D480S ir D480Q, arba

(b) dviejų aminorūgščių pakaitalų, apimančių E493Q ir D264K; arba

(c) trijų aminorūgščių pakaitalų, apimančių E220K, N234R ir D423K, kur SEQ ID Nr: 2 aminorūgščių sekos numeracija yra santykinė.

12. Metodas pagal 11 punktą, kur modifikuota Bst DNR polimerazė taip pat apima mažiausiai vienos aminorūgšties pakaitalą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro H46A, H46R, H273A, H273R, H281A, H281R, H281M, E446Q, H473A, H473R, Y477F, H528A, H528R, H528K, H572A ir H572R, kur numeracija yra susijusi su aminorūgšties seka SEQ ID Nr. 2.

13. Modifikuota Bst DNR polimerazė su vienos ar daugiau aminorūgščių pakaitalais ir su padidėjusia atsiejimo laiko konstanta, susijusia su nuorodine polimeraze, kurioje trūksta vieno ar daugiau aminorūgščių pakaitalų;

kur modifikuota polimerazė mažiausiai 95 % atitinka SEQ ID Nr. 2 ir taip pat apima aminorūgšties pakaitalą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro D 144M, D144K, E220K, N234R, N234K, V241K, D264Q, D264S, D264K, Y272R, L280R, E294S, E294F, E294G, E294K, I331Q, I354W, I354F, I370A, Q409R, V418M, V418I, D423S, D423K, D423N, D423R, D423T, D423G, D423I, D423K, G425R, F448K, N457T, A462T, D480R, D480N, D480H, D480A, D480S, D480Q, N485W, N485Y, N487H, N487W, N487F, N487I, V488R, E493Q ir W577Y; arba dviejų aminorūgščių pakaitalus, apimančius E493Q ir D264K, arba

tris aminorūgščių pakaitalus, apimančius E220K, N234R ir D423K, kur numeracija yra susijusi su aminorūgšties seka SEQ ID Nr: 2.

14. Modifikuota Bst DNR polimerazė pagal 13 punktą, taip pat apimanti mažiausiai vieną aminorūgšties pakaitalą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro H46A, H46R, H273A, H273R, H281A, H281R, H281M, E446Q, H473A, H473R, Y477F, H528A, H528R, H528K, H572A ir H572R,
kur SEQ ID Nr. 2 aminorūgščių sekos numeracija yra santykinė.

---

(51) Int.Cl. ***C22B 7/00*** (2006.01)
C22B 7/04 (2006.01)
(11) **3087208**
(13) T
(96) 14805820.9
(96) 2014-11-25
(97) 2016-11-02
(97) 2017-10-18
(86) PCT/EP2014/075500
(86) 2014-11-25
(87) WO 2015/096945
(87) 2015-07-02
(30) 13199465, 2013-12-23, EP
(72) BROUWER, Sybolt, BE
HEULENS, Jeroen, BE
VAN HOREBEEK, David, BE
(73) Umicore, 1000 Brussels, BE
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Savanorių pr. 217, LT-02300 Vilnius, LT
(54) Ličio jonų baterijų perdirbimo procesas
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 0.
(57) 1. Procesas, skirtas entalpijai ir metalams iš ličio jonų baterijų atkurti vario lydykloje ir susidedantis iš tokių žingsnių:
– sudedamas naudingas krovinys ir šlako komponentai į lydyklą,
– pridedami kaitinimo ir redukciniai reagentai,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent dalis kaitinimo ir (arba) redukcinių reagentų yra pakeisti ličio jonų baterijomis, kurias sudaro vienas ar daugiau metalų Fe, Al ir anglis.

2. Procesas pagal 1 punktą, kuriame šlako komponentus sudaro pakankamas SiO_2 kiekis, atitinkantis $0,5 < SiO_2 / Fe < 2,5$ ir $Al_2O_3 < 10$ % pagal masę šlake.

3. Procesas pagal 1 ir 2 punktus, kuriame didžioji ličio jonų baterijų dalis sudaryta iš 3 % ar mažiau Co pagal masę.

4. Procesas pagal 3 punktą, kuriame Co kiekis šlake mažesnis negu 0,1 % pagal masę, gaunamas sudedant didžiąją dalį baterijų su mažu kobalto kiekiu.

---

(51) Int.Cl. ***C25B 11/06*** (2006.01)
H01L 31/04 (2014.01)
H01M 14/00 (2006.01)
C25B 11/04 (2006.01)
C25B 1/00 (2006.01)
(11) **2492375**
(13) T
(96) 10825005.1
(96) 2010-10-21
(97) 2012-08-29
(97) 2017-12-06

(86) PCT/JP2010/068548
(86) 2010-10-21
(87) WO 2011/049156
(87) 2011-04-28
(30) 2009242432, 2009-10-21, JP
2010088571, 2010-04-07, JP
2010206914, 2010-09-15, JP
2010229129, 2010-10-08, JP
(72) KOMATSU, Nobuaki, JP
ITO, Tomoko, JP
NANJO, Shin-ichiro, JP
NAGAI, Hiroki, JP
(73) International Frontier Technology Laboratory Inc., Tokyo 105-0001, JP
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Fotoelementas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 3.
(57) 1. Fotoelementas, pagamintas apdorojant silicio oksidą vandenilio fluorido rūgštimi, maišant silicio oksidą su organiniu elektrolitu fotoelemento medžiagai (27) gauti ir klojant fotoelemento medžiagos sluoksnį (27) tarp dviejų krūvio ėmimo elektrodų (22,24),
kur ant vieno iš krūvio ėmimo elektrodų (22) paviršiaus, nukreipto į kitą krūvio ėmimo elektrodą, suformuojamas „n“ tipo puslaidininkio sluoksnis (25), kur ant minėto kito krūvio ėmimo elektrodo (24) paviršiaus, nukreipto į „n“ tipo puslaidininkio sluoksnį, suformuojama platinos plėvelė (26).

2. Fotoelementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad silicio oksidas yra dirbtinis kvarcas.

3. Fotoelementas pagal 1 punktą, kur silicio oksidas yra kvarcinis stiklas.

4. Fotoelementas pagal 1 punktą, kur silicio oksidas yra silikatinis stiklas.

5. Fotoelementas pagal 1 punktą, kur silicio oksidas yra nešarminis stiklas.

6. Fotoelementas pagal 1 punktą, kur silicio oksidas yra borosilikatinis stiklas.

7. Fotoelementas pagal 1 punktą, kur silicio oksidas yra stiklo pluoštas.

8. Fotoelementas pagal 1 punktą, kur silicio oksido dalelių skersmuo yra 0,2 mm arba mažesnis.

---

(51) Int.Cl. ***E21B 21/12*** (2006.01)
E21B 21/00 (2006.01)
E21B 17/18 (2006.01)
E21B 7/18 (2006.01)
E21B 4/14 (2006.01)
E21B 21/10 (2006.01)
E21B 21/08 (2006.01)
(11) **2805008**
(13) T
(96) 13738669.4
(96) 2013-01-21
(97) 2014-11-26
(97) 2017-10-25
(86) PCT/AU2013/000044
(86) 2013-01-21
(87) WO 2013/106890
(87) 2013-07-25

(30) 2012900235, 2012-01-20, AU

(72) SPEER, Ian., AU
STRANGE, Warren., GB

(73) Strada Design Limited, St Helier Jersey JE4 9WG, GB

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

(54) Dvigubos cirkuliacijos gręžimo sistema

Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 4.

(57) 1. Žemės gręžimo sistema (10), apimanti:

gręžimo koloną (14), sukonstruotą tam, kad formuotų praplovimo fluido srauto taką (18) ir darbinio fluido srauto taką (16), kurie yra fluidiškai izoliuoti vienas nuo kito,

gręžimo kolona (14) turi viršutinį angos galą (20) ir priešingą apatinį angos galą (24);

gręžinio kūjis (12) sujungtas su gręžimo kolonos (14) apatiniu angos galu (24) ir fluidiniame ryšyje su darbinio fluido srauto taku (16), kuriame gręžinio kūjis (12) yra veikiantis dėl darbinio fluido (34), tekančio per darbinio fluido srauto taką (16), kur darbinis fluidas (34) susideda iš vandens, alyvos, oro, azoto dujų arba jų mišinių; ir

praplovimo fluido išleidimo angą (26) ryšyje su praplovimo fluido srauto taku (18), praplovimo fluido išleidimo anga (26) sulyginta su fiksuota padėtimi santykyje su gręžinio kūju (12) ir privesta prie gręžimo kolonos (14), kurioje praplovimo fluido išleidimo anga (26) suartėja su gręžimo kolona (14), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad praplovimo fluido išleidimo anga (26) yra išdėstyta greta ir virš gręžinio kūjo (12) angos ir galintis pakreipti praplovimo fluidą (36), plūstantį praplovimo fluido srauto taku (18) į angą, išgręžtą žemės gręžimo sistema.

2. Žemės gręžimo sistema (10) pagal 1 punktą, kurioje darbinio fluido srauto takas (16) yra numatytas su skyle prie gręžinio kūjo (12), kur darbinis fluidas (34) yra išmetamas į angą.

3. Žemės gręžimo sistema (10) pagal 1 punktą, kurioje darbinio fluido srauto takas (16) yra uždaras srauto takas ir sukonstruotas darbinio fluido (34) recirkuliacijai per gręžinio kūjį (12).

4. Žemės gręžimo sistema (10) pagal bet kurį vieną 1 – 3 punktą, kurioje gręžimo kolona (14) apima:

vidinį vamzdyną (28), turintį ašiniam gręžimo formavimui vieną iš darbinio ir praplovimo fluido srauto takų (16, 18); ir,

išorinį vamzdyną (30), turintį ašinį kanalą; kurioje vidinis vamzdynas (28) driekiasi per išorinio vamzdyno (30) ašinį kanalą ir erdvė tarp vidinio vamzdyno (28) ir išorinio vamzdyno (30) formuoja kitą iš darbinio ir praplovimo srauto takų (16, 18).

5. Žemės gręžimo sistema (10) pagal 4 punktą, kurioje gręžimo kolona (14’) apima:

vidinį vamzdyną (28), tarpinį vamzdyną (31) ir išorinį vamzdyną (30), kiekvienas iš vamzdynų (28, 31, 30) turi ašinę gręžtinę angą ir vamzdynai (28, 31, 30) sukonstruoti su vidiniu vamzdynu (28), patalpintu tarpinio vamzdyno (31) viduje, ir tarpinis vamzdynas (31) viduje išorinio vamzdyno (30) formuoja pirmąją žiedinę erdvę tarp vidinio vamzdyno (28) ir išorinio vamzdyno (30), ir antrąją žiedinę erdvę tarp tarpinio vamzdyno (31) ir išorinio vamzdyno (30);

kurioje vidinis vamzdynas (28) ir pirmoji žiedinė erdvė yra fluidiniame ryšyje su gręžinio kūju (12) ir kartu formuoja bent dalį uždaros kilpos srauto tako srauto takui (16), ir antroji žiedinė erdvė formuoja praplovimo fluido srauto taką (18).

6. Žemės gręžimo sistema (10) pagal 4 punktą, kurioje gręžimo kolona (14») apima išorinį vamzdyną (30), turintį ašinę išgrąžą ir remiantį pirmąjį ir antrąjį vamzdynus (28, 31), patalpintus viduje ašinės išgrąžos, ir pirmasis ir antrasis vamzdynai yra sukonstruoti taip, kad būtų sujungti su gręžinio kūju (12) formavimui bent dalies uždaro kilpos tako (16f, 16r) darbiniam fluidui (34), kuriame darbinis fluidas (34) yra galintis plūsti iš angos galo per pirmąjį vamzdyną (28) tam, kad veiktų gręžinio kūjį (12) ir grįžtų į vertikalų galą per antrąjį vamzdyną (31).

7. Žemės gręžimo sistema (10) pagal 4 arba 5 punktą, kurioje vidinis vamzdynas (28) driekiasi ašiniu būdu už bent vieno išorinio vamzdyno (30) ties gręžimo kolonos (14) viršutiniu angos galu (20).

8. Žemės gręžimo sistema (10) pagal bet kurį vieną 1 -7 punktą, kurioje gręžinio kūjis (12) yra hidraulinis kūjis ir darbinis fluidas yra vanduo.

9. Būdas gręžiniui žemėje gręžti panaudojant fluidu veikiantį gręžinio kūjį (12), būdas apima:

darbinio fluido (34) tiekimą per gręžimo koloną (14) į gręžinio kūjį (12) tam, kad veiktų gręžinio kūjis (12), kai darbinis fluidas (34) susideda iš vandens, alyvos, oro, azoto dujų arba jų mišinių;

praplovimo fluido (36) tiekimą per gręžimo koloną (14) į gręžinio kūjį (12), kur praplovimo fluidas (36), kai tekantis gręžimo kolonoje (14), yra izoliuotas nuo darbinio fluido (34); ir b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išleidžia praplovimo

fluidą (36) iš vietos, kuri yra fiksuota pagal ir viršuje gręžinio kūjo (12) į angą, iškaltą gręžinio kūju (12), kur vieta stumiama į priekį su gręžimo kolona (14).

10. Būdas pagal 9 punktą, apimantis darbinio fluido (34) išleidimą į angą netoli angos kulno tam, kad įgalintų darbinio fluido (34) ir praplovimo fluido (36) maišymąsi angoje.

11. Būdas pagal 9 punktą, apimantis darbinio fluido (34) re cirkuliavimą per gręžimo koloną (14), kuriame darbinis fluidas angoje yra nesumaišomas su praplovimo fluidu (36).

12. Būdas pagal bet kurį vieną 9 – 11 iš punktų, apimantis gręžinio angos slėgio reguliavimą varijuojant vieno arba abiejų praplovimo fluido (36) ir darbinio fluido (34) fizikines charakteristikas

13. Būdas pagal 12 punktą, kur gręžinio angos slėgio reguliavimas apima praplovimo fluido (36) vieno arba abiejų iš lyginamojo svorio ir klampumo reguliavimą.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, kuriame gręžinio angos slėgio reguliavimas apima dinaminį gręžinio angos slėgio reguliavimą tam, kad suteiktų pageidaujamas slėgio sąlygas angoje.

15. Būdas pagal 14 punktą, apima dinaminį gręžinio angos slėgio reguliavimą tuo būdu, kad suteiktų arba (a) neigiamo diferencinio slėgio sąlygas angoje; arba (b) teigiamo diferencinio slėgio sąlygas angoje; arba (c) subalansuotas slėgio sąlygas angoje.

16. Būdas pagal bet kurį vieną 12 - 15 punktą, apima darbinio ir praplovimo fluidų (34, 36) suteikimą kaip: (a) skirtingo lyginamojo svorio fluidus; arba (b) skirtingo klampumo fluidus; arba (c) skirtingo lyginamojo svorio ir skirtingo klampumo fluidus.

17. Būdas pagal bet kurį vieną 9 - 16 punktą, apima darbinio ir praplovimo fluidų (34, 36) suteikimą prie to paties slėgio.

18. Būdas pagal bet kurį vieną 9 - 17 punktą, kuriame gręžinio kūjis (12) yra hidraulinis kūjis ir kuriame darbinis fluidas (34) yra vanduo.

---

(51) Int.Cl. ***F16D 65/092*** (2006.01)
F16D 65/095 (2006.01)
F16D 55/226 (2006.01)
(11) **2761198**
(13) T
(96) 12759109.7
(96) 2012-09-13
(97) 2014-08-06
(97) 2017-12-27
(86) PCT/EP2012/067888
(86) 2012-09-13
(87) WO 2013/045275
(87) 2013-04-04
(30) 102011115213, 2011-09-28, DE
(72) SCHOENAUER, Manfred, DE
(73) KNORR-BREMSE Systeme für Nutzfahrzeuge GmbH, 80809 München, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Diskinis stabdis ir stabdžio trinkelė diskiniam stabdžiui
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 12.
(57) 1. Diskinis stabdis komercinei transporto priemonei, turintis stabdžio suportą (1), sukonstruotą kaip plaukiojantis suportas ir apimantis stabdžio diską (3), kuriame pritaikymo pusės ir veiksmo pusės stabdžių antdėklai (5, 4) yra sumontuoti stabdžio suporte (1), kurie, stabdymo veiksmo metu, stabdžio pritaikymo priemone (8) gali būti prispausti iš abiejų pusių priešais stabdžio diską (3), kuriame veiksmo pusėje stabdžių antdėklas (4) remiasi su

atraminės plokštės (6) aptaisymu, laikančiu frikcinį įdėklą (7) priešais stabdžio suporto (1) galinę sieną (2), ir tarp stabdžio suporto (1) galinės sienos (2) ir veiksmo pusės stabdžio antdėklo (4), plote, kuris pasuktas link stabdžio suporto (1) montavimo angos (11), nedarbo pozicijoje, yra suformuotas tarpas, kuris yra platesnis už gretimą plotą, kurio ilgis atitinka bent sienos (2) atramos ilgį (L) priešais atraminės plokštės (6) aptaisymą kontaktinėje padėtyje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tarpas yra suformuotas per bent vieną atraminės plokštės (6) aptaisymo talpyklą (9), įtrauktą į plokščią galinę pusę (12), kuri yra lygiagreti pusei (13), laikančiai frikcinį įdėklą (7), kuriame talpykla (9) tęsiasi atitolintai nuo atraminės plokštės (6) aptaisymo briaunų nustatant išilgines puses.

2. Diskinis stabdis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad talpyklos (9) skersinio pjūvio profilis yra pritaikytas kontaktuoti su sienos (2) kampu, kuris kinta per stabdymo jėgą pritaikytą stabdžiui per stabdžio suporto (1) deformaciją

3. Diskinis stabdis pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tarpas vis labiau platėja montavimo angos (11) kryptimi.

4. Stabdžio antdėklas diskiniam stabdžiui, turintis atraminės plokštės (6) aptaisymą ir ant jo įtvirtintą frikcinį įdėklą (7), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atraminės plokštės (6) aptaisymas turi ant jo plokščios galinė pusės (12), pasuktos nuo frikcinio įdėklo (7) ir lygiagretus pusei (13), laikančiai frikcinį įdėklą (7), bent viena talpykla (9) tęsiasi atraminės plokštės (6) aptaisymo išilgine kryptimi, kuri išsidėsto per tarpą nuo atraminės plokštės (6) aptaisymo kraštų, nustatant išilgines puses.

5. Stabdžio antdėklas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad talpykla (9) tęsiasi išlenktu būdu arba bent su vienu sulenkimu.

6. Stabdžio antdėklas pagal 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad talpykla (9) yra sukonstruota per pusę atraminės plokštės (6) aptaisymo, pasukto link išgaubtos išorinės pusės.

7. Stabdžio antdėklas pagal vieną iš 4 – 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad talpykla (9) yra sukonstruota aštriais kraštais arba, bent ant pusės, pasuktos tolyn nuo išgaubtos pusės, su plokščiu skersiniu pjūviu.

8. Stabdžio antdėklas pagal vieną iš 4 – 7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad talpykla (9) yra numatyta įdėkle (10), kuris įleistas į atraminės plokštės (6) aptaisymą.

9. Stabdžio antdėklas pagal vieną iš 4 – 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad daugelis iš talpyklų (9) yra sukonstruotos simetriškai arba nesimetriškai radialinei ašiai (11).

---

(51) Int.Cl. ***F24J 1/00*** (2006.01)
(11) **3049733**
(13) T
(96) 15827258.3
(96) 2015-07-28
(97) 2016-08-03
(97) 2017-09-27
(86) PCT/US2015/042353
(86) 2015-07-28
(87) WO 2016/018851
(87) 2016-02-04
(30) 201461999582 P, 2014-08-01, US
(72) Rossi, Andrea, US
(73) Rossi, Andrea, Miami Beach, Florida 33139, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Skysčio šildytuvas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 7.
(57) 1. Aparatas skysčiui šildyti, minėtas aparatas apimantis baką (20) skysčiui, kuris turi būti šildomas, laikyti ir kuro plokštelę (32) skysčio ryšyje su minėtu skysčiu, minėta kuro plokštelė (32) turi kuro mišinį, apimantį reagentus ir katalizatorių, ir šilumos šaltinį (14) terminiame ryšyje su minėtu kuro mišiniu ir minėtu katalizatoriumi, kuriame

šilumos šaltinis (14) apima elektrinį rezistorių (42), kuriame minėtas bakas (20) yra sukonstruotas skysčiui, kuris turi būti šildomas, laikyti, kuriame minėta kuro plokštelė (32) yra sukonstruota taip, kad būtų terminiame ryšyje su minėtu skysčiu, kuriame minėtas rezistorius (42) yra sukonstruotas taip, kad būtų sujungtas su įtampos šaltiniu (33), kuriame minėtas aparatas dar apima kontrolerį (35) ryšyje su minėtu įtampos šaltiniu (33) ir temperatūros davikliu (37), kuriame minėtas kuro mišinys turi ličio ir ličio aliuminio hidrido, kuriame minėtas katalizatorius apima 10 grupės elementą, kuriame minėtas kontroleris (35) yra sukonstruotas tam, kad tikrintų temperatūrą iš minėto temperatūros daviklio (37), ir, bent iš dalies priklausomai nuo minėtos temperatūros, atgaivintų reakciją minėtame kuro mišinyje, kuriame minėtos reakcijos atgaivinimas apima minėto įtampos šaltinio (33) įtampos kitimą.

2. Aparatas pagal 1 punktą, kuriame minėtas katalizatorius apima nikelio miltelius.

3. Aparatas pagal 2 punktą, kuriame minėti nikelio milteliai turi būti apdoroti taip, kad padidėtų jų poringumas.

4. Aparatas pagal 1 punktą, kuriame minėta kuro plokštelė (32) apima daugiasluoksnę struktūrą, turinčią minėto kuro mišinio sluoksnį terminiame ryšyje su sluoksniu, apimančiu minėtą elektrinį rezistorių (42).

5. Aparatas pagal 1 punktą, kuriame minėta kuro plokštelė (32) apima centrinį šildymo įdėklą ir porą kuro įdėklų, patalpintų bet kurioje minėto įdėklo pusėje.

6. Aparatas pagal 1 punktą, kuriame minėtas bakas (20) apima įdubą minėtai kuro plokštelei (32) ten įdėti.

7. Aparatas pagal 6 punktą, kuriame minėtas bakas (20) dar apima duris (26) minėtos įdubos sandarinimui.

8. Aparatas pagal 1 punktą, kuriame minėtas bakas (20) apima spinduliuotės skydą.

9. Aparatas pagal 1 punktą, kuriame minėta reakcija minėtoje kuro plokštelėje yra bent iš dalies grįžtamoji.

10. Aparatas pagal 9 punktą, kuriame minėta reakcija apima ličio hidrido reagavimą su aliuminiu tam, kad gautų vandenilio dujas.

---

(51) Int.Cl. ***F28F 1/00*** (2006.01)
C12N 1/12 (2006.01)
A01G 9/24 (2006.01)
A01G 9/18 (2006.01)
A01G 7/02 (2006.01)
A01G 33/00 (2006.01)
(11) **2695513**
(13) T
(96) 12767306.9
(96) 2012-03-31
(97) 2014-02-12
(97) 2017-10-11
(86) PCT/CN2012/073414
(86) 2012-03-31
(87) WO 2012/136124
(87) 2012-10-11
(30) 201110083211, 2011-04-02, CN
(72) CHEN, Yilong, CN
HU, Shuchuan, CN
ZHANG, Yanfeng, CN
(73) Sunshine Kaidi New Energy Group Co., Ltd., Wuhan, Hubei 430223, CN
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Šilumos ir anglies dioksido daržovėms ir/arba dumbliams pateikimo, naudojant jėgainės išmetamąsias dujas, būdas ir įrenginys
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 4.

(57) 1. Šilumos ir anglies dioksido daržovėms ir/arba dumbliams pateikimo būdas, naudojant elektrinės jėgainės išmetamąsias dujas, kur būdas apima stadijas, kuriose:

1) įveda elektrinės jėgainės išmetamąsias dujas į pirminį šilumokaitį (5) per išmetamųjų dujų padavimo dujotiekį (4), siekiant atlikti pirmus netiesioginius šilumos mainus tarp išmetamųjų dujų ir daržovių šiltnamiui ir/arba dumblių kultivavimo pastatui šilumą teikiančios sistemos oro, tokiu būdu daržovių šiltnamiui ir/arba dumblių kultivavimo pastatui pateikiant pašildytą orą;

2) dalį išmetamųjų dujų po pirmų netiesioginių šilumos mainų pirminiame šilumokaityje per išmetamųjų dujų transportavimo dujotiekį (1) įveda į antrinį šilumokaitį (12), siekiant atlikti antrus netiesioginius šilumos mainus tarp išmetamųjų dujų ir išorės oro, tokiu būdu papildomai sumažinant išmetamųjų dujų temperatūrą anglies dioksido absorbcijos palengvinimui;

3) išmetamąsias dujas po netiesioginių šilumos mainų antriniame šilumokaityje įveda į CO_2 slėgio svyravimo adsorbcijos bloką (14), atskiriant anglies dioksidą nuo išmetamųjų dujų ir pumpuojant anglies dioksidą į anglies dioksido saugojimo rezervuarą (16) saugojimui; ir

4) anglies dioksidą iš anglies dioksido saugojimo rezervuaro pateikia į daržovių šiltnamį ir/arba dumblių kultivavimo pastato anglies absorbcijos rezervuarą daržovių ir/arba dumblių augimo periodo metu.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2) stadijoje išorės orą šildo išmetamosiomis dujomis ir įveda į tretinį šilumokaitį (8) šiluminiams mainams su anglies absorbcijos rezervuaro šilto vandens tiekimo sistemos cirkuliuojančiu vandeniu, siekiant aprūpinti šiltu vandeniu anglies absorbcijos rezervuarą.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1) stadijoje elektrinės jėgainės išmetamųjų dujų temperatūra yra tarp 110 ir 140°C; išmetamųjų dujų po pirmų netiesioginių šilumos mainų pirminiame šilumokaityje temperatūra yra tarp 80 ir 90°C; ir pašildyto oro, pateikto į daržovių šiltnamį ir/arba dumblių kultivavimo pastatą, temperatūra yra tarp 40 ir 50°C.

4. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2) stadijoje išmetamųjų dujų po antrų netiesioginių šilumos mainų antriniame šilumokaityje temperatūra yra tarp 50 ir 60°C; išorinio oro, pašildyto išmetamosiomis dujomis temperatūra yra tarp 40 ir 50°C; ir anglies absorbcijos rezervuaro vandens temperatūra yra tarp 25 ir 35°C.

5. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4) stadijoje anglies dioksidą pateikia kartą kiekvieną dieną saulėtu metu; anglies dioksido koncentraciją daržovių šiltnamyje reguliuoja tarp 600 ir 1200 ppm; anglies dioksido pateikimui daržovių šiltnamį užsandarina laikotarpiui tarp 1,5 ir 2,0 valandų ir po to atidaro jo ventiliacines angas, kad pašalintų drėgmę.

6. Įrenginys, skirtas šilumos ir anglies dioksido pateikimui daržovėms ir/arba dumbliams naudojant būdą pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur įrenginys apima traukos ventiliatorių (3), išmetamųjų dujų pateikimo dujotiekį (4), prijungtą prie traukos ventiliatoriaus (3), pirminį šilumokaitį (5), išmetamųjų dujų transportavimo dujotiekį (1), prijungtą prie kamino (2), antrinį šilumokaitį (12), CO_2 slėgio svyravimo adsorbcijos mazgą (14) ir anglies dioksido saugojimo rezervuarą (16), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirminiame šilumokaityje (5) naudoja apvalkalo ir vamzdžio šilumokaitį (5.1), apimantį dujų padavimo vamzdyną (5.3), dujų išleidimo vamzdyną (5.4), oro padavimo vamzdyną (5.6) ir oro išleidimo vamzdyną (5.7); kur dujų padavimo vamzdynas (5.3) yra prijungtas prie išmetamųjų dujų pateikimo dujotiekio (4) per pirmą slėginį pūstuvą (5.2), dujų išleidimo vamzdynas (5.4) yra prijungtas prie išmetamųjų dujų transportavimo dujotiekio (1), oro padavimo vamzdynas (5.6) yra prijungtas prie daržovių šiltnamio ir/arba dumblių kultivavimo pastato šilumos tiekimo sistemos oro recirkuliacinio vamzdyno per antrą slėginį pūstuvą (5.5) ir oro išleidimo vamzdynas (5.7) yra prijungtas prie daržovių šiltnamio ir/arba dumblių kultivavimo pastato šilumos tiekimo sistemos oro išleidimo vamzdyno; antrinis šilumokaitis (12) naudoja vamzdinį šilumokaitį, apimantį šalto oro padavimo įvadą, išmetamųjų dujų padavimo įvadą ir išmetamųjų dujų išleidimo išvadą, kur šalto oro padavimo įvadas susisiekia su išorės oru per cirkuliacinį siurblį (13), išmetamųjų dujų padavimo galas yra prijungtas prie išmetamųjų dujų transportavimo dujotiekio (1) per kompresorių (11), išmetamųjų dujų išleidimo išvadas yra prijungtas prie slėgio svyravimo adsorbcijos bloko (14), CO_2 slėgio svyravimo adsorbcijos mazgo išleidimo išvadas (14) yra prijungtas prie anglies dioksido saugojimo rezervuaro (16) per vakuuminį siurblį (15), ir anglies dioksido saugojimo rezervuaras (16) yra prijungtas prie daržovių šiltnamio ir/arba dumblių kultivavimo pastato anglies absorbcijos rezervuaro (10) per CO_2 tiekimo vamzdį (7) ir ant jo esančio valdymo vožtuvo (19).

7. Įrenginys pagal 6 punktą, papildomai apimantis tretinį šilumokaitį (8), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tretinis šilumokaitis (8) naudoja dujų-skysčio šilumokaitį, apimantį oro padavimą, oro išleidimą, šilto vandens išleidimo išvadą, ir karšto vandens grąžinimo vamzdį; kur oro išleidimas yra prijungtas prie šilumos vamzdinio šilumokaičio pašildyto oro išleidimo išvado per oro perdavimo vamzdyną (17), oro išleidimas susisiekia su oru per išmetamųjų dujų vamzdyną (18), šilto vandens išleidimo išvadas yra prijungtas prie vandens įleidimo iš anglies absorbcijos

rezervuaro (10) per cirkuliuojančio vandens siurblį (8.2) ir šilto vandens grąžinimo vamzdis yra prijungtas prie vandens išleidimo iš anglies absorbcijos rezervuaro (10) per magnetinį vožtuvą (8.3).

8. Įrenginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad anglies absorbcijos rezervuaras (10) yra numatytas su temperatūros jutikliu (8.4) ir vandens lygio jutikliu (8.5).

---

(51) Int.Cl. ***G01N 33/68*** (2006.01)
(11) **3171174**
(13) T
(96) 15195662.0
(96) 2015-11-20
(97) 2017-05-24
(97) 2017-10-25
(72) Carro Diaz, Eva Maria, ES
(73) Geroa Diagnostics, S.L, 01510 - Minano Mayor - Alava, ES
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Laktoferinas, skirtas naudoti Alzheimerio ligos diagnozei arba prognozei
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Laktoferino arba jį koduojančios nukleorūgšties molekulės panaudojimas Alzheimerio ligos diagnozei arba prognozei biologiniame mėginyje, gautame iš subjekto, parinkto iš gleivinės audinio ir seilių.

2. Alzheimerio ligos diagnozės subjekte, rodančios neurologinės ligos fenokonversiją, būdas, apimantis:
- laktoferino lygio seilių mėginyje, gautame iš minėto subjekto, nustatymą ir
- nustatymą ar minėtas lygis yra virš arba žemiau 6.5 μg/ml reikšmės, kur reikšmė žemiau 6,5 μg/ml yra Alzheimerio ligos indikacija.

3. Alzheimerio ligos prognozės subjekte, nerodančios neurologinės ligos fenokonversijos, būdas, apimantis:
- laktoferino lygio seilių mėginyje, gautame iš minėto subjekto, nustatymą ir
- nustatymą ar minėtas lygis yra virš arba žemiau 6,5 μg/ml reikšmės, kur reikšmė žemiau 6,5 μg/ml yra Alzheimerio ligos prognozės indikacija.

4. Prognozės būdas pagal 3 punktą, kur minėta prognozė yra iki devynių metų laikotarpio iki Alzheimerio ligos fenokonversijos pasireiškimo minėtame subjekte.

5. Prognozės būdas pagal 4 punktą, kur minėtas laikotarpis yra penkeri metai.

6. Būdas pagal bet kurį iš 2 – 5 punktų, kur minėtas subjektas yra žinduolis.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur minėtas žinduolis yra žmogus.

8. Subjekto raidos į Alzheimerio ligą prognozavimo sistema, apimanti duomenų apdorojimo priemones, kur minėtos duomenų apdorojimo priemonės gali būti konfigūruojamos:
- siekiant nustatyti seilių mėginyje laktoferino arba jį koduojančios nukleorūgšties molekulės lygį;
- siekiant nustatyti ar minėtas laktoferino lygis yra žemiau iš anksto pasirinktos ribinės reikšmės; ir
- siekiant prognozuoti Alzheimerio ligos funkcines pasekmes subjekte, įvertinant prieš tai gautų tyrimų rezultatus.

---

(51) Int.Cl. ***G01N 33/68*** (2006.01)
(11) **2558867**
(13) T
(96) 11714563.1
(96) 2011-04-15

(97) 2013-02-20
(97) 2017-12-06
(86) PCT/EP2011/056056
(86) 2011-04-15
(87) WO 2011/128448
(87) 2011-10-20
(30) 324941 P, 2010-04-16, US
201006360, 2010-04-16, GB
(72) WEINSCHENK, Toni, DE
FRITSCHE, Jens, DE
(73) Immatics Biotechnologies GmbH, 72076 Tübingen, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Diferencinis natūraliai apdorotų peptidų su pašalintais HLA aleliais kiekio nustatymo metodas vėžio ir autoimuninių bei infekcinių ligų imunoterapijai vystyti
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Bent vieno pagrindinio audinių dermės komplekso (angl. MHC) ligandinio peptido identifikavimo ir kiekio nenaudojant žymėjimo nustatymo metodas viename ar keliuose pirminio audinio mėginiuose, gautuose iš bent vieno žinduolio; minėtasis metodas, apimantis

a) bent vieno MHC ligandinio peptido išskyrimą iš bent vieno pirmojo sveiko ir antrojo ligos pažeisto audinio mėginio, atitinkančio minėtąjį pirminį ligos pažeistą audinį,

b) Efektyviosios (angl. HP) skysčių chromatografijos-masių spektrometrijos (angl. LC-MS) analizės su minėtaisiais MHC ligandiniais peptidais atlikimą, siekiant sugeneruoti jų peptidinį signalą,

c) jonų pirmtakų signalo srities nustatymą kiekvienam minėtajam MHC ligandinio peptido signalui,

d) kiekvieno minėtojo MHC ligandinio peptido sekų nustatymą fragmentų spektro grupavimo ir (arba) paieškos duomenų bazėje būdu,

e) vidutinio MHC ligandinių peptidų kiekio nustatymą įvairiuose cikluose gautų sričių grupavimo ir minėtųjų sričių norminimo būdu atliekant kartotinių ciklus, kad būtų galima apskaičiuoti vidutinę vertę kiekvienam mėginiui,

f) santykinio MHC ligandinio peptidų kiekio, palyginamo tiriant įvairius mėginius, nustatymą, apimantį

f1) MHC ligandinio peptido priskyrimą aleliui savitosios sekos pogrupiui, kad būtų galima palyginti įvairius mėginius identifikuojant bent vieną MHC alelį, su kuriuo, tikėtina, rišis MHC ligandinis peptidas;

f2) įvairių mėginių rezultatų sunorminimą naudojant aleliui savituosius pogrupius, į kuriuos reikia atsižvelgti vertinant skirtingo dydžio ir (arba) MHC raiškos lygio mėginius ir

f3) duomenų kokybės kontrolės atlikimą remiantis peptido atkuriamumu kiekviename mėginyje,

g) MHC ligandinių peptidų perteklinės pateikties profilio ir (arba) MHC ligandinių peptidų pateikties rodiklio nustatymą minėtajame ligos pažeistame mėginyje ir minėtajame sveikame audinyje remiantis minėtuoju vidurkiu ir santykiniais MHC ligandinių peptidų kiekiais, ir

h) MHC ligandinių peptidų kiekio nustatymą nenaudojant žymėjimo.

2. Metodas pagal 1 punktą, kai taikant minėtąjį metodą leidžiama naudoti audinių mėginius, kuriuose skiriasi MHC kiekis ir raiškos lygis.

3. Metodas pagal 1 arba 2 punktą, kai minėtasis ligos pažeistas audinys yra naviko mėginys arba infekuoto audinio mėginys.

4. Metodas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, kai metodą taikyti galima dideliu našumu.

5. Metodas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 4, kai minėtąjį metodą galima taikyti turimą duomenų rinkinį, sukauptą tiriant ankstesnius mėginius, laipsniškai didinant naujų mėginių duomenimis.

6. Metodas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5, kai kiekvienas mėginys ištiriamas bent penkiais kartotiniais LC-MS ciklais netaikant žymėjimo.

7. Metodas pagal 6 punktą, kai sritys kartotinių cikluose sunormintos metodu, apimančiu:

(e1) vidutinės pateikties vertės kiekvienam peptidui skaičiavimą pagal kiekvieno mėginio visų kartotinių ciklų vertes;

(e2) kiekvieno peptido ir kiekvieno kartotinių ciklo norminimo koeficiento apdorojimą kompiuteriu naudojant minėtąją vidutinę pateikties vertę;

(e3) visų peptidų rezultatų norminimo koeficientų pagal ciklus vidurkinimą;

(e4) norminimo koeficientų pagal ciklus taikymą visiems konkretaus kartotinių ciklo peptidams.

8. Metodas pagal 1 punktą, kai skirtingų mėginių rezultatai sunorminti metodu, apimančiu:

(f2α) kiekvieno peptido vidutinės pateikties vertės skaičiavimą visiems nustatyto antikūnų preparato mėginiams;

(f2β) kiekvieno peptido ir mėginio norminimo koeficiento apdorojimą kompiuteriu naudojant vidutinę pateikties vertę, apskaičiuotą veiksmu (f2α);

(f2γ) visų peptidų rezultatų norminimo koeficientų pagal mėginius vidurkinimą ir

(f2δ) norminimo koeficientų pagal mėginius taikymą visiems konkretaus mėginio peptidams.

9. Metodas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 8, kai pateikties vertė yra tiesinio mišriojo modelio p vertė arba t kriterijaus p vertė.

10. Metodas pagal 9 punktą, kai pateikties rodiklis sureguliuojamas dauginiams tyrimams taikant klaidingo nustatymo tikimybės (*angl. FDA*) metodą.

---

(51) Int.Cl. ***G06F 9/45*** (2006.01)
G06F 9/455 (2006.01)

(11) **2633399**

(13) T

(96) 11807873.2

(96) 2011-10-28

(97) 2013-09-04

(97) 2017-07-26

(86) PCT/EP2011/069044

(86) 2011-10-28

(87) WO 2012/056023

(87) 2012-05-03

(30) PCT/EP2010/066414, 2010-10-28, WO

(72) BERNECKER, Thorsten, DE

(73) Deloitte innoWake GmbH, 89250 Senden, DE

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

(54) Būdas ir sistema kodui generuoti

Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 9.

(57) 1. Kompiuteriu realizuotas būdas kodui generuoti iš pirminio šaltinio kodo (1), kuriame pirminis šaltinio kodas (1) apima bent vieną perėjimo komandą ir egzistuoja programavimo kalbos šaltinyje, būdas apimantis:

- tarpinio kodo (2) sukūrimą iš pirminio šaltinio kodo (1), praleidžiant bent vieną perėjimo komandą, tarpinis kodas (2) egzistuoja paskirties programos kalboje,
- tarpinio kodo (2) kėlimą (S2) į kodo manipuliavimo mazgą (3), ir
- per kodo manipuliavimo mazgą (3), paskirties šaltinio kodo (4) sukūrimą (S3) iš tarpinio kodo (2), kuriame sukūrimas apima bent vieno šaltinio kodo fragmento įterpimą į paskirties šaltinio kodą (4), kuriame įterptas bent vienas šaltinio kodo fragmentas yra funkciškai ekvivalentinis bent vienai praleistai perėjimo komandai, ir kuriame bent vienas įterptas šaltinio kodo fragmentas apima
- komandą, kuri jungia išimtinę situaciją,
- bent vieną kontūro išdėstymą viduje šaltinio kodo išimtinės situacijos tvarkymui,
- bent vieną jungimo išdėstymą mėginimų bloko viduje kontūro išdėstyme,
- atitinkamą perėmimų bloką, kuris perima išimtį, ir grįžta atgal į kontūro išdėstymą, ir
- pagalbinį kintamąjį, kuris išlaiko perėjimo paskirtį ir kuris yra įvertintas per jungimo išdėstymą.

2. Kompiuteriu realizuotas būdas kodui generuoti iš pirminio šaltinio kodo (1), kuriame pirminis šaltinio kodas (1) apima bent vieną perėjimo komandą ir egzistuoja programavimo kalbos šaltinyje, būdas apimantis:

- tarpinio kodo (2) sukūrimą iš pirminio šaltinio kodo (1), pakeičiant bent vieną perėjimo komandą per bent vieną perėjimo markerį, tarpinis kodas (2) egzistuoja paskirties programavimo kalboje,
- tarpinio kodo (2) kėlimą (S2) į kodo manipuliavimo mazgą (3), ir

- per kodo manipuliavimo mazgą (3) paskirties šaltinio kodo (4) sukūrimą (S3) iš tarpinio kodo (2), kuriame sukūrimas apima bent vieno šaltinio kodo fragmento įterpimą į paskirties šaltinio kodą (4), kuriame įterptas bent vienas šaltinio kodo fragmentas yra funkciškai ekvivalentinis bent vienai pakeistai perėjimo komandai, ir kuriame bent vienas įterptas šaltinio kodo fragmentas apima
- komandą, kuri jungia išimtinę situaciją,
- bent vieną kontūro išdėstymą viduje šaltinio kodo išimtinės situacijos tvarkymui,
- bent vieną jungimo išdėstymą mėginimų bloko viduje kontūro išdėstyme,
- atitinkamą perėmimų bloką, kuris perima išimtį, ir grįžta atgal į kontūro išdėstymą, ir
- pagalbinį kintamąjį, kuris išlaiko perėjimo paskirtį ir kuris yra įvertintas per jungimo išdėstymą.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kuriame bent vienas šaltinio kodo fragmentas, įvestas į paskirties šaltinio kodą (4), atlieka programų išsidėstymus, kurie yra funkciškai ekvivalentiški:
- statinei perėjimo komandai, esančiai pirminio šaltinio kode, jeigu perėjimo komandos paskirtis yra perėjimo komandos rietuvės rėmelio viduje, ir (arba)
- dinaminei perėjimo komandai, esančiai pirminio šaltinio kode, jeigu perėjimo komandos paskirtis yra perėjimo komandos rietuvės rėmelio išorėje, ir (arba)
- dinaminei perėjimo komandai, esančiai pirminio šaltinio kode, jeigu perėjimo komandos paskirtis yra perėjimo komandos rietuvės rėmelio viduje.

4. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, kuriame paskirties programavimo kalba apima:
- programavimo kalbą, kuri neleidžia GOTO tipo perėjimo išdėstymų jo šaltinio kode, ir/arba
- bent vieną iš Java ir programavimo kalbą, kuri yra vykdoma .NET perginos trukmės aplinkoje, ir (arba)

kur šaltinio programavimo kalba apima
- programavimo kalbą, kuri leidžia pereigos išdėstymus jos šaltinio kode, ir (arba)
- bent vieną iš Cobol, Natūralinių ir PL/1.

5. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, būdas dar apima finalinio kodo (5) sukūrimo iš paskirties šaltinio kodo (4) žingsnį, kuriame finalinis kodas (5) apima techninės įrangos nepriklausomą kodą, finalinis kodas (5) yra įvykdymui perginos trukmės aplinkoje.

6. Kodo manipuliavimo mazgas (3) kodui generuoti, kuriame kodo manipuliavimo mazgas (3) yra pritaikytas tarpinio kodo (2) įkėlimui, kuris yra sukurtas iš pirminio šaltinio kodo (1), kuriame pirminis šaltinio kodas (1) apima bent vieną pereigos komandą, praleidžiant bent vieną pereigos komandą ir generuojant paskirties šaltinio kodą (4) iš tarpinio kodo (2), kuriame paskirties šaltinio kodo (4) generavimas apima bent vieno šaltinio kodo fragmento įvedimą į paskirties šaltinio kodą (4), kuriame įvestas bent vieno šaltinio kodo fragmentas yra funkciškai ekvivalentinis bent vienai praleistai pereigos komandai, ir kuriame per bent vieną įvestą šaltinio kodo fragmentą, apima komandą, kuri tvarko išimtinę situaciją, bent vieną pereigos komandą viduje šaltinio kodo išimtinės situacijos tvarkymui, bent vieną jungimo išdėstymą viduje mėginimų bloko kontūro išdėstyme, atitinkamą perėmimų bloką, kuris perėmė išimtį, ir kontūrai grįžta į mėginimų bloką, ir pagalbinį kintamąjį, kuris išlaiko perėjimo paskirtį ir kuris yra įvertintas per jungimo išdėstymą.

7. Kodo manipuliavimo mazgas (3) kodui generuoti, kuriame kodo manipuliavimo mazgas (3) yra pritaikytas tarpinio kodo (2) įkėlimui, kuris yra sukurtas iš pirminio šaltinio kodo (1), kuriame pirminis šaltinio kodas (1) apima bent vieną pereigos komandą, pakeičiant bent vieną pereigos komandą bent vienu pereigos markeriu, ir generuoti paskirties šaltinio kodą (4) iš tarpinio kodo (2), kuriame paskirties šaltinio kodo (4) generavimas apima bent vieno šaltinio kodo fragmento įvedimą į paskirties šaltinio kodą (4), kuriame įvestas bent vieno šaltinio kodo fragmentas yra funkciškai ekvivalentinis bent vienai pakeistai pereigos komandai, ir kuriame per bent vieną įvestą šaltinio kodo fragmentą, apima komandą, kuri tvarko išimtinę situaciją, bent vieną pereigos komandą viduje šaltinio kodo išimtinės situacijos tvarkymui, bent vieną jungimo išdėstymą viduje mėginimų bloko kontūro išdėstyme, atitinkamą perėmimų bloką, kuris perėmė išimtį, ir kontūrai grįžta į mėginimų bloką, ir pagalbinį kintamąjį, kuris yra įvertintas per jungimo išdėstymą.

8. Sistema kodui generuoti, apimanti:
- kompiliatorių tarpiniam kodui (2) sukurti (S1) iš pirminio šaltinio kodo (1), kuriame pirminis šaltinio kodas (1) apima bent vieną pereigos komandą, praleidžiant bent vieną pereigos komandą arba pakeičiant bent vieną pereigos komandą pereigos markeriu, pirminis šaltinio kodas egzistuoja šaltinio programavimo kalboje, ir
- kodo manipuliavimo mazgą (3) pagal 6 arba 7 punktą.

9. Sistema pagal 8 punktą, kurioje bent vienas šaltinio kodo fragmentas įvestas į paskirties šaltinio kodą (4), atlieka programų išsidėstymus, kurie yra funkciškai ekvivalentiški dinaminei perėjimo komandai, esančiai pirminio šaltinio kode, jeigu perėjimo komandos paskirtis yra perėjimo komandos rietuvės rėmelio išorėje.

10. Sistema pagal vieną iš 8 – 9 punktų, dar apima priemonę finaliniam kodui (5) sukurti iš paskirties šaltinio kodo (4), kuriame finalinis kodas (5) apima techninės įrangos nepriklausomą kodą, finalinis kodas (5) yra įvykdymui perginos trukmės aplinkoje.

11. Kompiuterinės programos produktas su taikomuoju kodu, kuris, kai įkrautas į duomenų apdorojimo mazgą, įgyvendina vieną iš 1 – 5 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***G07F 7/10*** (2006.01)
G06Q 20/34 (2012.01)
(11) **2280380**
(13) T
(96) 10169400.8
(96) 2010-07-13
(97) 2011-02-02
(97) 2017-08-30
(30) 0955038, 2009-07-20, FR
(72) Cau, Philippe, FR
Rimasson, Mathieu, FR
(73) Oberthur Technologies, 92700 Colombes, FR
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Elektroninio subjekto priderinimo vartotojui/ tinkinimo būdas ir elektroninis subjektas, įvykdantis šį būdą
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 8.
(57) 1. Elektroninis subjektas (1000), apimantis:
- pirmą liekamąją atmintinę (1400) apimančią bent vieną pažeidžiamą duomenį (1420);
- indikatorių (1411), atvaizduojantį faktą, kad minėtas pažeidžiamas duomuo (1420) gali būti modifikuotas tik jei minėtas indikatorius turi nustatytą reikšmę (TEST), kur minėtas indikatorius yra inicijuojamas prie minėtos reikšmės;
kur minėtas subjektas yra b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:
- priemones (1100), skirtas pateikti minėtą pažeidžiamą duomenį (1420) į išorinį įrenginį (2000), atsakant į užklausą, jeigu ir tiktai jeigu minėtas indikatorius turi reikšmę (EXPL), kuri skiriasi nuo minėtos nustatytos reikšmės.

2. Elektroninis subjektas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima priemones (1100), skirtas pateikti į išorinį įrenginį (2000), atsakant į minėtą užklausą, konvertuotą duomenį (1420’), gautą pakeičiant pažeidžiamą duomenį (1420), ir objektą (1313), saugomą antroje liekamojoje atmintinėje (1300), jei minėtas indikatorius turi nustatytą reikšmę (TEST).

3. Elektroninis subjektas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta antroji liekamoji atmintinė (1300) nėra perrašoma atmintinė.

4. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas pažeidžiamas duomuo (1420) yra sudarytas iš elemento, pasirinkto iš taikomos sistemos, kriptografinio duomens ir identifikavimo minėto subjekto vartotojo duomens, pavyzdžiui nuotraukos.

5. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas indikatorius (1411) yra saugomas pirmos liekamosios atmintinės (1400) registre (1410), kur registras gali būti modifikuotas tik vieną kartą.

6. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 2 arba 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas objektas (1313) yra ženklas, ir minėtas konvertuotas duomuo (1420’) yra pažeidžiamo duomens (1420) ir ženklo (1313) derinys.

7. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 2 arba 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas objektas (1313) yra funkcija, kurią vykdo minėtas subjektas (1000), kur minėtas konvertuotas duomuo (1420’) yra minėtos funkcijos rezultatas, pritaikytas minėtam pažeidžiamam duomeniui (1420).

8. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 2 arba 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas objektas (1313) yra ženklas, ir minėtas konvertuotas duomuo (1420') yra minėtas ženklas (1313).

9. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 2 arba 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas objektas (1313) yra funkcija, kurią vykdo minėtas subjektas (1000), kur minėtas konvertuotas duomuo (1420') yra minėtos funkcijos rezultatas, pritaikytas minėtam pažeidžiamam duomeniui (1420).

10. Elektroninis subjektas pagal bet kurį vieną iš 2 arba 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta pirmoji liekamoji atmintinė (1400) apima, papildomai prie minėto pažeidžiamo duomens (1420), skirtingo tipo duomenis (1440), ir kad ji apima duomenų struktūrą (1312), kuri apibrėžia minėtus skirtingo tipo duomenis ir kaip minėti pažeidžiami duomenys (1420) turi būti konvertuoti.

11. Elektroninio subjekto (1000) priderinimo vartotojui/ tinkinimo būdas, kuriame:

- pirmoji liekamoji atmintinė (1400) apima bent vieną pažeidžiamą duomenį (1420);

- yra indikatorius (1411), atvaizduojantis faktą, kad minėtas pažeidžiamas duomuo (1420) gali būti modifikuotas (E40) tik jeigu minėtas indikatorius turi nustatytą reikšmę (TEST), kur minėtas indikatorius yra inicijuojamas prie minėtos reikšmės;

kur minėtas būdas yra b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

- stadiją (K30, K50), skirtą minėto jautraus pažeidžiamo duomens (1420) pateikimui į išorinį, atžvilgiu minėto elektroninio subjekto (1000), įrenginį (2000), atsakant į užklausą, jeigu ir tiktai jeigu minėtas indikatorius turi reikšmę (EXPL), kuri skiriasi nuo nustatytos reikšmės.

12. Priderinimo vartotojui/tinkinimo būdas pagal 11 punktą, kur minėtas indikatorius (1411) yra saugomas pirmos liekamosios atmintinės registre (1400), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima stadiją (E70), skirtą užkirsti kelią bet kuriam įrašymui minėtame registre minėto priderinimo vartotojui pabaigoje.

13. Kompiuterinė programa (PG), apimanti instrukcijas, skirtas priderinimo vartotojui būdo pagal bet kurį vieną iš 11 - 12 punktų stadijų atlikimui, kur minėta programą vykdo procesorius (1200).

14. Įrašymo laikmena (1300), skaitoma procesoriumi (1200), kuriame yra saugoma kompiuterinė programa (PG), apimanti instrukcijas skirtas priderinimo vartotojui būdo pagal bet kurį vieną iš 11 - 12 punktų stadijų atlikimui.

---

(51) Int.Cl. ***G07F 17/32*** (2006.01)
G07F 17/34 (2006.01)
(11) **2791921**
(13) T
(96) 13700846.2
(96) 2013-01-14
(97) 2014-10-22
(97) 2017-11-08
(86) PCT/EP2013/000092
(86) 2013-01-14
(87) WO 2014/108141
(87) 2014-07-17
(72) WÖLS, Martin, AT
GAWEL, Marek, AT
(73) Novomatic AG, 2352 Gumpoldskirchen, AT
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Elektroninis žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 9.
(57) 1. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys, sudarytas iš daugybės atskirų atvaizdavimo blokų (12, 13, 14), ypač informacijos pateikimo ekranų, kur atvaizdavimo blokai (12, 13, 14) sudaro nepriklausomai funkcinius ir atskirai sumontuojamus ekranų mazgus ir bent vienas iš atvaizdavimo blokų (12, 13, 14) turi jutiklinį skydelį (25) valdymo komandoms įvesti liečiant, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jutiklinis skydelis (25) suformuotas integruotu būdu bent virš atitinkamų mažiausiai dviejų skirtingų atvaizdavimo blokų (12, 13, 14) dalių, iš kurių mažiausiai vienas atvaizdavimo blokas (12, 13, 14) turi atvaizdavimo paviršių (12a, 13a, 14a), įlenktą link įrenginio valdymo padėties.

2. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal ankstesnį punktą, kur jutiklinis skydelis (25) nenutrūkstamai tęsiasi per kelis atitinkamai įlenktus atvaizdavimo blokus (12, 13, 14), o atitinkamai įlenkti atvaizdavimo paviršiai (12a, 13a, 14a) efektyviai suderinti vienas su kitu kontūro, kreivumo ir išdėstymo atžvilgiu taip, kad atvaizdavimo paviršiai (12a, 13a, 14a) sudaro vienodai tolygiai išlenkto bendro atvaizdavimo paviršiaus (15) dalinius paviršius su tolygiu harmoningu profiliu.

3. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal ankstesnį punktą, kur kelių atvaizdavimo blokų (12, 13, 14) atvaizdavimo paviršiai (12a, 13a, 14a) yra įgaubti bent dalimis vienašiškai apie horizontalią išlenkimo ašį ir suderintai sujungti vienas su kitu, be to, išlenkti apie bendrą išlenkimo ašį, jų išlenkimo spindulys yra vienodas ir lieka pastovus per atitinkamą atvaizdavimo paviršių.

4. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) nenutrūkstamai tęsiasi per tris, pageidautina, vienas virš kito išdėstytus atvaizdavimo blokus (12, 13, 14) ir (arba) iš esmės tęsiasi per visą žaidimų ir (arba) pramogų įrenginio žaidimų atvaizdavimo sritį (16).

5. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) turi bent vieną skyriumi, kurio kontūras yra vienašiškai įlenktas, o jutiklinis skydelis (25), pageidautina, nenutrūkstamai įlenktas, ypač vienašiškai įlenktas horizontalios kreivumo ašies atžvilgiu, ir (arba) jutiklinis skydelis (25) bei bent vienas įlenktas atvaizdavimo blokas (12, 13, 14) sudaro bendrą įlenkimo vidurio tašką ir (arba) bendrą įlenkimo ašį.

6. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, jutiklinis skydelis (25) nenutrūkstamai tęsiasi per visą įrenginio atvaizdavimo paviršių (15), ir tuo pačiu glaudžiai prisiglaudžia atvaizdavimo blokų (13, 14, 15), bendrai sudarančių šį atvaizdavimo paviršių taip, kad jutiklinis skydelis (25) ir atvaizdavimo blokai (12, 13, 14) yra įlenkti, jų įlenkimo vidurio taškai ir (arba) įlenkimo ašys iš esmės sutampa.

7. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelio (25) įlenkimo laipsnio diapazonas yra nuo 0,5 iki 3 m, o dažniausiai nuo 0,75 iki 1,5 m.

8 Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur bent vienas iš atvaizdavimo blokų (12), kurio kontūrai neatitinka atvaizdavimo bloko (12), ant kurio yra jutiklinis skydelis (25), ir (arba) jutiklinis skydelis (25) išdėstytas virš kelių santykinai skirtingai vienas nuo kito įrengtų ir (arba) skirtingai įlenktai išdėstytų ir skirtingai įlenktų atvaizdavimo blokų (12, 13, 14, 15); jutiklinis skydelis (25) yra permatomas, o atvaizdavimo blokai turi atskirai nuo jutiklinio skydelio (25) įrengtus atvaizdavimo paviršius (12a, 13a, 14a, 15a), ypač ekrano paviršius, virš kurių įrengtas permatomas jutiklinis skydelis (25), ir bent iš dalies jutiklinio skydelio (25) atvaizdavimo paviršius (12a, 13a, 14a) išdėstytas per atstumą nuo po juo esančiu atvaizdavimo bloku (12, 13, 14).

9. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) yra tiek lankstus, kad jį (25) būtų galima nustatyti, esant skirtingoms įlenkimo būklėms.

10. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) nenutrūkstamai tęsiasi virš bent vieno iš dviejų ekranų (13, 14), iš kurių bent vienas ekranas (14), žiūrint iš įrenginio valdymo vietos, išdėstytas iš dalies paslėptas už kito ekrano (13).

11. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) sudaro permatomą priekinį dangtelį, kuris išdėstytas atvaizdavimo bloke (12, 13, 14) ir pritaikytas pagal įrenginio korpusą (11), ir sudaro priekinę įrenginio korpuso sritį, nukreiptą į įrenginio valdymo padėtį, o jutiklinis skydelis (25) dengia bent 30 % įrenginio valdymo vietos paviršiaus, atgręžto į žaidimų ir (arba) pramogų įrenginio korpuso priekį.

12. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) turi paralakso reguliavimo įtaisą, kurio nustatymo priemonė skirta įrenginio naudotojo galvos ir (arba) akių padėčiai nustatyti, kuris pastumia atitinkamą nustatytą kontakto taško padėtį ant jutiklinio skydelio priklausomai nuo nustatytos galvos padėties ir (arba) pagal nustatytą kontakto taško padėtį priskiria nustatytą atvaizdavimo bloko atvaizdavimo elementą.

13. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur valdymo priemonės (26), skirtos atvaizdavimo elementų padėčiai valdyti bent dviem skirtingais atvaizdavimo blokais (13, 14), susietos su jutikliniu skydeliu (25), o minėtos valdymo priemonės (26) turi stūmimo priemones (27), skirtas atvaizdavimo elementui (28) stumti iš vieno atvaizdavimo bloko (13) į kitą atvaizdavimo bloką (14) per atvaizdavimo blokų (13, 14) ribas.

14. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal ankstesnį punktą, kur stūmimo priemonės (27) turi tamsinančius valdymo elementus, skirtus užtamsinti įvairiems atvaizdavimo elemento skyriams pagal tarpo matmenį tarp atvaizdavimo blokų (13, 14), jei atvaizdavimo elementas (28) stumiamas per atvaizdavimo blokų (13, 14) ribas.

15. Žaidimų ir (arba) pramogų įrenginys pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur jutiklinis skydelis (25) turi bent vieną skyrių, kurį sudaro bent vienašiškai įlenktas kontūras, kurio įlenkimo laipsnio diapazonas yra nuo 0,5 iki 3 m, o įlenkto jutiklinio skydelio (25) skyrius tęsiasi virš atvaizdavimo bloko (12, 13, 14, 15) atvaizdavimo paviršiaus lygiais kontūrais.

---

(51) Int.Cl. ***G21C 3/02*** (2006.01)
G21C 21/02 (2006.01)
B22F 7/00 (2006.01)
B32B 15/04 (2006.01)
C04B 37/00 (2006.01)
C22C 1/05 (2006.01)
C23C 12/00 (2006.01)
C23C 24/08 (2006.01)

(11) **2543042**

(13) T

(96) 11715626.5

(96) 2011-02-23

(97) 2013-01-09

(97) 2017-10-04

(86) PCT/SE2011/050204

(86) 2011-02-23

(87) WO 2011/108975

(87) 2011-09-09

(30) 1050189, 2010-03-01, SE

(72) HALLSTADIUS, Lars, SE
BACKMAN, Karin, SE
REBENSDORFF, Björn, SE
WIDEGREN, Hans, SE

(73) Westinghouse Electric Sweden AB, 721 63 Västerås, SE

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

(54) Kuro komponentas ir kuro komponento gamybos būdas

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 3.

(57) 1. Kuro komponentas (1) pritaikytas naudoti branduoliniuose reaktoriuose, apimantis šerdį (2), susidedančią iš pirmosios medžiagos ir sluoksnio (3), sudaryto iš antros medžiagos,

kur sluoksnis (3) bent iš dalies apsupa šerdį (2), kur pirmoji medžiaga apima skilimo medžiagą, kur pirmoji medžiaga susideda iš bent jau medžiagos, parinktos iš grupės U, Pu, Th, U_xO_y, U_xN_y , U_xC_y, Pu_xO_y, Pu_xN_y, Pu_xC_y, Th_xO_y, Th_xN_y, Th_xC_y ir jų mišinių, bei galimos pusiausvyros ir

kur kuro komponentas (1) apima tarpinį sluoksnį (4) tarp šerdies (2) ir sluoksnio (3),

b e s i s k i r i a n t i s

tuo, kad tarpinis sluoksnis (4) pasižymi medžiagos gradientu, kuris apima pirmosios medžiagos koncentracijos sumažėjimą nuo šerdies (2) iki sluoksnio (3) ir antrosios medžiagos koncentracijos padidėjimą nuo šerdies (2) iki sluoksnio (3).

2. Kuro komponentas (1) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad medžiagos gradientas apima nuoseklų pirmosios medžiagos koncentracijos sumažėjimą nuo šerdies (2) iki sluoksnio (3) ir nuoseklų antrosios medžiagos koncentracijos padidėjimą nuo šerdies (2) iki sluoksnio (3).

3. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš 1-2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kuro komponentas (1) yra pagamintas sukepinimo būdu.

4. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) yra įrengtas neutronų absorbcijai.

5. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrąją medžiagą sudaro bent jau medžiaga, parinkta iš grupės Hf, B, ZrB_2, In, Cd, Hg, Ag, Gd, Er, B_xC_y, B_xN_y, B_xO_y ir jų mišinių, bei galimos pusiausvyros.

6. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) yra įrengtas taip, kad apsaugotų šerdį (2) nuo išorinės aplinkos.

7. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) iš esmės yra nepralaidus dujinei medžiagai, bent jau heliui.

8. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) iš esmės yra atsparus korozijai branduolinio reaktoriaus aplinkoje.

9. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) pasižymi poringumu, kurio bendrasis porų tūris yra didesnis arba lygus nuliui, ir kad šerdis (2) pasižymi poringumu kur bendrasis porų tūris yra didesnis už nulį, kur sluoksnio (3) poringumo porų tūris yra gerokai mažesnis už šerdies (2) poringumo porų tūrį.

10. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) turi bent vieną metalinę medžiagą ir keraminę medžiagą..

11. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) susideda bent iš medžiagos, parinktos iš grupės Ti, Zr, Al, Fe, Cr, Ni, SiC, SiN, ZrO2, Al_2O_3 ir jų mišinių, bei galimos pusiausvyros.

12. Kuro komponentas (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sluoksnis (3) visiškai apgaubia šerdį (2)..

13. Kuro komponento pagal bet kurį iš 1-12 punktų gamybos būdas, kuriame būdas apima pakopas:
pirmosios medžiagos ir antrosios medžiagos padavimą į įrenginio erdvę taip, kad antroji medžiaga bent iš dalies apgaubtų pirmąją medžiagą,
pirmosios ir antrosios medžiagos sukepinimą į kuro komponentą, kur tarpinis sluoksnis yra suformuotas tarp šerdies ir sluoksnio, ir kur tarpinis sluoksnis pasižymi medžiagos gradientu, kuris apima pirmosios medžiagos koncentracijos sumažėjimą nuo šerdies iki sluoksnio ir antrosios medžiagos koncentracijos padidėjimą nuo šerdies iki sluoksnio.

14. Būdas pagal 13 punktą, kuriame, kai paduodama pirmoji medžiagą ir antroji medžiagą, tarpinė zona yra suformuojama tarp vidinės erdvės dalies ir išorinės erdvės dalies, ir kur tarpinė zona apima pirmosios medžiagos koncentracijos sumažėjimą nuo vidinės erdvės dalies iki išorinės erdvės dalies ir antrosios medžiagos koncentracijos padidėjimą nuo vidinės erdvės dalies iki išorinės erdvės dalies.

15. Būdas pagal 14 punktą, kuriame erdvė yra vibruojama taip, kad pirmoji medžiaga ir antroji medžiaga tarpusavyje susilietų ir suformuotų tarpinę zoną..

---

(51) Int.Cl. ***H01M 4/36*** (2006.01)
H01M 4/60 (2006.01)
H01M 8/18 (2006.01)
(11) **2997613**
(13) T
(96) 15705198.8
(96) 2015-02-07
(97) 2016-03-23
(97) 2017-11-22
(86) PCT/EP2015/000261
(86) 2015-02-07
(87) WO 2015/120971
(87) 2015-08-20

(30) 102014001816, 2014-02-13, DE

(72) HAGER, Martin, DE
JANOSCHKA, Tobias, DE
SCHUBERT, Ulrich S., DE

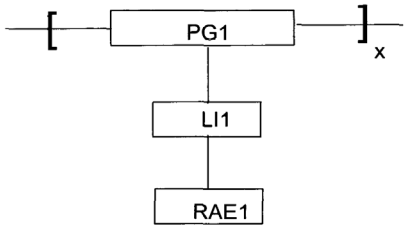
(73) Jenabatteries GmbH, 07743 Jena, DE

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

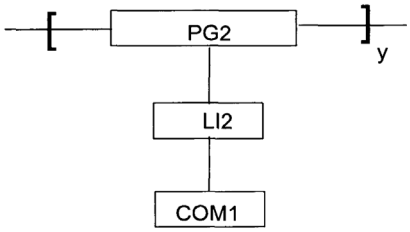
(54) Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas, skirtas elektros energijos laikymui ir jos panaudojimui

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 2.

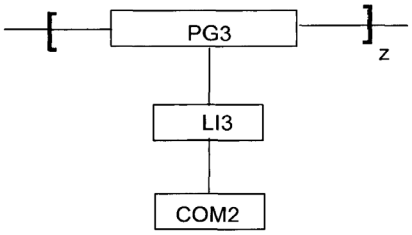
(57) 1. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas, skirtas elektros energijos saugojimui, turintis reakcijos elementą, turintį dvi poliškumo atžvilgiu specifines kameras (1, 2), skirtas katolitui ir anolitui, kur kiekviena yra sujungta su skysčio laikymo talpa ir yra atskirtos jonų mainų membrana ir kuriose yra sumontuoti elektrodai (10, 11), kur kiekviena kamera (1, 2) yra užpildyta arba turi oksidacijos-redukcijos aktyvių komponentų, kurie yra neištirpdyti, ištirpdyti, emulguoti arba disperguoti elektrolito tirpiklyje, kur membrana yra molekulinių sietų membrana (3), turinti mažiausiai 400 g/mol selektyvumą ir abu oksidacijos-redukcijos aktyvūs komponentai turi mažiausiai 400 g/mol molinę masę ir turi I formulės ir II formulės arba I formulės, II formulės ir III formulės arba IV formulės struktūrinį vienetą:



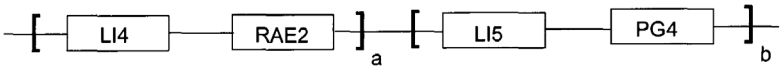
(I),



(II),

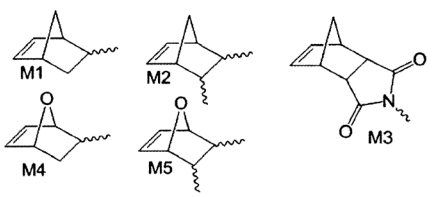


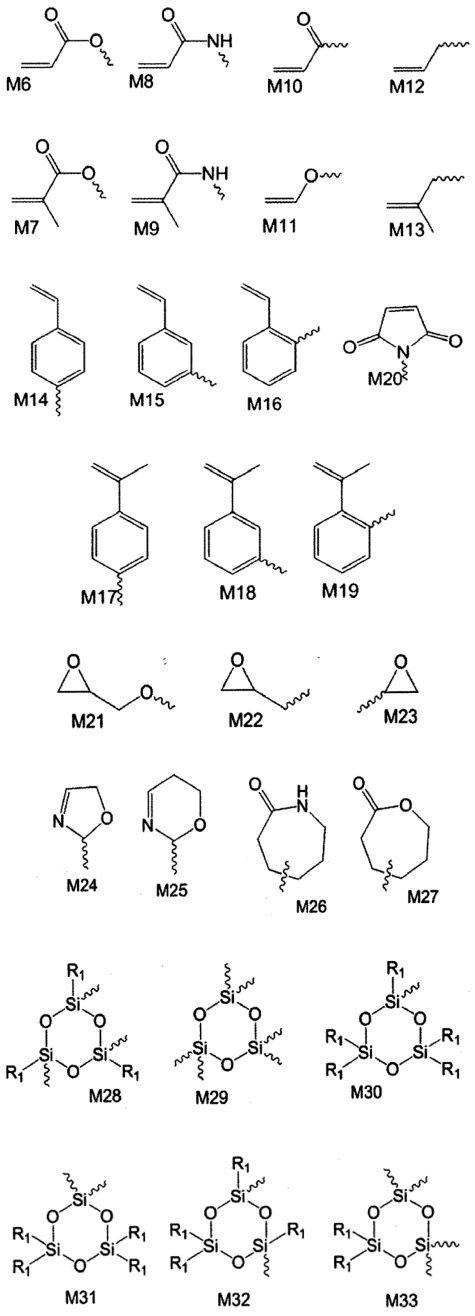
(III),



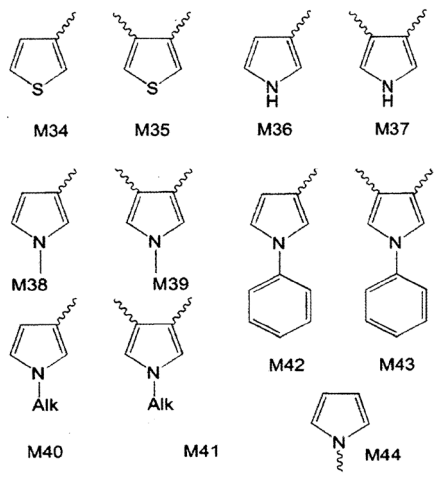
(IV),

kur PG1, PG2, PG3 ir PG4 nepriklausomai vienas nuo kito yra organinių polimerų pagrindai, kurie nepriklausomai vienas nuo kito gauti iš monomerų, naudojant žiedo atidarymo polimerizaciją, oksidacinį kopuliavimą, polikondensaciją, žiedo atidarymo metatezę-polimerizaciją, radikalų polimerizaciją arba joninę polimerizaciją, parinktų iš monomerų M1 - M59 grupės:

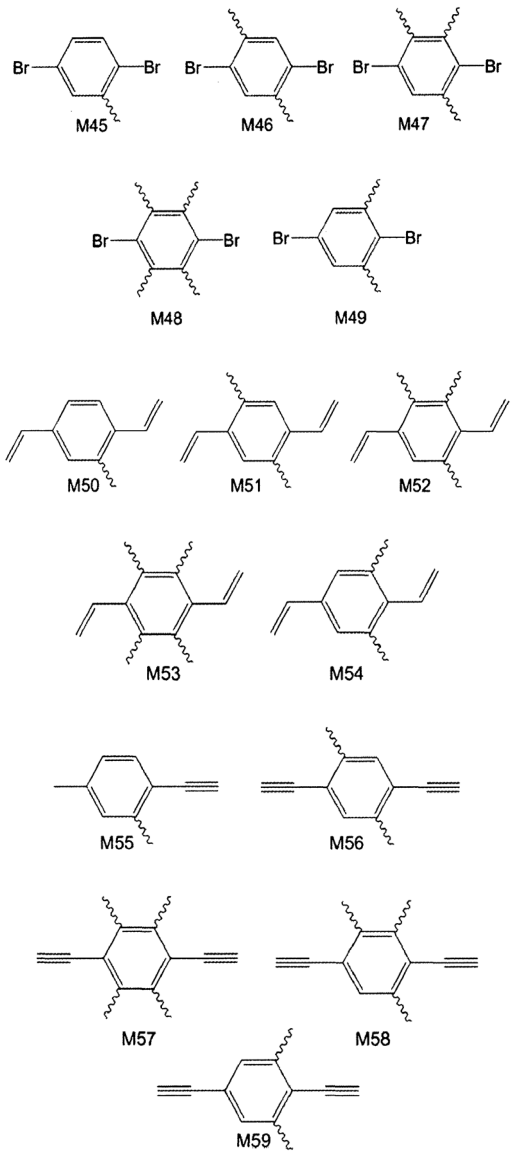




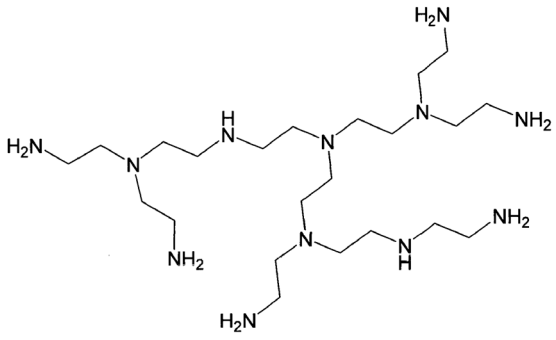
R1 = metilas, etilas, fenilas



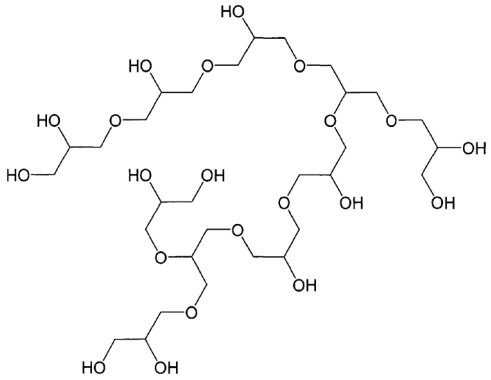
Alk: alkilo grandinės iki C_{10}



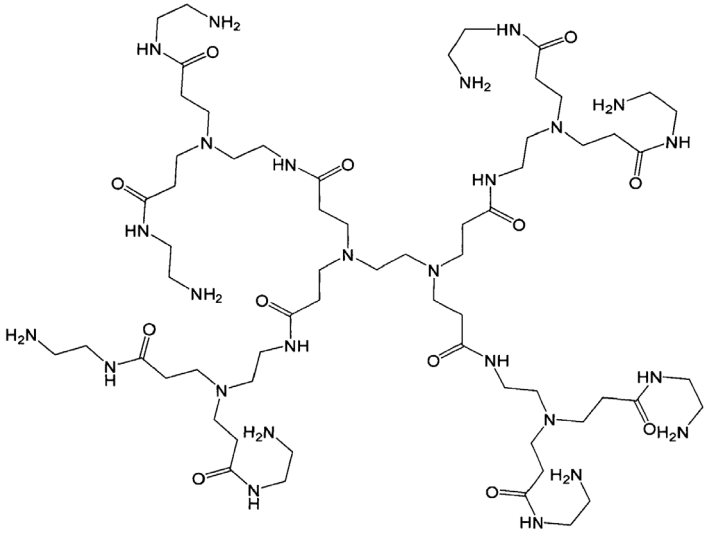
kur konjuguotos jungtys reiškia LI1 - LI5 kovalentines jungtis arba jungtis su LI1 - LI5 rišančiomis grupėmis, arba kur PG1 yra hiperšakoto organinio polimero struktūra, kuri yra gauta iš P1 - P9 struktūrų ir kuri apima LI1 grupes su mažiausiai viena iš L1 - L21 žemiau apibūdintų struktūrų, arba kur LI1 reiškia kovalentinę jungtį, kur P1 yra hiperšakotas polietileniminas, turintis šią struktūrą:



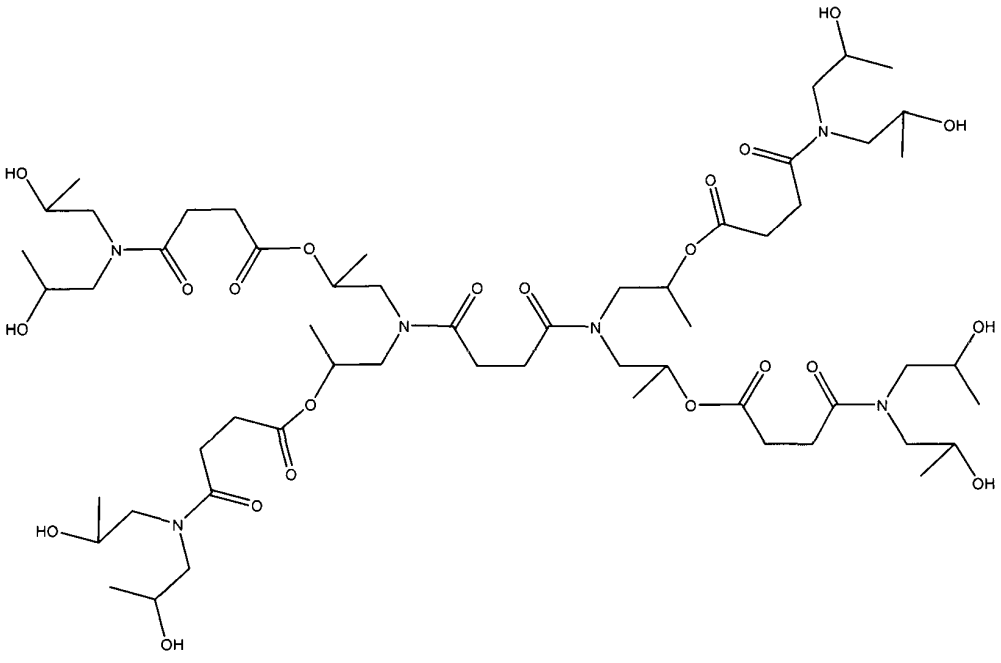
P2 yra hiperšakotas poliglicerolis, turintis šią struktūrą:



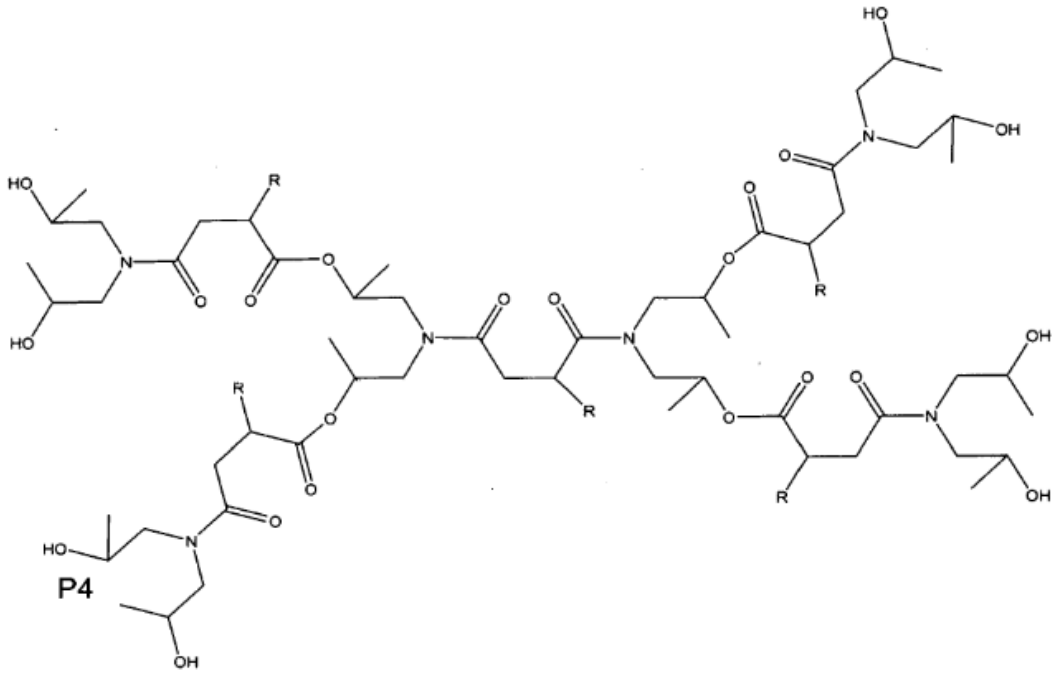
P3 - P7 yra dendrimerai, turintys šias struktūras:



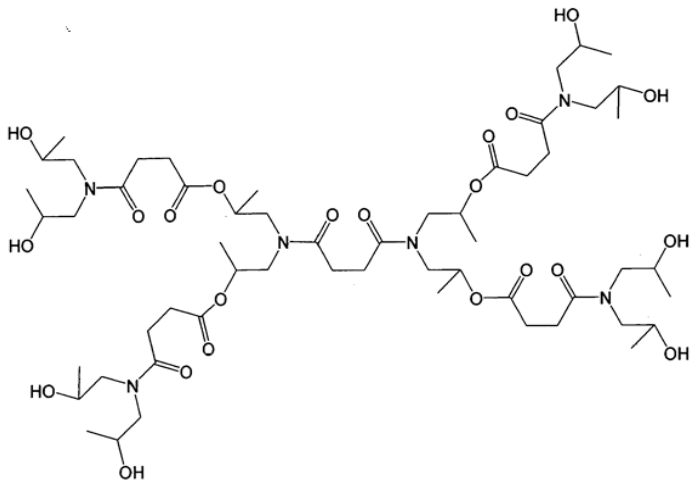
P3



P4

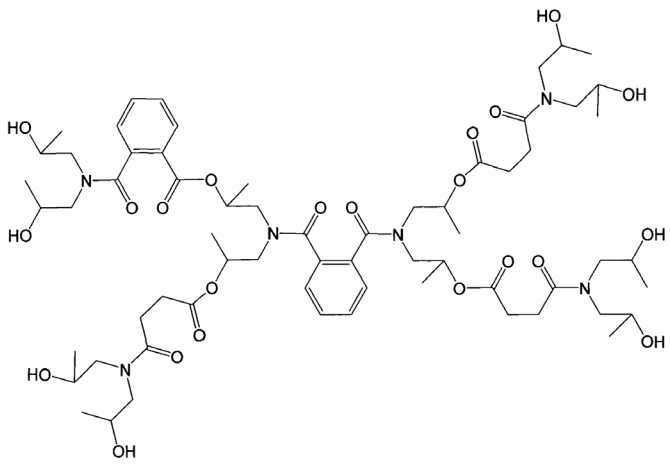


R = alkil (iki C_{12})



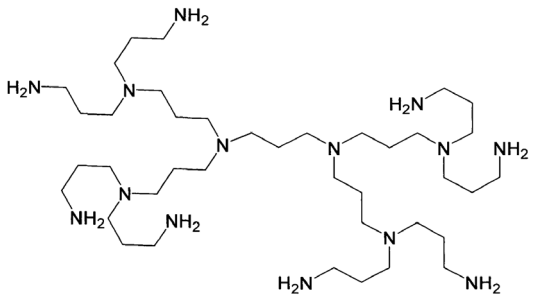
P5

P6 su ftalio rūgšties ir gintaro rūgšties moliniu santykiu nuo 10:90 iki 30:70, geriau 20:80:

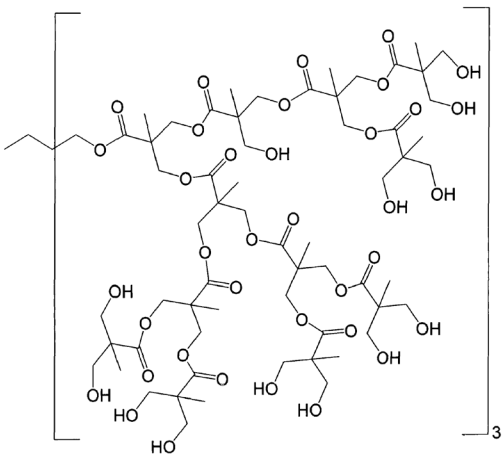


P7 yra hidrinta P6 struktūra su heksahidroftalio rūgšties ir gintaro rūgšties moliniu santykiu nuo 10:90 iki 30:70, geriau 20:80

P8 yra hiperšakoto polipropilenimino arba polipropilenimino dendrimero dendrimerai, turintys šią struktūrą:



ir P9 yra hiperšakotas poliesteris, turintis šią struktūrą:



RAE1 reiškia monovalentinę oksidacijos-redukcijos aktyvią grupę,

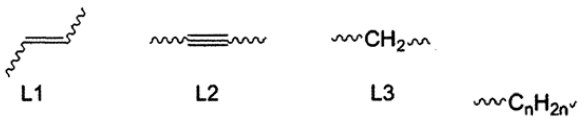
LI1, LI2 ir LI3 nepriklausomai viena nuo kitos yra kovalentinės jungtys tarp PG1 ir RAE1, PG2 ir COM1 arba PG3 ir COM2 atomų arba yra dvivalentės organinės jungiančios grupės, parinktos iš žemiau apibūdintų L1 - L26, COM1 ir COM2 nepriklausomai viena nuo kitos yra vandenilis, hidroksilas, amino grupė, sulfonrūgšties grupė arba skirtingos monovalentinės organinės šoninės grupės, kurios yra parinktos iš alkilo grupės iš iki 20 anglies atomų, karboksilo grupės liekanų, alkilamino grupės su iki 20 anglies atomų alkilo liekanoje, dialkilamino grupės su iki 20 anglies atomų alkilo liekanose, karboksiamido grupės, N-alkilkarboksiamido grupės su iki 20 anglies atomų alkilo liekanose, N,N-dialkilkarboksiamido grupės su iki 20 anglies atomų alkilo liekanose, arba kurios gautos iš akrilo rūgšties, metakrilo rūgšties, alkilakrilatų, alkilmetakrilatų, oligoetilenglikolio akrilatų ir metakrilatų, stireno, stireno sulfonato ir jo druskų, (vinilbenzil)trimetilamonio chlorido ir laidžių druskų, butadieno, izopreno, etilenoksido, propilenoksido, vinilmetileterio, viniletileterio, tiofeno, 3-heksiltiofeno, 3,4-etilendioksitiofeno ir pirolo,

RAE2 reiškia dvivalentę oksidacijos-redukcijos aktyvią grupę,

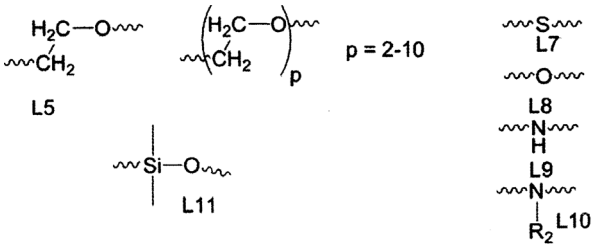
LI4 reiškia kovalentinę jungtį tarp dviejų RAE2 grupių atomų arba tarp RAE2 ir PG4 atomų arba yra dvivalentė organinė jungianti grupė, parinkta iš žemiau apibūdintų L1 - L26 liekanų,

LI5 reiškia kovalentinę jungtį tarp dviejų PG4 grupių atomų arba tarp RAE2 ir PG4 atomų arba yra dvivalentė organinė jungianti grupė, parinkta iš žemiau apibūdintų L1 - L16 liekanų,

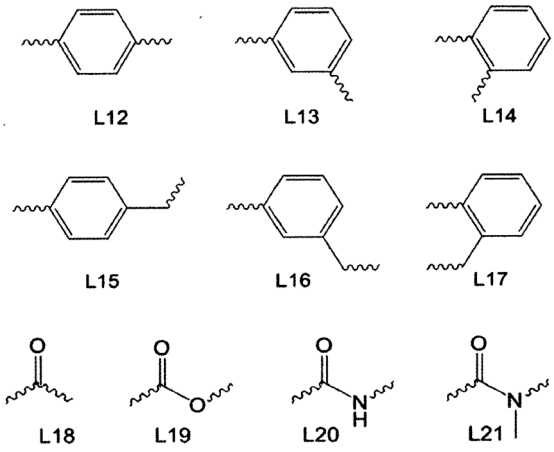
kur L1 - L26 formulių liekanos turi reikšmes:

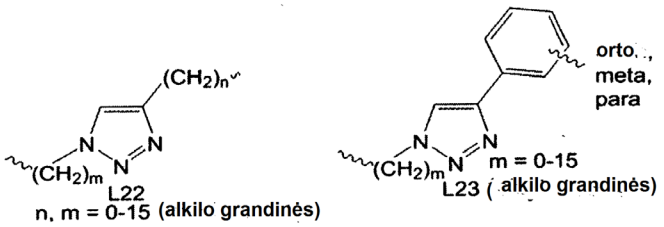


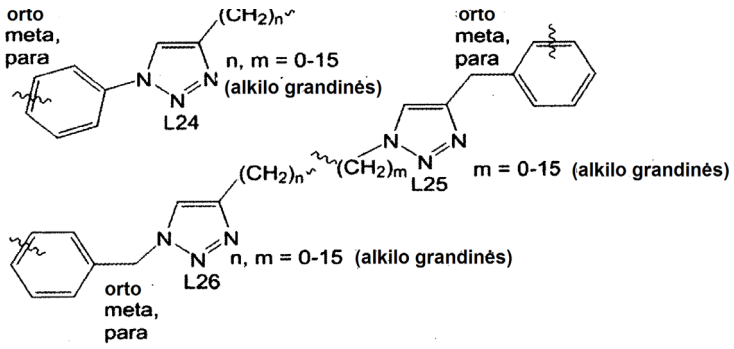
Alkilo grandinės iki C_{20}



R_2 = alkilas iki C_{10} ir arilas







kur konjuguotos jungtys reiškia jungtis su PG1 ir RAE1, PG2 ir COM1, PG3 ir COM2, PG4 ir RAE2 ir dviem RAE2 grupėmis,

x reiškia sveiką skaičių >=1,

y reiškia sveiką skaičių >=0,

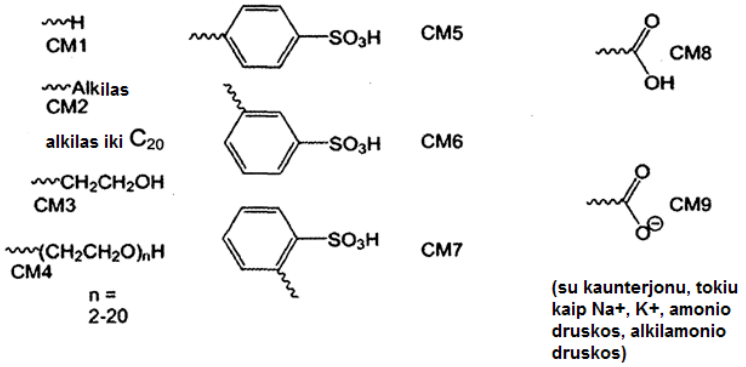
z reiškia sveiką skaičių >=0,

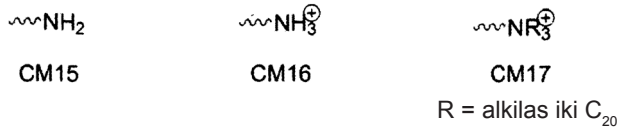
a reiškia sveiką skaičių >=1 ir

b reiškia sveiką skaičių >= 0, ir potencialo skirtumas tarp oksidacijos-redukcijos aktyvių komponentų oksidacijos-redukcijos reakcijų, vykstančių anolite ir katolite, yra tarp daugiau negu 0 ir 4,0 V, su sąlyga, kad poli(4,4'-bipiridin-ko-poli(etilenglikolis) yra nenaudojamas kaip oksidacijos-redukcijos aktyvus komponentas anolite.

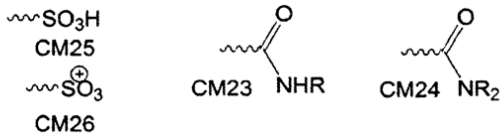
2. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal 1 punktą, kur jis turi laidžių druskų ir (arba) kitų priedų, ištirpintų elektrolito tirpiklyje.

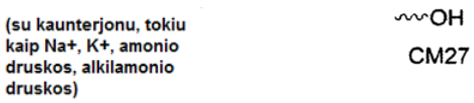
3. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal 1 punktą, kur COM1 ir COM2 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš monomerų, kurių formulės CM1 - CM9 ir (arba) CM15 - CM27:





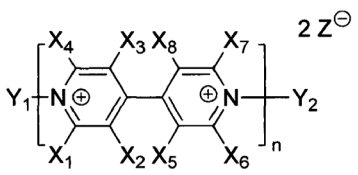




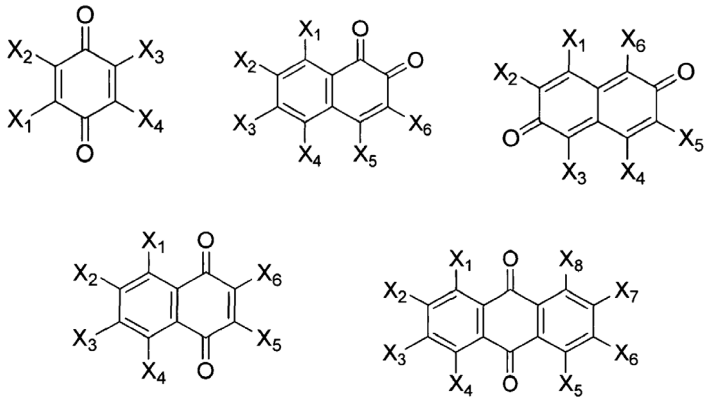


kur konjuguotos jungtys reiškia jungtis su LI1 arba LI2 grupe.

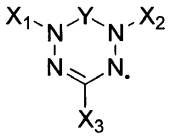
4. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur RAE1 ir RAE2 nepriklausomai viena nuo kitos yra parinktos iš liekanų, kurių formulės RE1 - RE6, kur:
liekanos, kurių formulė RE1, atitinka pakeistuosius 4,4'-bipiridinus arba jų darinius pagal šią struktūrą:



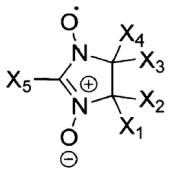
liekanos, kurių formulė RE2, atitinka chinonus arba jų derinius pagal šias struktūras:



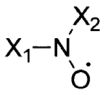
liekanos, kurių formulė RE3, atitinka verdazilo radikalus arba jų derinius pagal šią struktūrą:



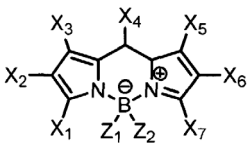
liekanos, kurių formulė RE4, atitinka nitroksilnitroksido radikalus arba jų derinius pagal šią struktūrą:



liekanos, kurių formulė RE5, atitinka nitroksido radikalus arba jų derinius pagal šią struktūrą:



liekanos, kurių formulė RE6, atitinka boro dipirometenų radikalus arba jų derinius pagal šią struktūrą:



kur šiose RE1 - RE6 liekanose X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7 ir X_8 RE1 ir RE2 liekanose nepriklausomai viena nuo kitos yra vandenilio atomai, alkilo grupės, alkenilo grupės, alkinilo grupės, alkiltio grupės, monoalkilamino grupės, dialkilamino grupės, halogenalkilo grupės, halogenalkoksi grupės, alkilkarbonilo grupės, alkenilkarbonilo grupės, alkinilkarbonilo grupės, alkilkarboksiesterio grupės, alkenilkarboksilesterio grupės, alkinilkarboksiesterio grupės, alkoksi grupės, cikloalkilo grupės, cikloalkoksi grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, ariloksilo grupės, aralkilo grupės, halogeno atomai, ciano grupės ir (arba) nitro grupės, su sąlyga, kad viena arba dvi iš jungiančių X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7 ir X_8 vietų yra prisijungusios prie vienos iš LI1, LI4, LI5 arba PG1 grupių,

X_1, X_2 ir X_3 RE3 liekanoje atitinka vieną iš reikšmių, apibūdintų kaip X_1 - X_8 RE1 arba RE2 liekanoje,

X_1, X_2, X_3, X_4 ir X_5 RE4 liekanoje atitinka vieną iš reikšmių, apibūdintų kaip X_1 - X_8 RE1 arba RE2 liekanoje,

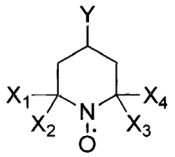
X_1 ir X_2 RE5 liekanoje nepriklausomai viena nuo kitos reiškia alifatines grupes, aromatines grupes, hidroksi grupes, alkoksi grupes, aldehido grupes, karboksilo grupes, alkoksikarbonilo grupes, ciano grupes, amino grupes, nitro grupes, nitrozo grupes, halogeno atomus arba vandenilio atomus, kur X_1 ir X_2 kaip alifatinė grupė yra soti arba nesoti,

pakeista arba nepakeista, linijinė, ciklinė arba šakota ir šios alifatinės grupės gali turėti mažiausiai vieną deguonies, azoto, sieros, silicio, fosforo, boro halogeno atomą, kur X_1 ir X_2 kaip aromatinė grupė gali būti pakeista arba nepakeista ir ši aromatinė grupė gali turėti mažiausiai vieną deguonies, azoto, sieros, silicio, fosforo, boro halogeno atomą, kur X_1 ir X_2 kaip hidroksi grupė gali sudaryti druską su metalo atomu, kur X_1 ir X_2 kaip alkoksi, aldehido, karboksilo, alkoksilkarbonilo, ciano, amino, nitro arba nitrozo grupė gali būti pakeista arba nepakeista ir šiose grupės gali turėti mažiausiai vieną deguonies, azoto, silicio, fosforo, boro halogeno atomą, kur X_1 ir X_2 gali būti identiškos arba skirtingos ir kur X_1 ir X_2 kartu gali sudaryti žiedą,

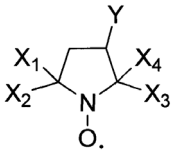
X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, Z1 ir Z2 RE6 liekanoje nepriklausomai viena nuo kitos yra vandenilio atomai, alkilo grupės, alkenilo grupės, alkinilo grupės, alkiltio grupės, monoalkilamino grupės, dialkilamino grupės, halogenalkilo grupės, halogenalkoksi grupės, alkilkarbonilo grupės, alkenilkarbonilo grupės, alkinilkarbonilo grupės, alkilkarboksilesterio grupės, alkenilkarboksiesterio grupės, alkinilkarboksiesterio grupės, alkoksi grupės, cikloalkilo grupės, cikloalkoksi grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, ariloksilo grupės, aralkilo grupės, halogeno atomai, ciano grupės, sulfonato grupės ir (arba) nitro grupės, su sąlyga, kad viena arba dvi iš X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, ir X_7 jungiančių vietų yra prisijungusios prie vienos iš LI1, LI4, LI5 arba PG1 grupių,

Y_1 ir Y_2 gali prisijungti keletą pakeistų 4,4'-bipiridino vienetų, kur n turi reikšmes tarp vieno ir vieno šimto tūkstančių, geriau tarp vieno ir šimto, dar geriau tarp vieno ir penkių, arba Y_1 ir Y_2 pakaitai nepriklausomai vienas nuo kitos yra vandenilis, alkilo grupės, alkenilo grupės, alkinilo grupės, alkiltio grupės, monoalkilamino grupės, dialkilamino grupės, halogenalkilo grupės, halogenalkoksi grupės, alkilkarbonilo grupės, alkenilkarbonilo grupės, alkinilkarbonilo grupės, alkilkarboksiesterio grupės, alkenilkarboksiesterio grupės, alkinilkarboksiesterio grupės, alkoksi grupės, cikloalkilo grupės, cikloalkoksi grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, ariloksilo grupės ir (arba) aralkilo grupės, ypatingai geriau alkilo grupės, alkenilo grupės, alkinilo grupės, alkoksi grupės, cikloalkoksi grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, ariloksilo grupės ir (arba) aralkilo grupės, ir labiausiai geriau alkilo grupės, alkoksi grupės, cikloalkoksi grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės ir (arba) ariloksilo grupės, ir Z anijonai yra viengubo arba dvigubo neigiamo krūvio ir yra neorganiniai arba organiniai anijonai, kurių kiekis yra 2n viengubo neigiamo krūvio anijonų atveju arba kiekis yra n dvigubo neigiamo krūvio anijonų atveju, ir kur geriau yra parinkti iš halogenido jonų, tokių kaip fluorido jonų, chlorido jonų, bromido jonų, jodido jonų, arba hidroksido jonų, neorganinių rūgščių anijonų, geriau fosfato jonų, sulfato jonų, nitrato jonų, heksafluorfosfato jonų, tetrafluorborato jonų, perchlorato jonų, chlorato jonų, heksafluorantimonato jonų, heksafluorarsenato jonų arba cianido jonų, arba organinių rūgščių anijonų, geriau acetato jonų, formiato jonų, trifluoracto rūgšties jonų, trifluormetansulfonato jonų, pentafluoretansulfonato jonų, nonafluorbutansulfonato jonų, butirato jonų, citrato jonų, fumarato jonų, glutarato jonų, laktato jonų, maleato jonų, malonato jonų, oksalato jonų, piruvato jonų, tartrato jonų grupės, ir ypatingai geriau parinkti iš halogenido jonų, hidroksido jonų, fosfato jonų, sulfato jonų, perchlorato jonų, heksafluorfosfato jonų ir tetrafluorborato jonų grupės.

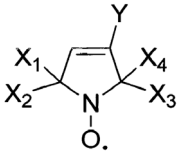
5. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal 4 punktą, kur RE5 yra parinkta iš piperidinoksilo žiedinės struktūros, atitinkančios šią formulę:



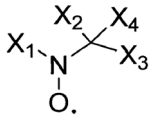
pirolidinoksilo žiedinės struktūros, atitinkančios šią formulę:



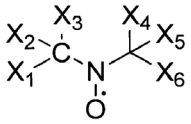
pirolinoksilo žiedinės struktūros, atitinkančios šią formulę:



nesimetriškai pakeisto nitroksido radikalo, atitinkančio šią formulę:



nesimetriškai pakeisto nitroksido radikalo, atitinkančio šią formulę:



liekanų, kur X_1, X_2, X_3 ir X_4 ir Y nepriklausomai viena nuo kitos yra vandenilio atomai, alkilo grupės, alkenilo grupės, alkinilo grupės, alkiltio grupės, monoalkilamino grupės, dialkilamino grupės, halogenalkilo grupės, halogenalkoksi grupės, alkilkarbonilo grupės, alkenilkarbonilo grupės, alkinilkarbonilo grupės, alkilkarboksiesterio grupės, alkenilkarboksiesterio grupės, alkinilkarboksiesterio grupės, alkoksi grupės, cikloalkilo grupės, cikloalkoksi grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, ariloksilo grupės, aralkilo grupės, halogeno atomų, ciano grupės ir (arba) nitro grupės, geriau vandenilio atomų, halogeno atomų, alkilo grupės, alkoksi grupės, ciano grupės ir (arba) nitro grupės, su sąlyga, kad viena arba dvi iš X_1, X_2, X_3, X_4 ir Y jungiančių vietų yra prisijungusios prie vienos iš LI1, LI4, LI5 arba PG1 grupių.

6. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur oksidacijos-redukcijos aktyvus komponentas apima I formulės struktūrinį vienetą, kuris yra gautas iš šių monomerų derinių:

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M1, M2, M4 arba M5 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L1 - L6, L8 arba L11 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M3 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M6 arba M7 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M8 arba M9 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M10 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M11 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M12 arba M13 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L2 - L3, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M14 - M19 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L1 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M20 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M21 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L11 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą ; arba

PG1 yra sudaryta iš M22 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L4, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M23 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L4, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE5 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M24 arba M25 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L4, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M26 arba M27 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L4 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M28 - M33 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L4 arba L11 - L17 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M34 arba M35 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L8, L10 arba L12 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M36 - M43 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L8, L10 arba L12 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš M44 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L6, L12 - L17 arba L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M45 - M49 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L1 - L6, L8, L10, L12 - L17 arba L19 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą; arba

PG1 yra sudaryta iš vieno iš M50 - M59 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI1 yra viena iš L3 - L4, L8 - L10, L12 - L17 arba L19 - L26 grupių pagal 1 punktą ir RAE1 yra viena iš RE1 - RE6 grupių pagal 4 punktą.

7. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, kur oksidacijos-redukcijos aktyvus komponentas apima I ir II formulių struktūrinius vienetus, kur II formulės struktūriniai vienetai yra sudaryti iš šių monomerų derinių:

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M1, M2, M3 arba M5 monomerų vienetų pagal 1 punktą 1, LI2 yra kovalentinė jungtis arba viena iš L3 arba L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M1, M2, M3 arba M5 monomerų vienetų pagal 1 punktą 1, LI2 yra viena iš L19 - L21 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 arba CM15 - CM17 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M1, M2, M3 arba M5 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM8 - CM9 arba CM22 - CM24 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M3 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis arba viena iš L3 - L6 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM9 arba CM15 - CM24 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M3 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L12 - L14 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM8 - CM9 arba CM15 - CM24 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M6 arba M7 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M6 arba M7 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L3 arba L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4, CM8 - CM9 arba CM15 - CM24 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M8 arba M9 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M8 arba M9 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L3 arba L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4, CM8 - CM9 arba CM15 - CM24 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M6 - M9 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L22 - L26 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4, CM8 - CM9 arba CM15 - CM27 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M10 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M10 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L3 arba L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M11 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L3 arba L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M12 arba M13 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M12 arba M13 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L3 arba L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M12 arba M13 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M14 arba M17 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M14 - M19 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM8 - CM9 arba CM15 - CM26 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M14 - M19 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra L3 grupė pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM15 - CM21 arba CM27 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M14 - M19 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra L22 grupė pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4, CM8 - CM9 arba CM15 - CM27 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M20 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis arba viena iš L3 - L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M20 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L12 - L14 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM2, CM8 - CM9 arba CM15 - CM27 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M21 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M21 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra L12 grupė pagal 1 punktą ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M22 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM1 - CM4 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M22 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra L12 grupė pagal 1 punktą ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M23 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M23 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L12 - L17 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM9 arba CM15 - CM21 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M24 arba M25 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM2 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M24 arba M25 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra viena iš L12 arba L15 - L17 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM1 - CM2 liekanų pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M26 arba M27 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M28 - M33 monomerų vienetų pagal 1 punktą 1, LI2 yra L3 grupė pagal 1 punktą ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M28 - M33 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra L12 grupė pagal 1 punktą ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš M34 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M34 - M44 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM2 liekana pagal 3 punktą; arba

PG2 yra sudaryta iš vieno iš M34 - M44 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis arba viena iš L3 - L4 grupių pagal 1 punktą ir COM1 yra viena iš CM15 - CM21 liekanų pagal 3 punktą; arba

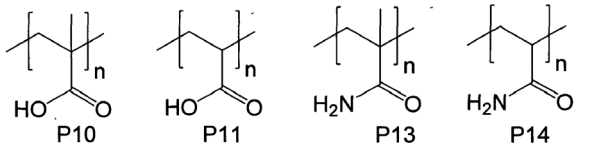
PG2 yra sudaryta iš M44 monomero vieneto pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra viena iš CM5 - CM7 liekanų pagal 3 punktą; arba

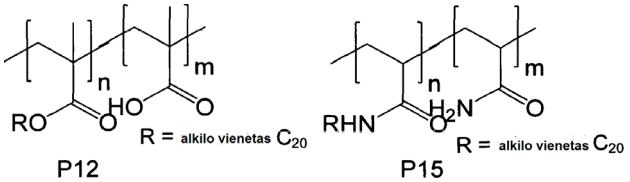
PG2 yra sudaryta iš vieno iš M45 - M49 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM1 liekana pagal 3 punktą; arba

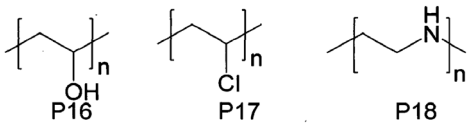
PG2 yra sudaryta iš vieno iš M45 - M49 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM2 liekana pagal 3 punktą; arba

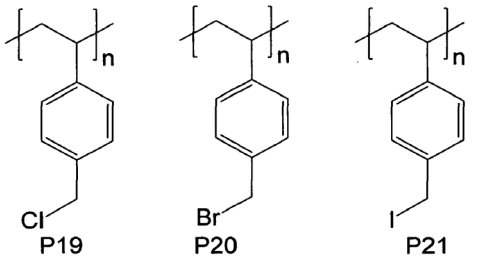
PG2 yra sudaryta iš vieno iš M50 - M59 monomerų vienetų pagal 1 punktą, LI2 yra kovalentinė jungtis ir COM1 yra CM2 liekana pagal 3 punktą.

8. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur oksidacijos-redukcijos aktyvus komponentas apima mažiausiai vieną I formulės struktūrinį vienetą, kuris yra gautas funkcionalizuoto polimero bazinės struktūros reakcija su funkciniu vienetu, apimančiu LI1 funkcinę liekaną, kovalentiškai prisijungusią prie RAE1 liekanos, kur polimero bazinės struktūros apima P10 - P21 struktūras, kur P12 ir P15 polimero bazinių struktūrų n+m indeksų suma yra 1 ir -[ ]$_n$- žymimų struktūrinių vienetų kiekis, referuojant į struktūrinius vienetus, pažymėtus kaip -[]$_n$-[]$_m$-, yra tarp 0 ir 100 masės %:

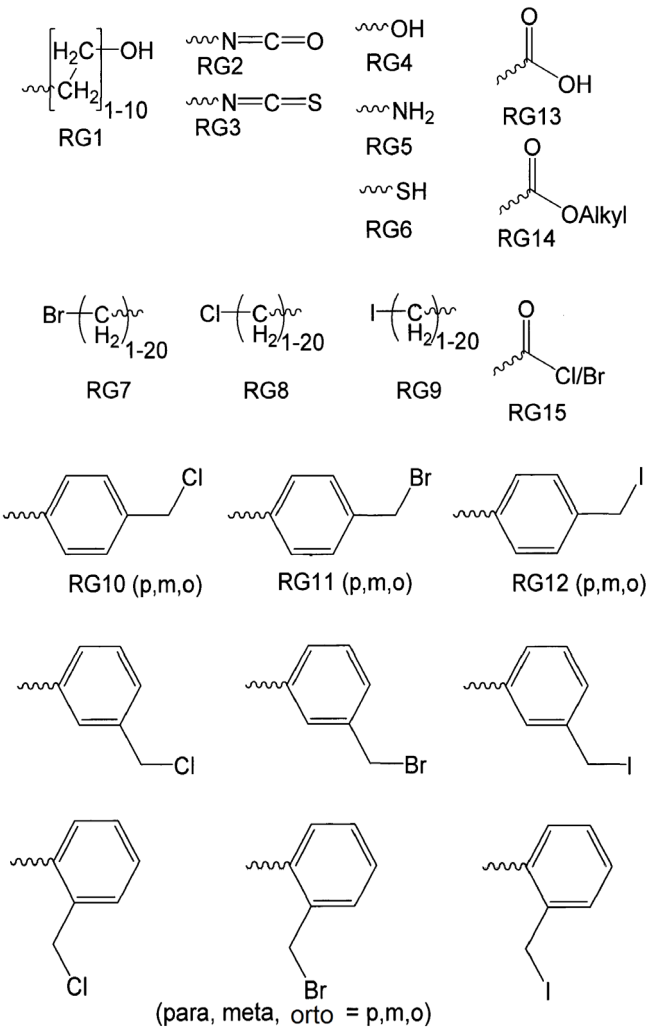








ir kur I formulės struktūra turi LI1 liekanų, kurios gautos funkcionalizuotų RG1 - RG12 liekanų reakcija su P10 - P21 polimero bazinėmis struktūromis:



kur konjuguotos jungtys reiškia kovalentines jungtis pie RAE1 liekanos.

9. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur jis turi karboksirūgšties esterių, kaip elektrolito tirpiklį derinyje su oligomerais arba polimerais, kuris apima mažiausiai vieną oksidacijos-redukcijos aktyvų vienetą šoninėje grandinėje ir kuris perneša tirpumą sąlygojančias šonines grandinės arba funkcijas,

• kur kaip oksidacijos-redukcijos aktyvus vienetas yra naudojami N,N'-pakeistieji 4,4'-bipiridinai, chinonai, antrachinonai, verdazilo radikalai, borodipirometenai, nitroksilnitroksido radikalai arba nitroksido radikalai, ypatingai geriau 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-radikalas ir N-metil-[4,4'-bipiridin]-1-io chloridas ir (arba)

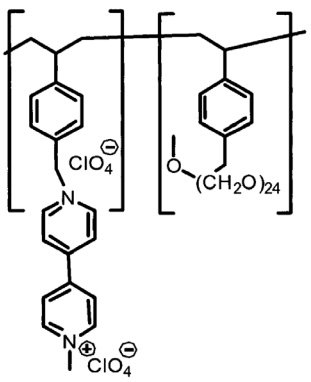
• kur kaip LI1, LI2, LI3, LI4 ir (arba) LI5 linkeris yra naudojamos L1 - L26 liekanos pagal 1 punktą, geriau L3, L4, L5, L6, L8, L12 ir L19 liekanos pagal 1 punktą ir (arba)

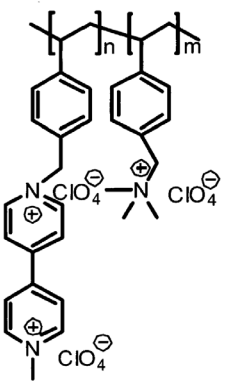
• kur kaip PG1, PG2, PG3, PG4 ir (arba) PG5 grupės yra naudojamos M1 - M59 liekanos pagal 3 punktą, geriau M1, M2, M6, M7, M8, M9, M11, M14, M21, M22, M23, M45 arba M46 ir (arba)

• kur kaip COM1 ir (arba) COM2 grupės yra naudojamos CM1 - CM9 arba CM15 - CM27 liekanos pagal 4 punktą ir geriau CM4, CM9, CM17 - CM21 ir CM26.

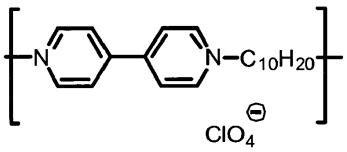
10. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų, kur jis turi karboksirūgščių esterių kaip elektrolito tirpiklį derinyje su oligomerais arba polimerais, kuris apima mažiausiai vieną oksidacijos-redukcijos aktyvaus vieneto tipą šoninėje grandinėje ir kuris perneša tirpumą sąlygojančias šonines grandines arba funkcijas,

• kur šie oksidacijos-redukcijos aktyvūs komponentai yra naudojami kaip anolitas:

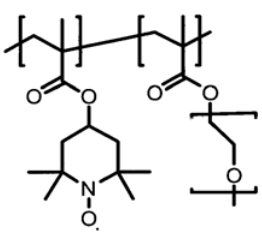


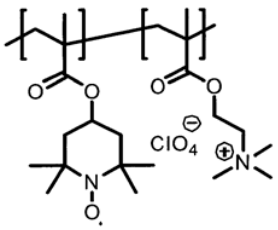


arba



• ir kur šie oksidacijos-redukcijos aktyvūs komponentai yra naudojami kaip katolitas:





arba

11. Oksidacijos-redukcijos srautinis elementas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, kur jis turi vandens kaip elektrolito tirpiklį derinyje su oligomerais arba polimerais, kuris apima mažiausiai vieną oksidacijos-redukcijos aktyvaus vieneto tipą šoninėje grandinėje ir kuris perneša tirpumą sąlygojančias šonines grandines arba funkcijas,

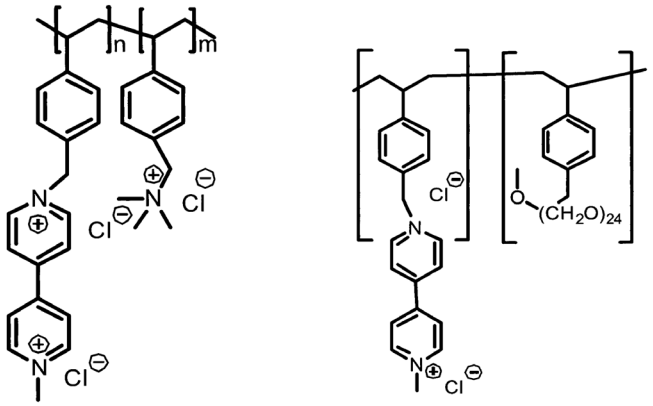
• kur N,N'-pakeisti 4,4‘-bipiridinai, chinonai, antrachinonai, verdazilo radikalai, borodipirometenai, nitroksilnitroksido radikalai arba nitroksido radikalai, ypatingai geriau 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksilo radikalas, N-metil-[4,4'-bipiridin]-1-io chloridas, 1-(2-(trimetil-amonio)-etil)-[4,4'-bipiridin]-1-io chloridas yra naudojami kaip oksidacijos-redukcijos aktyvus vienetas ir (arba)

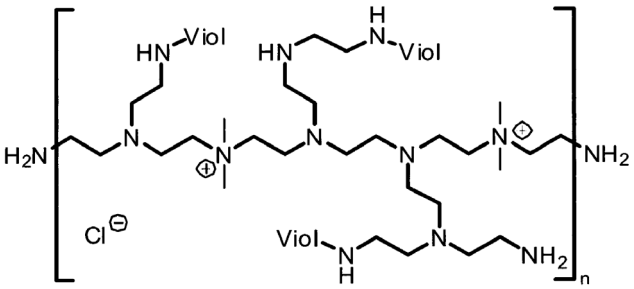
• kur L1 - L26 liekanos pagal 1 punktą, geriau L3, L4, L5, L6, L8, L12 ir L19 yra naudojamos kaip LI1, LI2, LI3, LI4 ir (arba) LI5 linkeris ir (arba)

• kur M1 - M59 liekanos pagal 3 punktą, geriau M1, M2, M6, M7, M8, M9, M11, M14, M21, M22, M23, M45 arba M46, yra naudojamos kaip PG1, PG2, PG3, PG4 ir (arba) PG5 grupės ir (arba)

• kur CM1 - CM9 arba CM15 - CM27 liekanos pagal 4 punktą ir geriau CM4, CM9, CM16 - CM21 ir CM 26, yra naudojamos kaip COM1 ir (arba) COM2 grupės ir (arba)

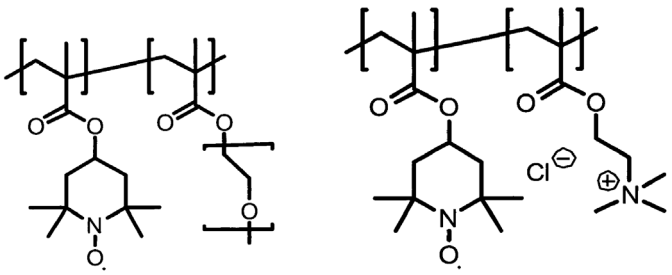
• kur šie oksidacijos-redukcijos aktyvūs komponentai yra naudojami kaip anolitas:

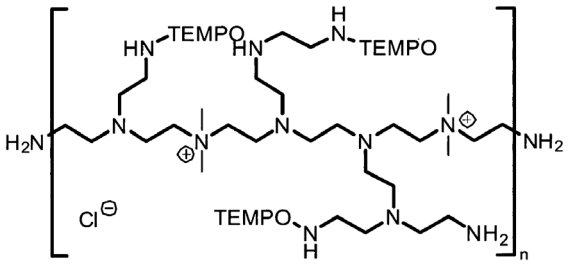




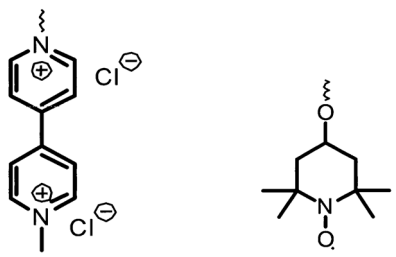
Ir (arba)

• kur šie oksidacijos-redukcijos aktyvūs komponentai yra naudojami kaip katolitas:





kur Viol reiškia ir TEMPO reiškia:



12. Oksidacijos-redukcijos srautinio elemento pagal bet kurį iš 1 - 11 punktų panaudojimas elektros energijos saugojimui arba mobiliam arba stacionariam naudojimui, geriau naudojimui elektromobilių srityje, kaip talpyklos žemės, oro ir vandens transporto priemonėse, kaip stacionarios talpyklos avariniam elektros energijos tiekimui, piko apkrovų reguliavimui ir tarpiniam elektros energijos iš atsinaujinančių energijos šaltinių laikymui, ypatingai saulės energijos ir vėjo jėgainių sektoriuje arba iš dujomis kūrenamų, akmens anglimi kūrenamų, biomase kūrenamų potvynių arba jūros energijos gamybos įmonių.

---

(51) Int.Cl. ***H04L 5/00*** (2006.01)
H04L 1/00 (2006.01)
H04L 27/26 (2006.01)
H04W 72/04 (2009.01)

(11) **2824865**

(13) T

(96) 14182686.7

(96) 2011-09-23

(97) 2015-01-14

(97) 2017-12-20

(30) 10012822, 2010-10-01, EP

(72) Golitschek Edler Von Elbwart, Alexander, DE
Feng, Sujuan, DE
Suzuki, Hidetoshi, JP
Wengerter, Christian, DE

(73) Sun Patent Trust, New York, NY 10017, US

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

(54) Paieškos erdvė nesikaitaliojančiam R-PDCCH

Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 15.

(57) 1. Priėmimo būdas, apimantis:

signalo gavimą apimant žemynlinkės linijos valdymo informaciją, susietą su paieškos aplinka, paieškos aplinka apima daugelį kandidatų žemynlinkės linijos valdymo informacijos atvaizdavimui per perdavimo aparatus, ir kiekvienas kandidatas apima daugelį agreguotų valdymo kanalų elementų, CCE - ų; ir daugelio iš kandidatų aklą dešifravimą (1470) ir žemynlinkės linijos valdymo informacijos (1480), kuri yra susieta su daugeliu iš kandidatų, įtrauktų į paieškos aplinką, gavimą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dar priima paieškos aplinkos konfigūracijos informaciją (1450), kur pirmoji agregacijos lygio reikšmė lokalizuotam paskirstymui, kur CCE- ai įjungti į kandidatus yra lokalizuoti dažnių domene, yra mažesnė už antrąją agregacijos lygio reikšmę paskirstytam išdėstymui, kur CCE – ai įjungti į kandidatus yra bent iš dalies paskirstyti dažnio domene, paieškos aplinka apima bent vieną kandidatą lokalizuotam išdėstymui ir bent vieną kandidatą paskirstytam išdėstymui; pirmasis agregacijos lygis yra 2 arba didesnis už 2; ir aklas dešifravimas (1470) yra atliekamas panaudojant priimtą paieškos aplinkos konfigūracijos informaciją (1450).

2. Priėmimo būdas pagal 1 punktą, kuriame žemynlinkės linijos valdymo informacija apima aukštynlinkės linijos suteikimą ir žemynlinkės linijos priskyrimo informaciją.

3. Priėmimo būdas pagal vieną 1 arba 2 punktų, kuriame paieškos aplinka yra suformuota ant žemynlinkės linijos pociklio duomenų srities.

4. Priėmimo būdas pagal vieną iš 1 – 3 punktą, kuriame pirmasis agregacijos lygis yra 2 ir antrasis agregacijos lygis yra 4 arba 8.

5. Priėmimo aparatas, apimantis:

priėmimo sekciją, suformuotą priimti signalą, turintį žemynlinkės linijos valdymo informaciją, susietą su paieškos aplinka, paieškos aplinka apima daugelį kandidatų žemynlinkės linijos valdymo informacijos atvaizdavimui per perdavimo aparatus, ir kiekvienas kandidatas apima daugelį agreguotų valdymo kanalų elementų, CCE - ų; ir

aklo dešifravimo sekciją (1470), suformuotą daugelio iš kandidatų aklajam dešifravimui ir žemynlinkės linijos valdymo informacijos (1480), kuri yra susieta su daugeliu iš kandidatų, įtrauktų į paieškos aplinką, gavimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priėmimo sekcija dar priima paieškos aplinkos konfigūracijos informaciją (1450), kurioje pirmoji agregacijos lygio reikšmė lokalizuotam paskirstymui, kur CCE- ai įjungti į kandidatus yra lokalizuoti dažnių domene, yra mažesnė už antrąją agregacijos lygio reikšmę paskirstytam išdėstymui, kur CCE – ai įjungti į kandidatus

yra bent iš dalies paskirstyti dažnio domene, paieškos aplinka apima bent vieną kandidatą lokalizuotam išdėstymui ir bent vieną kandidatą paskirstytam išdėstymui; pirmasis agregacijos lygis yra 2 arba didesnis už 2; ir aklojo dešifravimo sekcija (1470) aklai dešifruoja daugelį kandidatų, naudojančių priimtą paieškos aplinkos konfigūracijos informaciją (1450).

6. Priėmimo aparatas pagal 5 punktą, kuriame žemynlinkės linijos valdymo informacija apima aukštynlinkės linijos suteikimą ir žemynlinkės linijos priskyrimo informaciją.

7. Priėmimo aparatas pagal vieną iš 5 arba 6 punktų, kuriame paieškos aplinka yra suformuota ant žemynlinkės linijos pociklio duomenų srities.

8. Priėmimo aparatas pagal vieną iš 5 – 7 punktų, kuriame pirmasis agregacijos lygis yra 2 ir antrasis agregacijos lygis yra 4 arba 8.

---

(51) Int.Cl. ***H04N 19/593*** (2014.01)
H04N 19/70 (2014.01)
H04N 19/44 (2014.01)
H04N 19/46 (2014.01)
H04N 19/11 (2014.01)
H04N 19/176 (2014.01)
H04N 19/105 (2014.01)
H04N 19/159 (2014.01)
H04N 19/109 (2014.01)
H04N 19/137 (2014.01)
H04N 19/463 (2014.01)

(11) **3136729**

(13) T

(96) 16192029.3

(96) 2012-06-27

(97) 2017-03-01

(97) 2018-01-17

(30) 201161501974 P, 2011-06-28, US

(72) SEREGIN, Vadim, KR
KIM, Il-koo, KR

(73) Samsung Electronics Co., Ltd., Gyeonggi-do 16677, KR

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Vaizdo dekodavimo aparatas su vidine prognoze

Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 15.

(57) 1. Vaizdo dekodavimo aparatas, kurį sudaro:

analizatorius, sukonfigūruotas kad:

iš duomenų srauto gautų labiausiai tikėtiną režimo žymę, rodančią, ar vienas iš vidinės prognozės režimų kandidatų yra naudojamas nustatyti esamo bloko vidinės prognozės režimą, ir

iš duomenų srauto išanalizuotų režimo indeksą, rodantį vieną iš vidinės prognozės režimų kandidatų, esančių kandidatų sąraše, kai labiausiai tikėtina režimo žymė nurodo, kad yra naudojamas vienas iš vidinės prognozės režimų kandidatų;

kandidatų sąrašo determinatorius sukonfigūruotas, kad nustatytų vidinės prognozės režimų fiksuotą kandidatų skaičių kandidatų sąraše pagal kairiojo bloko ir viršutinio bloko vidinės prognozės režimus; ir

vidinės prognozės atlikėjas, sukonfigūruotas atlikti esamo bloko vidinę prognozę, naudojant prognozės režimą, kurį parodo režimo indeksas, tarp vidinės prognozės režimų kandidatų, esančių kandidatų sąraše,

kur

kandidatų sąrašo determinatorius nustato kandidatų vidinės prognozės režimus, kad būtų įtrauktas plokštuminis režimas, kai kairiojo bloko ir viršutinio bloko vidinės prognozės režimai yra vienodi, o kairiojo bloko vidinės prognozės režimas yra DC režimas.

---

(51) Int.Cl. ***H04N 19/96*** (2014.01)
H04N 19/61 (2014.01)
H04N 19/50 (2014.01)
H04N 19/176 (2014.01)
H04N 19/147 (2014.01)
H04N 19/122 (2014.01)
H04N 19/119 (2014.01)
H04N 19/107 (2014.01)
G06T 9/00 (2006.01)

(11) **2996341**

(13) T

(96) 15183036.1

(96) 2011-01-14

(97) 2016-03-16

(97) 2017-11-29

(30) 20100003558, 2010-01-14, KR

(72) CHEON, Min-Su, KR
HAN, Woo-Jin, KR
JUNG, Hae-Kyung, KR
KIM, Il-Koo, KR
LEE, Tammy, KR
CHEN, Jianle, KR

(73) Samsung Electronics Co., Ltd., Gyeonggi-do 443-742, KR

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Vaizdo kodavimo ir dekodavimo, naudojant didelį transformacijos vienetą, būdas ir aparatas

Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 17.

(57) 1. Vaizdo dekodavimo būdas, kur būdas apima:

iš vaizdo nustato daugybę kvadratinių maksimalių kodavimo vienetų ir nustato kvadratinį kodavimo vienetą, kuris yra hierarchiškai atskirtas nuo maksimalaus kodavimo vieneto iš daugybės maksimalių kodavimo vienetų, naudojant informaciją apie kodavimo vienetą, kur informacija apie kodavimo vienetą yra išanalizuota iš duomenų srauto;

nustato bent vieną prognozės vienetą, kuris yra atskirtas nuo kodavimo vieneto, naudojant informaciją apie prognozės vienetą, kur informacija apie prognozės vienetą yra išanalizuota iš duomenų srauto;

nustato bent vieną transformacijos vienetą, kuris yra atskirtas nuo kodavimo vieneto, naudojant informaciją apie transformacijos vienetą, kur informacija apie transformacijos vienetą yra išanalizuota iš duomenų srauto;

rekonstruoja likučius, atliekant transformacijos vieneto kvantuotų transformacijos koeficientų, išanalizuotų iš duomenų srauto, atvirkštinį kvantavimą ir atvirkštinį transformavimą:

ir

atlieka vidinę prognozę arba tarpinę prognozę, naudojant bent vieną prognozės vienetą, kad sugeneruotų prognozės vykdytoją, ir atkuria kodavimo vienetą, naudojant likučius ir prognozės vykdytoją,

kur, kai prognozės režimas nustatomas kaip tarpinis prognozės režimas, o ne vidinis prognozės režimas, dekodavimo būdas palaiko transformacijos vienetą tarp bent vieno transformacijos vieneto, turintį 2N x 2N dydį, tai apima keturis prognozės vienetus, iš bent vieno prognozės vieneto ir turinčio N x N dydį,

kur bent vienas prognozės vienetas yra vienas iš blokų, įskaitant: bloką,

dydžiu lygų kodavimo vienetui; ir bloką, tarp daugybės blokų, sukurtą vienodai dalinant bent vieno iš kodavimo vieneto aukštį ir plotį, ir

kur transformacijos vienetas yra vienas iš blokų, įskaitant: bloką, dydžiu lygų kodavimo vienetui; ir bloką, tarp daugybės blokų, sukurtą vienodai dalinant kodavimo vieneto aukštį ir plotį.

2. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, kur transformacijos vieneto dydis yra skirtingas nuo prognozės vieneto dydžio.

3. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, kur, kai informacija apie kodavimo vienetą nurodo esamo ryškumo kodavimo vieneto padalinimą, esamo ryškumo kodavimo vienetas padalinamas į keturis kvadratinius ryškumo kodavimo vienetus, didesnius nei esamas ryškumas, nepriklausomai nuo gretimų kodavimo vienetų.

(51) Int.Cl. ***H04W 36/32*** (2009.01)
H04W 36/00 (2009.01)
H04W 36/30 (2009.01)
(11) **3029996**
(13) T
(96) 15197011.8
(96) 2015-11-30
(97) 2016-06-08
(97) 2017-10-04
(30) 3854MU2014, 2014-12-01, IN
(72) BIYANI, Nidhi Deepak, IN
KANDOLCAR, Pundalik Mahadeo, IN
(73) Tata Consultancy Services Limited, Maharashtra, IN
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Paskirties korio elemento pasirinkimas perdavimo metu
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 6.

(57) 1. Paskirties korio elemento pasirinkimo perdavimo metu aptarnaujamame korio elemente (102) būdas, kur būdas aptarnaujamame korio elemente (102) apima:
daugybės korio elementų (106a, 106b), gretimų aptarnaujamam korio elementui (102), aptikimą, kur daugybė gretimų korio elementų (106a, 106b) nurodo daugybę korio elementų, tinkamų perdavimo užklausai iš vartotojo įrenginio UE (105) aptarnaujančiojo mazgo eNodeB priimti; daugybės matavimo ataskaitų (MR), apimančių daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) priimamojo atskaitos signalo galios RSRP vertes, gavimą iš vartotojo įrenginio UE (105) nustatytais laiko intervalais; prieauginio svarumo rodiklio priskyrimą RSRP vertėms pagal laiko intervalus, kur prieauginis svarumo rodiklis priskiriamas daugybės gretimų korio elementų RSRP vertei, gautai kiekviename laiko intervale daugybei gretimų korio elementų (106a, 106b), ir kur prieauginis svarumo rodiklis padidinamas nustatyta verte kiekviename nustatytame laiko intervale, tuo pat metu priskiriant jį RSRP vertėms, gautoms kiekviename nustatytame laiko intervale; kiekvieno iš daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) RSRP verčių svertinio vidurkio apskaičiavimą, kur svertinis vidurkis apskaičiuojamas pagal RSRP vertes ir RSRP vertėms priskirtus prieauginio svarumo rodiklius; ir paskirties korio elementų parinkimą iš daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) pagal svertinį vidurkį perdavimo užklausai siųsti iš aptarnaujančiojo korio elemento (102) į paskirties korio elementą, kur kaip paskirties korio elementas iš daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) pasirenkamas tas gretimas korio elementas, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra didžiausias.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) priimamojo atskaitos signalo galios RSRP vertės gaunamos su matavimo ataskaita, gauta per nustatytą laiko intervalą.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur nustatytas laiko intervalas priklauso nuo intervalo tarp matavimo ataskaitų, intervalo tarp paleidimo impulsų TTT ir vartotojo įrenginio UE (105) judrumo.

4. Būdas pagal 2 punktą, kur perdavimo užklausa siunčiama, pasibaigus nustatytam laiko intervalui.

5. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis MR RSPR verčių prieauginio svarumo rodiklių išdėstymą mažėjimo tvarka paskirties korio elementui parinkti.

6. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis duomenų apie perdavimo užklausos būseną gavimą iš paskirties korio elemento, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra didžiausias.

7. Būdas pagal 6 punktą, papildomai apimantis parinkimą gretimo korio elemento, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra paskesnis pagal dydį, kaip kito tinkamiausio korio elemento perdavimo užklausai siųsti, kur gretimas korio elementas, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra vėlesnis pagal dydį, parenkamas tada, kai gretimas korio elementas, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra didžiausias, rodo perdavimo užklausos sutrikimą.

8. Būdas pagal 1 punktą, kur svertinis vidurkis apskaičiuojamas pagal formulę

$$RSRP_n = \frac{\sum_{i=0}^{k} w_i MR_i}{\sum_{i=0}^{k} w_i},$$

čia w_i – prieauginis svarumo rodiklis, MR_i – gaunamos daugybės gretimų io elementų RSRP vertės, o $RSRP_n$ – RSRP verčių svertinis vidurkis.

9. Paskirties korio elemento pasirinkimo perdavimo metu aptarnaujamajame korio elemente (102) sistema, apimanti:
valdiklį (110) ir atmintį (114), sujungtą su valdikliu (110), kur valdiklis (110) geba vykdyti atmintyje (114) saugomos programos komandas, tam, kad:
aptiktų daugybę aptarnaujamajam korio elementui (102) gretimų korio elementų (106a, 106b), kur daugybė gretimų korio elementų (106a, 106b) nurodo daugybę korio elementų, tinkamų perdavimo užklausai iš vartotojo įrenginio UE (105) aptarnaujančiojo mazgo eNodeB priimti; priimtų daugybę matavimo ataskaitų (MR), apimančių daugybės gretimų elementų (106a, 106b) priimamojo atskaitos signalo galios RSRP vertes, iš vartotojo įrenginio UE (105) nustatytais laiko intervalais; priskirtų prieauginį svarumo rodiklį RSRP vertėms pagal laiko intervalus, kur prieauginis svarumo rodiklis priskiriamas daugybės gretimų korio elementų RSRP vertei, gautai kiekviename laiko intervale, ir kur prieauginis svarumo rodiklis padidinamas nustatyta verte kiekviename nustatytame laiko intervale, tuo pat metu priskiriant jį RSRP vertėms, gautoms kiekviename nustatytame laiko intervale; apskaičiuotų kiekvieno iš daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) RSRP verčių svertinį vidurkį, kur svertinis vidurkis apskaičiuojamas pagal RSRP vertes ir RSRP vertėms priskirtus prieauginio svarumo rodiklius; ir parinktų paskirties korio elementą iš daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) pagal svertinį vidurkį perdavimo užklausai siųsti iš aptarnaujančiojo korio elemento (102) į paskirties korio elementą, kur kaip paskirties korio elementas iš daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) pasirenkamas tas gretimas korio elementas, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra didžiausias.

10. Sistema pagal 9 punktą, kur daugybės gretimų korio elementų (106a, 106b) priimamojo atskaitos signalo galios RSRP vertės gaunamos su matavimo ataskaita, gauta per nustatytą laiko intervalą.

11. Sistema pagal 10 punktą, kur nustatytas laiko intervalas priklauso nuo intervalo tarp matavimo ataskaitų, intervalo tarp paleidimo impulsų TTT ir vartotojo įrenginio UE (105) judrumo.

12. Sistema pagal 11 punktą, kur perdavimo užklausa siunčiama pasibaigus nustatytam laiko intervalui.

13. Sistema pagal 9 punktą, kur svertinis vidurkis apskaičiuojamas pagal formulę

$$RSRP_n = \frac{\sum_{i=0}^{k} w_i MR_i}{\sum_{i=0}^{k} w_i},$$

čia w_i – prieauginis svarumo rodiklis, MR_i – gaunamos daugybės gretimų korio elementų RSRP vertės, o $RSRP_n$ – RSRP verčių svertinis vidurkis.

14. Sistema pagal 9 punktą, kur vartotojo įrenginys UE (105) gauna duomenis apie perdavimo užklausos gavimą būseną iš paskirties korio elemento, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra didžiausias.

15. Sistema pagal 14 punktą, kur valdiklis papildomai vykdo programos komandas pasirinkti gretimam korio elementui, kurio RSRP svertinis vidurkis yra paskesnis pagal dydį, kaip kito tinkamiausio korio elemento perdavimo užklausai siųsti, kur gretimas korio elementas, kurio RSRP svertinis vidurkis yra paskesnis pagal dydį, parenkamas tada, kai gretimas korio elementas, kurio RSRP verčių svertinis vidurkis yra didžiausias, rodo perdavimo užklausos sutrikimą.

Patento perleidimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **1875918**

(51) Int.Cl. ***A61K 33/02*** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(13) T

(54) Amonio chlorido naujas panaudojimas visiško arba dalinio kepenų funkcijos nepakankamumo ir nekrozės gydymui
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) PHF SA, 6900 Lugano, CH
2018-01-22

---

(11) **2946765**

(51) Int.Cl. ***A61K 9/19*** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(13) T

(54) Skysta farmacinė kompozicija
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 61352 Bad Homburg, DE
2018-01-22

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **1140840**

(51) Int.Cl.
C07D 211/78 (2006.01)
C07D 211/72 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
C07C 275/20 (2006.01)
C07C 275/22 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)

(13) T

(54) -G(V)-Karboksiarilo pakeisti difenilkarbamidai kaip RAF kinazės inhibitoriai

(73) Bayer HealthCare LLC, 100 Bayer Boulevard, Whippany, New Jersey 07981, US

(46) 2006-06-26
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
BAYER HEALTHCARE LLC, 555 White Plains Road, Tarrytown, New York 10591, US
2018-01-17

---

(11) **1625209**

(51) Int.Cl.
C07K 14/475 (2006.01)
C07K 14/505 (2006.01)
C07K 14/555 (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01)
C07K 14/565 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

(13) T

(54) Imunoglobulino chimeriniai monomero-dimero hibridai

(73) Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, US

(46) 2013-11-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Biogen Hemophilia Inc., 250 Binney St., Cambridge MA 02142, US
2018-01-15

---

(11) **1690853**

(51) Int.Cl.
C07D 211/78 (2006.01)
C07D 211/72 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
C07C 275/20 (2006.01)
C07C 275/22 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)

(13) T
(54) Omega-karboksiarilo pakeistų difenilkarbamidų panaudojimas kaip RAF kinazės inhibitorių
(73) Bayer HealthCare LLC, 100 Bayer Boulevard, Whippany, New Jersey 07981, US
(46) 2010-07-26
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Bayer HealthCare LLC, 555 White Plains Road, Tarrytown, NY 10591, US
2018-01-17

---

(11) **2004683**
(51) Int.Cl. ***C07K 14/745*** (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
(13) T
(54) PC5, kaip Faktoriaus IX pro-peptidą apdorojantis fermentas
(73) Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, US
(46) 2016-10-10
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Biogen Hemophilia Inc., 250 Binney Street, Cambridge MA 02142, US
2018-01-15

---

(11) **2049645**
(51) Int.Cl. ***C12H 1/04*** (2006.01)
B01J 20/10 (2006.01)
(13) T
(54) Alaus skaidrinimo priemonė silicio dioksido kserogelio, pasižyminčio didele filtravimo geba, pagrindu
(73) Grace GmbH, In der Hollerhecke 1, 67545 Worms, DE
(46) 2016-06-10
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Grace GmbH & Co. KG, In der Hollerhecke 1, 67545 Worms, DE
2018-01-17

---

(11) **2099873**
(51) Int.Cl. ***C09D 7/00*** (2006.01)
C09C 1/30 (2006.01)
C09C 3/10 (2006.01)
(13) T
(54) Matinimo medžiaga
(73) Grace GmbH, In der Hollerhecke 1, 67545 Worms, DE
(46) 2016-01-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Grace GmbH & Co. KG, In der Hollerhecke 1, 67545 Worms, DE
2018-01-17

---

(11) **2319804**
(51) Int.Cl. ***B01J 20/24*** (2006.01)
C01G 49/02 (2006.01)
B01J 20/06 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)
B01J 20/02 (2006.01)
B01D 15/00 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)
C07F 15/02 (2006.01)
C01G 49/00 (2006.01)

(13) T
(54) Fosfato adsorbentas geležies (III) karbohidrato pagrindu
(73) Elanco Tiergesundheit AG, Mattenstrasse 24A, 4058 Basel, CH
(46) 2015-01-26
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, CH
2018-01-26

---

(11) **2357196**
(51) Int.Cl. ***C07K 14/505*** (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
C07K 14/555 (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01)
C07K 14/565 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
C12N 9/96 (2006.01)

(13) T
(54) Immunoglobulino chimeriniai monomerų-dimerų hibridai
(73) Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, US
(46) 2016-07-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Biogen Hemophilia Inc., 250 Binney Street, Cambridge MA 02142, US
2018-01-15

---

(11) **2358374**
(51) Int.Cl. ***A61K 33/06*** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(13) T
(54) Kalcio karbonato tablečių pagerintas tirpimo stabilumas
(73) TAKEDA AS, Drammensveien 852, 1372 Asker, NO
(46) 2013-12-27
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Takeda Nycomed AS, Drammensveien 852, 1372 Asker, NO
2018-01-17

---

(11) **2361932**
(51) Int.Cl. ***C07K 14/505*** (2006.01)
C07K 14/555 (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01)
C07K 14/565 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

C12N 9/64 (2006.01)
C12N 9/96 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(13) T

(54) Imunoglobulino chimeriniai monomeriniai-dimeriniai hibridai

(73) Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, US

(46) 2016-07-25

Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data

Biogen Hemophilia Inc., 250 Binney Street, Cambridge MA 02142, US

2018-01-15

Europos patentų išplėtimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 75 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1104291	2017-07-09
1194140	2017-07-07
1574214	2017-07-07

Europos patentai,
laikomi negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos patentų
įstatymo 71 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1223853	2017-09-27
1309719	2017-09-27
1390995	2017-09-27
1409547	2017-09-20
1420764	2017-09-20
1733367	2017-09-27
2263606	2017-09-20
2277475	2017-09-20
2314685	2017-09-20
2409704	2017-09-20

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
0921796	2018-01-24
0955810	2018-01-29
0989850	2018-01-16

Europos patentų galiojimo atsisakymas, pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 62 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Atsisakymo data
EP2928896	2018-01-17

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1616592	2017-07-12
1771451	2017-07-08
1773312	2017-07-19
1776360	2017-07-13
1786431	2017-07-22
1787653	2017-07-05
1891953	2017-07-19
1894908	2017-07-11
1904029	2017-07-20
1904104	2017-07-07
1904635	2017-07-19
1906961	2017-07-21
1907396	2017-07-19
1907550	2017-07-13
1910685	2017-07-07
2017560	2017-07-05
2019104	2017-07-19
2043802	2017-07-05
2044320	2017-07-05
2046732	2017-07-10
2046986	2017-07-20
2049529	2017-07-13
2124607	2017-07-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
2170890	2017-07-18
2179572	2017-07-08
2221383	2017-07-13
2277785	2017-07-15
2307007	2017-07-22
2307051	2017-07-08
2307459	2017-07-08
2308838	2017-07-07
2318375	2017-07-14
2318389	2017-07-16
2320925	2017-07-10
2333086	2017-07-13
2451771	2017-07-07
2453923	2017-07-14
2459721	2017-07-20
2468885	2017-07-20
2606034	2017-07-19
2687644	2017-07-17
2823859	2017-07-08

Europos patentai,
laikomi ab initio negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 79 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1577895	2017-09-20	1738048	2017-09-20
1598754	2017-09-20	1739501	2017-09-27
1609883	2017-09-20	1743171	2017-09-20
1616976	2017-09-27	1743471	2017-09-20
1622318	2017-09-20	1745303	2017-09-27
1643293	2017-09-20	1750614	2017-09-27
1647657	2017-09-20	1753297	2017-09-27
1647775	2017-09-20	1755812	2017-09-27
1653185	2017-09-27	1761354	2017-09-27
1669904	2017-09-27	1763733	2017-09-20
1674431	2017-09-20	1764975	2017-09-20
1677221	2017-09-20	1765947	2017-09-27
1679878	2017-09-27	1765988	2017-09-20
1686773	2017-09-27	1772939	2017-09-27
1705482	2017-09-27	1773444	2017-09-20
1705568	2017-09-27	1775681	2017-09-27
1706898	2017-09-20	1783361	2017-09-20
1709373	2017-09-27	1787161	2017-09-27
1710014	2017-09-27	1794550	2017-09-20
1712868	2017-09-20	1796953	2017-09-20
1725419	2017-09-20	1800659	2017-09-27
1728317	2017-09-20	1802415	2017-09-20
1733328	2017-09-27	1810544	2017-09-27
1734189	2017-09-20	1812098	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1819478	2017-09-27	1869979	2017-09-20
1826152	2017-09-20	1871242	2017-09-27
1827365	2017-09-20	1871527	2017-09-27
1827421	2017-09-27	1872432	2017-09-27
1833659	2017-09-20	1875719	2017-09-20
1834367	2017-09-27	1877937	2017-09-27
1839475	2017-09-20	1882951	2017-09-27
1840564	2017-09-20	1884204	2017-09-27
1850762	2017-09-27	1887290	2017-09-27
1851639	2017-09-20	1887355	2017-09-27
1853879	2017-09-20	1892766	2017-09-27
1854276	2017-09-20	1896554	2017-09-20
1855486	2017-09-20	1897036	2017-09-27
1855536	2017-09-27	1898874	2017-09-20
1856298	2017-09-27	1899283	2017-09-27
1856466	2017-09-27	1899472	2017-09-27
1857606	2017-09-27	1899576	2017-09-27
1862561	2017-09-20	1905989	2017-09-20
1863753	2017-09-20	1906915	2017-09-27
1864462	2017-09-20	1909606	2017-09-27
1866101	2017-09-27	1910966	2017-09-20
1866356	2017-09-27	1912582	2017-09-27
1866730	2017-09-27	1916835	2017-09-20
1867139	2017-09-20	1917489	2017-09-27
1868570	2017-09-20	1919795	2017-09-27
1869557	2017-09-27	1920350	2017-09-27
1869812	2017-09-20	1924623	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1925747	2017-09-20	1970349	2017-09-27
1929058	2017-09-27	1971209	2017-09-20
1931081	2017-09-27	1971508	2017-09-20
1931932	2017-09-27	1972516	2017-09-27
1937475	2017-09-20	1974211	2017-09-20
1942574	2017-09-27	1975836	2017-09-20
1942972	2017-09-27	1978336	2017-09-27
1943281	2017-09-20	1984985	2017-09-27
1943377	2017-09-27	1987697	2017-09-20
1946607	2017-09-20	1988242	2017-09-20
1947959	2017-09-20	1989005	2017-09-20
1948757	2017-09-20	1989110	2017-09-20
1950537	2017-09-20	1989905	2017-09-20
1952569	2017-09-27	1993493	2017-09-20
1953547	2017-09-20	1994735	2017-09-27
1954450	2017-09-20	1997382	2017-09-20
1957011	2017-09-20	1998678	2017-09-27
1957585	2017-09-27	2001363	2017-09-27
1957703	2017-09-27	2002258	2017-09-27
1957905	2017-09-27	2002675	2017-09-27
1958225	2017-09-27	2003415	2017-09-20
1961011	2017-09-20	2005261	2017-09-20
1962449	2017-09-20	2005817	2017-09-27
1967884	2017-09-27	2007957	2017-09-20
1968232	2017-09-27	2008200	2017-09-27
1968423	2017-09-20	2008493	2017-09-27
1969886	2017-09-20	2010959	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2013409	2017-09-20	2053318	2017-09-27
2014073	2017-09-20	2054466	2017-09-20
2016405	2017-09-27	2055087	2017-09-27
2016750	2017-09-27	2056430	2017-09-20
2018095	2017-09-20	2061239	2017-09-20
2018458	2017-09-27	2062114	2017-09-27
2020600	2017-09-27	2063375	2017-09-20
2021902	2017-09-20	2064323	2017-09-20
2023061	2017-09-27	2064505	2017-09-27
2024304	2017-09-27	2064748	2017-09-20
2025253	2017-09-27	2067651	2017-09-20
2029232	2017-09-20	2068218	2017-09-27
2029309	2017-09-20	2071731	2017-09-20
2033323	2017-09-27	2073120	2017-09-27
2035484	2017-09-27	2073612	2017-09-27
2036239	2017-09-20	2074759	2017-09-20
2038016	2017-09-27	2078400	2017-09-27
2040563	2017-09-27	2078807	2017-09-20
2044545	2017-09-27	2078808	2017-09-20
2045848	2017-09-27	2080037	2017-09-20
2046144	2017-09-27	2080965	2017-09-20
2046904	2017-09-27	2081758	2017-09-27
2047614	2017-09-27	2083640	2017-09-20
2048803	2017-09-27	2083643	2017-09-20
2048997	2017-09-20	2084441	2017-09-27
2050320	2017-09-27	2089013	2017-09-27
2052344	2017-09-27	2090056	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2090237	2017-09-20	2116264	2017-09-27
2090843	2017-09-20	2117406	2017-09-20
2090849	2017-09-27	2117651	2017-09-20
2092053	2017-09-20	2118118	2017-09-27
2092292	2017-09-20	2118564	2017-09-20
2093955	2017-09-27	2119245	2017-09-20
2097723	2017-09-20	2121112	2017-09-20
2101849	2017-09-20	2121227	2017-09-27
2102104	2017-09-27	2122800	2017-09-20
2103078	2017-09-20	2123739	2017-09-27
2103760	2017-09-20	2124047	2017-09-27
2104430	2017-09-20	2124162	2017-09-20
2104837	2017-09-27	2124283	2017-09-27
2105778	2017-09-27	2126855	2017-09-20
2107181	2017-09-27	2127411	2017-09-27
2107758	2017-09-20	2129960	2017-09-20
2107846	2017-09-20	2132129	2017-09-20
2108201	2017-09-20	2133733	2017-09-20
2108221	2017-09-27	2134393	2017-09-20
2108926	2017-09-20	2134421	2017-09-20
2109841	2017-09-20	2134921	2017-09-20
2109945	2017-09-20	2135937	2017-09-27
2109994	2017-09-20	2137007	2017-09-20
2111649	2017-09-27	2137415	2017-09-20
2112572	2017-09-27	2137613	2017-09-27
2113370	2017-09-20	2138826	2017-09-27
2114551	2017-09-27	2139249	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2140087	2017-09-20	2162497	2017-09-20
2141025	2017-09-27	2162656	2017-09-27
2141574	2017-09-27	2164622	2017-09-20
2142182	2017-09-27	2164754	2017-09-20
2144561	2017-09-20	2165694	2017-09-27
2144593	2017-09-27	2166176	2017-09-20
2144666	2017-09-27	2167571	2017-09-20
2144834	2017-09-20	2168373	2017-09-27
2145358	2017-09-27	2169644	2017-09-20
2147027	2017-09-27	2170762	2017-09-20
2147179	2017-09-20	2171061	2017-09-27
2147560	2017-09-20	2171521	2017-09-27
2147936	2017-09-27	2172014	2017-09-27
2149642	2017-09-20	2173954	2017-09-27
2149707	2017-09-27	2174916	2017-09-20
2150526	2017-09-20	2175096	2017-09-20
2150991	2017-09-27	2176035	2017-09-27
2151293	2017-09-27	2176697	2017-09-20
2152615	2017-09-27	2176892	2017-09-27
2153688	2017-09-27	2177092	2017-09-27
2154345	2017-09-27	2179326	2017-09-27
2154624	2017-09-27	2180371	2017-09-20
2156726	2017-09-27	2180946	2017-09-20
2157920	2017-09-27	2183072	2017-09-20
2159272	2017-09-27	2183420	2017-09-27
2159667	2017-09-27	2183614	2017-09-27
2159679	2017-09-27	2184052	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2184654	2017-09-20	2208029	2017-09-27
2185189	2017-09-27	2208367	2017-09-27
2185706	2017-09-27	2209166	2017-09-27
2187451	2017-09-27	2210159	2017-09-27
2187490	2017-09-27	2210209	2017-09-27
2193956	2017-09-27	2211391	2017-09-27
2194420	2017-09-20	2211478	2017-09-20
2198302	2017-09-27	2211724	2017-09-27
2198471	2017-09-27	2211751	2017-09-20
2199589	2017-09-20	2211945	2017-09-20
2199622	2017-09-20	2212404	2017-09-20
2200051	2017-09-27	2212801	2017-09-27
2200112	2017-09-27	2212897	2017-09-20
2200184	2017-09-20	2213161	2017-09-27
2202149	2017-09-20	2213957	2017-09-20
2202783	2017-09-20	2214498	2017-09-27
2203053	2017-09-20	2215310	2017-09-27
2203135	2017-09-27	2215390	2017-09-27
2203738	2017-09-27	2215407	2017-09-20
2203754	2017-09-27	2216576	2017-09-20
2204777	2017-09-20	2217216	2017-09-27
2205463	2017-09-20	2218285	2017-09-27
2205716	2017-09-27	2219154	2017-09-20
2205877	2017-09-27	2219311	2017-09-27
2206380	2017-09-27	2220729	2017-09-27
2207282	2017-09-27	2220781	2017-09-20
2208005	2017-09-20	2224188	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2224703	2017-09-20	2244393	2017-09-20
2224781	2017-09-20	2244762	2017-09-27
2225656	2017-09-27	2245059	2017-09-20
2228136	2017-09-20	2245247	2017-09-27
2228902	2017-09-27	2245248	2017-09-20
2229433	2017-09-20	2245262	2017-09-20
2229759	2017-09-20	2245395	2017-09-27
2230279	2017-09-20	2246663	2017-09-20
2230386	2017-09-20	2246840	2017-09-27
2232063	2017-09-27	2247330	2017-09-20
2232661	2017-09-27	2247516	2017-09-27
2234642	2017-09-27	2247566	2017-09-27
2234673	2017-09-27	2247927	2017-09-20
2234994	2017-09-27	2247994	2017-09-27
2235979	2017-09-20	2249645	2017-09-20
2236421	2017-09-27	2250718	2017-09-27
2236712	2017-09-20	2251140	2017-09-20
2236837	2017-09-20	2251783	2017-09-20
2237028	2017-09-20	2252872	2017-09-20
2237399	2017-09-27	2253079	2017-09-20
2238139	2017-09-27	2254198	2017-09-27
2238727	2017-09-27	2254292	2017-09-20
2238971	2017-09-27	2254548	2017-09-27
2241045	2017-09-27	2254718	2017-09-20
2241685	2017-09-27	2255268	2017-09-27
2243174	2017-09-20	2256579	2017-09-27
2244183	2017-09-20	2256957	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2257201	2017-09-20	2274643	2017-09-20
2257325	2017-09-20	2274808	2017-09-27
2257365	2017-09-27	2274937	2017-09-27
2257746	2017-09-27	2276620	2017-09-20
2258340	2017-09-20	2277176	2017-09-20
2258356	2017-09-27	2277955	2017-09-27
2258624	2017-09-27	2277995	2017-09-27
2259445	2017-09-27	2278125	2017-09-27
2260583	2017-09-27	2279109	2017-09-20
2261625	2017-09-20	2279975	2017-09-20
2262363	2017-09-20	2280255	2017-09-20
2262408	2017-09-27	2280775	2017-09-27
2262467	2017-09-20	2281228	2017-09-27
2262851	2017-09-27	2281363	2017-09-20
2263052	2017-09-20	2282081	2017-09-27
2263397	2017-09-27	2282400	2017-09-27
2263683	2017-09-20	2283493	2017-09-27
2263818	2017-09-27	2283791	2017-09-27
2264263	2017-09-20	2285747	2017-09-20
2265054	2017-09-27	2286106	2017-09-27
2266348	2017-09-20	2286905	2017-09-27
2266646	2017-09-27	2287635	2017-09-20
2270764	2017-09-20	2287687	2017-09-27
2271450	2017-09-20	2288220	2017-09-20
2272603	2017-09-20	2288618	2017-09-20
2274033	2017-09-20	2290932	2017-09-27
2274263	2017-09-27	2291047	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2293701	2017-09-20	2308648	2017-09-20
2295505	2017-09-27	2309573	2017-09-27
2295547	2017-09-20	2309839	2017-09-27
2295916	2017-09-20	2310587	2017-09-20
2297094	2017-09-27	2310907	2017-09-20
2297752	2017-09-20	2311898	2017-09-20
2298829	2017-09-20	2311967	2017-09-20
2299869	2017-09-20	2312143	2017-09-27
2300031	2017-09-20	2313695	2017-09-20
2300284	2017-09-20	2315574	2017-09-27
2301262	2017-09-27	2318184	2017-09-20
2301288	2017-09-27	2319144	2017-09-27
2301498	2017-09-20	2319221	2017-09-27
2302106	2017-09-27	2319274	2017-09-20
2302640	2017-09-20	2320006	2017-09-20
2303458	2017-09-20	2320200	2017-09-20
2303958	2017-09-20	2320635	2017-09-20
2304307	2017-09-27	2320881	2017-09-20
2304794	2017-09-20	2321518	2017-09-20
2305624	2017-09-27	2322113	2017-09-27
2305878	2017-09-20	2322578	2017-09-20
2306455	2017-09-27	2322848	2017-09-27
2307025	2017-09-20	2322861	2017-09-27
2307625	2017-09-20	2323702	2017-09-27
2307627	2017-09-27	2324305	2017-09-20
2307657	2017-09-20	2324632	2017-09-27
2308159	2017-09-27	2325208	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2326657	2017-09-27	2343627	2017-09-27
2327214	2017-09-20	2344011	2017-09-27
2327779	2017-09-20	2344029	2017-09-27
2328342	2017-09-20	2344977	2017-09-27
2328742	2017-09-27	2345429	2017-09-27
2330228	2017-09-27	2345578	2017-09-27
2330787	2017-09-27	2345831	2017-09-20
2331650	2017-09-20	2346105	2017-09-20
2334163	2017-09-20	2346134	2017-09-27
2334187	2017-09-27	2346792	2017-09-27
2335631	2017-09-20	2346844	2017-09-20
2335796	2017-09-27	2346882	2017-09-20
2335964	2017-09-27	2347796	2017-09-20
2336209	2017-09-20	2348251	2017-09-27
2336554	2017-09-27	2348360	2017-09-27
2336853	2017-09-27	2348939	2017-09-27
2337170	2017-09-20	2349030	2017-09-27
2338328	2017-09-20	2349428	2017-09-20
2338846	2017-09-27	2349913	2017-09-20
2339076	2017-09-20	2350155	2017-09-20
2339896	2017-09-20	2350432	2017-09-27
2340892	2017-09-27	2351580	2017-09-20
2341187	2017-09-20	2352324	2017-09-27
2341238	2017-09-27	2352356	2017-09-27
2341312	2017-09-20	2352523	2017-09-20
2342254	2017-09-27	2354744	2017-09-20
2342721	2017-09-27	2355444	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2355604	2017-09-27	2365723	2017-09-20
2355658	2017-09-27	2366210	2017-09-27
2356211	2017-09-20	2366761	2017-09-27
2356600	2017-09-20	2367163	2017-09-27
2356833	2017-09-27	2367949	2017-09-27
2357036	2017-09-27	2369331	2017-09-27
2357284	2017-09-20	2369454	2017-09-20
2357468	2017-09-20	2369975	2017-09-20
2357850	2017-09-27	2370419	2017-09-27
2357863	2017-09-27	2370534	2017-09-20
2358990	2017-09-20	2370742	2017-09-27
2358998	2017-09-20	2370926	2017-09-27
2359433	2017-09-27	2371439	2017-09-20
2359784	2017-09-27	2371623	2017-09-20
2359960	2017-09-27	2372693	2017-09-20
2360573	2017-09-27	2375468	2017-09-20
2361452	2017-09-20	2375693	2017-09-27
2361901	2017-09-20	2375718	2017-09-27
2362444	2017-09-27	2375720	2017-09-27
2362677	2017-09-27	2376796	2017-09-20
2362855	2017-09-20	2377126	2017-09-27
2363671	2017-09-27	2377158	2017-09-27
2363695	2017-09-20	2377260	2017-09-27
2363726	2017-09-20	2377330	2017-09-27
2363910	2017-09-20	2377347	2017-09-20
2364254	2017-09-20	2378122	2017-09-27
2365172	2017-09-20	2378255	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2378292	2017-09-27	2390377	2017-09-27
2378312	2017-09-20	2391636	2017-09-27
2378691	2017-09-27	2391823	2017-09-20
2378859	2017-09-27	2392360	2017-09-20
2379182	2017-09-27	2393369	2017-09-27
2379866	2017-09-27	2393604	2017-09-27
2380014	2017-09-20	2393723	2017-09-27
2380412	2017-09-27	2393885	2017-09-20
2381024	2017-09-27	2395198	2017-09-20
2381149	2017-09-27	2395619	2017-09-27
2382130	2017-09-27	2395925	2017-09-27
2382368	2017-09-20	2396359	2017-09-27
2382835	2017-09-27	2396408	2017-09-20
2383990	2017-09-20	2397250	2017-09-20
2384189	2017-09-20	2397506	2017-09-27
2385198	2017-09-27	2397507	2017-09-20
2386586	2017-09-27	2397573	2017-09-20
2386710	2017-09-27	2398111	2017-09-27
2387103	2017-09-27	2398421	2017-09-27
2387217	2017-09-20	2399379	2017-09-20
2387988	2017-09-27	2399696	2017-09-27
2388055	2017-09-27	2399699	2017-09-20
2388968	2017-09-27	2399827	2017-09-20
2389011	2017-09-27	2399991	2017-09-27
2389336	2017-09-20	2399993	2017-09-20
2389454	2017-09-20	2400488	2017-09-27
2389536	2017-09-27	2400565	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2401092	2017-09-20	2416100	2017-09-20
2401715	2017-09-20	2416519	2017-09-20
2401943	2017-09-27	2416604	2017-09-20
2402725	2017-09-27	2416798	2017-09-20
2403038	2017-09-20	2416813	2017-09-27
2403525	2017-09-27	2417270	2017-09-20
2403628	2017-09-27	2417451	2017-09-27
2404367	2017-09-20	2417792	2017-09-27
2405062	2017-09-20	2417835	2017-09-27
2405886	2017-09-27	2417880	2017-09-20
2406853	2017-09-27	2418027	2017-09-27
2407061	2017-09-27	2418069	2017-09-27
2407887	2017-09-27	2418300	2017-09-27
2408030	2017-09-27	2419578	2017-09-27
2408410	2017-09-20	2419579	2017-09-27
2408567	2017-09-27	2419780	2017-09-20
2409046	2017-09-20	2420014	2017-09-20
2409728	2017-09-27	2420035	2017-09-27
2411877	2017-09-27	2420894	2017-09-27
2412011	2017-09-20	2422128	2017-09-20
2412080	2017-09-20	2422456	2017-09-27
2412216	2017-09-20	2423385	2017-09-20
2412825	2017-09-20	2424172	2017-09-20
2413218	2017-09-27	2425554	2017-09-20
2413817	2017-09-27	2425649	2017-09-27
2414108	2017-09-27	2426162	2017-09-27
2415535	2017-09-20	2426248	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2427314	2017-09-27	2437728	2017-09-27
2427350	2017-09-20	2437754	2017-09-20
2428002	2017-09-27	2438646	2017-09-20
2428005	2017-09-27	2441259	2017-09-27
2428101	2017-09-27	2441568	2017-09-27
2428614	2017-09-20	2441854	2017-09-27
2429462	2017-09-20	2441973	2017-09-20
2429947	2017-09-20	2442061	2017-09-27
2431103	2017-09-20	2442585	2017-09-27
2431297	2017-09-20	2442748	2017-09-20
2431351	2017-09-20	2443639	2017-09-27
2432067	2017-09-27	2444120	2017-09-27
2432535	2017-09-20	2444604	2017-09-20
2433222	2017-09-20	2444789	2017-09-27
2433331	2017-09-27	2444958	2017-09-20
2433578	2017-09-20	2445406	2017-09-20
2433625	2017-09-27	2446365	2017-09-20
2433924	2017-09-27	2446874	2017-09-20
2435814	2017-09-27	2446907	2017-09-20
2435968	2017-09-20	2446992	2017-09-20
2436120	2017-09-27	2447460	2017-09-27
2436845	2017-09-20	2447538	2017-09-20
2437009	2017-09-27	2447958	2017-09-20
2437283	2017-09-20	2448220	2017-09-27
2437541	2017-09-20	2449126	2017-09-20
2437675	2017-09-27	2449203	2017-09-27
2437687	2017-09-20	2449328	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2449419	2017-09-20	2459298	2017-09-20
2450540	2017-09-20	2459638	2017-09-27
2450985	2017-09-27	2459904	2017-09-20
2451131	2017-09-27	2460028	2017-09-27
2451325	2017-09-27	2460516	2017-09-20
2451569	2017-09-20	2460555	2017-09-20
2451622	2017-09-27	2460851	2017-09-20
2452018	2017-09-27	2461135	2017-09-27
2452179	2017-09-20	2461498	2017-09-27
2452563	2017-09-27	2461678	2017-09-27
2453031	2017-09-27	2462141	2017-09-27
2453060	2017-09-20	2462144	2017-09-20
2453573	2017-09-20	2462446	2017-09-27
2453648	2017-09-20	2462546	2017-09-27
2453795	2017-09-20	2462742	2017-09-20
2453970	2017-09-20	2462765	2017-09-20
2454339	2017-09-27	2462962	2017-09-20
2454629	2017-09-20	2463414	2017-09-20
2454997	2017-09-27	2464027	2017-09-27
2456071	2017-09-27	2464178	2017-09-20
2456780	2017-09-20	2464768	2017-09-20
2457260	2017-09-27	2464820	2017-09-27
2458179	2017-09-20	2465099	2017-09-27
2458222	2017-09-27	2465306	2017-09-27
2458358	2017-09-27	2465646	2017-09-20
2458579	2017-09-20	2466032	2017-09-27
2458602	2017-09-27	2466060	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2466826	2017-09-20	2480037	2017-09-20
2466976	2017-09-27	2481412	2017-09-27
2467139	2017-09-20	2481988	2017-09-20
2467712	2017-09-27	2482346	2017-09-27
2467963	2017-09-20	2482790	2017-09-27
2468010	2017-09-20	2483189	2017-09-27
2468230	2017-09-20	2483785	2017-09-20
2469371	2017-09-27	2484708	2017-09-27
2469442	2017-09-20	2484756	2017-09-20
2469899	2017-09-20	2484983	2017-09-27
2469970	2017-09-20	2485082	2017-09-27
2470100	2017-09-20	2485132	2017-09-27
2470892	2017-09-27	2485613	2017-09-20
2470938	2017-09-27	2485784	2017-09-20
2471577	2017-09-27	2486896	2017-09-27
2472529	2017-09-27	2487279	2017-09-20
2472577	2017-09-27	2488190	2017-09-20
2473079	2017-09-20	2488310	2017-09-20
2473822	2017-09-27	2488411	2017-09-20
2473981	2017-09-27	2489318	2017-09-27
2475203	2017-09-27	2490401	2017-09-27
2476452	2017-09-27	2490634	2017-09-27
2476813	2017-09-20	2490663	2017-09-20
2478132	2017-09-20	2491127	2017-09-20
2478832	2017-09-20	2491146	2017-09-20
2479284	2017-09-20	2491656	2017-09-20
2479767	2017-09-20	2491931	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2491939	2017-09-20	2499231	2017-09-20
2491951	2017-09-20	2499277	2017-09-27
2492293	2017-09-20	2499321	2017-09-27
2492869	2017-09-27	2500106	2017-09-20
2493224	2017-09-27	2500168	2017-09-27
2493326	2017-09-20	2500235	2017-09-20
2493536	2017-09-20	2500346	2017-09-20
2493941	2017-09-20	2500449	2017-09-27
2494353	2017-09-27	2500459	2017-09-20
2494444	2017-09-27	2500631	2017-09-27
2494702	2017-09-20	2501246	2017-09-20
2494953	2017-09-27	2501457	2017-09-27
2495382	2017-09-27	2502004	2017-09-20
2495519	2017-09-20	2502066	2017-09-27
2495565	2017-09-20	2502382	2017-09-27
2495902	2017-09-27	2502543	2017-09-27
2495934	2017-09-27	2502956	2017-09-20
2496149	2017-09-20	2503789	2017-09-27
2496336	2017-09-27	2503866	2017-09-20
2496607	2017-09-27	2504400	2017-09-27
2496675	2017-09-27	2504718	2017-09-27
2497339	2017-09-20	2504755	2017-09-27
2498024	2017-09-20	2504950	2017-09-20
2498512	2017-09-20	2505118	2017-09-20
2498715	2017-09-27	2505187	2017-09-27
2498874	2017-09-20	2505206	2017-09-27
2498881	2017-09-20	2506309	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2506733	2017-09-27	2514822	2017-09-27
2506770	2017-09-27	2515422	2017-09-27
2507474	2017-09-27	2515493	2017-09-27
2507699	2017-09-27	2515968	2017-09-20
2508806	2017-09-27	2516014	2017-09-20
2509173	2017-09-20	2516159	2017-09-27
2509335	2017-09-27	2516558	2017-09-27
2509538	2017-09-20	2516814	2017-09-27
2510101	2017-09-27	2517838	2017-09-27
2510202	2017-09-20	2517854	2017-09-20
2510427	2017-09-27	2517932	2017-09-20
2510448	2017-09-20	2518379	2017-09-20
2510918	2017-09-20	2519277	2017-09-27
2510992	2017-09-27	2519604	2017-09-27
2511304	2017-09-27	2519815	2017-09-20
2511470	2017-09-20	2520008	2017-09-27
2511713	2017-09-27	2520882	2017-09-27
2512059	2017-09-27	2522542	2017-09-20
2512086	2017-09-27	2523165	2017-09-27
2512105	2017-09-20	2523173	2017-09-20
2512352	2017-09-27	2523233	2017-09-20
2512422	2017-09-20	2523407	2017-09-20
2512574	2017-09-27	2523824	2017-09-27
2513540	2017-09-20	2523946	2017-09-20
2513721	2017-09-27	2524072	2017-09-27
2514282	2017-09-20	2524171	2017-09-20
2514368	2017-09-20	2525103	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2525723	2017-09-20	2534125	2017-09-27
2525920	2017-09-27	2534184	2017-09-27
2526129	2017-09-27	2534257	2017-09-27
2526240	2017-09-20	2534258	2017-09-20
2527011	2017-09-27	2534567	2017-09-20
2528285	2017-09-20	2536292	2017-09-20
2528616	2017-09-27	2536444	2017-09-27
2529399	2017-09-20	2536747	2017-09-27
2529790	2017-09-20	2536761	2017-09-20
2529978	2017-09-27	2536962	2017-09-20
2530140	2017-09-27	2538664	2017-09-27
2530421	2017-09-20	2538764	2017-09-20
2530567	2017-09-20	2538832	2017-09-20
2530765	2017-09-20	2539615	2017-09-20
2530810	2017-09-20	2539913	2017-09-27
2530986	2017-09-27	2540061	2017-09-20
2531100	2017-09-20	2540101	2017-09-20
2531713	2017-09-20	2540218	2017-09-20
2531886	2017-09-27	2540270	2017-09-27
2532188	2017-09-20	2540743	2017-09-20
2532560	2017-09-27	2540803	2017-09-27
2532701	2017-09-27	2541863	2017-09-20
2532884	2017-09-20	2541994	2017-09-27
2532950	2017-09-20	2542286	2017-09-27
2533019	2017-09-27	2542448	2017-09-20
2533391	2017-09-20	2542680	2017-09-27
2534084	2017-09-27	2542853	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2543023	2017-09-20	2551828	2017-09-27
2543259	2017-09-27	2552553	2017-09-20
2543693	2017-09-20	2552566	2017-09-20
2543797	2017-09-27	2553357	2017-09-20
2544034	2017-09-20	2554697	2017-09-27
2544236	2017-09-27	2554750	2017-09-27
2544352	2017-09-20	2554938	2017-09-27
2544388	2017-09-27	2555273	2017-09-27
2544396	2017-09-20	2555759	2017-09-27
2544584	2017-09-20	2555811	2017-09-27
2544881	2017-09-27	2555891	2017-09-27
2545066	2017-09-20	2556054	2017-09-27
2545147	2017-09-27	2556720	2017-09-27
2545382	2017-09-20	2556840	2017-09-27
2545874	2017-09-20	2557072	2017-09-20
2546810	2017-09-27	2557368	2017-09-27
2546916	2017-09-27	2557437	2017-09-27
2547051	2017-09-20	2557752	2017-09-27
2547056	2017-09-20	2557789	2017-09-27
2547237	2017-09-27	2557878	2017-09-27
2547456	2017-09-27	2557885	2017-09-27
2547533	2017-09-20	2558482	2017-09-27
2548279	2017-09-27	2558685	2017-09-27
2549623	2017-09-27	2558859	2017-09-27
2549755	2017-09-27	2561282	2017-09-27
2550926	2017-09-27	2561298	2017-09-27
2550980	2017-09-20	2561946	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2562956	2017-09-27	2571619	2017-09-27
2563067	2017-09-27	2571692	2017-09-27
2564186	2017-09-27	2572235	2017-09-27
2564321	2017-09-27	2572697	2017-09-20
2564361	2017-09-20	2572711	2017-09-20
2564435	2017-09-27	2573026	2017-09-20
2564600	2017-09-20	2573304	2017-09-20
2564720	2017-09-20	2573349	2017-09-20
2565847	2017-09-20	2573489	2017-09-20
2565974	2017-09-20	2573513	2017-09-20
2566137	2017-09-20	2573588	2017-09-27
2566289	2017-09-20	2574113	2017-09-20
2566532	2017-09-27	2574605	2017-09-27
2566931	2017-09-27	2575167	2017-09-27
2567078	2017-09-27	2575555	2017-09-20
2567311	2017-09-27	2575654	2017-09-27
2567577	2017-09-20	2575933	2017-09-27
2568226	2017-09-27	2576001	2017-09-27
2568360	2017-09-27	2576300	2017-09-20
2568900	2017-09-27	2576492	2017-09-20
2569000	2017-09-27	2576723	2017-09-20
2569885	2017-09-20	2576816	2017-09-27
2569995	2017-09-20	2577159	2017-09-27
2571035	2017-09-20	2578450	2017-09-20
2571238	2017-09-27	2578631	2017-09-20
2571411	2017-09-27	2578828	2017-09-20
2571500	2017-09-27	2578877	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2579031	2017-09-27	2590027	2017-09-27
2579583	2017-09-27	2590101	2017-09-27
2580207	2017-09-27	2590348	2017-09-20
2580643	2017-09-27	2590352	2017-09-27
2581918	2017-09-20	2590625	2017-09-20
2582697	2017-09-27	2590978	2017-09-20
2582763	2017-09-27	2590980	2017-09-20
2583170	2017-09-27	2591363	2017-09-20
2583292	2017-09-27	2591698	2017-09-27
2583499	2017-09-20	2591781	2017-09-27
2583652	2017-09-20	2592072	2017-09-20
2585215	2017-09-27	2592091	2017-09-20
2585269	2017-09-27	2592283	2017-09-20
2585867	2017-09-27	2592420	2017-09-20
2587855	2017-09-20	2592792	2017-09-27
2587870	2017-09-27	2593111	2017-09-27
2588063	2017-09-27	2593126	2017-09-20
2588112	2017-09-27	2593594	2017-09-27
2588292	2017-09-20	2594031	2017-09-27
2588695	2017-09-20	2594083	2017-09-27
2588965	2017-09-20	2594232	2017-09-20
2589028	2017-09-20	2594395	2017-09-20
2589258	2017-09-20	2594486	2017-09-20
2589643	2017-09-20	2594798	2017-09-20
2589664	2017-09-20	2594821	2017-09-27
2589797	2017-09-27	2594945	2017-09-20
2590021	2017-09-27	2595475	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2596144	2017-09-20	2602885	2017-09-27
2596322	2017-09-20	2603690	2017-09-27
2596367	2017-09-27	2604516	2017-09-20
2596940	2017-09-20	2605558	2017-09-27
2597844	2017-09-27	2605812	2017-09-20
2598165	2017-09-20	2605882	2017-09-20
2598217	2017-09-20	2606026	2017-09-27
2598271	2017-09-27	2606031	2017-09-27
2598385	2017-09-27	2606068	2017-09-27
2598661	2017-09-27	2606313	2017-09-27
2599038	2017-09-20	2606423	2017-09-20
2599371	2017-09-20	2607057	2017-09-27
2599435	2017-09-27	2607808	2017-09-27
2599592	2017-09-27	2609124	2017-09-20
2599745	2017-09-27	2609301	2017-09-27
2599865	2017-09-27	2609429	2017-09-20
2599877	2017-09-27	2609455	2017-09-27
2599942	2017-09-20	2609777	2017-09-27
2600094	2017-09-27	2610023	2017-09-27
2600227	2017-09-27	2610223	2017-09-27
2600652	2017-09-20	2610282	2017-09-27
2601046	2017-09-27	2610535	2017-09-27
2601428	2017-09-20	2610558	2017-09-27
2601496	2017-09-20	2610599	2017-09-27
2602073	2017-09-27	2610603	2017-09-20
2602183	2017-09-20	2610739	2017-09-27
2602615	2017-09-27	2610752	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2610859	2017-09-20	2623513	2017-09-27
2612252	2017-09-20	2623819	2017-09-27
2612896	2017-09-20	2624223	2017-09-20
2613320	2017-09-20	2624625	2017-09-20
2613396	2017-09-27	2624641	2017-09-20
2613648	2017-09-20	2624741	2017-09-20
2613889	2017-09-20	2624832	2017-09-27
2615265	2017-09-27	2624945	2017-09-27
2615489	2017-09-20	2625808	2017-09-27
2615804	2017-09-20	2625888	2017-09-27
2615936	2017-09-27	2625955	2017-09-27
2616996	2017-09-27	2626275	2017-09-27
2617349	2017-09-27	2626917	2017-09-27
2619987	2017-09-20	2627144	2017-09-27
2620491	2017-09-20	2627146	2017-09-20
2620804	2017-09-20	2627361	2017-09-20
2621105	2017-09-20	2627549	2017-09-20
2621223	2017-09-20	2627575	2017-09-20
2621660	2017-09-20	2627581	2017-09-20
2621883	2017-09-27	2627586	2017-09-20
2621968	2017-09-20	2628711	2017-09-27
2622241	2017-09-27	2628946	2017-09-27
2622248	2017-09-20	2630106	2017-09-27
2622707	2017-09-20	2630116	2017-09-27
2622926	2017-09-20	2630890	2017-09-27
2622927	2017-09-20	2630976	2017-09-20
2623108	2017-09-27	2630992	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2631088	2017-09-27	2643592	2017-09-27
2631129	2017-09-20	2643611	2017-09-27
2631588	2017-09-27	2643625	2017-09-20
2631979	2017-09-27	2643740	2017-09-27
2632382	2017-09-20	2644295	2017-09-20
2632561	2017-09-20	2644639	2017-09-20
2632883	2017-09-27	2645026	2017-09-20
2634346	2017-09-27	2645236	2017-09-27
2634488	2017-09-20	2645343	2017-09-27
2635231	2017-09-20	2646341	2017-09-27
2635312	2017-09-27	2646374	2017-09-27
2635378	2017-09-27	2646631	2017-09-27
2636485	2017-09-20	2646661	2017-09-20
2636507	2017-09-20	2647217	2017-09-27
2637137	2017-09-20	2647661	2017-09-20
2637232	2017-09-20	2647778	2017-09-20
2638235	2017-09-27	2648026	2017-09-27
2639257	2017-09-27	2648589	2017-09-27
2639330	2017-09-20	2648819	2017-09-20
2640246	2017-09-20	2649044	2017-09-20
2641187	2017-09-27	2649238	2017-09-20
2641209	2017-09-27	2649470	2017-09-27
2641279	2017-09-27	2649645	2017-09-20
2643119	2017-09-20	2649751	2017-09-27
2643459	2017-09-27	2649899	2017-09-27
2643463	2017-09-27	2650197	2017-09-20
2643491	2017-09-27	2650822	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2651363	2017-09-27	2660147	2017-09-27
2651585	2017-09-27	2660230	2017-09-27
2652137	2017-09-27	2660282	2017-09-27
2652175	2017-09-20	2660320	2017-09-27
2652678	2017-09-20	2660357	2017-09-27
2653114	2017-09-20	2661061	2017-09-27
2653160	2017-09-27	2661206	2017-09-27
2653230	2017-09-27	2661377	2017-09-20
2653464	2017-09-27	2661403	2017-09-27
2653761	2017-09-27	2661440	2017-09-27
2654001	2017-09-27	2661553	2017-09-27
2654546	2017-09-20	2661561	2017-09-20
2654832	2017-09-27	2661719	2017-09-20
2655151	2017-09-27	2662027	2017-09-27
2655399	2017-09-27	2662699	2017-09-27
2655962	2017-09-20	2662883	2017-09-27
2656380	2017-09-27	2663029	2017-09-20
2656671	2017-09-20	2663099	2017-09-27
2657201	2017-09-20	2663441	2017-09-20
2658308	2017-09-20	2663600	2017-09-20
2658498	2017-09-27	2663637	2017-09-27
2658768	2017-09-27	2664553	2017-09-20
2658841	2017-09-20	2664870	2017-09-20
2659158	2017-09-20	2667219	2017-09-27
2659686	2017-09-20	2667573	2017-09-20
2660053	2017-09-27	2668061	2017-09-20
2660109	2017-09-20	2668149	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2668204	2017-09-27	2676718	2017-09-27
2669144	2017-09-27	2676736	2017-09-27
2669380	2017-09-27	2677291	2017-09-20
2669663	2017-09-27	2677496	2017-09-27
2670100	2017-09-27	2677526	2017-09-27
2670175	2017-09-27	2677635	2017-09-27
2670402	2017-09-20	2677639	2017-09-20
2670771	2017-09-27	2677700	2017-09-27
2670857	2017-09-20	2677890	2017-09-20
2672553	2017-09-27	2678310	2017-09-27
2672725	2017-09-27	2678963	2017-09-20
2672757	2017-09-27	2679143	2017-09-27
2673101	2017-09-20	2679386	2017-09-20
2673102	2017-09-20	2679391	2017-09-20
2673244	2017-09-27	2680732	2017-09-27
2673566	2017-09-27	2680949	2017-09-27
2673710	2017-09-27	2681126	2017-09-27
2674063	2017-09-27	2681216	2017-09-27
2674238	2017-09-27	2681473	2017-09-27
2675391	2017-09-27	2681500	2017-09-27
2675555	2017-09-20	2681606	2017-09-27
2675769	2017-09-20	2681628	2017-09-20
2675824	2017-09-27	2681800	2017-09-27
2676133	2017-09-20	2681803	2017-09-27
2676177	2017-09-27	2681948	2017-09-20
2676442	2017-09-27	2682144	2017-09-20
2676470	2017-09-20	2682245	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2682400	2017-09-20	2689604	2017-09-20
2682472	2017-09-27	2689878	2017-09-20
2682597	2017-09-27	2689879	2017-09-20
2682615	2017-09-20	2689981	2017-09-20
2683112	2017-09-27	2690190	2017-09-27
2683204	2017-09-27	2690389	2017-09-27
2683648	2017-09-20	2690457	2017-09-27
2683882	2017-09-20	2690830	2017-09-20
2683969	2017-09-20	2690909	2017-09-27
2684016	2017-09-20	2691111	2017-09-20
2684022	2017-09-27	2691161	2017-09-27
2684321	2017-09-20	2692154	2017-09-20
2684418	2017-09-27	2692186	2017-09-27
2684972	2017-09-27	2692276	2017-09-27
2685341	2017-09-27	2692600	2017-09-27
2685454	2017-09-27	2692644	2017-09-27
2685771	2017-09-20	2692762	2017-09-27
2685879	2017-09-27	2692769	2017-09-27
2686290	2017-09-27	2692995	2017-09-20
2686981	2017-09-27	2693989	2017-09-20
2688346	2017-09-20	2694506	2017-09-20
2688489	2017-09-20	2695056	2017-09-27
2688499	2017-09-27	2695067	2017-09-27
2688520	2017-09-27	2695223	2017-09-27
2689001	2017-09-27	2695438	2017-09-27
2689008	2017-09-27	2695440	2017-09-20
2689544	2017-09-27	2696142	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2696387	2017-09-27	2702494	2017-09-27
2696452	2017-09-27	2702649	2017-09-20
2696691	2017-09-27	2702667	2017-09-20
2696796	2017-09-27	2702928	2017-09-20
2697253	2017-09-20	2703385	2017-09-20
2697492	2017-09-27	2703670	2017-09-27
2697675	2017-09-27	2703892	2017-09-27
2697839	2017-09-27	2704255	2017-09-27
2697919	2017-09-20	2704353	2017-09-20
2698149	2017-09-27	2704459	2017-09-27
2698253	2017-09-27	2704760	2017-09-20
2698576	2017-09-20	2704922	2017-09-27
2699172	2017-09-27	2705215	2017-09-20
2699256	2017-09-27	2705255	2017-09-20
2699279	2017-09-20	2705396	2017-09-27
2699825	2017-09-27	2705715	2017-09-27
2700207	2017-09-20	2706929	2017-09-27
2700221	2017-09-20	2707407	2017-09-27
2700300	2017-09-20	2707748	2017-09-20
2700456	2017-09-27	2708056	2017-09-20
2700834	2017-09-27	2708495	2017-09-27
2700990	2017-09-20	2708610	2017-09-27
2701241	2017-09-27	2708660	2017-09-20
2701449	2017-09-27	2708820	2017-09-20
2702024	2017-09-20	2709504	2017-09-27
2702264	2017-09-20	2709825	2017-09-20
2702275	2017-09-20	2710204	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2710352	2017-09-27	2716302	2017-09-27
2710745	2017-09-20	2717778	2017-09-27
2711222	2017-09-27	2717849	2017-09-20
2711544	2017-09-20	2717870	2017-09-27
2711589	2017-09-20	2717923	2017-09-27
2711616	2017-09-27	2717952	2017-09-27
2712006	2017-09-27	2718412	2017-09-20
2713242	2017-09-20	2718582	2017-09-27
2713255	2017-09-27	2718597	2017-09-27
2713641	2017-09-20	2718762	2017-09-20
2713718	2017-09-20	2719020	2017-09-20
2713792	2017-09-27	2719297	2017-09-20
2713886	2017-09-20	2719350	2017-09-27
2714143	2017-09-20	2720190	2017-09-20
2714210	2017-09-27	2720202	2017-09-27
2714655	2017-09-27	2720733	2017-09-27
2714803	2017-09-20	2720797	2017-09-27
2714809	2017-09-20	2721407	2017-09-20
2714883	2017-09-20	2721619	2017-09-27
2714899	2017-09-20	2721803	2017-09-27
2714922	2017-09-20	2721915	2017-09-20
2715148	2017-09-27	2722386	2017-09-27
2715169	2017-09-20	2722857	2017-09-27
2715350	2017-09-27	2722974	2017-09-27
2715527	2017-09-27	2723112	2017-09-20
2715934	2017-09-20	2723568	2017-09-27
2716297	2017-09-27	2723965	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2724107	2017-09-27	2731486	2017-09-20
2724548	2017-09-20	2732030	2017-09-27
2724607	2017-09-20	2732077	2017-09-27
2724637	2017-09-27	2732118	2017-09-27
2724776	2017-09-27	2732445	2017-09-20
2725101	2017-09-27	2732605	2017-09-27
2725198	2017-09-20	2732658	2017-09-20
2725312	2017-09-20	2733219	2017-09-20
2725517	2017-09-27	2733538	2017-09-27
2725691	2017-09-20	2733619	2017-09-27
2726187	2017-09-27	2733691	2017-09-20
2726360	2017-09-27	2733758	2017-09-27
2726608	2017-09-20	2735113	2017-09-20
2726669	2017-09-27	2735190	2017-09-20
2726704	2017-09-27	2735419	2017-09-27
2726861	2017-09-27	2735679	2017-09-20
2728411	2017-09-27	2736058	2017-09-27
2728658	2017-09-27	2736194	2017-09-27
2729266	2017-09-20	2736414	2017-09-27
2729341	2017-09-27	2736505	2017-09-27
2729380	2017-09-20	2736558	2017-09-20
2729658	2017-09-27	2737250	2017-09-27
2729946	2017-09-27	2737252	2017-09-20
2730755	2017-09-27	2737383	2017-09-20
2730771	2017-09-20	2737560	2017-09-27
2731186	2017-09-27	2737625	2017-09-27
2731248	2017-09-20	2737634	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2737646	2017-09-27	2742216	2017-09-20
2738348	2017-09-20	2742902	2017-09-27
2738375	2017-09-27	2743239	2017-09-27
2739012	2017-09-20	2743259	2017-09-27
2739042	2017-09-27	2743503	2017-09-27
2739163	2017-09-27	2743531	2017-09-20
2739225	2017-09-27	2743920	2017-09-20
2739260	2017-09-27	2744451	2017-09-20
2739262	2017-09-27	2744566	2017-09-27
2739447	2017-09-27	2744580	2017-09-27
2739481	2017-09-20	2744653	2017-09-27
2739544	2017-09-20	2745519	2017-09-27
2739649	2017-09-27	2745637	2017-09-20
2739717	2017-09-20	2745763	2017-09-27
2739895	2017-09-27	2746250	2017-09-27
2740190	2017-09-27	2746289	2017-09-27
2740397	2017-09-27	2746303	2017-09-27
2740643	2017-09-27	2746549	2017-09-27
2740842	2017-09-27	2746563	2017-09-20
2740878	2017-09-27	2746602	2017-09-20
2741017	2017-09-27	2746744	2017-09-27
2741047	2017-09-27	2746765	2017-09-27
2741213	2017-09-20	2746890	2017-09-27
2741598	2017-09-27	2747108	2017-09-20
2741886	2017-09-20	2747164	2017-09-20
2741903	2017-09-20	2747170	2017-09-27
2742136	2017-09-27	2747179	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2747611	2017-09-27	2757110	2017-09-27
2747699	2017-09-20	2757369	2017-09-27
2748001	2017-09-27	2757371	2017-09-27
2748100	2017-09-27	2757571	2017-09-20
2748244	2017-09-27	2757838	2017-09-20
2748286	2017-09-27	2757853	2017-09-20
2748298	2017-09-27	2757991	2017-09-27
2748339	2017-09-27	2758017	2017-09-20
2748644	2017-09-20	2758021	2017-09-27
2748657	2017-09-27	2759169	2017-09-20
2748752	2017-09-27	2759250	2017-09-27
2749630	2017-09-20	2759888	2017-09-27
2750248	2017-09-27	2760455	2017-09-20
2750533	2017-09-27	2760546	2017-09-20
2750735	2017-09-20	2761236	2017-09-20
2751243	2017-09-27	2761660	2017-09-27
2751244	2017-09-27	2761984	2017-09-27
2751555	2017-09-27	2762094	2017-09-20
2752056	2017-09-20	2762422	2017-09-27
2752156	2017-09-27	2762936	2017-09-27
2752384	2017-09-27	2762977	2017-09-27
2754394	2017-09-27	2763790	2017-09-20
2754633	2017-09-27	2763896	2017-09-20
2754988	2017-09-20	2763988	2017-09-20
2755093	2017-09-27	2764338	2017-09-20
2756715	2017-09-27	2764763	2017-09-27
2756927	2017-09-27	2764902	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2766011	2017-09-27	2770722	2017-09-20
2766685	2017-09-20	2771296	2017-09-27
2767030	2017-09-27	2771543	2017-09-27
2767162	2017-09-27	2771617	2017-09-27
2767237	2017-09-20	2772271	2017-09-27
2767547	2017-09-20	2772305	2017-09-20
2767576	2017-09-20	2772453	2017-09-27
2767676	2017-09-20	2773500	2017-09-20
2767862	2017-09-27	2773641	2017-09-27
2767992	2017-09-27	2773947	2017-09-27
2767996	2017-09-27	2774135	2017-09-27
2768300	2017-09-27	2774168	2017-09-20
2768310	2017-09-20	2774627	2017-09-20
2768580	2017-09-27	2774748	2017-09-27
2768841	2017-09-27	2774910	2017-09-27
2768849	2017-09-27	2774965	2017-09-20
2768863	2017-09-27	2775545	2017-09-27
2769370	2017-09-20	2775819	2017-09-20
2769788	2017-09-27	2775838	2017-09-27
2769803	2017-09-27	2776234	2017-09-20
2769830	2017-09-27	2776463	2017-09-20
2770051	2017-09-27	2776654	2017-09-27
2770317	2017-09-20	2776756	2017-09-27
2770349	2017-09-20	2777073	2017-09-27
2770398	2017-09-27	2777556	2017-09-20
2770524	2017-09-27	2778025	2017-09-20
2770668	2017-09-27	2778234	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2778378	2017-09-27	2785692	2017-09-27
2778679	2017-09-27	2785710	2017-09-20
2778889	2017-09-27	2785849	2017-09-27
2779842	2017-09-20	2785892	2017-09-27
2780451	2017-09-20	2786004	2017-09-20
2780664	2017-09-27	2786012	2017-09-20
2780701	2017-09-20	2786075	2017-09-27
2781585	2017-09-20	2786391	2017-09-27
2781711	2017-09-20	2786595	2017-09-27
2781782	2017-09-27	2786622	2017-09-20
2781948	2017-09-27	2786654	2017-09-20
2782453	2017-09-27	2786921	2017-09-20
2783055	2017-09-27	2787044	2017-09-20
2783056	2017-09-20	2787320	2017-09-20
2783177	2017-09-20	2787660	2017-09-27
2783404	2017-09-27	2787924	2017-09-20
2783794	2017-09-27	2788496	2017-09-27
2783843	2017-09-27	2788511	2017-09-27
2784132	2017-09-27	2788578	2017-09-27
2784411	2017-09-20	2788891	2017-09-27
2784484	2017-09-27	2788986	2017-09-20
2784811	2017-09-20	2789147	2017-09-27
2784865	2017-09-27	2789401	2017-09-27
2784926	2017-09-27	2789493	2017-09-27
2785001	2017-09-27	2789552	2017-09-27
2785456	2017-09-27	2789627	2017-09-27
2785685	2017-09-27	2789909	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2790131	2017-09-20	2796958	2017-09-20
2790236	2017-09-20	2796960	2017-09-27
2790278	2017-09-27	2797099	2017-09-27
2790406	2017-09-27	2797107	2017-09-20
2790745	2017-09-27	2797368	2017-09-27
2790823	2017-09-27	2798268	2017-09-27
2791496	2017-09-20	2798314	2017-09-20
2792123	2017-09-27	2798408	2017-09-27
2792388	2017-09-20	2798653	2017-09-27
2792992	2017-09-20	2798974	2017-09-27
2793056	2017-09-20	2799317	2017-09-27
2793458	2017-09-20	2799686	2017-09-27
2793625	2017-09-27	2799793	2017-09-20
2794555	2017-09-27	2800057	2017-09-20
2794859	2017-09-20	2800109	2017-09-20
2794913	2017-09-20	2800136	2017-09-20
2794923	2017-09-20	2800236	2017-09-27
2794984	2017-09-27	2800567	2017-09-27
2795202	2017-09-20	2800614	2017-09-27
2795902	2017-09-20	2800656	2017-09-20
2796092	2017-09-20	2800705	2017-09-20
2796154	2017-09-27	2800860	2017-09-20
2796403	2017-09-27	2801134	2017-09-27
2796507	2017-09-27	2801187	2017-09-27
2796567	2017-09-20	2801318	2017-09-27
2796585	2017-09-27	2801502	2017-09-20
2796744	2017-09-27	2801635	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2801736	2017-09-20	2809384	2017-09-27
2801879	2017-09-27	2810156	2017-09-27
2802817	2017-09-20	2810283	2017-09-27
2803335	2017-09-27	2810591	2017-09-27
2803350	2017-09-20	2810801	2017-09-27
2803722	2017-09-27	2810943	2017-09-27
2803734	2017-09-20	2810991	2017-09-20
2803830	2017-09-27	2811078	2017-09-27
2804099	2017-09-20	2811110	2017-09-20
2804239	2017-09-27	2811160	2017-09-20
2804468	2017-09-20	2811194	2017-09-20
2804855	2017-09-20	2811468	2017-09-27
2804920	2017-09-27	2811623	2017-09-20
2805040	2017-09-20	2811939	2017-09-20
2805074	2017-09-20	2812243	2017-09-20
2805094	2017-09-20	2812453	2017-09-27
2805792	2017-09-20	2812883	2017-09-20
2806658	2017-09-27	2813051	2017-09-27
2806913	2017-09-20	2813208	2017-09-27
2807629	2017-09-20	2813312	2017-09-20
2808376	2017-09-20	2813325	2017-09-20
2808406	2017-09-20	2813915	2017-09-27
2808459	2017-09-27	2814114	2017-09-27
2808554	2017-09-20	2814265	2017-09-27
2808752	2017-09-20	2814280	2017-09-20
2809132	2017-09-27	2814288	2017-09-27
2809193	2017-09-27	2814383	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2814521	2017-09-27	2820280	2017-09-27
2814555	2017-09-27	2820780	2017-09-20
2814659	2017-09-27	2820918	2017-09-27
2815066	2017-09-27	2820982	2017-09-27
2815114	2017-09-27	2821149	2017-09-20
2815285	2017-09-27	2821170	2017-09-27
2815450	2017-09-27	2821463	2017-09-20
2815692	2017-09-20	2821519	2017-09-27
2815916	2017-09-27	2821558	2017-09-20
2816946	2017-09-27	2821707	2017-09-20
2817365	2017-09-20	2822349	2017-09-20
2817626	2017-09-27	2822626	2017-09-27
2818118	2017-09-20	2822837	2017-09-27
2818130	2017-09-27	2823563	2017-09-20
2818276	2017-09-27	2823605	2017-09-20
2818396	2017-09-27	2824030	2017-09-20
2818514	2017-09-20	2824065	2017-09-20
2818521	2017-09-20	2824150	2017-09-20
2818618	2017-09-20	2824184	2017-09-27
2818670	2017-09-20	2824573	2017-09-20
2818778	2017-09-27	2824577	2017-09-20
2818805	2017-09-20	2824976	2017-09-20
2818899	2017-09-20	2825442	2017-09-27
2819150	2017-09-27	2825467	2017-09-27
2819207	2017-09-27	2826037	2017-09-27
2819233	2017-09-27	2826158	2017-09-20
2820227	2017-09-27	2826171	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2826312	2017-09-20	2832192	2017-09-27
2826778	2017-09-20	2832516	2017-09-20
2826979	2017-09-27	2832517	2017-09-20
2827189	2017-09-27	2832538	2017-09-20
2827314	2017-09-27	2832948	2017-09-27
2827401	2017-09-27	2833290	2017-09-27
2827513	2017-09-20	2833533	2017-09-27
2827590	2017-09-27	2833638	2017-09-27
2827663	2017-09-20	2833643	2017-09-20
2827931	2017-09-27	2833779	2017-09-20
2828453	2017-09-20	2834029	2017-09-20
2828526	2017-09-20	2834176	2017-09-20
2829354	2017-09-27	2834372	2017-09-27
2829433	2017-09-27	2834446	2017-09-27
2829637	2017-09-20	2834540	2017-09-27
2829674	2017-09-27	2834834	2017-09-27
2830119	2017-09-20	2834858	2017-09-27
2830161	2017-09-27	2834878	2017-09-27
2830329	2017-09-27	2834924	2017-09-20
2830378	2017-09-20	2835047	2017-09-20
2830700	2017-09-27	2835248	2017-09-20
2830714	2017-09-27	2835333	2017-09-27
2831324	2017-09-20	2835538	2017-09-27
2831383	2017-09-20	2835944	2017-09-27
2831396	2017-09-27	2836003	2017-09-27
2831672	2017-09-27	2836089	2017-09-27
2832122	2017-09-20	2836294	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2836333	2017-09-27	2842575	2017-09-27
2836465	2017-09-27	2842999	2017-09-20
2836622	2017-09-27	2843232	2017-09-27
2836776	2017-09-20	2843480	2017-09-20
2837666	2017-09-27	2843866	2017-09-27
2837670	2017-09-27	2843932	2017-09-27
2837682	2017-09-20	2843938	2017-09-27
2837985	2017-09-20	2844003	2017-09-27
2838487	2017-09-20	2844050	2017-09-20
2838594	2017-09-20	2844061	2017-09-27
2838699	2017-09-20	2844090	2017-09-27
2839045	2017-09-27	2844411	2017-09-27
2839278	2017-09-27	2844453	2017-09-27
2839482	2017-09-27	2844455	2017-09-27
2839803	2017-09-27	2844880	2017-09-27
2839826	2017-09-27	2844944	2017-09-20
2840171	2017-09-27	2845221	2017-09-20
2840415	2017-09-27	2845929	2017-09-27
2840433	2017-09-27	2846066	2017-09-20
2840732	2017-09-27	2846388	2017-09-27
2840757	2017-09-20	2846597	2017-09-27
2840769	2017-09-27	2847420	2017-09-27
2840771	2017-09-27	2847447	2017-09-27
2840779	2017-09-20	2848072	2017-09-20
2840801	2017-09-20	2848083	2017-09-20
2840938	2017-09-20	2848523	2017-09-27
2841163	2017-09-20	2848539	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2848623	2017-09-27	2854503	2017-09-27
2849076	2017-09-27	2855302	2017-09-20
2849094	2017-09-20	2855627	2017-09-20
2849139	2017-09-20	2855631	2017-09-20
2849154	2017-09-27	2855903	2017-09-20
2849854	2017-09-20	2856044	2017-09-20
2850318	2017-09-20	2856185	2017-09-27
2850650	2017-09-20	2856377	2017-09-27
2850759	2017-09-27	2856718	2017-09-27
2850776	2017-09-27	2856724	2017-09-27
2850907	2017-09-27	2856857	2017-09-27
2850912	2017-09-20	2856994	2017-09-27
2851306	2017-09-27	2857122	2017-09-20
2851542	2017-09-20	2857408	2017-09-20
2851807	2017-09-20	2857495	2017-09-20
2852151	2017-09-27	2857562	2017-09-27
2852695	2017-09-27	2857647	2017-09-27
2852954	2017-09-20	2858134	2017-09-20
2853313	2017-09-20	2858142	2017-09-20
2853339	2017-09-20	2858384	2017-09-20
2853608	2017-09-27	2858460	2017-09-27
2854088	2017-09-27	2858566	2017-09-27
2854097	2017-09-27	2858755	2017-09-20
2854252	2017-09-20	2858791	2017-09-20
2854325	2017-09-27	2858817	2017-09-27
2854413	2017-09-20	2858819	2017-09-20
2854473	2017-09-27	2858945	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2859220	2017-09-20	2865785	2017-09-27
2859225	2017-09-27	2865965	2017-09-20
2859492	2017-09-27	2866643	2017-09-20
2859716	2017-09-20	2866908	2017-09-20
2860176	2017-09-27	2867013	2017-09-27
2860339	2017-09-20	2867491	2017-09-27
2860395	2017-09-27	2867555	2017-09-20
2860575	2017-09-27	2867730	2017-09-27
2860790	2017-09-27	2867736	2017-09-20
2861496	2017-09-27	2867763	2017-09-27
2861787	2017-09-20	2868044	2017-09-20
2862552	2017-09-20	2868152	2017-09-20
2862662	2017-09-20	2868508	2017-09-20
2862785	2017-09-27	2868887	2017-09-27
2863038	2017-09-27	2868992	2017-09-20
2863150	2017-09-27	2869015	2017-09-20
2863227	2017-09-27	2869114	2017-09-27
2864176	2017-09-27	2869573	2017-09-20
2864343	2017-09-27	2869596	2017-09-27
2864507	2017-09-27	2869706	2017-09-27
2864638	2017-09-27	2869756	2017-09-27
2864732	2017-09-20	2870565	2017-09-27
2864770	2017-09-27	2870613	2017-09-20
2864905	2017-09-27	2870713	2017-09-20
2864987	2017-09-27	2870932	2017-09-20
2865069	2017-09-20	2871068	2017-09-20
2865209	2017-09-27	2871072	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2871187	2017-09-20
2871655	2017-09-27
2871909	2017-09-20
2871919	2017-09-27
2872047	2017-09-20
2872117	2017-09-27
2872743	2017-09-20
2872745	2017-09-27
2873063	2017-09-20
2873170	2017-09-20
2873666	2017-09-20
2873902	2017-09-27
2874161	2017-09-27
2874292	2017-09-27
2874550	2017-09-27
2874590	2017-09-20
2874907	2017-09-20
2875068	2017-09-20
2875069	2017-09-20
2875381	2017-09-20
2875756	2017-09-20
2876111	2017-09-20
2876115	2017-09-27
2876142	2017-09-27
2876247	2017-09-20
2876834	2017-09-27
2876987	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2877778	2017-09-27
2878071	2017-09-20
2878214	2017-09-20
2878370	2017-09-27
2878449	2017-09-20
2878484	2017-09-27
2878521	2017-09-20
2878565	2017-09-27
2878621	2017-09-27
2878739	2017-09-20
2878901	2017-09-20
2879095	2017-09-27
2879179	2017-09-27
2879477	2017-09-20
2879685	2017-09-20
2879932	2017-09-27
2879961	2017-09-20
2880015	2017-09-27
2880315	2017-09-20
2880921	2017-09-20
2881374	2017-09-27
2881408	2017-09-20
2881930	2017-09-27
2882291	2017-09-27
2882346	2017-09-20
2882391	2017-09-27
2882394	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2882410	2017-09-27	2885423	2017-09-27
2882469	2017-09-20	2885484	2017-09-27
2882865	2017-09-27	2885548	2017-09-20
2882917	2017-09-27	2885678	2017-09-20
2882945	2017-09-27	2885702	2017-09-27
2883051	2017-09-20	2885963	2017-09-27
2883079	2017-09-27	2885990	2017-09-20
2883084	2017-09-27	2886386	2017-09-27
2883395	2017-09-27	2886714	2017-09-27
2883434	2017-09-27	2886747	2017-09-27
2883469	2017-09-20	2886753	2017-09-27
2883510	2017-09-27	2886773	2017-09-20
2883587	2017-09-20	2886836	2017-09-27
2883658	2017-09-27	2886885	2017-09-27
2883661	2017-09-20	2886980	2017-09-20
2883919	2017-09-27	2887357	2017-09-27
2883987	2017-09-20	2887581	2017-09-27
2884244	2017-09-20	2887590	2017-09-20
2884589	2017-09-27	2887792	2017-09-27
2884632	2017-09-20	2887844	2017-09-27
2884915	2017-09-27	2888264	2017-09-27
2884925	2017-09-27	2888424	2017-09-27
2884927	2017-09-27	2888489	2017-09-27
2884982	2017-09-20	2888579	2017-09-27
2885048	2017-09-27	2888716	2017-09-27
2885229	2017-09-20	2889045	2017-09-27
2885287	2017-09-20	2889430	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2889670	2017-09-27	2895561	2017-09-20
2890294	2017-09-20	2895602	2017-09-20
2890376	2017-09-27	2895682	2017-09-20
2890843	2017-09-20	2896636	2017-09-27
2890978	2017-09-27	2897052	2017-09-20
2891035	2017-09-27	2897126	2017-09-20
2891302	2017-09-20	2897144	2017-09-27
2891475	2017-09-20	2899058	2017-09-27
2891558	2017-09-27	2899376	2017-09-20
2891679	2017-09-27	2899586	2017-09-27
2891977	2017-09-27	2899836	2017-09-27
2892189	2017-09-20	2900596	2017-09-27
2893029	2017-09-27	2900643	2017-09-27
2893120	2017-09-27	2900865	2017-09-27
2893160	2017-09-27	2900866	2017-09-27
2893547	2017-09-20	2900886	2017-09-20
2893584	2017-09-27	2900897	2017-09-27
2893847	2017-09-27	2901052	2017-09-20
2893982	2017-09-20	2901054	2017-09-20
2894068	2017-09-27	2901155	2017-09-27
2894178	2017-09-27	2901245	2017-09-27
2894297	2017-09-27	2901512	2017-09-20
2894302	2017-09-20	2902151	2017-09-20
2894530	2017-09-20	2902214	2017-09-27
2894548	2017-09-27	2902270	2017-09-20
2894650	2017-09-27	2902486	2017-09-27
2895407	2017-09-27	2903673	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2903987	2017-09-20	2910356	2017-09-20
2904375	2017-09-20	2910446	2017-09-20
2904922	2017-09-20	2910713	2017-09-20
2905219	2017-09-27	2910772	2017-09-27
2905434	2017-09-27	2910818	2017-09-20
2905459	2017-09-20	2910975	2017-09-20
2905571	2017-09-27	2911137	2017-09-27
2906137	2017-09-20	2911139	2017-09-20
2906267	2017-09-27	2911154	2017-09-27
2906448	2017-09-20	2911464	2017-09-20
2906449	2017-09-20	2911696	2017-09-20
2906663	2017-09-27	2911746	2017-09-27
2906773	2017-09-27	2911874	2017-09-20
2906860	2017-09-20	2912236	2017-09-20
2907577	2017-09-20	2912469	2017-09-27
2907695	2017-09-20	2912525	2017-09-27
2907769	2017-09-27	2913348	2017-09-20
2907844	2017-09-20	2913469	2017-09-20
2907914	2017-09-27	2913592	2017-09-27
2908228	2017-09-20	2914492	2017-09-20
2908248	2017-09-20	2914766	2017-09-27
2908446	2017-09-27	2915262	2017-09-20
2908875	2017-09-20	2915285	2017-09-27
2908990	2017-09-27	2915301	2017-09-20
2909033	2017-09-27	2915710	2017-09-20
2910197	2017-09-27	2915782	2017-09-27
2910306	2017-09-27	2916063	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2916138	2017-09-27	2921824	2017-09-20
2916326	2017-09-20	2921829	2017-09-20
2916501	2017-09-20	2921914	2017-09-27
2916535	2017-09-27	2922507	2017-09-20
2916792	2017-09-20	2922511	2017-09-27
2917002	2017-09-27	2922868	2017-09-27
2917194	2017-09-27	2922869	2017-09-27
2917219	2017-09-27	2923025	2017-09-27
2917341	2017-09-27	2923039	2017-09-20
2917446	2017-09-27	2923169	2017-09-27
2917836	2017-09-20	2923277	2017-09-27
2917874	2017-09-27	2923287	2017-09-27
2918185	2017-09-20	2923365	2017-09-20
2918243	2017-09-27	2923366	2017-09-20
2918537	2017-09-27	2923940	2017-09-20
2918800	2017-09-27	2924197	2017-09-27
2919616	2017-09-27	2924252	2017-09-20
2920151	2017-09-27	2924649	2017-09-27
2920787	2017-09-27	2924690	2017-09-27
2920896	2017-09-20	2924749	2017-09-27
2921321	2017-09-20	2925103	2017-09-20
2921340	2017-09-27	2925394	2017-09-27
2921473	2017-09-27	2925440	2017-09-27
2921486	2017-09-27	2925597	2017-09-20
2921618	2017-09-27	2925623	2017-09-27
2921631	2017-09-27	2925869	2017-09-20
2921670	2017-09-20	2925906	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2925932	2017-09-27	2930909	2017-09-20
2926469	2017-09-27	2931395	2017-09-27
2926581	2017-09-27	2932123	2017-09-27
2926802	2017-09-27	2932144	2017-09-27
2926879	2017-09-27	2932294	2017-09-20
2927023	2017-09-20	2932521	2017-09-27
2927231	2017-09-20	2932522	2017-09-20
2927473	2017-09-20	2932687	2017-09-20
2927692	2017-09-27	2932845	2017-09-27
2927974	2017-09-20	2932846	2017-09-27
2927992	2017-09-20	2932847	2017-09-27
2928070	2017-09-27	2932927	2017-09-20
2928142	2017-09-27	2933063	2017-09-20
2928171	2017-09-27	2933129	2017-09-20
2928759	2017-09-27	2933196	2017-09-20
2928807	2017-09-20	2933790	2017-09-27
2929091	2017-09-27	2933944	2017-09-20
2929437	2017-09-20	2934055	2017-09-27
2929535	2017-09-20	2934322	2017-09-20
2929540	2017-09-20	2934417	2017-09-20
2929993	2017-09-20	2934452	2017-09-20
2930130	2017-09-20	2934536	2017-09-27
2930257	2017-09-27	2934686	2017-09-27
2930331	2017-09-20	2934689	2017-09-27
2930372	2017-09-27	2935047	2017-09-20
2930435	2017-09-27	2935143	2017-09-27
2930779	2017-09-27	2935367	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2935633	2017-09-27	2940031	2017-09-27
2935725	2017-09-27	2940051	2017-09-27
2935920	2017-09-20	2940235	2017-09-20
2935999	2017-09-27	2940416	2017-09-27
2936329	2017-09-27	2940493	2017-09-27
2936466	2017-09-20	2940709	2017-09-27
2936712	2017-09-20	2940714	2017-09-20
2936975	2017-09-20	2940822	2017-09-27
2937177	2017-09-27	2940991	2017-09-27
2937190	2017-09-20	2941103	2017-09-27
2937250	2017-09-20	2941623	2017-09-20
2937520	2017-09-20	2941826	2017-09-27
2937615	2017-09-27	2941967	2017-09-27
2937949	2017-09-27	2942460	2017-09-27
2937974	2017-09-20	2943147	2017-09-27
2938187	2017-09-27	2943227	2017-09-20
2938223	2017-09-20	2943250	2017-09-27
2938239	2017-09-20	2943404	2017-09-27
2938578	2017-09-20	2943485	2017-09-20
2938684	2017-09-27	2943586	2017-09-20
2938726	2017-09-27	2943746	2017-09-20
2938857	2017-09-27	2943781	2017-09-20
2939287	2017-09-27	2944431	2017-09-20
2939471	2017-09-27	2944565	2017-09-27
2939526	2017-09-20	2944569	2017-09-27
2939585	2017-09-20	2944670	2017-09-27
2939748	2017-09-20	2944857	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2944973	2017-09-20	2952145	2017-09-20
2945058	2017-09-20	2952553	2017-09-20
2945428	2017-09-27	2952601	2017-09-27
2945518	2017-09-27	2952621	2017-09-27
2945561	2017-09-27	2953150	2017-09-20
2945808	2017-09-20	2953600	2017-09-20
2945869	2017-09-27	2953609	2017-09-27
2946089	2017-09-20	2953850	2017-09-27
2946123	2017-09-20	2953852	2017-09-20
2946921	2017-09-20	2953937	2017-09-27
2947029	2017-09-27	2953997	2017-09-20
2947222	2017-09-20	2954881	2017-09-27
2947308	2017-09-27	2954920	2017-09-27
2947906	2017-09-20	2955067	2017-09-20
2948545	2017-09-27	2955081	2017-09-27
2948623	2017-09-27	2955130	2017-09-27
2948877	2017-09-20	2955475	2017-09-20
2948969	2017-09-27	2955794	2017-09-27
2949199	2017-09-27	2955934	2017-09-20
2949393	2017-09-20	2955951	2017-09-20
2949861	2017-09-20	2956142	2017-09-20
2949892	2017-09-20	2956277	2017-09-27
2949896	2017-09-20	2956467	2017-09-27
2950145	2017-09-20	2956513	2017-09-27
2950843	2017-09-20	2956818	2017-09-27
2951752	2017-09-27	2957078	2017-09-20
2952141	2017-09-20	2957162	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2957267	2017-09-27	2962563	2017-09-20
2957313	2017-09-27	2962653	2017-09-20
2957324	2017-09-27	2962654	2017-09-27
2957386	2017-09-27	2962980	2017-09-20
2957481	2017-09-27	2963284	2017-09-27
2957957	2017-09-27	2964101	2017-09-20
2957973	2017-09-27	2964339	2017-09-20
2958165	2017-09-20	2964469	2017-09-20
2958174	2017-09-20	2964832	2017-09-27
2958388	2017-09-20	2965611	2017-09-20
2958507	2017-09-27	2965817	2017-09-27
2958732	2017-09-27	2966131	2017-09-27
2958773	2017-09-27	2966133	2017-09-20
2958785	2017-09-27	2966439	2017-09-27
2960304	2017-09-20	2967795	2017-09-20
2960362	2017-09-27	2968021	2017-09-27
2960382	2017-09-20	2968026	2017-09-20
2960658	2017-09-27	2968814	2017-09-27
2960691	2017-09-27	2968959	2017-09-20
2960963	2017-09-27	2969667	2017-09-20
2961009	2017-09-27	2970165	2017-09-20
2961202	2017-09-27	2970237	2017-09-27
2961649	2017-09-20	2970325	2017-09-27
2961735	2017-09-27	2970403	2017-09-20
2961854	2017-09-27	2970647	2017-09-27
2962433	2017-09-27	2970648	2017-09-27
2962539	2017-09-20	2970685	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2970689	2017-09-20	2978673	2017-09-20
2971205	2017-09-27	2978872	2017-09-20
2971635	2017-09-20	2979204	2017-09-27
2971693	2017-09-27	2979408	2017-09-27
2971923	2017-09-27	2979975	2017-09-27
2972179	2017-09-27	2980113	2017-09-20
2973794	2017-09-27	2980337	2017-09-27
2974120	2017-09-27	2980462	2017-09-20
2974140	2017-09-27	2980523	2017-09-20
2974160	2017-09-20	2980535	2017-09-27
2974582	2017-09-20	2980614	2017-09-27
2974769	2017-09-27	2980669	2017-09-20
2975300	2017-09-27	2981007	2017-09-20
2975482	2017-09-27	2981077	2017-09-27
2976029	2017-09-27	2981223	2017-09-27
2976458	2017-09-20	2981506	2017-09-27
2976956	2017-09-20	2982398	2017-09-20
2977035	2017-09-20	2982544	2017-09-27
2977036	2017-09-27	2982678	2017-09-20
2977678	2017-09-20	2982853	2017-09-20
2978055	2017-09-20	2983482	2017-09-20
2978149	2017-09-20	2983760	2017-09-20
2978171	2017-09-20	2983824	2017-09-27
2978425	2017-09-27	2983882	2017-09-20
2978578	2017-09-27	2984247	2017-09-27
2978593	2017-09-27	2984309	2017-09-27
2978602	2017-09-20	2984402	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2984435	2017-09-27	2988379	2017-09-27
2984604	2017-09-20	2988477	2017-09-20
2984654	2017-09-20	2988642	2017-09-20
2984695	2017-09-20	2988652	2017-09-20
2985015	2017-09-27	2989015	2017-09-27
2985059	2017-09-20	2989043	2017-09-20
2985303	2017-09-20	2989497	2017-09-20
2985398	2017-09-20	2989500	2017-09-27
2985399	2017-09-20	2989622	2017-09-20
2985592	2017-09-27	2990155	2017-09-27
2985814	2017-09-20	2990275	2017-09-20
2985890	2017-09-20	2990569	2017-09-20
2986056	2017-09-20	2990667	2017-09-27
2986090	2017-09-27	2990909	2017-09-27
2986810	2017-09-20	2991036	2017-09-20
2986960	2017-09-27	2991470	2017-09-27
2987314	2017-09-27	2992660	2017-09-20
2987342	2017-09-27	2992719	2017-09-27
2987572	2017-09-27	2992921	2017-09-27
2987611	2017-09-27	2993049	2017-09-27
2987617	2017-09-27	2993198	2017-09-27
2987670	2017-09-20	2993269	2017-09-27
2987754	2017-09-20	2993812	2017-09-20
2987854	2017-09-27	2993937	2017-09-27
2987881	2017-09-27	2994350	2017-09-27
2987975	2017-09-20	2994573	2017-09-27
2988051	2017-09-27	2994587	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2994634	2017-09-20	2999761	2017-09-20
2994705	2017-09-20	2999861	2017-09-20
2994723	2017-09-20	2999930	2017-09-27
2994896	2017-09-20	3000818	2017-09-27
2995214	2017-09-20	3001414	2017-09-20
2995341	2017-09-27	3002050	2017-09-27
2995490	2017-09-27	3002108	2017-09-20
2995628	2017-09-20	3002121	2017-09-20
2996544	2017-09-27	3002265	2017-09-27
2996647	2017-09-27	3002489	2017-09-20
2996797	2017-09-20	3003564	2017-09-20
2996882	2017-09-20	3003765	2017-09-27
2996943	2017-09-27	3004059	2017-09-20
2997110	2017-09-27	3004352	2017-09-27
2997161	2017-09-27	3004405	2017-09-27
2997248	2017-09-20	3004503	2017-09-20
2997615	2017-09-27	3004622	2017-09-27
2997893	2017-09-20	3004740	2017-09-27
2998325	2017-09-20	3005864	2017-09-27
2998362	2017-09-27	3005909	2017-09-27
2998526	2017-09-20	3005956	2017-09-27
2998548	2017-09-27	3006059	2017-09-27
2999030	2017-09-27	3006175	2017-09-20
2999250	2017-09-27	3006444	2017-09-27
2999373	2017-09-27	3006655	2017-09-20
2999441	2017-09-20	3006658	2017-09-20
2999617	2017-09-20	3006692	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3006693	2017-09-20	3013009	2017-09-20
3006709	2017-09-20	3013265	2017-09-27
3006719	2017-09-27	3013290	2017-09-27
3006727	2017-09-20	3013419	2017-09-20
3007282	2017-09-27	3013666	2017-09-27
3007381	2017-09-27	3013715	2017-09-27
3007636	2017-09-27	3013744	2017-09-20
3008232	2017-09-27	3013768	2017-09-20
3008244	2017-09-27	3013912	2017-09-27
3008600	2017-09-27	3014008	2017-09-20
3009320	2017-09-27	3014202	2017-09-20
3009710	2017-09-27	3014609	2017-09-27
3009793	2017-09-27	3014968	2017-09-20
3010000	2017-09-27	3015328	2017-09-20
3010171	2017-09-27	3015408	2017-09-27
3010916	2017-09-27	3015570	2017-09-27
3011119	2017-09-27	3015633	2017-09-20
3011143	2017-09-27	3015694	2017-09-20
3011462	2017-09-20	3015704	2017-09-20
3011584	2017-09-20	3015728	2017-09-20
3011681	2017-09-20	3015754	2017-09-27
3011699	2017-09-20	3015826	2017-09-20
3011916	2017-09-20	3015888	2017-09-27
3012053	2017-09-20	3016375	2017-09-20
3012561	2017-09-27	3016537	2017-09-27
3012783	2017-09-27	3016569	2017-09-27
3012922	2017-09-27	3017106	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3017196	2017-09-20	3021712	2017-09-20
3017298	2017-09-20	3021765	2017-09-20
3017447	2017-09-20	3021913	2017-09-27
3017627	2017-09-20	3022141	2017-09-27
3017652	2017-09-27	3022184	2017-09-27
3017727	2017-09-20	3022238	2017-09-20
3017801	2017-09-27	3022359	2017-09-20
3017948	2017-09-27	3022619	2017-09-27
3018273	2017-09-20	3022713	2017-09-20
3018317	2017-09-27	3023164	2017-09-20
3018819	2017-09-20	3023409	2017-09-27
3018929	2017-09-27	3023812	2017-09-20
3019026	2017-09-20	3024263	2017-09-20
3019145	2017-09-20	3024276	2017-09-20
3019351	2017-09-20	3024335	2017-09-27
3019356	2017-09-27	3024366	2017-09-20
3019636	2017-09-27	3024380	2017-09-27
3020023	2017-09-27	3024535	2017-09-27
3020265	2017-09-20	3024544	2017-09-27
3020280	2017-09-27	3024643	2017-09-20
3020379	2017-09-27	3024702	2017-09-27
3020719	2017-09-20	3024734	2017-09-20
3020942	2017-09-20	3024821	2017-09-27
3020967	2017-09-27	3025003	2017-09-20
3020969	2017-09-27	3025016	2017-09-20
3021286	2017-09-27	3025053	2017-09-20
3021435	2017-09-27	3025136	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3025138	2017-09-27	3028565	2017-09-27
3025583	2017-09-27	3028819	2017-09-27
3025654	2017-09-27	3028862	2017-09-27
3025826	2017-09-20	3028895	2017-09-27
3025968	2017-09-20	3029215	2017-09-27
3026020	2017-09-20	3029289	2017-09-27
3026093	2017-09-27	3029298	2017-09-20
3026320	2017-09-20	3029446	2017-09-27
3026334	2017-09-27	3029506	2017-09-20
3026504	2017-09-27	3029593	2017-09-20
3026505	2017-09-27	3029684	2017-09-27
3026591	2017-09-27	3029699	2017-09-20
3026593	2017-09-27	3029930	2017-09-20
3026942	2017-09-27	3030030	2017-09-27
3027402	2017-09-20	3030032	2017-09-20
3027448	2017-09-20	3030104	2017-09-27
3027454	2017-09-27	3030135	2017-09-20
3027513	2017-09-27	3030195	2017-09-27
3027559	2017-09-20	3030341	2017-09-27
3027635	2017-09-20	3030509	2017-09-20
3027831	2017-09-20	3030534	2017-09-27
3027854	2017-09-27	3030899	2017-09-20
3027893	2017-09-20	3030972	2017-09-20
3027964	2017-09-20	3031058	2017-09-20
3028039	2017-09-20	3031249	2017-09-20
3028266	2017-09-27	3031358	2017-09-27
3028564	2017-09-27	3031418	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3031529	2017-09-20	3036347	2017-09-27
3031611	2017-09-27	3036460	2017-09-27
3031757	2017-09-20	3036647	2017-09-20
3031778	2017-09-27	3036787	2017-09-27
3031798	2017-09-27	3036857	2017-09-27
3031901	2017-09-27	3036879	2017-09-20
3032075	2017-09-20	3037043	2017-09-27
3032111	2017-09-27	3037235	2017-09-27
3032235	2017-09-20	3037355	2017-09-20
3032252	2017-09-27	3037423	2017-09-20
3032694	2017-09-20	3037585	2017-09-20
3033015	2017-09-27	3037764	2017-09-20
3033257	2017-09-27	3037895	2017-09-20
3033291	2017-09-27	3038117	2017-09-27
3034402	2017-09-27	3038185	2017-09-27
3034417	2017-09-20	3038192	2017-09-27
3034571	2017-09-20	3038417	2017-09-20
3034814	2017-09-27	3038450	2017-09-20
3034825	2017-09-27	3038632	2017-09-27
3035017	2017-09-27	3038760	2017-09-20
3035120	2017-09-27	3038968	2017-09-27
3035273	2017-09-20	3039160	2017-09-20
3035338	2017-09-27	3039182	2017-09-27
3035622	2017-09-27	3039281	2017-09-20
3035633	2017-09-20	3039289	2017-09-27
3035825	2017-09-27	3039445	2017-09-27
3036176	2017-09-27	3039559	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3040163	2017-09-20	3045789	2017-09-20
3040274	2017-09-27	3045972	2017-09-27
3040490	2017-09-20	3046135	2017-09-20
3040506	2017-09-27	3046144	2017-09-27
3040639	2017-09-27	3046354	2017-09-27
3040722	2017-09-20	3046375	2017-09-20
3040823	2017-09-27	3048056	2017-09-27
3040871	2017-09-27	3048312	2017-09-27
3040965	2017-09-20	3048485	2017-09-27
3041571	2017-09-27	3048673	2017-09-27
3041685	2017-09-27	3049209	2017-09-20
3041847	2017-09-27	3049296	2017-09-27
3041961	2017-09-27	3049582	2017-09-20
3042125	2017-09-27	3049639	2017-09-27
3042156	2017-09-27	3050011	2017-09-20
3042575	2017-09-20	3050398	2017-09-20
3042634	2017-09-27	3050676	2017-09-27
3042790	2017-09-20	3050831	2017-09-20
3042801	2017-09-27	3051190	2017-09-20
3043011	2017-09-20	3051339	2017-09-27
3043195	2017-09-20	3051662	2017-09-27
3043203	2017-09-20	3051726	2017-09-20
3044078	2017-09-20	3052244	2017-09-27
3044088	2017-09-27	3052325	2017-09-20
3044359	2017-09-27	3052381	2017-09-27
3045073	2017-09-27	3052672	2017-09-27
3045510	2017-09-27	3052772	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3052822	2017-09-27	3057380	2017-09-27
3053405	2017-09-27	3057722	2017-09-27
3053437	2017-09-20	3057879	2017-09-20
3053670	2017-09-20	3058140	2017-09-20
3053681	2017-09-27	3058178	2017-09-20
3053774	2017-09-20	3058271	2017-09-20
3053843	2017-09-27	3058366	2017-09-27
3053933	2017-09-20	3058560	2017-09-27
3054498	2017-09-20	3058597	2017-09-20
3054658	2017-09-27	3058896	2017-09-27
3055090	2017-09-27	3059010	2017-09-27
3055116	2017-09-20	3059126	2017-09-20
3055119	2017-09-20	3059247	2017-09-20
3055126	2017-09-27	3059424	2017-09-27
3055472	2017-09-20	3059632	2017-09-27
3055551	2017-09-20	3059729	2017-09-27
3055613	2017-09-20	3060003	2017-09-20
3056107	2017-09-27	3060487	2017-09-20
3056168	2017-09-20	3060596	2017-09-20
3056227	2017-09-20	3060807	2017-09-20
3056528	2017-09-27	3061148	2017-09-27
3056843	2017-09-20	3061689	2017-09-27
3056891	2017-09-27	3061846	2017-09-20
3057075	2017-09-27	3061890	2017-09-20
3057097	2017-09-27	3061933	2017-09-20
3057169	2017-09-27	3061953	2017-09-20
3057244	2017-09-20	3062064	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3062723	2017-09-27	3067302	2017-09-27
3062832	2017-09-27	3067446	2017-09-20
3062878	2017-09-27	3067498	2017-09-20
3063012	2017-09-27	3067911	2017-09-27
3063069	2017-09-27	3067939	2017-09-27
3063084	2017-09-20	3067957	2017-09-20
3063155	2017-09-20	3068326	2017-09-20
3063191	2017-09-27	3068777	2017-09-27
3063482	2017-09-20	3068967	2017-09-27
3063539	2017-09-27	3069340	2017-09-20
3063932	2017-09-27	3069421	2017-09-20
3064132	2017-09-27	3069576	2017-09-27
3064648	2017-09-27	3069586	2017-09-20
3064683	2017-09-20	3069696	2017-09-27
3064823	2017-09-27	3069736	2017-09-27
3064990	2017-09-27	3069977	2017-09-20
3065013	2017-09-27	3070006	2017-09-27
3065376	2017-09-27	3070068	2017-09-27
3066243	2017-09-27	3070253	2017-09-20
3066671	2017-09-20	3070440	2017-09-27
3066766	2017-09-20	3070727	2017-09-20
3067026	2017-09-27	3070780	2017-09-27
3067027	2017-09-27	3070816	2017-09-20
3067040	2017-09-27	3071008	2017-09-27
3067130	2017-09-27	3071080	2017-09-27
3067272	2017-09-27	3071098	2017-09-27
3067293	2017-09-27	3071401	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3071446	2017-09-20	3074972	2017-09-20
3071536	2017-09-20	3075104	2017-09-27
3071660	2017-09-27	3075317	2017-09-20
3071744	2017-09-20	3075360	2017-09-20
3071853	2017-09-27	3075813	2017-09-27
3071868	2017-09-20	3075974	2017-09-27
3072143	2017-09-27	3076574	2017-09-27
3072228	2017-09-20	3076618	2017-09-20
3072354	2017-09-27	3076625	2017-09-27
3072467	2017-09-20	3076727	2017-09-27
3072817	2017-09-27	3077102	2017-09-27
3073169	2017-09-20	3077141	2017-09-20
3073340	2017-09-27	3077271	2017-09-27
3073406	2017-09-20	3077424	2017-09-20
3073450	2017-09-27	3077691	2017-09-27
3073791	2017-09-20	3077789	2017-09-20
3073937	2017-09-27	3078075	2017-09-27
3074110	2017-09-20	3078226	2017-09-27
3074198	2017-09-27	3078233	2017-09-20
3074311	2017-09-20	3079047	2017-09-27
3074316	2017-09-27	3079310	2017-09-20
3074325	2017-09-27	3079363	2017-09-27
3074616	2017-09-27	3079477	2017-09-27
3074628	2017-09-20	3080020	2017-09-27
3074636	2017-09-20	3080021	2017-09-27
3074730	2017-09-27	3081304	2017-09-27
3074820	2017-09-20	3081403	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3081809	2017-09-27	3086689	2017-09-20
3081813	2017-09-20	3086719	2017-09-20
3081908	2017-09-20	3086988	2017-09-27
3082402	2017-09-20	3087695	2017-09-20
3082435	2017-09-27	3087813	2017-09-20
3082718	2017-09-27	3088255	2017-09-20
3082722	2017-09-20	3088709	2017-09-27
3083029	2017-09-27	3088810	2017-09-20
3083549	2017-09-20	3089723	2017-09-20
3083726	2017-09-27	3090009	2017-09-20
3083753	2017-09-20	3090670	2017-09-27
3083824	2017-09-27	3091269	2017-09-27
3083828	2017-09-20	3091392	2017-09-20
3084040	2017-09-27	3091477	2017-09-20
3084078	2017-09-27	3091663	2017-09-20
3084425	2017-09-27	3092334	2017-09-20
3084779	2017-09-27	3092781	2017-09-20
3084781	2017-09-20	3092932	2017-09-27
3084801	2017-09-27	3093102	2017-09-27
3084802	2017-09-27	3093256	2017-09-27
3084959	2017-09-20	3093318	2017-09-27
3085000	2017-09-27	3093375	2017-09-27
3085003	2017-09-27	3093630	2017-09-27
3085275	2017-09-27	3094021	2017-09-27
3085470	2017-09-27	3094297	2017-09-27
3085547	2017-09-27	3094761	2017-09-27
3086093	2017-09-20	3094872	2017-09-27

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3095138	2017-09-27	3102962	2017-09-20
3095311	2017-09-27	3103982	2017-09-27
3095372	2017-09-27	3103983	2017-09-27
3095474	2017-09-27	3103992	2017-09-20
3095748	2017-09-27	3104352	2017-09-27
3095804	2017-09-27	3104545	2017-09-20
3095916	2017-09-20	3104959	2017-09-27
3096342	2017-09-20	3105083	2017-09-20
3096870	2017-09-27	3105534	2017-09-27
3097296	2017-09-20	3105538	2017-09-27
3097352	2017-09-27	3105956	2017-09-27
3098163	2017-09-20	3106239	2017-09-27
3098413	2017-09-20	3106326	2017-09-27
3098447	2017-09-27	3107831	2017-09-20
3098510	2017-09-27	3108290	2017-09-20
3098555	2017-09-20	3109014	2017-09-20
3098666	2017-09-27	3109368	2017-09-27
3098888	2017-09-27	3110070	2017-09-20
3099727	2017-09-20	3110077	2017-09-27
3100327	2017-09-27	3110658	2017-09-27
3101194	2017-09-20	3111624	2017-09-20
3101206	2017-09-20	3111795	2017-09-20
3101311	2017-09-27	3111869	2017-09-20
3101312	2017-09-27	3112552	2017-09-20
3102030	2017-09-20	3113252	2017-09-27
3102302	2017-09-20	3113270	2017-09-20
3102795	2017-09-20	3114689	2017-09-20

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3115836	2017-09-27	3138078	2017-09-27
3115972	2017-09-27	3138212	2017-09-27
3117722	2017-09-20	3138543	2017-09-20
3117750	2017-09-20	3138751	2017-09-27
3118157	2017-09-27	3139068	2017-09-20
3121257	2017-09-20	3141150	2017-09-27
3121354	2017-09-27	3141476	2017-09-20
3121596	2017-09-20	3143310	2017-09-20
3122080	2017-09-27	3144180	2017-09-20
3123490	2017-09-20	3145470	2017-09-27
3123561	2017-09-20	3147045	2017-09-20
3125980	2017-09-27	3147411	2017-09-20
3127534	2017-09-20	3149782	2017-09-27
3127733	2017-09-20	3150006	2017-09-20
3129204	2017-09-27	3150027	2017-09-20
3129631	2017-09-20	3150308	2017-09-20
3131165	2017-09-20	3151795	2017-09-27
3132129	2017-09-20	3152041	2017-09-20
3132287	2017-09-27	3152636	2017-09-27
3132679	2017-09-20	3154746	2017-09-27
3132868	2017-09-27	3155312	2017-09-20
3133305	2017-09-20	3156197	2017-09-20
3134305	2017-09-27	3161017	2017-09-27
3135178	2017-09-20	3162425	2017-09-20
3135532	2017-09-20	3165894	2017-09-27
3136359	2017-09-20	3177869	2017-09-27

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **2515855**
(21) PA 2018 001
(22) 2018-01-11
(71) Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, IT
(54) Suderinta terapija, skirta LOPL
(93) EU/1/17/1208, 2017-07-17
(95) Glikopironio bromido, formoterolio arba jo druskos ir beklametazono dipropionato derinys

---

(68) **2356151**
(21) PA 2018 002
(22) 2018-01-11
(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US
(54) Didelio afiniškumo žmogaus antikūnai prieš žmogaus IK-4 receptorius
(93) EU/1/17/1229, 2017-09-26
(95) Dupilumabas

---

(68) **2076541**
(21) PA 2018 003
(22) 2018-01-12
(71) Kirin-Amgen, Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks CA 91320-1799, US
(54) IL-17 receptoriaus A antigeną rišantys baltymai
(93) EU/1/16/1155/001-002, 2017-07-17
(95) Išskirtas antikūnas arba jo fragmentas, apimantis lengvosios grandinės ir sunkiosios grandinės CDR sekas pagal EP-B1-2076541 1 punktą (SEQ ID Nr. 224, 225, 226 ir 146, 147, 148), kur antikūnas arba jo fragmentas suriša žmogaus IL-17 receptorių A; ypač antikūnas, apimantis lengvosios ir sunkiosios grandinės kintamos srities sekas pagal EP-B1-2076541 2 punktą (SEQ ID Nr. 40 ir 14); toks kaip IgG2 antikūnas, apimantis lengvosios ir sunkiosios grandinės sekas pagal EP-B1-2076541 2 punktą (SEQ ID Nr. 40 ir 14); ir konkrečiai brodalumabas; ir jo dariniai, apsaugoti EP-B1-2076541

---

(68) **2365988**
(21) PA 2018 004
(22) 2018-01-15
(71) Vifor(International) Ltd., Rechenstrasse 37, 9001 St. Gallen, CH
(54) Susiūti katijonų mainų polimerai, kompozicijos ir panaudojimas hiperkaliemijos gydyme
(93) EU/1/17/1179, 2017-07-19
(95) Patiromero, sorbitolio ir kalcio kompleksas ir jo druskos

---

(68) **2140867**
(21) PA 2018 005
(22) 2018-01-25
(71) Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku Tokyo 103-8426, JP
(54) Farmacinė kompozicija
(93) EU/1/15/993/001-028, 2015-06-19
(95) Edoksabanas, jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba bet kurio iš jų hidratas, ypač edoksabano p-toluensulfonato monohidratas

---

Papildomos apsaugos liudijimo pakeitimai, pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 1140840**

(54) -G(V)-Karboksiarilo pakeisti difenilkarbamidai kaip RAF kinazės inhibitoriai

(73) Bayer HealthCare LLC, Whippany, New Jersey 07981, US

Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data

BAYER HEALTHCARE LLC , Tarrytown, New York 10591, US

2018-01-17

Papildomos apsaugos liudijimai, kurių galiojimas pasibaigęs pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
C 0912518	2018-01-21

Atitaisymai

(11) **2799089**

(51) Int.Cl. ***A61K 49/10*** (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

(13) T

(54) Kontrastinių agentų farmacinės kompozicijos gamybos būdas

Atitaisymas savininkui paprašius

Paskelbta: Išradimai 2016/21 puslapis 74-76

(15) Atitaisymas

(57) 1. Skystos farmacinės kompozicijos, turinčios makrociklinio chelato su lantanidu kompleksą ir laisvo makrociklinio chelato mol/mol kiekiu tarp 0,002 % ir 0,4 %, gamybos būdas, kur minėtas būdas apima tokias viena po kitos einančias stadijas:

b) paruošia skystą farmacinę kompoziciją, turinčią makrociklinio chelato su lantanidu kompleksą, laisvą makrociklinį chelatą, kuris nėra ekscipiento X[X´, L] formoje, kur L yra makrociklinis chelatas ir X ir X´ yra metalo jonas, ypač nepriklausomai pasirinktas iš kalcio, natrio, cinko ir magnio, ir/arba laisvą lantanidą,

sumaišant laisvo DOTA kaip laisvo makrociklinio chelato ir laisvo gadolinio kaip laisvo lantanido tirpalą, siekiant gauti lantanido kompleksodarą su makrocikliniu chelatu, kur laisvo makrociklinio chelato ir laisvo lantanido kiekiai yra tokie, kad lantanidas kompleksuotųsi visas ir kad $C_{ch\,l} > C_{t\,ch\,l}$, kur $C_{ch\,l}$ žymi laisvo makrociklnio chelato koncentraciją ir $C_{t\,ch\,l}$ žymi laisvo makrociklinio chelato tikslinę koncentraciją galutinėje skystoje farmacinėje kompozicijoje, kur $C_{t\,ch\,l}$ yra pasirinktas intervale nuo 0,002 % iki 0,4 % mol/mol;

c) farmacinėje kompozicijoje, gautoje b) stadijoje, matuoja $C_{lan\,l}$ koncentraciją, kai laisvo lantanido $C_{ch\,l}$ koncentracija yra lygi 0;

d) $C_{ch\,l}$ ir $C_{lan\,l}$ reguliuoja, pašalinant makrociklinį chelatą ir/arba pridedant laisvo lantanido ir/arba modifikuojant kompozicijos, gautos stadijoje b), pH, kad gautų $C_{ch\,l} = C_{t\,ch\,l}$ ir $C_{lan\,l} = 0$,

kur $C_{t\,ch\,l}$ yra laisvo makrociklinio chelato tikslinė koncentracija galutinėje skystoje farmacinėje kompozicijoje ir yra pasirinkta intervale tarp 0,002 % ir 0,4 % mol/mol,

kur laisvo makrociklinio chelato kiekis galutinėje skystoje farmacinėje kompozicijoje atitinka laisvo makrociklinio chelato santykį su kompleksuoto makrociklinio chelato DOTA-Gd kiekiu galutinėje skystoje farmacinėje kompozicijoje mol/mol,

kur makrociklinis chelatas yra DOTA ir lantanidas yra gadolinis.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laisvo makrociklinio chelato mol/mol kiekis yra tarp 0,025 % ir 0,25 %.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad farmacinė kompozicija yra DOTA-gadolinio komplekso meglumino druskos farmacinė kompozicija.

4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reguliavimo stadija d) apima stadijos pabaigoje pH ir tūrio reguliavimą su megluminu.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) stadiją vykdo temperatūroje tarp 60 °C ir 100 °C, optimaliai 80 °C.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) stadijoje laisvo makrociklinio chelato ir laisvo lantanido pridėti kiekiai yra tokie, kad laisvo makrociklinio chelato / laisvo lantanido mol/mol santykis yra tarp 1,001 ir 1,3.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) stadijoje laisvo makrociklinio chelato ir laisvo lantanido pridėti kiekiai yra tokie, kad laisvo makrociklinio chelato / laisvo lantanido mol/mol santykis yra tarp 1,005 ir 1,02.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kalcio kiekis, skirtinas pacientui skystoje farmacinėje kompozicijoje yra mažesnis nei 50 ppm, geriau mažesnis nei 20 ppm, visų geriausiai mažesnis nei 5 ppm.

9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kalcio kiekis, skirtinas pacientui skystoje farmacinėje kompozicijoje yra mažesnis nei 50 ppm, ir tuo, kad kalcio kiekis ingredientuose, naudojamuose b) stadijoje farmaciniam tirpalui, būtent DOTA milteliuose, vandenyje ir meglumine, yra mažesnis nei 20 ppm, optimaliai, mažesnis nei 15 ppm.

10. Būdas pagal bet kurį iš 8 arba 9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima, prieš c) stadiją, b2) tarpinę kalcio kiekio matavimo stadiją, ir, jei reikalinga, kalcio pertekliaus pašalinimą.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima papildomą $C_{ch\,l}$ ir $C_{lan\,l}$ patikrinimo e) stadiją.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad b) stadiją vykdo temperatūroje tarp 60 °C ir 100 °C ir kad farmacinę kompoziciją po to vėsina prieš reguliavimo d) stadiją.

(48) 2017-12-20

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01G 7/02	2695513
A01G 9/18	2695513
A01G 9/24	2695513
A01G 33/00	2695513
A01N 25/04	2268137
A01N 43/40	2268137
A01N 43/50	2268137
A01N 43/56	2953942
A01N 43/56	3010344
A01N 43/653	2268137
A01N 43/653	3010344
A01N 65/20	2155222
A01P 3/00	2268137
A01P 3/00	3010344
A23K 10/18	2732023
A23L 33/135	2732023
A24B 15/12	2536302
A24B 15/16	2536302
A24C 5/00	3048906
A24C 5/56	3048906
A24D 1/02	3048906
A24F 47/00	2536302
A61B 1/04	2696690
A61B 10/00	2819623
A61F 5/455	2819623

(51)	(11)
A61H 7/00	3151805
A61H 15/00	3151805
A61J 3/00	1997481
A61K 8/97	2914242
A61K 9/00	2207526
A61K 9/00	2579874
A61K 9/00	2659881
A61K 9/00	2854815
A61K 9/00	3119794
A61K 9/08	3119794
A61K 9/14	2613769
A61K 9/16	2207526
A61K 9/16	2613769
A61K 9/20	1997481
A61K 9/20	2613769
A61K 9/20	2659881
A61K 9/20	2805723
A61K 9/20	3079671
A61K 9/28	2659881
A61K 9/28	2914599
A61K 9/50	2207526
A61K 9/70	2772261
A61K 9/70	2908873
A61K 31/00	2694043
A61K 31/095	2696690

(51)	(11)	(51)	(11)
A61K 31/136	3079688	A61K 31/44	3055308
A61K 31/16	3079688	A61K 31/4439	2736887
A61K 31/165	2155663	A61K 31/4439	3074400
A61K 31/166	3125876	A61K 31/445	2207526
A61K 31/18	2945620	A61K 31/445	2419104
A61K 31/19	2922576	A61K 31/454	2419104
A61K 31/192	2413924	A61K 31/454	2736887
A61K 31/196	2659881	A61K 31/454	2808325
A61K 31/196	3079688	A61K 31/4545	2419104
A61K 31/197	3079688	A61K 31/46	2419104
A61K 31/198	2413924	A61K 31/4709	2419104
A61K 31/277	2632451	A61K 31/4709	3074400
A61K 31/36	3079688	A61K 31/4725	3074400
A61K 31/381	2709613	A61K 31/485	2579874
A61K 31/407	2849746	A61K 31/496	2613769
A61K 31/407	2970314	A61K 31/496	2694043
A61K 31/407	3074400	A61K 31/496	2736887
A61K 31/4168	3079688	A61K 31/496	3079688
A61K 31/4178	2808325	A61K 31/4965	2833973
A61K 31/4184	2709613	A61K 31/497	2736887
A61K 31/4184	2833973	A61K 31/497	2833973
A61K 31/4196	2709613	A61K 31/498	2736887
A61K 31/4196	2736887	A61K 31/4985	2718293
A61K 31/421	2882724	A61K 31/5025	2997033
A61K 31/422	2808325	A61K 31/505	2840080
A61K 31/437	2613769	A61K 31/506	2736887
A61K 31/4375	3077395	A61K 31/506	2840080
A61K 31/438	3083633	A61K 31/513	2709613

(51)	(11)
A61K 31/513	3066097
A61K 31/517	2683708
A61K 31/517	2694072
A61K 31/5365	2997033
A61K 31/5375	2718293
A61K 31/5377	2613769
A61K 31/5377	2736887
A61K 31/5377	2840080
A61K 31/541	2613769
A61K 31/5415	2849746
A61K 31/55	2736887
A61K 31/55	2833973
A61K 31/55	2840080
A61K 31/55	2854815
A61K 31/55	3079688
A61K 31/551	2840080
A61K 31/553	2718293
A61K 31/56	3079671
A61K 31/606	2659881
A61K 31/616	2659881
A61K 31/7034	2794626
A61K 31/7036	2640734
A61K 31/7068	3119794
A61K 31/7076	2805723
A61K 31/7076	3099307
A61K 31/713	2929031
A61K 31/713	2937418
A61K 31/738	2457920

(51)	(11)
A61K 33/44	2772261
A61K 35/12	2470228
A61K 35/74	2732023
A61K 35/747	2732023
A61K 36/02	2863931
A61K 36/11	2863931
A61K 36/15	2863931
A61K 36/185	2863931
A61K 36/30	2863931
A61K 36/48	2155222
A61K 36/50	2863931
A61K 36/515	2863931
A61K 36/52	2863931
A61K 36/56	2863931
A61K 36/90	2863931
A61K 38/00	2934568
A61K 38/04	3045456
A61K 38/08	2280721
A61K 38/10	2280721
A61K 38/10	2854815
A61K 38/11	3079688
A61K 38/17	2280721
A61K 38/18	2696889
A61K 38/19	2280721
A61K 38/20	2280721
A61K 38/21	2805723
A61K 38/21	3099307
A61K 38/22	2934568

(51)	(11)	(51)	(11)
A61K 38/26	2934568	A61K 47/20	3119794
A61K 38/28	2934568	A61K 47/22	2579874
A61K 38/29	2007416	A61K 47/22	2613769
A61K 38/31	2854815	A61K 47/22	3119794
A61K 38/44	2280721	A61K 47/26	2457920
A61K 39/00	2280721	A61K 47/26	2613769
A61K 39/00	2651975	A61K 47/26	3119794
A61K 39/00	2758433	A61K 47/32	2613769
A61K 39/00	2802607	A61K 47/32	2659881
A61K 39/00	3013861	A61K 47/34	2579874
A61K 39/04	2315597	A61K 47/36	2659881
A61K 39/085	2566507	A61K 47/44	3119794
A61K 39/39	2468300	A61K 47/68	2424569
A61K 39/395	1997481	A61K 49/00	2922576
A61K 39/395	2552961	A61K 51/10	3013861
A61K 39/395	3013861	A61L 2/14	2731632
A61K 39/42	2651975	A61L 2/20	2731632
A61K 41/00	1997481	A61L 15/44	2908873
A61K 45/06	2280721	A61L 27/16	2470228
A61K 45/06	2419104	A61L 27/38	2470228
A61K 45/06	2651975	A61L 27/54	2470228
A61K 45/06	2833973	A61L 27/56	2470228
A61K 45/06	2849746	A61L 27/58	2470228
A61K 45/06	2854815	A61M 5/00	3015128
A61K 45/06	2934568	A61M 5/14	3015128
A61K 47/02	2613769	A61M 5/145	3015128
A61K 47/16	3119794	A61M 15/00	2773408
A61K 47/18	3119794	A61M 16/06	2731632

(51)	(11)	(51)	(11)
A61M 16/08	2731632	A61P 29/00	2736887
A61M 37/00	3015128	A61P 29/00	2849746
A61M 39/02	2470228	A61P 29/00	3074400
A61P 1/16	2413924	A61P 31/00	3125876
A61P 7/00	2718293	A61P 31/12	2736887
A61P 7/00	2882724	A61P 31/12	2808325
A61P 7/08	2772261	A61P 31/14	2651975
A61P 9/00	3066097	A61P 31/14	2709613
A61P 9/04	2945620	A61P 31/18	2997033
A61P 9/10	2007416	A61P 35/00	2424569
A61P 13/02	2772261	A61P 35/00	2683708
A61P 17/02	2863931	A61P 35/00	2694072
A61P 21/00	2849746	A61P 35/00	2718293
A61P 25/00	2694043	A61P 35/00	2736887
A61P 25/00	2805723	A61P 35/00	2794626
A61P 25/00	2922576	A61P 35/00	2833973
A61P 25/00	2970314	A61P 35/00	2882724
A61P 25/00	3079688	A61P 35/00	3077395
A61P 25/00	3083633	A61P 35/00	3119794
A61P 25/00	3099307	A61P 35/02	2718293
A61P 25/18	3079688	A61P 35/02	2840080
A61P 25/28	2419104	A61P 37/00	2718293
A61P 25/28	2758433	A61P 37/08	2718293
A61P 25/28	3055308	A61P 39/02	2772261
A61P 25/28	3079688	A61P 43/00	2457920
A61P 27/02	2736887	A61P 43/00	2640734
A61P 29/00	2632451	A61P 43/00	2718293
A61P 29/00	2718293	A61P 43/00	2840080

(51)	(11)
A61Q 1/02	2914242
A61Q 1/06	2914242
A61Q 5/12	2914242
A61Q 19/00	2914242
A61Q 19/08	2914242
B01J 19/24	1781569
B01J 20/20	2772261
B01J 20/28	2772261
B01J 29/70	3036040
B22F 7/00	2543042
B24B 9/18	3105009
B24B 29/00	3105009
B24B 29/02	3105009
B24B 29/06	3105009
B27K 3/08	3003661
B27K 3/26	3003661
B27K 5/02	3003661
B32B 15/04	2543042
B66C 23/52	3002246
B66C 23/74	3002246
C01B 25/28	1704115
C01B 25/30	1704115
C01B 25/32	1704115
C01B 25/40	1704115
C01B 25/41	1704115
C01C 1/24	1781569
C02F 1/78	2731632
C04B 37/00	2543042
C05C 9/00	1781569
C07C 41/16	3077354
C07C 41/18	3077354
C07C 41/26	3077354
C07C 41/32	3077354
C07C 43/23	3077354
C07C 45/30	3077354
C07C 45/79	3052466
C07C 45/85	3052466
C07C 45/86	3052466
C07C 49/84	3052466
C07C 57/32	2413924
C07C 57/46	2413924
C07C 69/33	2705125
C07C 69/58	2705125
C07C 69/68	3036040
C07C 69/732	2705125
C07C 205/60	2576495
C07C 213/02	3077354
C07C 217/58	3077354
C07C 217/60	3077354
C07C 229/26	2413924
C07C 229/64	2576495
C07C 231/02	3077354
C07C 237/06	2155663
C07C 271/28	2576495
C07C 303/28	3077354
C07C 303/30	3077354

(51)	(11)	(51)	(11)
C07C 309/65	3077354	C07D 409/14	3045456
C07C 309/66	3077354	C07D 413/04	3045456
C07C 309/73	3077354	C07D 413/04	3066097
C07C 317/14	2945620	C07D 413/12	2882724
C07D 213/74	2840080	C07D 413/14	2882724
C07D 215/233	2821400	C07D 413/14	3045456
C07D 239/48	2840080	C07D 417/04	3045456
C07D 239/49	2840080	C07D 417/12	2882724
C07D 239/70	2694072	C07D 417/14	2882724
C07D 241/20	2736887	C07D 471/04	2718293
C07D 249/08	2736887	C07D 471/04	3045456
C07D 263/32	2882724	C07D 471/04	3055308
C07D 295/182	2155663	C07D 471/04	3077395
C07D 307/64	2945620	C07D 471/08	2970314
C07D 401/04	2683708	C07D 471/08	3077395
C07D 401/04	3045456	C07D 471/16	2997033
C07D 401/12	2736887	C07D 487/04	3074400
C07D 401/12	2840080	C07D 487/04	3077395
C07D 401/12	2953942	C07D 487/08	2970314
C07D 401/14	2840080	C07D 487/10	3077395
C07D 403/04	2808325	C07D 487/16	2997033
C07D 403/04	2953942	C07D 491/10	3083633
C07D 403/04	3045456	C07D 491/12	3083633
C07D 403/12	2736887	C07D 491/16	2997033
C07D 403/12	2840080	C07D 498/04	3077395
C07D 405/12	2840080	C07D 498/10	3083633
C07D 409/12	2736887	C07D 519/00	2970314
C07D 409/12	2840080	C07H 1/00	2640734

(51)	(11)
C07H 15/04	2457920
C07H 15/207	2794626
C07H 15/23	2640734
C07H 19/10	3119794
C07K 7/08	2797950
C07K 14/005	2797950
C07K 14/195	2797950
C07K 14/32	2797950
C07K 14/35	2315597
C07K 14/435	2797950
C07K 14/46	2797950
C07K 14/47	2457920
C07K 14/47	2758433
C07K 14/47	2797950
C07K 14/475	2696889
C07K 14/525	2797950
C07K 14/605	2934568
C07K 14/705	2797950
C07K 16/10	2651975
C07K 16/18	2758433
C07K 16/24	2552961
C07K 16/28	2719708
C07K 16/28	2802607
C07K 16/28	3013861
C07K 16/30	2681244
C07K 16/30	2719708
C07K 16/30	2802607
C07K 16/30	2953977
C07K 16/32	2719708
C07K 16/46	2802607
C07K 16/46	2953977
C08G 63/183	2331604
C08G 63/187	2331604
C08G 63/189	2331604
C08G 63/85	2331604
C08J 3/12	2401340
C08J 3/20	2401340
C08K 3/26	2401340
C08L 27/06	2401340
C08L 33/12	2401340
C08L 51/00	2401340
C09C 1/02	2401340
C10L 1/19	2705125
C10L 10/08	2705125
C10M 105/40	2705125
C10M 129/76	2705125
C12N 1/00	2732023
C12N 1/12	2695513
C12N 1/20	2732023
C12N 5/071	2470228
C12N 7/00	2797950
C12N 9/02	2280721
C12N 9/12	2742151
C12N 9/16	2797950
C12N 15/10	2521780
C12N 15/11	2937418

(51)	(11)
C12N 15/113	2929031
C12N 15/113	2937418
C12N 15/13	2651975
C12N 15/82	2723873
C12P 7/44	2252698
C12P 21/08	2651975
C12Q 1/68	2742151
C12R 1/225	2732023
C12R 1/23	2732023
C12R 1/25	2732023
C22B 7/00	3087208
C22B 7/04	3087208
C22C 1/05	2543042
C23C 12/00	2543042
C23C 24/08	2543042
C25B 1/00	2492375
C25B 11/04	2492375
C25B 11/06	2492375
D01F 9/14	2772261
D01F 9/22	2772261
E21B 4/14	2805008
E21B 7/18	2805008
E21B 17/18	2805008
E21B 21/00	2805008
E21B 21/08	2805008
E21B 21/10	2805008
E21B 21/12	2805008
F16D 55/226	2761198
F16D 65/092	2761198
F16D 65/095	2761198
F24J 1/00	3049733
F28F 1/00	2695513
G01N 33/53	2758433
G01N 33/569	2315597
G01N 33/574	2802607
G01N 33/68	2558867
G01N 33/68	3171174
G06F 9/45	2633399
G06F 9/455	2633399
G06Q 20/34	2280380
G06T 9/00	2996341
G07F 7/10	2280380
G07F 17/32	2791921
G07F 17/34	2791921
G21C 3/02	2543042
G21C 21/02	2543042
H01L 31/04	2492375
H01M 4/36	2997613
H01M 4/60	2997613
H01M 8/18	2997613
H01M 14/00	2492375
H04L 1/00	2824865
H04L 5/00	2824865
H04L 27/26	2824865
H04N 19/105	3136729
H04N 19/107	2996341

(51)	(11)
H04N 19/109	3136729
H04N 19/11	3136729
H04N 19/119	2996341
H04N 19/122	2996341
H04N 19/137	3136729
H04N 19/147	2996341
H04N 19/159	3136729
H04N 19/176	2996341
H04N 19/176	3136729
H04N 19/44	3136729
H04N 19/46	3136729
H04N 19/463	3136729
H04N 19/50	2996341
H04N 19/593	3136729
H04N 19/61	2996341
H04N 19/70	3136729
H04N 19/96	2996341
H04W 36/00	3029996
H04W 36/30	3029996
H04W 36/32	3029996
H04W 72/04	2824865

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
1704115	C01B 25/28
1704115	C01B 25/30
1704115	C01B 25/32
1704115	C01B 25/40
1704115	C01B 25/41
1781569	C01C 1/24
1781569	C05C 9/00
1781569	B01J 19/24
1997481	A61K 41/00
1997481	A61K 9/20
1997481	A61J 3/00
1997481	A61K 39/395
2007416	A61K 38/29
2007416	A61P 9/10
2155222	A61K 36/48
2155222	A01N 65/20
2155663	C07C 237/06
2155663	A61K 31/165
2155663	C07D 295/182
2207526	A61K 9/50
2207526	A61K 9/16
2207526	A61K 31/445
2207526	A61K 9/00
2252698	C12P 7/44

(11)	(51)
2268137	A01N 43/50
2268137	A01N 43/40
2268137	A01N 43/653
2268137	A01N 25/04
2268137	A01P 3/00
2280380	G07F 7/10
2280380	G06Q 20/34
2280721	A61K 38/17
2280721	A61K 38/08
2280721	A61K 38/10
2280721	A61K 38/19
2280721	A61K 38/20
2280721	A61K 45/06
2280721	C12N 9/02
2280721	A61K 38/44
2280721	A61K 39/00
2315597	A61K 39/04
2315597	C07K 14/35
2315597	G01N 33/569
2331604	C08G 63/183
2331604	C08G 63/187
2331604	C08G 63/189
2331604	C08G 63/85
2401340	C08L 27/06

(11)	(51)	(11)	(51)
2401340	C08J 3/20	2470228	C12N 5/071
2401340	C08L 33/12	2470228	A61L 27/58
2401340	C08L 51/00	2470228	A61M 39/02
2401340	C08J 3/12	2470228	A61L 27/56
2401340	C09C 1/02	2470228	A61K 35/12
2401340	C08K 3/26	2470228	A61L 27/16
2413924	A61K 31/198	2470228	A61L 27/38
2413924	A61P 1/16	2492375	C25B 11/06
2413924	C07C 229/26	2492375	H01L 31/04
2413924	A61K 31/192	2492375	H01M 14/00
2413924	C07C 57/46	2492375	C25B 11/04
2413924	C07C 57/32	2492375	C25B 1/00
2419104	A61K 31/445	2521780	C12N 15/10
2419104	A61K 31/4709	2536302	A24B 15/12
2419104	A61K 31/454	2536302	A24B 15/16
2419104	A61K 45/06	2536302	A24F 47/00
2419104	A61P 25/28	2543042	G21C 3/02
2419104	A61K 31/4545	2543042	G21C 21/02
2419104	A61K 31/46	2543042	B22F 7/00
2424569	A61K 47/68	2543042	B32B 15/04
2424569	A61P 35/00	2543042	C04B 37/00
2457920	C07H 15/04	2543042	C22C 1/05
2457920	C07K 14/47	2543042	C23C 12/00
2457920	A61K 31/738	2543042	C23C 24/08
2457920	A61K 47/26	2552961	C07K 16/24
2457920	A61P 43/00	2552961	A61K 39/395
2468300	A61K 39/39	2558867	G01N 33/68
2470228	A61L 27/54	2566507	A61K 39/085

(11)	(51)
2576495	C07C 205/60
2576495	C07C 229/64
2576495	C07C 271/28
2579874	A61K 47/34
2579874	A61K 47/22
2579874	A61K 31/485
2579874	A61K 9/00
2613769	A61K 9/14
2613769	A61K 9/16
2613769	A61K 9/20
2613769	A61K 31/437
2613769	A61K 47/02
2613769	A61K 47/22
2613769	A61K 47/26
2613769	A61K 47/32
2613769	A61K 31/496
2613769	A61K 31/541
2613769	A61K 31/5377
2632451	A61K 31/277
2632451	A61P 29/00
2633399	G06F 9/45
2633399	G06F 9/455
2640734	C07H 15/23
2640734	C07H 1/00
2640734	A61K 31/7036
2640734	A61P 43/00
2651975	C07K 16/10
2651975	A61P 31/14

(11)	(51)
2651975	C12N 15/13
2651975	A61K 39/42
2651975	C12P 21/08
2651975	A61K 39/00
2651975	A61K 45/06
2659881	A61K 9/00
2659881	A61K 9/28
2659881	A61K 31/606
2659881	A61K 47/32
2659881	A61K 47/36
2659881	A61K 31/196
2659881	A61K 31/616
2659881	A61K 9/20
2681244	C07K 16/30
2683708	C07D 401/04
2683708	A61K 31/517
2683708	A61P 35/00
2694043	A61K 31/00
2694043	A61K 31/496
2694043	A61P 25/00
2694072	A61K 31/517
2694072	C07D 239/70
2694072	A61P 35/00
2695513	F28F 1/00
2695513	C12N 1/12
2695513	A01G 9/24
2695513	A01G 9/18
2695513	A01G 7/02

(11)	(51)
2695513	A01G 33/00
2696690	A61K 31/095
2696690	A61B 1/04
2696889	A61K 38/18
2696889	C07K 14/475
2705125	C10L 1/19
2705125	C10L 10/08
2705125	C07C 69/33
2705125	C07C 69/58
2705125	C07C 69/732
2705125	C10M 105/40
2705125	C10M 129/76
2709613	A61K 31/381
2709613	A61K 31/4184
2709613	A61K 31/4196
2709613	A61K 31/513
2709613	A61P 31/14
2718293	C07D 471/04
2718293	A61K 31/4985
2718293	A61K 31/5375
2718293	A61K 31/553
2718293	A61P 43/00
2718293	A61P 29/00
2718293	A61P 37/08
2718293	A61P 37/00
2718293	A61P 35/00
2718293	A61P 35/02
2718293	A61P 7/00
2719708	C07K 16/28
2719708	C07K 16/30
2719708	C07K 16/32
2723873	C12N 15/82
2731632	A61L 2/14
2731632	A61L 2/20
2731632	A61M 16/06
2731632	A61M 16/08
2731632	C02F 1/78
2732023	C12N 1/00
2732023	C12R 1/225
2732023	C12R 1/23
2732023	C12R 1/25
2732023	A61K 35/74
2732023	C12N 1/20
2732023	A23L 33/135
2732023	A61K 35/747
2732023	A23K 10/18
2736887	C07D 249/08
2736887	C07D 401/12
2736887	C07D 403/12
2736887	C07D 409/12
2736887	C07D 241/20
2736887	A61K 31/497
2736887	A61K 31/4439
2736887	A61K 31/506
2736887	A61K 31/498
2736887	A61K 31/55

(11)	(51)
2736887	A61K 31/5377
2736887	A61K 31/4196
2736887	A61K 31/454
2736887	A61K 31/496
2736887	A61P 35/00
2736887	A61P 31/12
2736887	A61P 29/00
2736887	A61P 27/02
2742151	C12Q 1/68
2742151	C12N 9/12
2758433	C07K 16/18
2758433	A61K 39/00
2758433	C07K 14/47
2758433	G01N 33/53
2758433	A61P 25/28
2761198	F16D 65/092
2761198	F16D 65/095
2761198	F16D 55/226
2772261	A61K 33/44
2772261	A61P 7/08
2772261	A61P 13/02
2772261	A61P 39/02
2772261	D01F 9/14
2772261	D01F 9/22
2772261	A61K 9/70
2772261	B01J 20/20
2772261	B01J 20/28
2773408	A61M 15/00
2791921	G07F 17/32
2791921	G07F 17/34
2794626	C07H 15/207
2794626	A61K 31/7034
2794626	A61P 35/00
2797950	C07K 14/525
2797950	C07K 14/705
2797950	C07K 14/005
2797950	C07K 14/195
2797950	C07K 14/32
2797950	C07K 14/435
2797950	C07K 14/46
2797950	C07K 14/47
2797950	C07K 7/08
2797950	C12N 7/00
2797950	C12N 9/16
2802607	C07K 16/28
2802607	C07K 16/30
2802607	C07K 16/46
2802607	A61K 39/00
2802607	G01N 33/574
2805008	E21B 21/12
2805008	E21B 21/00
2805008	E21B 17/18
2805008	E21B 7/18
2805008	E21B 4/14
2805008	E21B 21/10
2805008	E21B 21/08

(11)	(51)	(11)	(51)
2805723	A61K 31/7076	2840080	A61P 35/02
2805723	A61K 38/21	2840080	A61P 43/00
2805723	A61K 9/20	2840080	C07D 239/48
2805723	A61P 25/00	2840080	C07D 239/49
2808325	C07D 403/04	2840080	C07D 401/12
2808325	A61P 31/12	2840080	C07D 401/14
2808325	A61K 31/4178	2840080	C07D 403/12
2808325	A61K 31/422	2840080	C07D 405/12
2808325	A61K 31/454	2840080	C07D 409/12
2819623	A61F 5/455	2849746	A61K 31/407
2819623	A61B 10/00	2849746	A61P 21/00
2821400	C07D 215/233	2849746	A61P 29/00
2824865	H04L 5/00	2849746	A61K 31/5415
2824865	H04L 1/00	2849746	A61K 45/06
2824865	H04L 27/26	2854815	A61K 38/10
2824865	H04W 72/04	2854815	A61K 31/55
2833973	A61K 31/4965	2854815	A61K 45/06
2833973	A61K 31/497	2854815	A61K 9/00
2833973	A61K 45/06	2854815	A61K 38/31
2833973	A61K 31/55	2863931	A61K 36/185
2833973	A61K 31/4184	2863931	A61K 36/50
2833973	A61P 35/00	2863931	A61K 36/515
2840080	C07D 213/74	2863931	A61K 36/11
2840080	A61K 31/505	2863931	A61K 36/30
2840080	A61K 31/506	2863931	A61K 36/15
2840080	A61K 31/5377	2863931	A61K 36/90
2840080	A61K 31/55	2863931	A61K 36/56
2840080	A61K 31/551	2863931	A61K 36/52

(11)	(51)
2863931	A61P 17/02
2863931	A61K 36/02
2882724	C07D 263/32
2882724	C07D 413/12
2882724	C07D 413/14
2882724	C07D 417/12
2882724	C07D 417/14
2882724	A61K 31/421
2882724	A61P 35/00
2882724	A61P 7/00
2908873	A61L 15/44
2908873	A61K 9/70
2914242	A61K 8/97
2914242	A61Q 1/02
2914242	A61Q 1/06
2914242	A61Q 5/12
2914242	A61Q 19/00
2914242	A61Q 19/08
2914599	A61K 9/28
2922576	A61K 49/00
2922576	A61K 31/19
2922576	A61P 25/00
2929031	C12N 15/113
2929031	A61K 31/713
2934568	A61K 38/00
2934568	A61K 38/22
2934568	A61K 38/28
2934568	A61K 45/06
2934568	A61K 38/26
2934568	C07K 14/605
2937418	C12N 15/11
2937418	C12N 15/113
2937418	A61K 31/713
2945620	A61K 31/18
2945620	C07D 307/64
2945620	A61P 9/04
2945620	C07C 317/14
2953942	C07D 403/04
2953942	A01N 43/56
2953942	C07D 401/12
2953977	C07K 16/46
2953977	C07K 16/30
2970314	C07D 487/08
2970314	A61K 31/407
2970314	C07D 519/00
2970314	A61P 25/00
2970314	C07D 471/08
2996341	H04N 19/96
2996341	H04N 19/61
2996341	H04N 19/50
2996341	H04N 19/176
2996341	H04N 19/147
2996341	H04N 19/122
2996341	H04N 19/119
2996341	H04N 19/107
2996341	G06T 9/00

(11)	(51)
2997033	C07D 491/16
2997033	C07D 471/16
2997033	C07D 487/16
2997033	A61K 31/5025
2997033	A61K 31/5365
2997033	A61P 31/18
2997613	H01M 4/36
2997613	H01M 4/60
2997613	H01M 8/18
3002246	B66C 23/52
3002246	B66C 23/74
3003661	B27K 3/08
3003661	B27K 3/26
3003661	B27K 5/02
3010344	A01N 43/56
3010344	A01N 43/653
3010344	A01P 3/00
3013861	C07K 16/28
3013861	A61K 39/395
3013861	A61K 51/10
3013861	A61K 39/00
3015128	A61M 5/145
3015128	A61M 5/14
3015128	A61M 5/00
3015128	A61M 37/00
3029996	H04W 36/32
3029996	H04W 36/00
3029996	H04W 36/30

(11)	(51)
3036040	B01J 29/70
3036040	C07C 69/68
3045456	C07D 413/14
3045456	C07D 401/04
3045456	C07D 403/04
3045456	C07D 409/14
3045456	C07D 413/04
3045456	C07D 417/04
3045456	C07D 471/04
3045456	A61K 38/04
3048906	A24C 5/00
3048906	A24D 1/02
3048906	A24C 5/56
3049733	F24J 1/00
3052466	C07C 45/86
3052466	C07C 49/84
3052466	C07C 45/79
3052466	C07C 45/85
3055308	C07D 471/04
3055308	A61K 31/44
3055308	A61P 25/28
3066097	C07D 413/04
3066097	A61K 31/513
3066097	A61P 9/00
3074400	C07D 487/04
3074400	A61P 29/00
3074400	A61K 31/4709
3074400	A61K 31/4725

(11)	(51)
3074400	A61K 31/4439
3074400	A61K 31/407
3077354	C07C 41/16
3077354	C07C 41/18
3077354	C07C 41/26
3077354	C07C 41/32
3077354	C07C 303/28
3077354	C07C 303/30
3077354	C07C 43/23
3077354	C07C 309/65
3077354	C07C 309/66
3077354	C07C 309/73
3077354	C07C 45/30
3077354	C07C 213/02
3077354	C07C 217/58
3077354	C07C 217/60
3077354	C07C 231/02
3077395	A61P 35/00
3077395	A61K 31/4375
3077395	C07D 471/04
3077395	C07D 487/04
3077395	C07D 471/08
3077395	C07D 487/10
3077395	C07D 498/04
3079671	A61K 9/20
3079671	A61K 31/56
3079688	A61K 31/496
3079688	A61K 31/36
3079688	A61K 38/11
3079688	A61K 31/136
3079688	A61K 31/16
3079688	A61K 31/196
3079688	A61K 31/197
3079688	A61K 31/4168
3079688	A61K 31/55
3079688	A61P 25/00
3079688	A61P 25/18
3079688	A61P 25/28
3083633	C07D 491/10
3083633	C07D 491/12
3083633	C07D 498/10
3083633	A61K 31/438
3083633	A61P 25/00
3087208	C22B 7/00
3087208	C22B 7/04
3099307	A61K 31/7076
3099307	A61K 38/21
3099307	A61P 25/00
3105009	B24B 29/00
3105009	B24B 29/02
3105009	B24B 9/18
3105009	B24B 29/06
3119794	C07H 19/10
3119794	A61K 31/7068
3119794	A61P 35/00
3119794	A61K 9/00

(11)	(51)
3119794	A61K 47/16
3119794	A61K 47/20
3119794	A61K 47/22
3119794	A61K 9/08
3119794	A61K 47/18
3119794	A61K 47/26
3119794	A61K 47/44
3125876	A61K 31/166
3125876	A61P 31/00
3136729	H04N 19/593
3136729	H04N 19/70
3136729	H04N 19/44
3136729	H04N 19/46
3136729	H04N 19/11
3136729	H04N 19/176
3136729	H04N 19/105
3136729	H04N 19/159
3136729	H04N 19/109
3136729	H04N 19/137
3136729	H04N 19/463
3151805	A61H 7/00
3151805	A61H 15/00
3171174	G01N 33/68

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
2018 m. Nr. 3, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius