

УДК 347.77



**Національний орган інтелектуальної власності
Державна організація «Український національний офіс
інтелектуальної власності та інновацій»**

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

**ВИНАХОДИ. КОРИСНІ МОДЕЛІ.
КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ ВИРОБІВ**

Том 1

Офіційний електронний бюлетень

Заснований 1993 року

Бюлетень № 30

**Відомості, вміщені в даному бюлетені,
вважаються опублікованими 26 липня 2023 р.**



© Державна організація «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій», 2023

Офіційний електронний бюлетень «Промислова власність»

УДК 347.77

Офіційний електронний бюлетень вміщує наступну інформацію:

відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів, відомості про державну реєстрацію винаходів, відомості про державну реєстрацію корисних моделей, відомості про державну реєстрацію компонувань напівпровідникових виробів, сповіщення щодо винаходів, корисних моделей та компонувань напівпровідникових виробів. Бюлетень може містити розділ «Офіційні повідомлення».

Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»
вул. Глазунова, 1, м. Київ-42, 01601, Україна, тел.: (044) 494-06-44, e-mail: office@nipo.gov.ua

МІЖНАРОДНІ ЦИФРОВІ КОДИ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ БІБЛІОГРАФІЧНИХ ДАНИХ (ІНІД)
СТОСОВНО ВІНАХОДІВ (КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ) ВІДПОВІДНО ДО СТАНДАРТУ ВОІВ ST. 9

- | | |
|--|--|
| (11) номер реєстрації, що є номером патенту | (54) назва винаходу (корисної моделі) |
| (21) номер заявки | (57) формула винаходу (корисної моделі) |
| (22) дата подання заявки | (62) номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21) |
| (23) інші дати | (66) номер (номери) та дата (дати) подання попередньої (попередніх) заявки (заявок), діловодство за якою (якими) припинено |
| (24) дата, з якої є чинними права на винахід (корисну модель) | (71) ім'я або повне найменування заявника (заявників) |
| (31) номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції | (72) ім'я винахідника (винахідників) |
| (32) дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції | (73) ім'я або повне найменування, адреса володільця (володільців) патенту та двобуквений код держави |
| (33) двобуквений код держави - учасниці Паризької конвенції чи регіональної організації, до якої подана попередня заявка | (85) дата переходу міжнародної заявки до національної фази відповідно до Договору про патентну кооперацію |
| (41) дата публікації відомостей про заявку на державну реєстрацію винаходу та номер бюлетеня | (86) номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору про патентну кооперацію |
| (46) дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер бюлетеня | |
| (51) індекс (індекси) Міжнародної патентної класифікації | |

ВІДОМОСТІ ПРО ЗАЯВКИ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВІНАХОДІВ

Відомості в розділі публікуються в редакції заявника

Розділ А:

Життєві потреби людини

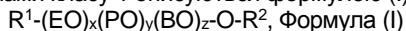
A 01

- (21) **a 2022 04412** (51) МПК (2023.01)
(22) 23.04.2021 A01N 25/02 (2006.01)
A01N 47/36 (2006.01)
A01P 13/00
- (31) 20171375.7
(32) 24.04.2020
(33) EP
(85) 24.11.2022
(86) PCT/EP2021/060720, 23.04.2021
(71) БАТТЕЛЛ ЮК ЛІМІТЕД (GB), МІЦУІ АГРИСАЙЕНС
ІНТЕРНЕТІОНЛ С.А./Н.В. (BE)
(72) Г'рум Джон (GB), Голдсміт Ендрю (GB), Клаппертон Рі-
чард М. (GB), Хоплі Вейн (GB)
(54) **РІДКІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИННІ ГЕРБІЦИДНІ КОМ-
ПОЗИЦІЇ**
(57) 1. Рідка гербіцидна композиція, яка містить:
неводну систему розчинників;
один або більшу кількість сульфонілсечовинних гер-
біцидів, за умови, що щонайменше один сульфоніл-
сечовинний гербіцид міститься в рідкій композиції в
кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше; і
дві або більшу кількість поверхнево-активних речо-
вин;
яка **відрізняється** тим, що:
від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості
поверхнево-активної речовини в рідкій композиції ста-
новлять поверхнево-активні речовини, вибрані з чис-
ла поверхнево-активних речовин класів 1-14, наведе-
них нижче; і
щонайменше кожна з двох різних поверхнево-актив-
них речовин класів 1-14 становить 10 мас. % або бі-
льше від загальної кількості поверхнево-активної ре-
човини в рідкій композиції,
яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активні ре-
човини класів 1-4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. %
від загальної кількості поверхнево-активної речови-
ни в рідкій композиції і поверхнево-активні речовини
класів 5-14 в сумі становлять від 10 до 40 мас. % від
загальної кількості поверхнево-активної речовини в
рідкій композиції:
клас 1: алкоксилати жирних спиртів з алкільними кін-
цевими групами;
клас 2: алкілбензолсульфонати, що включають про-
тион, який не містить азот;
клас 3: стеарати металів;

- клас 4: блок-співполімери жирна кислота-поліалкі-
ленгліколь АВА;
клас 5: алкоксилати жирних спиртів;
клас 6: алкоксилати жирних кислот;
клас 7: етоксикована рицинова олія;
клас 8: ефіри сорбіту;
клас 9: етоксиковані ефіри сорбіту;
клас 10: блок-співполімер EO/PO/EO;
клас 11: тристирилфенолетоксилати;
клас 12: сульфати тристирилфенолетоксилатів, що
включають протион, який не містить азот;
клас 13: фосфати тристирилфенолетоксилатів, що
включають протион, який не містить азот; і
клас 14: етоксиковані алкілфосфати, що включають
протион, який не містить азот.
2. Рідка гербіцидна композиція за п. 1, де щонайме-
нше один сульфонілсечовинний гербіцид міститься
в рідкій композиції в кількості, яка дорівнює від 0,1
до 5 мас. % в перерахунку на загальну масу рідкої
композиції.
3. Рідка гербіцидна композиція за п. 1 або 2, де що-
найменше один сульфонілсечовинний гербіцид міс-
титься в рідкій композиції в кількості, яка дорівнює
від 0,1 до 1 мас. % в перерахунку на загальну масу
рідкої композиції.
4. Рідка композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка до-
датково містить неорганічну сіль, вибрану з числа
карбонатів металів і фосфатів металів, і/або неор-
ганічну або C₁-C₁₂-органічну сіль літію.
5. Рідка гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-4,
де загальна кількість поверхнево-активних речовин
в рідкій композиції становить від 5 до 30 мас. % в
перерахунку на загальну масу рідкої композиції.
6. Рідка гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-5,
де загальна кількість сульфонілсечовинного гербіци-
ду в рідкій композиції становить від 0,1 до 2 мас. %
в перерахунку на загальну масу рідкої композиції.
7. Рідка гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-6,
де сульфонілсечовина, яка міститься в кількості, яка
дорівнює 10 мас. % або менше, вибрана з групи,
яка складається з наступних: йодосульфурон, гало-
сульфурон, метсульфурон, піразосульфурон, амідо-
сульфурон, азимсульфурон, бенсульфурон, хлори-
мурон, хлорсульфурон, циносульфурон, циклосуль-
фамурон, етаметсульфурон, етокисульфурон, фла-
засульфурон, флуцетосульфурон, флупірсульфурон,
форамсульфурон, имазосульфурон, іофенсульфу-
рон, мезосульфурон, метазосульфурон, нікосульфу-
рон, ортосульфамурон, оксасульфурон, примисуль-
фурон, пропірисульфурон, просульфурон, римсуль-
фурон, сульфометурон, сульфосульфурон, тифен-
сульфурон, триасульфурон, трибенурон, трифлок-
сисульфурон, трифлусульфурон і тритосульфурон
або їхні солі або складні ефіри.
8. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка
приготована, як масляна дисперсія (OD), дисперго-

ваний концентрат (DC), емульгований концентрат (EC) або розчинний концентрат (SL).

9. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-8, де:
(i) алкоксилати жирних спиртів з алкільними кінцевими групами класу 1 описуються формулою (I):



де

R^1 означає лінійну або розгалужену C_8 - C_{24} -алкільну групу, переважно лінійну або розгалужену C_{12} - C_{15} -алкільну групу;

EO, PO і BO означають етоксигрупу (OC_2H_4), пропоксигрупу (OC_3H_6) і бутоксигрупу (OC_4H_8) відповідно, і групи EO, PO і BO розташовані в довільному порядку або у вигляді блока;

індекси x, y і z кожний незалежно є цілим числом, що дорівнює від 0 до 50, за умови, що сума $x+y+z$ дорівнює від 1 до 150, переважно від 3 до 50;

R^2 означає C_1 - C_6 -алкільну групу, переважно метил;
(ii) алкілбензолсульфонати класу 2 описуються формулою (II):



Формула (II),

де

R^1 означає водень або алкільну групу, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

R^2 означає водень або алкільну групу, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

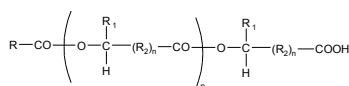
R^3 означає алкільну групу, що містить від 8 до 40 атомів вуглецю, і переважно знаходиться в пара-положенні відносно групи SO_3M ; і

M означає одновалентний або двовалентний катіон, за умови, що M не містить атом азоту;

(iii) стеарати металів класу 3 вибрані з групи, яка складається з наступних: стеарат натрію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарат магнію або стеарат алюмінію;

(iv) блок-співполімери жирна кислота-поліалкіленгліколь АВА класу 4 описуються загальною формулою $A-COO-B-OOC-A$, в якій A і B є наступними:

A описується формулою (IV-A):



Формула (IV-A),

де

R означає водень або одновалентну вуглеводневу або заміщену вуглеводневу групу;

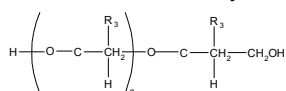
R^1 означає водень або одновалентну C_1 - C_{24} -вуглеводневу групу, переважно C_1 - C_{24} -алкільну групу;

R^2 означає двовалентну C_1 - C_{24} -вуглеводневу групу, переважно C_1 - C_{24} -алкільну групу;

n дорівнює 0 або 1;

p є цілим числом, що дорівнює від 0 до 200; і

B має молекулярною масою, що дорівнює не менше 500, і є двовалентним залишком розчинного у воді поліалкіленгліколю, що описується формулою (IV-B):



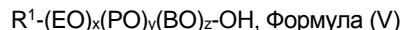
Формула (IV-B),

де

R^3 означає водень або C_1 - C_3 -алкільну групу;

q є цілим числом, що дорівнює від 10 до 500;

(v) алкоксилати жирних спиртів класу 5 описуються формулою (V):



де

R^1 означає лінійну або розгалужену C_8 - C_{24} -алкільну групу, переважно лінійну або розгалужену C_{12} - C_{15} -алкільну групу;

EO, PO і BO означають етоксигрупу (OC_2H_4), пропоксигрупу (OC_3H_6) і бутоксигрупу (OC_4H_8) відповідно і групи EO, PO і BO розташовані в довільному порядку або у вигляді блока; і

індекси x, y і z всі незалежно є цілими числами, які дорівнюють від 0 до 50, за умови, що сума $x+y+z$ дорівнює від 1 до 150, переважно від 3 до 50;

(vi) алкоксилати жирних кислот класу 6 описуються формулою (VI):



де

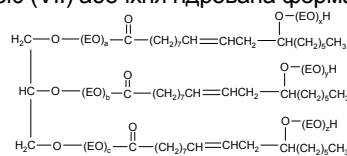
R^1 означає лінійну або розгалужену C_7 - C_{23} -алкільну групу, переважно лінійну або розгалужену C_{11} - C_{17} -алкільну групу;

EO, PO і BO означають етоксигрупу (OC_2H_4), пропоксигрупу (OC_3H_6) і бутоксигрупу (OC_4H_8) відповідно і групи EO, PO і BO розташовані в довільному порядку або у вигляді блока;

індекси x, y і z кожний незалежно є цілим числом, які дорівнюють від 0 до 50, за умови, що сума $x+y+z$ дорівнює від 1 до 150, переважно від 3 до 50;

R^2 означає водень (тобто, алкоксилат одноосновної жирної кислоти) або $C(=O)R^3$ (тобто, алкоксилат двоосновної жирної кислоти), де R^3 означає лінійну або розгалужену C_7 - C_{23} -алкільну групу, переважно лінійну або розгалужену C_{11} - C_{17} -алкільну групу;

(vii) поверхнево-активні речовини на основі етоксильованої рицинової олії класу 7 описуються формулою (VII) або їхня гідрована форма:



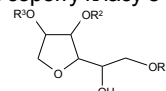
Формула (VII),

де

EO означає етиленоксидну ланку, кожний з a, b і c незалежно є цілим числом, що дорівнює від 0 до 300; і

кожний з x, y і z незалежно є цілим числом, які дорівнюють від 1 до 300;

(viii) ефіри сорбіту класу 8 описується формулою (VIII):

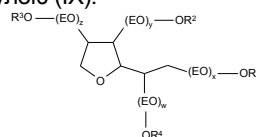


Формула (VIII),

де

R^1 означає залишок C_{10} - C_{18} -насиченої або ненасиченої жирної кислоти (тобто, $-(C=O)-C_9$ - $-(C=O)-C_{17}$) і

R^2 і R^3 незалежно означають водень або залишок C_{10} - C_{18} -насиченої або ненасиченої жирної кислоти;
(ix) етоксильовані ефіри сорбіту класу 9 описується формулою (IX):



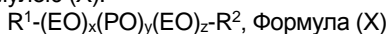
Формула (IX),

де

EO означає етиленоксидну ланку,

R¹ означає залишок C₁₀-C₁₈-насиченої або ненасиченої жирної кислоти (тобто, -(C=O)-C₉ - -(C=O)-C₁₇), R²-R⁴ незалежно означають водень або залишок C₁₀-C₁₈-насиченої або ненасиченої жирної кислоти і ступінь етоксилування дорівнює від 10 до 40 (тобто, 10 ≤ w + x + y + z ≤ 40), переважно від 18 до 22 і більш переважно дорівнює 20;

(x) блок-співполімери EO/PO/EO класу 10 описуються формулою (X):



де

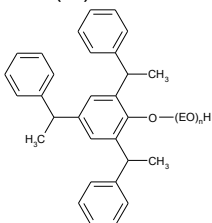
EO означає етиленоксидну ланку і PO означає пропіленоксидну ланку, і EO і PO розташовані у вигляді блока,

x і z незалежно знаходяться в діапазоні від 2 до 150 і y знаходиться в діапазоні від 1 до 100,

R¹ означає OH або лінійну або розгалужену C₁-C₂₀-алкільну або алкенільну групу і

R² означає H або лінійну або розгалужену C₁-C₂₀-алкільну або алкенільну групу;

(xi) тристирилфенолетоксилати класу 11 описуються формулою (XI):

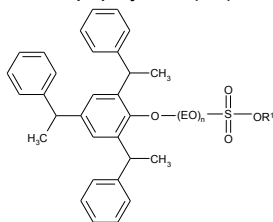


Формула (XI),

де

n є числом, що дорівнює від 4 до 150, переважно від 10 до 100, більш переважно від 15 до 60;

(xii) сульфати тристирилфенолетоксилатів класу 12 описуються формулою (XII):



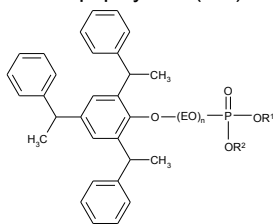
Формула (XII),

де

n є числом, що дорівнює від 4 до 150, переважно від 10 до 100, більш переважно від 15 до 60; і

R¹ означає катіон, за умови, що R¹ не містить атом азоту;

(xiii) фосфати тристирилфенолетоксилатів класу 13 описуються формулою (XIII):



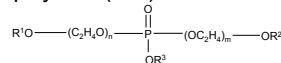
Формула (XIII),

де

n є числом, що дорівнює від 4 до 150, переважно від 10 до 100, більш переважно від 15 до 60 і

R¹ і R² незалежно означають катіон, за умови, що ні R¹ ні R² не містять атом азоту;

(xiv) фосфати алкілетоксилатів класу 14 описуються формулою (XIV):



Формула (XIV),

де

R¹ означає лінійну або розгалужену C₆-C₂₄-алкільну або алкенільну групу, переважно лінійну або розгалужену C₈-C₁₂-алкільну групу;

R² означає лінійну або розгалужену C₆-C₂₄-алкільну або алкенільну групу, переважно лінійну або розгалужену C₈-C₁₂-алкільну групу, або, альтернативно, означає катіон, за умови, що катіон не містить атом азоту; R³ означає катіон, за умови, що катіон не містить атом азоту;

n дорівнює від 3 до 20; і

m дорівнює від 0 до 20.

10. Рідка гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-9, де:

сульфонілсечовинний гербіцид, який міститься в кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше, являє собою метсульфурон-метил;

щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 1-4 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 і 13 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; поверхнево-активні речовини класів 1-4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і поверхнево-активні речовини класів 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 і 13 в сумі становлять від 10 до 40 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; і

від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції вибрано з поверхнево-активних речовин класів 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 і 13.

11. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-9, де: сульфонілсечовинний гербіцид, який міститься в кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше, являє собою тифенсульфурон-метил;

щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 1-4 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 5-14 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції;

поверхнево-активні речовини класів 1-4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і поверхнево-активні речовини класів 5-14 в сумі становлять від 10 до 40 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; і від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції вибрано з поверхнево-активних речовин класів 1-14.

12. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-9, де: сульфонілсечовинний гербіцид, який міститься в кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше, являє собою хлоримурон-етил;

щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 1-4 становить 10 мас. % або більше від загал-

гальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 5, 7, 8, 10, 11, 13 і 14 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; поверхнево-активні речовини класів 2 і 4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і поверхнево-активні речовини класів 5, 7, 8, 10, 11, 13 і 14, в сумі становлять від 10 до 40 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; і від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції вибрано з поверхнево-активних речовин класів 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 і 14.

16. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-9, де; сульфонілсечовинний гербіцид, який міститься в кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше, являє собою амідосульфурон; щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 2 і 4 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 5, 7 і 11 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; поверхнево-активні речовини класів 2 і 4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і поверхнево-активні речовини класів 5, 7 і 11 в сумі становлять від 10 до 40 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; і від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції вибрано з поверхнево-активних речовин класів 2, 4 і 5, 7 і 11.

17. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-9, де: сульфонілсечовинний гербіцид, який міститься в кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше, являє собою піразосульфурон; щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 1, 2 і 4 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 5, 7, 8, 10, 11, 13 і 14 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції, поверхнево-активні речовини класів 1, 2 і 4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і поверхнево-активна речовина класу 5, 7, 8, 10, 11, 13 і 14 становить від 10 до 40 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; і від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції вибрано з поверхнево-активних речовин класів 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 і 14.

18. Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 1-9, де: сульфонілсечовинний гербіцид, який міститься в кількості, яка дорівнює 10 мас. % або менше, являє собою трифлусульфурон;

щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 2 і 4 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій

композиції і щонайменше одна з поверхнево-активних речовин класів 5 і 11 становить 10 мас. % або більше від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції;
поверхнево-активні речовини класів 2 і 4 в сумі становлять від 60 до 90 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції і поверхнево-активні речовини класів 5 і 11 в сумі становлять від 10 до 40 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції; і від 80 мас. % до 100 мас. % від загальної кількості поверхнево-активної речовини в рідкій композиції вибрано з поверхнево-активних речовин класів 2, 4, 5 і 11.

(21) а 2023 00068
(22) 10.07.2021

(51) МПК (2023.01)
A01N 25/12 (2006.01)
A01N 25/14 (2006.01)
A01N 25/30 (2006.01)
A01N 25/32 (2006.01)
A01N 37/26 (2006.01)
A01N 43/707 (2006.01)
A01N 43/36 (2006.01)
A01P 13/00

(31) 202021029513

(32) 11.07.2020

(33) IN

(85) 02.02.2023

(86) РСТ/IB2021/056214, 10.07.2021

(71) ЮПЛ ЛІМІТЕД (IN)

(72) Олтікар Вікас Вінак (IN), Сапкале Прадіп Шамрао (IN), Саїні Аніл (IN), Ширсат Раджан Рамакант (IN)

(54) ТВЕРДА АГРОХІМІЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ

- (57) 1. Тверда агрохімічна композиція, що містить:
а. хлорацетанілідний гербіцид;
б. другий гербіцид, його сіль або похідне; та
в. засіб, що сприяє суспензованості.
2. Композиція за п. 1, де суспензованість хлорацетанілідних гербіцидів у твердих агрохімічних композиціях перевищує 70 мас. % при вимірюванні відповідно до рекомендацій CIPAC.
3. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де хлорацетанілідний гербіцид являє собою одне або більше з претілахлору або пропізохлору.
4. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де другий гербіцид являє собою одне або більше з гербіциду на основі сульфонілсечовини, анілідного гербіциду, тріазинового гербіциду, їхньої солі або похідного.
5. Тверда агрохімічна композиція за п. 4, де гербіцид на основі сульфонілсечовини являє собою одне або більше з бенсульфурону, етоксисульфурону, галосульфурону, нікосульфурону, пропірисульфурону, піразосульфурону, римсульфурону, хлорсульфурону, метсульфурону, трибенурону, їхньої солі або похідного.
6. Тверда агрохімічна композиція за п. 4, де анілідний гербіцид являє собою одне або більше з флуфенацету, мефенацету, метаміфопу, моналіду, напроаніліду, піколінафену, пропанілу, сульфентразону, їхньої солі або похідного.
7. Тверда агрохімічна композиція за п. 4, де тріазиновий гербіцид являє собою одне або більше з амет-

ридіону, амібужину, метрибузину, метамітрону або трифлудимоксазину.

8. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де засіб, що сприяє суспензованості, являє собою одне або більше з етоксильованого тристирилфенолсульфату, етоксильованого тристирилфенолфосфату, етоксильованої рослинної олії, етоксильованого жирного спирту, етоксильованого алкілфенолу, етоксильованого поліетиленгліколю, етоксильованого поліпропіленгліколю, сополімеру етоксильованого поліетиленгліколю та етоксильованого поліпропіленгліколю, етоксильованого похідного тристирилфенолу, блок-сopolімеру поліетиленоксиду/поліпропіленоксиду, сополімеру полівінілового спирту та полівінілпіролідону; або сополімеру (мет)акрилової кислоти та (мет)акрилового складного ефіру.

9. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де засіб, що сприяє суспензованості, являє собою одне або більше з етоксильованого тристирилфенолсульфату або етоксильованого тристирилфенолфосфату.

10. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де зазначена композиція знаходиться у формі гранул (WDG), що диспергують у воді.

11. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де зазначена композиція містить від приблизно 1 % мас./мас. до приблизно 50 % мас./мас. хлорацетанілідного гербіциду, від приблизно 0,1 % мас./мас. до приблизно 30 % мас./мас. другого гербіциду, їхньої солі або похідного, та від приблизно 0,1 % мас./мас. до приблизно 20 % мас./мас. засобу, що сприяє суспензованості, кожного з розрахунку на загальну масу твердої агрохімічної композиції.

12. Тверда агрохімічна композиція за п. 1, де другий гербіцид являє собою одне або більше з гербіциду на основі сульфонілсечовини, анілідного гербіциду, тріазинового гербіциду, тріазинового гербіциду, їхньої солі або похідного; та тверда агрохімічна композиція додатково містить антидот.

13. Тверда агрохімічна композиція за п. 12, де зазначена композиція містить від приблизно 1 % мас./мас. до приблизно 40 % мас./мас. антидота з розрахунку на загальну масу твердої агрохімічної композиції.

14. Тверда агрохімічна композиція за п. 12, де антидот являє собою одне або більше з беноксакору, фенклориму, флоквінтоцетмексилу або дихлорміду.

15. Тверда агрохімічна композиція за п. 12, де антидотом є фенклорим.

16. Спосіб приготування твердої агрохімічної композиції, причому зазначений спосіб включає:

(а) приготування рідкої частини шляхом об'єднання хлорацетанілідного гербіциду, засобу, що сприяє суспензованості, та необов'язково інших допоміжних засобів;

(б) окремо приготування твердої частини шляхом об'єднання одного або більше з гербіциду на основі сульфонілсечовини, анілідного гербіциду, тріазинового гербіциду, їхньої солі або похідного та необов'язково інших допоміжних засобів;

(в) змішування рідкої частини (а) з твердою частиною (б) з отриманням суміші; та

(г) гранулювання суміші з отриманням гранул і сушіння гранул, у результаті чого утворюється тверда агрохімічна композиція,

причому тверда агрохімічна композиція містить (а) хлорацетанілідний гербіцид, (б) одне або більше з гер-

біциду на основі сульфонілсечовини, анілідного гербіциду, тріазинового гербіциду, тріазинового гербіциду, їхньої солі або похідного; (в) засіб, що сприяє суспензованості; та необов'язково інші допоміжні засоби.

17. Спосіб за п. 16, причому зазначений спосіб включає:

(а) приготування рідкої частини шляхом об'єднання хлорацетанілідного гербіциду, засобу, що сприяє суспензованості, та необов'язково інших допоміжних засобів;

(б) окремо приготування твердої частини шляхом об'єднання одного або більше з гербіциду на основі сульфонілсечовини, анілідного гербіциду, тріазинового гербіциду або тріазинового гербіциду, їхньої солі або похідного, антидота та необов'язково інших допоміжних засобів;

(в) змішування рідкої частини (а) з твердою частиною (б) з отриманням суміші; та

(г) гранулювання суміші з отриманням гранул і сушіння гранул, у результаті чого утворюється тверда агрохімічна композиція,

причому зазначена тверда агрохімічна композиція містить (а) хлорацетанілідний гербіцид, (б) одне або більше з гербіциду на основі сульфонілсечовини, анілідного гербіциду, їхньої солі або похідного; (в) антидот; (г) засіб, що сприяє суспензованості; та необов'язково інші допоміжні засоби.

18. Спосіб за п. 16, де гранули (г) отримують за допомогою процесу екструзії, грануляції в дражувальному котлі, грануляції розпиленням у псевдозрідженому шарі або процесу розпилювального сушіння.

19. Спосіб за п. 16, де сушіння гранул (г) проводять при температурі не вище 90 °C-100 °C.

20. Спосіб боротьби з небажаними бур'янами, причому зазначений спосіб включає нанесення ефективної кількості твердої агрохімічної композиції, що містить (а) хлорацетанілідний гербіцид, (б) одне або більше з гербіциду на основі сульфонілсечовини, анілідного, тріазинового або тріазинового гербіциду, та (в) засіб, що сприяє суспензованості; на бур'яни або їхнє місцеперебування.

21. Спосіб боротьби з небажаними бур'янами за п. 20, причому зазначений спосіб включає нанесення ефективної кількості твердої агрохімічної композиції, що містить (а) хлорацетанілідний гербіцид; (б) одне або більше з гербіцидів на основі сульфонілсечовини, анілідних, тріазинових або тріазинових гербіцидів, або їхніх солей або похідних, (в) антидот, та (г) засіб, що сприяє суспензованості; на бур'яни або їхнє місцеперебування.

22. Спосіб боротьби зі втратою схожості насіння сільськогосподарських культур, що включає нанесення ефективної кількості твердої агрохімічної композиції, що містить (а) хлорацетанілідний гербіцид, (б) один або більше з гербіцидів на основі сульфонілсечовини, анілідних, тріазинових або тріазинових похідних, (в) антидот; та (г) засіб, що сприяє суспензованості; на насіння сільськогосподарських культур або їхнє місцеперебування.

23. Спосіб контролю втрати схожості насіння сільськогосподарських культур за п. 22, причому зазначений спосіб включає нанесення ефективної кількості твердої агрохімічної композиції, що містить (а) претілахлор, (б) піразосульфуронетил, (в) фенхлорим;

та (г) тристрилфенолсульфат етоксилат; на бур'яни або їхнє місцеперебування.

(21) а 2022 04503

(22) 30.04.2021

(51) МПК

A01N 37/46 (2006.01)

A01N 63/50 (2020.01)

A01N 59/14 (2006.01)

A01N 63/20 (2020.01)

A01N 63/23 (2020.01)

A01N 63/30 (2020.01)

A01N 63/40 (2020.01)

A01N 65/26 (2009.01)

A01P 7/04 (2006.01)

(31) 63/019,219

(32) 01.05.2020

(33) US

(85) 30.11.2022

(86) PCT/US2021/030277, 30.04.2021

(71) ВЕСТЕРОН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Шнайдер Кайл (US), Девіс Брек (US), Туртуаз Джо-зеф (US), Галберт Деніел (US)

(54) ІНСЕКТИЦИДНІ КОМБІНАЦІЇ

(57) 1. Комбінація, яка включає багатий цистеїном інсектицидний пептид (CRIP) та інсектицидний агент (IA).

2. Комбінація за п. 1, в якій ІА являє собою бактеріальний токсин; грибовий токсин; лектин; сполуку *Azadirachta indica*; сполуку бору; вірус; або їх поєднання.

3. Комбінація за п. 2, в якій бактеріальний токсин являє собою токсин *Bacillus thuringiensis* (Bt) або токсин *Photobacterium*.

4. Комбінація за п. 3, в якій токсин Bt являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з групи, що складається з: токсину *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk); *Bacillus thuringiensis* var. *tenebrionis* (Btt); *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti); *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai*; *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai/pacificus*; *Bacillus thuringiensis* var. *alesti*; *Bacillus thuringiensis* var. *amagiensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *andalousiensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *argentinensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *asturiensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *azorensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *balearica*; *Bacillus thuringiensis* var. *berliner*; *Bacillus thuringiensis* var. *bolivia*; *Bacillus thuringiensis* var. *brasilensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *cameroun*; *Bacillus thuringiensis* var. *canadensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *chanpensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *chinensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *colmeri*; *Bacillus thuringiensis* var. *coreanensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *dakota*; *Bacillus thuringiensis* var. *darmstadensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *dendrolimus*; *Bacillus thuringiensis* var. *entomocidus*; *Bacillus thuringiensis* var. *entomocidus/subtoxicus*; *Bacillus thuringiensis* var. *finitimus*; *Bacillus thuringiensis* var. *fukuokaensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *galechiae*; *Bacillus thuringiensis* var. *galleriae*; *Bacillus thuringiensis* var. *graciosaensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *guiyangensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *higo*; *Bacillus thuringiensis* var. *huazhongensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *iberica*; *Bacillus thuringiensis* var. *indiana*; *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis/tochigiensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *japonensis*; *Bacillus thuringiensis* var. *jegathesan*; *Bacillus thuringiensis* var. *jinhongensis*; *Bacillus*

lus thuringiensis var. kenyaе; *Bacillus thuringiensis* var. kim; *Bacillus thuringiensis* var. kumamotoensis; *Bacillus thuringiensis* var. kunthalanags3; *Bacillus thuringiensis* var. kunthalaRX24; *Bacillus thuringiensis* var. kunthalaRX27; *Bacillus thuringiensis* var. kunthalaRX28; *Bacillus thuringiensis* var. kyushuensis; *Bacillus thuringiensis* var. leesis; *Bacillus thuringiensis* var. londrina; *Bacillus thuringiensis* var. malayensis; *Bacillus thuringiensis* var. medellin; *Bacillus thuringiensis* var. mexicanensis; *Bacillus thuringiensis* var. mogi; *Bacillus thuringiensis* var. monterrey; *Bacillus thuringiensis* var. morisoni; *Bacillus thuringiensis* var. muju; *Bacillus thuringiensis* var. navarrens; *Bacillus thuringiensis* var. neoleonensis; *Bacillus thuringiensis* var. nigeriensis; *Bacillus thuringiensis* var. novosibirsk; *Bacillus thuringiensis* var. ostrinae; *Bacillus thuringiensis* var. oswaldocruzi; *Bacillus thuringiensis* var. pahangi; *Bacillus thuringiensis* var. pakistani; *Bacillus thuringiensis* var. palmanyolensis; *Bacillus thuringiensis* var. pingluensis; *Bacillus thuringiensis* var. pirenaica; *Bacillus thuringiensis* var. poloniensis; *Bacillus thuringiensis* var. pondicheriensis; *Bacillus thuringiensis* var. pulsiensis; *Bacillus thuringiensis* var. rongseni; *Bacillus thuringiensis* var. roskildiensis; *Bacillus thuringiensis* var. san diego; *Bacillus thuringiensis* var. seoulensis; *Bacillus thuringiensis* var. shandongiensis; *Bacillus thuringiensis* var. silo; *Bacillus thuringiensis* var. sinensis; *Bacillus thuringiensis* var. sooncheon; *Bacillus thuringiensis* var. sotto; *Bacillus thuringiensis* var. sotto/dendrolimus; *Bacillus thuringiensis* var. subtoxicus; *Bacillus thuringiensis* var. sumiyoshiensis; *Bacillus thuringiensis* var. sylvestriensis; *Bacillus thuringiensis* var. thailandensis; *Bacillus thuringiensis* var. thompsoni; *Bacillus thuringiensis* var. tochiensis; *Bacillus thuringiensis* var. toghuchini; *Bacillus thuringiensis* var. tohokuensis; *Bacillus thuringiensis* var. tolworthi; *Bacillus thuringiensis* var. toumanoffi; *Bacillus thuringiensis* var. vazensis; *Bacillus thuringiensis* var. wratislaviensis; *Bacillus thuringiensis* var. wuhanensis; *Bacillus thuringiensis* var. xiaguangensis; *Bacillus thuringiensis* var. yosoo; *Bacillus thuringiensis* var. yunnanensis; *Bacillus thuringiensis* var. zhaodongensis; *Bacillus thuringiensis* var. konkukian.

5. Комбінація за п. 4, в якій токсин Bt являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з групи, що складається з: *Bacillus thuringiensis* var. kurstaki (Btk); *Bacillus thuringiensis* var. tenebrionis (Btt); і *Bacillus thuringiensis* var. israelensis (Bti).

6. Комбінація за п. 5, в якій токсин Bt являє собою параспоральний кристалічний токсин, секретований білок, β -екзотоксин, інсектицидний токсин 41,9 кДа, сфериколізин, альвеолізин або енханциноподібний білок.

7. Комбінація за п. 6, в якій параспоральний кристалічний токсин являє собою δ -ендотоксин.

8. Комбінація за п. 7, в якій δ -ендотоксин являє собою тридоменний (3D) білок родини Cry, бінарний білок Bin-подібної родини, токсин ETX_MTX2-подібної родини, токсин родини токсин-10, токсин родини аеролізину або цитолізин.

9. Комбінація за п. 8, в якій δ -ендотоксин являє собою тридоменний (3D) токсин Cry, москітоцидний токсин Cry (Mtx), бінарний токсин (Bin) або токсин Cyt.

10. Комбінація за п. 9, в якій δ -ендотоксин являє собою тридоменний (3D) токсин Cry або токсин Cyt.

11. Комбінація за п. 10, в якій δ -ендотоксин вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: Cry1Aa1, Cry1Aa2, Cry1Aa3, Cry1Aa4, Cry1Aa5, Cry1Aa6, Cry1Aa7, Cry1Aa8, Cry1Aa9, Cry1Aa10, Cry1Aa11, Cry1Aa12, Cry1Aa13, Cry1Aa14, Cry1Aa15, Cry1Aa16, Cry1Aa17, Cry1Aa18, Cry1Aa19, Cry1Aa20, Cry1Aa21, Cry1Aa22, Cry1Aa23, Cry1Aa24, Cry1Aa25, Cry1Ab1, Cry1Ab2, Cry1Ab3, Cry1Ab4, Cry1Ab5, Cry1Ab6, Cry1Ab7, Cry1Ab8, Cry1Ab9, Cry1Ab10, Cry1Ab11, Cry1Ab12, Cry1Ab13, Cry1Ab14, Cry1Ab15, Cry1Ab16, Cry1Ab17, Cry1Ab18, Cry1Ab19, Cry1Ab20, Cry1Ab21, Cry1Ab22, Cry1Ab23, Cry1Ab24, Cry1Ab25, Cry1Ab26, Cry1Ab27, Cry1Ab28, Cry1Ab29, Cry1Ab30, Cry1Ab31, Cry1Ab32, Cry1Ab33, Cry1Ab34, Cry1Ab35, Cry1Ab36, Cry1Ab-подібний, Cry1Ab-подібний, Cry1Ab-подібний, Cry1Ab-подібний, Cry1Ac1, Cry1Ac2, Cry1Ac3, Cry1Ac4, Cry1Ac5, Cry1Ac6, Cry1Ac7, Cry1Ac8, Cry1Ac9, Cry1Ac10, Cry1Ac11, Cry1Ac12, Cry1Ac13, Cry1Ac14, Cry1Ac15, Cry1Ac16, Cry1Ac17, Cry1Ac18, Cry1Ac19, Cry1Ac20, Cry1Ac21, Cry1Ac22, Cry1Ac23, Cry1Ac24, Cry1Ac25, Cry1Ac26, Cry1Ac27, Cry1Ac28, Cry1Ac29, Cry1Ac30, Cry1Ac31, Cry1Ac32, Cry1Ac33, Cry1Ac34, Cry1Ac35, Cry1Ac36, Cry1Ac37, Cry1Ac38, Cry1Ac39, Cry1Ad1, Cry1Ad2, Cry1Ae1, Cry1Af1, Cry1Ag1, Cry1Ah1, Cry1Ah2, Cry1Ah3, Cry1Ai1, Cry1Ai2, Cry1Aj1, Cry1A-подібний, Cry1Ba1, Cry1Ba2, Cry1Ba3, Cry1Ba4, Cry1Ba5, Cry1Ba6, Cry1Ba7, Cry1Ba8, Cry1Bb1, Cry1Bb2, Cry1Bb3, Cry1Bc1, Cry1Bd1, Cry1Bd2, Cry1Bd3, Cry1Be1, Cry1Be2, Cry1Be3, Cry1Be4, Cry1Be5, Cry1Bf1, Cry1Bf2, Cry1Bg1, Cry1Bh1, Cry1Bi1, Cry1Bj1, Cry1Ca1, Cry1Ca2, Cry1Ca3, Cry1Ca4, Cry1Ca5, Cry1Ca6, Cry1Ca7, Cry1Ca8, Cry1Ca9, Cry1Ca10, Cry1Ca11, Cry1Ca12, Cry1Ca13, Cry1Ca14, Cry1Ca15, Cry1Cb1, Cry1Cb2, Cry1Cb3, Cry1Cb-подібний, Cry1Da1, Cry1Da2, Cry1Da3, Cry1Da4, Cry1Da5, Cry1Db1, Cry1Db2, Cry1Dc1, Cry1Dd1, Cry1Ea1, Cry1Ea2, Cry1Ea3, Cry1Ea4, Cry1Ea5, Cry1Ea6, Cry1Ea7, Cry1Ea8, Cry1Ea9, Cry1Ea10, Cry1Ea11, Cry1Ea12, Cry1Eb1, Cry1Fa1, Cry1Fa2, Cry1Fa3, Cry1Fa4, Cry1Fb1, Cry1Fb2, Cry1Fb3, Cry1Fb4, Cry1Fb5, Cry1Fb6, Cry1Fb7, Cry1Ga1, Cry1Ga2, Cry1Gb1, Cry1Gb2, Cry1Gc1, Cry1Ha1, Cry1Hb1, Cry1Hb2, Cry1Hc1, Cry1H-подібний, Cry1Ia1, Cry1Ia2, Cry1Ia3, Cry1Ia4, Cry1Ia5, Cry1Ia6, Cry1Ia7, Cry1Ia8, Cry1Ia9, Cry1Ia10, Cry1Ia11, Cry1Ia12, Cry1Ia13, Cry1Ia14, Cry1Ia15, Cry1Ia16, Cry1Ia17, Cry1Ia18, Cry1Ia19, Cry1Ia20, Cry1Ia21, Cry1Ia22, Cry1Ia23, Cry1Ia24, Cry1Ia25, Cry1Ia26, Cry1Ia27, Cry1Ia28, Cry1Ia29, Cry1Ia30, Cry1Ia31, Cry1Ia32, Cry1Ia33, Cry1Ia34, Cry1Ia35, Cry1Ia36, Cry1Ia37, Cry1Ia38, Cry1Ia39, Cry1Ia40, Cry1Ib1, Cry1Ib2, Cry1Ib3, Cry1Ib4, Cry1Ib5, Cry1Ib6, Cry1Ib7, Cry1Ib8, Cry1Ib9, Cry1Ib10, Cry1Ib11, Cry1Ic1, Cry1Ic2, Cry1Id1, Cry1Id2, Cry1Id3, Cry1Ie1, Cry1Ie2, Cry1Ie3, Cry1Ie4, Cry1Ie5, Cry1If1, Cry1Ig1, Cry1I-подібний, Cry1I-подібний, Cry1Ja1, Cry1Ja2, Cry1Ja3, Cry1Jb1, Cry1Jc1, Cry1Jc2, Cry1Jd1, Cry1Ka1, Cry1Ka2, Cry1La1, Cry1La2, Cry1La3, Cry1Ma1, Cry1Ma2, Cry1Na1, Cry1Na2, Cry1Na3, Cry1Nb1, Cry1-подібний, Cry2Aa1, Cry2Aa2, Cry2Aa3, Cry2Aa4, Cry2Aa5, Cry2Aa6, Cry2Aa7, Cry2Aa8, Cry2Aa9, Cry2Aa10, Cry2Aa11, Cry2Aa12, Cry2Aa13, Cry2Aa14, Cry2Aa15, Cry2Aa16, Cry2Aa17, Cry2Aa18, Cry2Aa19, Cry2Aa20, Cry2Aa21, Cry2Aa22, Cry2Aa23, Cry2Aa23, Cry2Aa25, Cry2Ab1, Cry2Ab2, Cry2Ab3, Cry2Ab4, Cry2Ab5,

Cry2Ab6, Cry2Ab7, Cry2Ab8, Cry2Ab9, Cry2Ab10, Cry2Ab11, Cry2Ab12, Cry2Ab13, Cry2Ab14, Cry2Ab15, Cry2Ab16, Cry2Ab17, Cry2Ab18, Cry2Ab19, Cry2Ab20, Cry2Ab21, Cry2Ab22, Cry2Ab23, Cry2Ab24, Cry2Ab25, Cry2Ab26, Cry2Ab27, Cry2Ab28, Cry2Ab29, Cry2Ab30, Cry2Ab31, Cry2Ab32, Cry2Ab33, Cry2Ab34, Cry2Ab35, Cry2Ab36, Cry2Ac1, Cry2Ac2, Cry2Ac3, Cry2Ac4, Cry2Ac5, Cry2Ac6, Cry2Ac7, Cry2Ac8, Cry2Ac9, Cry2Ac10, Cry2Ac11, Cry2Ac12, Cry2Ad1, Cry2Ad2, Cry2Ad3, Cry2Ad4, Cry2Ad5, Cry2Ae1, Cry2Af1, Cry2Af2, Cry2Ag1, Cry2Ah1, Cry2Ah2, Cry2Ah3, Cry2Ah4, Cry2Ah5, Cry2Ah6, Cry2Ai1, Cry2Aj1, Cry2Ak1, Cry2Al1, Cry2Ba1, Cry2Ba2, Cry2Ba3, Cry3Aa2, Cry3Aa3, Cry3Aa4, Cry3Aa5, Cry3Aa6, Cry3Aa7, Cry3Aa8, Cry3Aa9, Cry3Aa10, Cry3Aa11, Cry3Aa12, Cry3Ba1, Cry3Ba2, Cry3Ba3, Cry3Bb1, Cry3Bb2, Cry3Bb3, Cry3Ca1, Cry4Aa1, Cry4Aa2, Cry4Aa3, Cry4Aa4, Cry4A-подібний, Cry4Ba1, Cry4Ba2, Cry4Ba3, Cry4Ba4, Cry4Ba5, Cry4Ba-подібний, Cry4Ca1, Cry4Ca2, Cry4Cb1, Cry4Cb2, Cry4Cb3, Cry4Cc1, Cry5Aa1, Cry5Ab1, Cry5Ac1, Cry5Ad1, Cry5Ba1, Cry5Ba2, Cry5Ba3, Cry5Ca1, Cry5Ca2, Cry5Da1, Cry5Da2, Cry5Ea1, Cry5Ea2, Cry6Aa1, Cry6Aa2, Cry6Aa3, Cry6Ba1, Cry7Aa1, Cry7Aa2, Cry7Ab1, Cry7Ab2, Cry7Ab3, Cry7Ab4, Cry7Ab5, Cry7Ab6, Cry7Ab7, Cry7Ab8, Cry7Ab9, Cry7Ac1, Cry7Ba1, Cry7Bb1, Cry7Ca1, Cry7Cb1, Cry7Da1, Cry7Da2, Cry7Da3, Cry7Ea1, Cry7Ea2, Cry7Ea3, Cry7Fa1, Cry7Fa2, Cry7Fb1, Cry7Fb2, Cry7Fb3, Cry7Ga1, Cry7Ga2, Cry7Gb1, Cry7Gc1, Cry7Gd1, Cry7Ha1, Cry7Ia1, Cry7Ja1, Cry7Ka1, Cry7Kb1, Cry7La1, Cry8Aa1, Cry8Ab1, Cry8Ac1, Cry8Ad1, Cry8Ba1, Cry8Bb1, Cry8Bc1, Cry8Ca1, Cry8Ca2, Cry8Ca3, Cry8Ca4, Cry8Ca5, Cry8Da1, Cry8Da2, Cry8Da3, Cry8Db1, Cry8Ea1, Cry8Ea2, Cry8Ea3, Cry8Ea4, Cry8Ea5, Cry8Ea6, Cry8Fa1, Cry8Fa2, Cry8Fa3, Cry8Fa4, Cry8Ga1, Cry8Ga2, Cry8Ga3, Cry8Ha1, Cry8Hb1, Cry8Ia1, Cry8Ia2, Cry8Ia3, Cry8Ia4, Cry8Ib1, Cry8Ib2, Cry8Ib3, Cry8Ja1, Cry8Ka1, Cry8Ka2, Cry8Ka3, Cry8Kb1, Cry8Kb2, Cry8Kb3, Cry8La1, Cry8Ma1, Cry8Ma2, Cry8Ma3, Cry8Na1, Cry8Pa1, Cry8Pa2, Cry8Pa3, Cry8Qa1, Cry8Qa2, Cry8Ra1, Cry8Sa1, Cry8Ta1, Cry8-подібний, Cry8-подібний, Cry9Aa1, Cry9Aa2, Cry9Aa3, Cry9Aa4, Cry9Aa5, Cry9Aa-подібний, Cry9Ba1, Cry9Ba2, Cry9Bb1, Cry9Ca1, Cry9Ca2, Cry9Cb1, Cry9Da1, Cry9Da2, Cry9Da3, Cry9Da4, Cry9Db1, Cry9Dc1, Cry9Ea1, Cry9Ea2, Cry9Ea3, Cry9Ea4, Cry9Ea5, Cry9Ea6, Cry9Ea7, Cry9Ea8, Cry9Ea9, Cry9Ea10, Cry9Ea11, Cry9Eb1, Cry9Eb2, Cry9Eb3, Cry9Ec1, Cry9Ed1, Cry9Ee1, Cry9Ee2, Cry9Fa1, Cry9Ga1, Cry9-подібний, Cry10Aa1, Cry10Aa2, Cry10Aa3, Cry10Aa4, Cry10A-подібний, Cry11Aa1, Cry11Aa2, Cry11Aa3, Cry11Aa4, Cry11Aa5, Cry11Aa-подібний, Cry11Ba1, Cry11Bb1, Cry11Bb2, Cry12Aa1, Cry13Aa1, Cry13Aa2, Cry14Aa1, Cry14Ab1, Cry15Aa1, Cry16Aa1, Cry17Aa1, Cry18Aa1, Cry18Ba1, Cry18Ca1, Cry19Aa1, Cry19Ba1, Cry19Ca1, Cry20Aa1, Cry20Ba1, Cry20Ba2, Cry20-подібний, Cry21Aa1, Cry21Aa2, Cry21Aa3, Cry21Ba1, Cry21Ca1, Cry21Ca2, Cry21Da1, Cry21Ea1, Cry21Fa1, Cry21Ga1, Cry21Ha1, Cry22Aa1, Cry22Aa2, Cry22Aa3, Cry22Ab1, Cry22Ab2, Cry22Ba1, Cry22Bb1, Cry23Aa1, Cry24Aa1, Cry24Ba1, Cry24Ca1, Cry24Da1, Cry25Aa1, Cry26Aa1, Cry27Aa1, Cry28Aa1, Cry28Aa2, Cry29Aa1, Cry29Ba1,

Cry30Aa1, Cry30Ba1, Cry30Ca1, Cry30Ca2, Cry30Da1, Cry30Db1, Cry30Ea1, Cry30Ea2, Cry30Ea3, Cry30Ea4, Cry30Fa1, Cry30Ga1, Cry30Ga2, Cry31Aa1, Cry31Aa2, Cry31Aa3, Cry31Aa4, Cry31Aa5, Cry31Aa6, Cry31Ab1, Cry31Ab2, Cry31Ac1, Cry31Ac2, Cry31Ad1, Cry31Ad2, Cry32Aa1, Cry32Aa2, Cry32Ab1, Cry32Ba1, Cry32Ca1, Cry32Cb1, Cry32Da1, Cry32Ea1, Cry32Ea2, Cry32Eb1, Cry32Fa1, Cry32Ga1, Cry32Ha1, Cry32Hb1, Cry32Ia1, Cry32Ja1, Cry32Ka1, Cry32La1, Cry32Ma1, Cry32Mb1, Cry32Na1, Cry32Oa1, Cry32Pa1, Cry32Qa1, Cry32Ra1, Cry32Sa1, Cry32Ta1, Cry32Ua1, Cry32Va1, Cry32Wa1, Cry32Wb1, Cry32Xa1, Cry32Ya1, Cry33Aa1, Cry34Aa1, Cry34Aa2, Cry34Aa3, Cry34Aa4, Cry34Ab1, Cry34Ac1, Cry34Ac2, Cry34Ac3, Cry34Ba1, Cry34Ba2, Cry34Ba3, Cry35Aa1, Cry35Aa2, Cry35Aa3, Cry35Aa4, Cry35Ab1, Cry35Ab2, Cry35Ab3, Cry35Ac1, Cry35Ba1, Cry35Ba2, Cry35Ba3, Cry36Aa1, Cry37Aa1, Cry38Aa1, Cry39Aa1, Cry40Aa1, Cry40Ba1, Cry40Ca1, Cry40Da1, Cry41Aa1, Cry41Ab1, Cry41Ba1, Cry41Ba2, Cry41Ca1, Cry42Aa1, Cry43Aa1, Cry43Aa2, Cry43Ba1, Cry43Ca1, Cry43Cb1, Cry43Cc1, Cry43-подібний, Cry44Aa1, Cry45Aa1, Cry45Ba1, Cry46Aa1, Cry46Aa2, Cry46Ab1, Cry47Aa1, Cry48Aa1, Cry48Aa2, Cry48Aa3, Cry48Ab1, Cry48Ab2, Cry49Aa1, Cry49Aa2, Cry49Aa3, Cry49Aa4, Cry49Ab1, Cry50Aa1, Cry50Ba1, Cry50Ba2, Cry51Aa1, Cry51Aa2, Cry52Aa1, Cry52Ba1, Cry52Ca1, Cry53Aa1, Cry53Ab1, Cry54Aa1, Cry54Aa2, Cry54Ab1, Cry54Ba1, Cry54Ba2, Cry55Aa1, Cry55Aa2, Cry55Aa3, Cry56Aa1, Cry56Aa2, Cry56Aa3, Cry56Aa4, Cry57Aa1, Cry57Ab1, Cry58Aa1, Cry59Ba1, Cry59Aa1, Cry60Aa1, Cry60Aa2, Cry60Aa3, Cry60Ba1, Cry60Ba2, Cry60Ba3, Cry61Aa1, Cry61Aa2, Cry61Aa3, Cry62Aa1, Cry63Aa1, Cry64Aa1, Cry64Ba1, Cry64Ca1, Cry65Aa1, Cry65Aa2, Cry66Aa1, Cry66Aa2, Cry67Aa1, Cry67Aa2, Cry68Aa1, Cry69Aa1, Cry69Aa2, Cry69Ab1, Cry70Aa1, Cry70Ba1, Cry70Bb1, Cry71Aa1, Cry72Aa1, Cry72Aa2, Cry73Aa1, Cry74Aa, Cry75Aa1, Cry75Aa2, Cry75Aa3, Cry76Aa1, Cry77Aa1, або Cry78Aa1, Cyt1Aa1, Cyt1Aa2, Cyt1Aa3, Cyt1Aa4, Cyt1Aa5, Cyt1Aa6, Cyt1Aa7, Cyt1Aa8, Cyt1Aa-подібний, Cyt1Ab1, Cyt1Ba1, Cyt1Ca1, Cyt1Da1, Cyt1Da2, Cyt2Aa1, Cyt2Aa2, Cyt2Aa3, Cyt2Aa4, Cyt2Ba1, Cyt2Ba2, Cyt2Ba3, Cyt2Ba4, Cyt2Ba5, Cyt2Ba6, Cyt2Ba7, Cyt2Ba8, Cyt2Ba9, Cyt2Ba10, Cyt2Ba11, Cyt2Ba12, Cyt2Ba13, Cyt2Ba14, Cyt2Ba15, Cyt2Ba16, Cyt2Ba-подібний, Cyt2Bb1, Cyt2Bc1, Cyt2B-подібний, Cyt2Ca1 і Cyt3Aa1.

12. Комбінація за п. 11, в якій токсин Cry або токсин Cyt має амінокислотну послідовність відповідно до SEQ ID NO: 412-481.

13. Комбінація за п. 6, в якій токсин Bt являє собою секретований білок.

14. Комбінація за п. 13, в якій секретований білок являє собою вегетативний інсектицидний білок (Vip), секретований інсектицидний білок (Sip), білок Bin-подібної родини або білок родини ETX_MTX2.

15. Комбінація за п. 14, в якій секретований білок являє собою Vip.

16. Комбінація за п. 15, в якій Vip являє собою білок родини Vip 1, білок родини Vip 2, білок родини Vip 3 або білок родини Vip 4.

17. Комбінація за п. 16, в якій Vip вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: Vip1Aa1, Vip1Aa2, Vip1Aa3, Vip1Ab1, Vip1Ac1, Vip1Ad1, Vip1Ba1, Vip1Ba2, Vip1Bb1, Vip1Bb2, Vip1Bb3, Vip1Bc1, Vip1Ca1, Vip1Ca2,

Vip1Da1, Vip2Aa1, Vip2Aa2, Vip2Aa3, Vip2Ab1, Vip2Ac1, Vip2Ac2, Vip2Ad1, Vip2Ae1, Vip2Ae2, Vip2Ae3, Vip2Af1, Vip2Af2, Vip2Ag1, Vip2Ag2, Vip2Ba1, Vip2Ba2, Vip2Bb1, Vip2Bb2, Vip2Bb3, Vip2Bb4, Vip3Aa1, Vip3Aa2, Vip3Aa3, Vip3Aa4, Vip3Aa5, Vip3Aa6, Vip3Aa7, Vip3Aa8, Vip3Aa9, Vip3Aa10, Vip3Aa11, Vip3Aa12, Vip3Aa13, Vip3Aa14, Vip3Aa15, Vip3Aa16, Vip3Aa17, Vip3Aa18, Vip3Aa19.0, Vip3Aa19, Vip3Aa20, Vip3Aa21, Vip3Aa22, Vip3Aa23, Vip3Aa24, Vip3Aa25, Vip3Aa26, Vip3Aa27, Vip3Aa28, Vip3Aa29, Vip3Aa30, Vip3Aa31, Vip3Aa32, Vip3Aa33, Vip3Aa34, Vip3Aa35, Vip3Aa36, Vip3Aa37, Vip3Aa38, Vip3Aa39, Vip3Aa40, Vip3Aa41, Vip3Aa42, Vip3Aa43, Vip3Aa44, Vip3Aa45, Vip3Aa46, Vip3Aa47, Vip3Aa48, Vip3Aa49, Vip3Aa50, Vip3Aa51, Vip3Aa52, Vip3Aa53, Vip3Aa54, Vip3Aa55, Vip3Aa56, Vip3Aa57, Vip3Aa58, Vip3Aa59, Vip3Aa60, Vip3Aa61, Vip3Aa62, Vip3Aa63, Vip3Aa64, Vip3Aa65, Vip3Aa66, Vip3Ab1, Vip3Ab2, Vip3Ac1, Vip3Ad1, Vip3Ad2, Vip3Ad3, Vip3Ad4, Vip3Ad5, Vip3Ad6, Vip3Ae1, Vip3Af1, Vip3Af2, Vip3Af3, Vip3Af4, Vip3Ag1, Vip3Ag2, Vip3Ag3, Vip3Ag4, Vip3Ag5, Vip3Ag6, Vip3Ag7, Vip3Ag8, Vip3Ag9, Vip3Ag10, Vip3Ag11, Vip3Ag12, Vip3Ag13, Vip3Ag14, Vip3Ag15, Vip3Ah1, Vip3Ah2, Vip3Ai1, Vip3Aj1, Vip3Aj2, Vip3Ba1, Vip3Ba2, Vip3Bb1, Vip3Bb2, Vip3Bb3, Vip3Bc, Vip3Ca1, Vip3Ca2, Vip3Ca3, Vip3Ca4 i Vip4Aa1.

18. Комбінація за п. 17, в якій білок Vip має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 482-587.

19. Комбінація за п. 3, в якій бактеріальний токсин являє собою токсин *Photobacterium*.

20. Комбінація за п. 19, в якій токсин *Photobacterium* вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: токсин *Photobacterium akhurstii*; токсин *Photobacterium asymbiotica*; токсин *Photobacterium asymbiotica* subsp. *asymbiotica*; токсин ATCC 43949 *Photobacterium asymbiotica* subsp. *asymbiotica*; токсин *Photobacterium australis*; токсин DSM 17609 *Photobacterium australis*; токсин *Photobacterium bodei*; токсин *Photobacterium caribbeanensis*; токсин *Photobacterium cinerea*; токсин *Photobacterium hainanensis*; токсин *Photobacterium heterorhabdus*; токсин *Photobacterium kayaii*; токсин *Photobacterium kharii*; токсин *Photobacterium kharii* NC19; токсин *Photobacterium kharii* subsp. *guanajuatensis*; токсин *Photobacterium kleinii*; токсин *Photobacterium laumondii*; токсин *Photobacterium laumondii* subsp. *clarkei*; токсин *Photobacterium laumondii* subsp. *laumondii*; токсин TTO1 *Photobacterium laumondii* subsp. *laumondii*; токсин *Photobacterium luminescens*; токсин BA1 *Photobacterium luminescens*; токсин NBAll H75HRPL105 *Photobacterium luminescens*; токсин NBAll HiPL101 *Photobacterium luminescens*; токсин *Photobacterium luminescens* subsp. *luminescens*; токсин ATCC 29999 *Photobacterium luminescens* subsp. *luminescens*; токсин *Photobacterium luminescens* subsp. *mexicana*; токсин *Photobacterium luminescens* subsp. *sonorensis*; токсин *Photobacterium namnaonensis*; токсин *Photobacterium noeneputensis*; токсин *Photobacterium stackebrandtii*; токсин *Photobacterium tasmaniensis*; токсин *Photobacterium temperata*; токсин *Photobacterium temperata* J3; токсин *Photobacterium temperata* subsp. *phorame*; токсин *Photobacterium temperata* subsp. *temperata*; токсин *Photobacterium temperata* subsp. *temperata* M1021; токсин Meg1 *Photobacterium temperata* subsp. *temperata*; токсин *Photobacterium thracensis*; токсин unclassified *Photobacterium*; токсин *Photobacterium* sp.; токсин 3014 Pho-

torhabdus sp.; токсин 3240 *Photobacterium* sp.; токсин Az29 *Photobacterium* sp.; токсин BS21 *Photobacterium* sp.; токсин CbKj163 *Photobacterium* sp.; токсин CRCIA-P01 *Photobacterium* sp.; токсин ENY *Photobacterium* sp.; токсин FL2122 *Photobacterium* sp.; токсин FL480 *Photobacterium* sp.; токсин Fslw96 *Photobacterium* sp.; токсин GDd233 *Photobacterium* sp.; токсин H3086 *Photobacterium* sp.; токсин H3107 *Photobacterium* sp.; токсин H3240 *Photobacterium* sp.; токсин HB301 *Photobacterium* sp.; токсин HB78 *Photobacterium* sp.; токсин HB89 *Photobacterium* sp.; токсин HIT *Photobacterium* sp.; токсин HO1 *Photobacterium* sp.; токсин HUG-39 *Photobacterium* sp.; токсин IT *Photobacterium* sp.; токсин JUN *Photobacterium* sp.; токсин KcTs129 *Photobacterium* sp.; токсин KJ13.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ14.3 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ24.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ29.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ37.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ7.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ8.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ9.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин KJ9.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин KK1.3 TH *Photobacterium* sp.; токсин KK1.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин KMD74 *Photobacterium* sp.; токсин KOH *Photobacterium* sp.; токсин MID10 *Photobacterium* sp.; токсин MOL *Photobacterium* sp.; токсин MSW_058 *Photobacterium* sp.; токсин MSW_079 *Photobacterium* sp.; токсин NK2.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин NK2.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин NnMt2h *Photobacterium* sp.; токсин NP1 *Photobacterium* sp.; токсин OH10 *Photobacterium* sp.; токсин Onlr40 *Photobacterium* sp.; токсин OnKn2 *Photobacterium* sp.; токсин PB10.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB16.3 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB17.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB17.3 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB2.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB22.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB22.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB32.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB33.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB33.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB37.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB39.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB4.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB41.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB45.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB47.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB47.3 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB5.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB5.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB50.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB51.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB52.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB54.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB58.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB58.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB59.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB6.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB67.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB67.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB68.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB7.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB76.1 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB76.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB76.5 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB78.2 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB80.3 TH *Photobacterium* sp.; токсин PB80.4 TH *Photobacterium* sp.; токсин Pjun *Photobacterium* sp.; токсин RW14-46 *Photobacterium* sp.; токсин S10-54 *Photobacterium* sp.; токсин S12-55 *Photobacterium* sp.; токсин S14-60 *Photobacterium* sp.; токсин S15-56 *Photobacterium* sp.; токсин S5P8-50 *Photobacterium* sp.; токсин S7-51 *Photobacterium* sp.; токсин S8-52 *Photobacterium* sp.; токсин S9-53 *Photobacterium* sp.; токсин SJ2 *Photobacterium* sp.; токсин SN259 *Photobacterium* sp.; токсин SP1.5 TH *Photobacterium* sp.;

токсин SP16.4 TH *Photobhabdus* sp.; токсин SP21.5 TH *Photobhabdus* sp.; токсин SP3.4 TH *Photobhabdus* sp.; токсин SP4.5 TH *Photobhabdus* sp.; токсин SP7.3 TH *Photobhabdus* sp.; токсин TyKb140 *Photobhabdus* sp.; токсин UK76 *Photobhabdus* sp.; токсин VMG *Photobhabdus* sp.; токсин WA21C *Photobhabdus* sp.; токсин WkSs43 *Photobhabdus* sp.; токсин Wx13 *Photobhabdus* sp.; токсин X4 *Photobhabdus* sp.; токсин YNb90 *Photobhabdus* sp.; і токсин ZM *Photobhabdus* sp.

21. Комбінація за п. 20, в якій токсин *Photobhabdus* являє собою токсин *Photobhabdus luminescens*.

22. Комбінація за п. 2, в якій грибовий токсин являє собою грибовий токсин *Ascomycete*.

23. Комбінація за п. 22, в якій грибовий токсин *Ascomycete* являє собою грибовий токсин родини *Cordycipitaceae*.

24. Комбінація за п. 23, в якій грибовий токсин *Cordycipitaceae* являє собою токсин *Akanthomyces*; токсин *Ascopolyporus*; токсин *Beauveria*; токсин *Beejamsamuha*; токсин *Cordyceps*; токсин *Coremiopsis*; токсин *Engyodontium*; токсин *Gibellula*; токсин *Hyperdermium*; токсин *Insecticola*; токсин *Isaria*; токсин *Lecanicillium*; токсин *Microhilum*; токсин *Phytocordyceps*; токсин *Pseudogibellula*; токсин *Rotiferophthora*; токсин *Simplicillium*; або токсин *Tortubiella*.

25. Комбінація за п. 24, в якій грибовий токсин *Cordycipitaceae* являє собою токсин *Beauveria*.

26. Комбінація за п. 25, в якій токсин *Beauveria* являє собою токсин *Beauveria alba*; токсин *Beauveria amorphae*; токсин *Beauveria arenaria*; токсин *Beauveria asiatica*; токсин *Beauveria australis*; токсин *Beauveria bassiana*; токсин *Cordyceps bassiana*; токсин *Beauveria brongniartii*; токсин *Beauveria brumptii*; токсин *Beauveria caledonica*; токсин *Beauveria chiromensis*; токсин *Beauveria coccorum*; токсин *Beauveria cretacea*; токсин *Beauveria cylindrospora*; токсин *Beauveria delacroixii*; токсин *Beauveria densa*; токсин *Beauveria dependens*; токсин *Beauveria doryphorae*; токсин *Beauveria effusa*; токсин *Beauveria epigaea*; токсин *Beauveria felina*; токсин *Beauveria geodes*; токсин *Beauveria globulifera*; токсин *Beauveria heimii*; токсин *Beauveria hoplocheli*; токсин *Beauveria kipuka*; токсин *Beauveria laxa*; токсин *Beauveria mala-wiensis*; токсин *Beauveria medogensis*; токсин *Beauveria melolonthae*; токсин *Beauveria nubicola*; токсин *Beauveria oryzae*; токсин *Beauveria paradoxa*; токсин *Beauveria paranensis*; токсин *Beauveria parasitica*; токсин *Beauveria petelotii*; токсин *Beauveria pseudobassiana*; токсин *Beauveria rileyi*; токсин *Beauveria rubra*; токсин *Beauveria shioatae*; токсин *Beauveria sobolifera*; токсин *Beauveria spicata*; токсин *Beauveria stephanoderis*; токсин *Beauveria sulfurescens*; токсин *Beauveria sungii*; токсин *Beauveria tenella*; токсин *Beauveria tundrensis*; токсин *Beauveria velata*; токсин *Beauveria varroae*; токсин *Beauveria vermiconia*; токсин *Beauveria vexans*; токсин *Beauveria viannai*; або токсин *Beauveria virescens*.

27. Комбінація за п. 2, в якій лектин вибраний із групи, що складається з нижченаведеного: аглютинін *Galanthus nivalis* (GNA); лектин *Sambucus nigra* (SNA); *Maackia amurensis-II* (MAL-II); лектин *Erythrina cristagalli* (ECL); аглютинін-I *Ricinus communis* (RCA); аглютинін арахісу (PNA); аглютинін зародків пшениці (WGA); *Griffonia simplicifolia-II* (GSL-II); Con A; аглютинін *Lens culinaris* (LCA); манозозв'язуючий лектин

(MBL); BanLec; галектини; лейкоаглютинін *Phaseolus vulgaris* (PHA-L); еритроаглютинін *Phaseolus vulgaris* (PHA-E); та лектин *Datura stramonium* (DSL).

28. Комбінація за п. 27, в якій лектин являє собою GNA.

29. Комбінація за п. 2, в якій сполука *Azadirachta indica* являє собою азадірахтин; азадірадіон; азадірадіонолід; деацетилгедунін; деацетилазадірахтинол; десфураноазадірадіон; епоксіязадірадіон; гедунін; махмудін; німфруїтин А; німфруїтин В; німболід; німбін; німоліцінол; ацетат охініна; саланін; саланнол; альфа-німолактон; бета-німолактон; 2',3'-дигідросаланін; 3-деацетилсаланін; 6-деацетилнімбін; 7-ацетил-16,17-дегідр-16-гідроксинеотрихіленон; 7-бензоїлнімбоцінол; 7-деацетил-7-бензоїлєпоксиазадірадіон; 7-деацетил-7-бензоїлгедунін; 7-деацетил-17-епінімоліцінол; 15-гідроксіязадірадіон; 17-епі-17-гідроксіязадірадіон; 17-епіазадірадіон; 20,21,22,23-тетрагідр-23-оксаазадірон; 22,23-дигідронімоцінол; або 28-деоксонімболід.

30. Комбінація за п. 2, в якій сполука бору вибрана з групи, що складається з: бури, борної кислоти, динатрію октаборату, натрію борату, натрію метаборату, натрію тетраборат декагідрату, оксиду бору, карбиду бору, нітриду бору, трибромиду бору, трихлориду бору і трифториду бору.

31. Комбінація за п. 2, в якій вірус являє собою вірус *Baculoviridae*.

32. Комбінація за п. 31, в якій вірус *Baculoviridae* являє собою бетабакуловірус.

33. Комбінація за п. 32, в якій бетабакуловірус являє собою грануловірус *Adoxophyes orana*; грануловірус *Agrotis segetum*; грануловірус *Artogeia rapae*; грануловірус *Pieris brassicae*; грануловірус *Choristoneura fumiferana*; грануловірус *Choristoneura occidentalis*; грануловірус *Clostera anachoreta*; грануловірус *A Clostera anastomosis*; грануловірус *B Clostera anastomosis*; грануловірус *Snaphalocrocis medinalis*; грануловірус *Cryptophlebia leucotreta*; грануловірус *Cydia pomonella*; вірус грануловірус *Cydia pomonella* (мексиканський ізолят); грануловірус *Diatraea saccharalis*; грануловірус *Epinotia aporeta*; грануловірус *Erinyalis ello*; грануловірус *Harrisina Brilliand*; грануловірус *Helicoverpa Armigera*; грануловірус *Lacanobia oleracea*; грануловірус *Mocis latipes*; грануловірус *A Mythimna unipuncta*; грануловірус *Pseudalitia unipuncta*; грануловірус *B Mythimna unipuncta*; грануловірус *Mythimna unipuncta*; грануловірус *Phthorimaea operculella*; грануловірус *Plodia interpunctella*; грануловірус *Plutella xylostella*; грануловірус *Spodoptera frugiperda*; грануловірус *Spodoptera litura*; грануловірус *Trichoplusia ni*; грануловірус *LBIV-12 Trichoplusia ni*; грануловірус *Xestia c-nigrum*; некласифікований бетабакуловірус; грануловірус *Achaea janata*; грануловірус *Adoxophyes honmai*; грануловірус *Agrotis exclamatoris*; грануловірус *Amelia pallorana*; грануловірус *Andraca bipunctata*; грануловірус *Autographa gamma*; грануловірус *Caloptilia theivora*; грануловірус *Choristoneura murinana*; бетабакуловірус *Choristoneura viridis*; грануловірус *Clostera anastomosis*; грануловірус *Cnephasia longana*; грануловірус *Estigmene acrea*; грануловірус *Euxoa ochrogaster*; грануловірус *Heliothis armigera*; грануловірус *Hoplodrina ambigua*; грануловірус *Hyphantria cunea*; гра-

нуловірус *Natada nararia*; грануловірус *Nephelodes emmedonia*; грануловірус *Pandemis limitata*; грануловірус *Peridorma morpingtona*; грануловірус *Pieris rapae*; грануловірус *Plathypena scabra*; бетабакуловірус *Pseudaletia*; грануловірус *Scotogramma trifolii*; грануловірус *Spodoptera androgea*; грануловірус *Spodoptera littoralis*; грануловірус *Tecia solanivora*; або грануловірус *Mocis* sp.

34. Комбінація за п. 1, в якій ІА вибраний із групи, що складається з нижченаведеного: токсин *Photobhabdus luminescens*; токсин *Beauveria bassiana*; аглютинін *Galanthus nivalis* (GNA); сполука азадірахтину; борна кислота; і грануловірус *Cydia pomonella* (CpGV).

35. Комбінація за п. 34, в якій токсин *Photobhabdus luminescens* включає комплекс токсину *Photobhabdus luminescens* (Tca).

36. Комбінація за п. 35, в якій Tca включає білок TcaA (SEQ ID NO: 616), білок TcaB (SEQ ID NO: 617), білок TcaC (SEQ ID NO: 618) і білок TcaZ (SEQ ID NO: 619).

37. Комбінація за п. 34, в якій токсин *Beauveria bassiana* являє собою токсин боверицин.

38. Комбінація за п. 37, в якій токсин боверицин являє собою токсин боверицин, що має хімічну формулу $C_{45}H_{57}N_3O_9$; токсин боверицин А, що має хімічну формулу $C_{46}H_{59}N_3O_9$; або токсин боверицин В, що має хімічну формулу $C_{47}H_{61}N_3O_9$.

39. Комбінація за п. 38, в якій токсин *Beauveria bassiana* являє собою токсин боверицин, виділений зі спори ANT-03 штаму *Beauveria bassiana*.

40. Комбінація за п. 34, в якій GNA має амінокислотну послідовність, як зазначено в SEQ ID NO: 35.

41. Комбінація за п. 34, в якій CpGV являє собою вірус ізоляту V22 грануловірусу *Cydia pomonella*.

42. Комбінація за п. 1, в якій ІА являє собою одну або більше твердих ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti).

43. Комбінація за п. 42, в якій ІА являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму BMP 144 *Bacillus thuringiensis* ssp. *israelensis*.

44. Комбінація за п. 1, в якій ІА являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk).

45. Комбінація за п. 44, в якій ІА являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму EVB-113-19 *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*.

46. Комбінація за п. 1, в якій ІА являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *tenebrionis* (Btt).

47. Комбінація за п. 46, в якій токсин Btt являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму NB-176 *Bacillus thuringiensis* ssp. *tenebrionis*.

48. Комбінація за будь-яким одним із пунктів 1-47, в якій CRIP являє собою пептид U1-агаторсин-Ta1b; варіантний поліпептид U1-агаторсин-Ta1b (TVP); токсин морської анемони; варіантний поліпептид Av3 (AVP); токсин *Phonetrutia*; або атракотоксин (ACTX).

49. Комбінація за п. 48, в якій пептид U1-агаторсин-Ta1b має амінокислотну послідовність, яка на щонай-

менше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 1.

50. Комбінація за п. 49, в якій пептид U1-агаторсин-Ta1b має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 1.

51. Комбінація за п. 48, в якій TVP має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у будь-якій одній із SEQ ID NO: 2-15, 49-53, 2-15, 49-53, 621-622, 624-628, 631-640, 642-651 і 653-654.

52. Комбінація за п. 51, в якій TVP має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в будь-якій одній із SEQ ID NO: 2-15, 49-53, 2-15, 49-53, 621-622, 624-628, 631-640, 642-651 і 653-654.

53. Комбінація за п. 48, в якій токсин морської анемони являє собою токсин Av2 або токсин Av3.

54. Комбінація за п. 53, в якій токсин Av2 має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 588.

55. Комбінація за п. 54, в якій токсин Av2 має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 588.

56. Комбінація за п. 53, в якій токсин Av3 має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 44.

57. Комбінація за п. 56, в якій токсин Av3 має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 44.

58. Комбінація за п. 48, в якій AVP являє собою пептид AVPa, пептид AVPa-C1 або пептид AVPb.

59. Комбінація за п. 58, в якій токсин AVPa має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 45.

60. Комбінація за п. 59, в якій токсин AVPa має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 45.

61. Комбінація за п. 58, в якій токсин AVPa-C1 має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 46.

62. Комбінація за п. 61, в якій токсин AVPa-C1 має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 46.

63. Комбінація за п. 58, в якій токсин AVPb має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 47.

64. Комбінація за п. 63, в якій токсин AVPb має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 47.

65. Комбінація за п. 48, в якій CRIP являє собою ктенітоксин (CNTX).

66. Комбінація за п. 65, в якій CNTX являє собою Г-CNTX-Pn1a.

67. Комбінація за п. 66, в якій Г-CNTX-Pn1a має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 65.

68. Комбінація за п. 67, в якій Г-CNTX-Pn1a має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 65.

69. Комбінація за п. 48, в якій CRIP являє собою ACTX.

70. Комбінація за п. 69, в якій ACTX являє собою пептид U-ACTX, пептид омега-ACTX або пептид каппа-ACTX.

71. Комбінація за п. 69, в якій ACTX являє собою U-ACTX-Hv1a, U+2-ACTX-Hv1a, rU-ACTX-Hv1a, rU-ACTX-Hv1b, κ-ACTX-Hv1a, κ+2-ACTX-Hv1a, ω-ACTX-Hv1a або ω+2-ACTX-Hv1a.

72. Комбінація за п. 71, в якій ACTX має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у будь-якій одній із SEQ ID NO: 60-64 і 594.

73. Комбінація за п. 72, в якій ACTX має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в будь-якій одній із SEQ ID NO: 60-64 і 594.

74. Комбінація за п. 69, в якій ACTX має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, зазначеній у SEQ ID NO: 61.

75. Комбінація за п. 74, в якій ACTX має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

76. Комбінація за будь-яким одним із пп. 1-48, в якій CRIP вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: пептид U1-агратоксин-Ta1b, що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 1; TVP, що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в будь-якій одній з SEQ ID NO: 2-15, 49-53, 2-15, 49-53, 621-622, 624-628, 631-640, 642-651 і 653-654; варіантний поліпептид Av3 (AVP), який має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 47; Г-CNTX-Pn1a, що має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 65; або U+2-ACTX-Hv1a, що має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 61.

77. Комбінація за будь-яким одним із пунктів 1-76, в якій співвідношення IA до CRIP становить близько 10 000:1, 5000:1, 1000:1, 500:1, 250:1, 200:1, 100:1, 99:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 1:1, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, 1:99, 1:100, 1:200, 1:250, 1:500, 1:1000, 1:5000 або 1:10 000.

78. Комбінація за п. 77, в якій IA являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti); і CRIP являє собою ACTX; і при цьому співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор і токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti), до ACTX становить від близько 1:1 до близько 1:5000.

79. Комбінація за п. 78, в якій співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti), до ACTX становить близько 1:4000.

80. Комбінація за п. 77, в якій IA являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk); і CRIP являє собою ACTX; і при цьому співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk), до ACTX становить від близько 1:1 до близько 1:10.

81. Комбінація за п. 80, в якій співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор

або токсинів, виділених із *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk), до ACTX становить близько 1:9,2.

82. Комбінація за п. 77, в якій IA являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk); і CRIP являє собою AVP; і при цьому співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk), до AVP становить від близько 1:1 до близько 1:1,5.

83. Комбінація за п. 82, в якій співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених із *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk), до AVP становить близько 1:1,375.

84. Комбінація за п. 77, в якій IA являє собою одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *tenebrionis* (Btt); і CRIP являє собою ACTX; і при цьому співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених з *Bacillus thuringiensis* var. *tenebrionis* (Btt), до ACTX становить від близько 1:1 до близько 1:10.

85. Комбінація за п. 84, в якій співвідношення однієї або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених із *Bacillus thuringiensis* var. *tenebrionis* (Btt), до ACTX становить близько 1:8,75.

86. Композиція, яка включає комбінацію за будь-яким одним із пп. 1-82, додатково включає ексципієнт.

87. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму EVB-113-19 *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*, і пептид U1-агратоксин-Ta1b, що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 1.

88. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму EVB-113-19 *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*, і варіантний поліпептид U1-агратоксин-Ta1b (TVP), що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 2.

89. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму EVB-113-19 *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*, і варіантний поліпептид Av3 (AVP), що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 67.

90. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму EVB-113-19 *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*, і токсин Г-CNTX-Pn1a, що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 65.

91. Комбінація, яка включає спору штаму ANT-03 *Beauveria bassiana* та токсин U+2-ACTX-Hv1a, що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

92. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму NB-176 *Bacillus thuringiensis* ssp. *tenebrionis*, і токсин U+2-ACTX-Hv1a, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

93. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виді-

лених зі штаму EVB-113-19 *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*, і токсин U+2-ACTX-Hv1a, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

94. Комбінація, яка включає одну або більше ферментаційних твердих речовин, спор або токсинів, виділених зі штаму BMP 144 *Bacillus thuringiensis* ssp. *israelensis*, і токсин U+2-ACTX-Hv1a, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

95. Комбінація, яка включає токсин *Photobacterium luminescens* і ACTX; при цьому токсин *Photobacterium luminescens* являє собою комплекс токсину *Photobacterium luminescens* (Tca), що включає TcaA (SEQ ID NO: 616), TcaB (SEQ ID NO: 617), TcaC (SEQ ID NO: 618) і TcaZ (SEQ ID NO: 619); і при цьому пептид ACTX являє собою токсин U+2-ACTX-Hv1a (SEQ ID NO: 61).

96. Комбінація, яка включає аглютинін *Galanthus nivalis* (GNA) і ACTX; при цьому GNA має амінокислотну послідовність, як зазначено в SEQ ID NO: 35; і при цьому пептид ACTX являє собою токсин U+2-ACTX-Hv1a, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

97. Комбінація, яка включає азадірахтин і ACTX; при цьому азадірахтин являє собою азадірахтин, що має хімічну формулу: $C_{35}H_{44}O_{16}$; і при цьому ACTX являє собою токсин U+2-ACTX-Hv1a, що має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

98. Комбінація, яка включає сполуку борної кислоти та ACTX; при цьому сполука борної кислоти має хімічну формулу H_3BO_3 ; і при цьому пептид ACTX являє собою токсин U+2-ACTX-Hv1a, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

99. Комбінація, яка включає грануловірус *Cydia pomonella* (CpGV) і ACTX; при цьому CpGV являє собою вірус грануловірусного ізоляту V22 *Cydia pomonella*; і при цьому пептид ACTX являє собою токсин U+2-ACTX-Hv1a, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, зазначеної в SEQ ID NO: 61.

100. Спосіб застосування комбінації за будь-яким одним із пп. 1-99 для боротьби з комахами, який включає: забезпечення комбінації щонайменше одного CRIP і щонайменше одного IA, застосування комбінації за будь-яким одним із пп. 1-105 до локуса комах.

101. Спосіб за п. 100, в якому комах вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: клоп рапсовий *Acheta* (бражник помідорний) (*Eumorpha asheton*); гусінь люцернова (*Colias eurytheme*); міль мигдальна (*Caudra cautella*); міль *Amorbia* (*Amorbia humerosana*); совка трав'яна (*Spodoptera* spp., наприклад *exigua*, *frugiperda*, *littoralis*, *Pseudaleia unipuncta*); міль артишокова (*Platyptilia carduidactyla*); гусінь азалія (*Datana major*); мішочниця (*Thyridopteryx*); *ephemeraeformis*); міль бананова (*Hypercompe scribonia*); шкіпер банановий (*Erionota thrax*); гусінь-листокрутка чорноголова (*Acleris gloverana*); дубовик каліфорнійський (*Phryganidia californica*); гусінь весняна (*Paleacrita merriicata*); плоджерка вишнева (*Grapholita packardii*); міль китайська (*Nymphula*

stagnata); совка цитрусова (*Xylomyges curialis*); мотиль (*Cydia pomonella*); плоджерка журавлинна (*Acrobasis vaccinii*); капустянка поперечносмугаста (*Evergestis rimosalis*); совка (види Noctuid, *Agrotis ipsilon*); моль Douglas Fir Tussock (*Orgyia pseudotsugata*); моль елло (*Erinnyis ello*); гусінь п'ядака в'язова (*Ennomos subsignaria*); міль виноградна європейська (*Lobesia botrana*); шкіпер європейський (*Thymelicus lineola* (*Essex Skipper*)); гусінь осіння (*Melissopus latiferreanus*); листокрутка ліщинна (*Archips rosanus*); листокрутка фруктових дерев (*Archips argyrospila*); міль ягідна виноградна (*Paralobesia viteana*); листокрутка виноградна (*Platynota stultana*); скелетовик виноградного листя (*Harrisina americana*) (тільки ґрунтовий); зелений конюшинний черв'як (*Plathypena scabra*); зеленосмугастий стрічковий хробак (*Dryocampa rubicunda*); *Gummosos-Batrachedra*; *Comosae* (*Hodges*); непарний шовкопряд (циганський мотиль) (*Lymantria dispar*); п'ядениця-болиголов (*Lambdina fiscellaria*); роголист (*Manduca* spp.); імпортована капустянка (*Pieris rapae*); міль іо (*Automeris io*); черв'як сосновий (*Choristoneura pinus*); черв'як яблуневий світлокоричневий (*Epiphyas postvittana*); черв'як динний (*Diaphania hyalinata*); гусінь мімозна (*Homadaula anisocentra*); листокрутка *Obliquebanded* (*Choristoneura rosaceana*); олеандрова міль (*Syntomeida epilais*); листокрутка всеїдна (*Platynota stultana*); п'ядениця всеїдна (*Sabulodes aegrotata*); *Orangedog* (*Papilio cressphontes*); листокрутка помаранчева (*Argyrotaenia citrana*); плоджерка плодова східна (*Grapholita molesta*); персикова гілчастий мотиль (*Anarsia lineatella*); метелик сосновий (*Neophasia menapia*); стручковий хробак (*Helicoverpa zea*); червоносмугова листокрутка (*Argyrotaenia velutinana*); гусінь червоногогорба (*Schizura concinna*); хробак корковий комплексний (*Various Leps.*); гусінь сідловидна (*Sibine stimulea*); гусінь помітна сідловидна (*Heterocampa guttivitta*); гусінь солончакова (*Estigmene acrea*); черв'як дерновий павутинний (*Crambus* spp.); черв'як павутинний (*Ennomos subsignaria*); гусінь осіння (*Alsophila pometaria*); листокрутка-брунькоїд хвойна (*Choristoneura fumiferana*); гусінь наметова (Пізні *Lasiocampidae*); *Thecla-Thecla Basilides* (*Geyr*) (*Thecla basilides*); роговик тютюновий (*Manduca sexta*); міль тютюнова (*Ephesia elutella*); міль-листокрутка яблунева *Tufted* (*Platynota idaeusalis*); мотиль гілчастий (*Anarsia lineatella*); совка строката (*Peridroma saucia*); листокрутка строката (*Platynota flavedana*); гусінь оксамитова (*Anticarsia gemmatilis*); гусінь горіхова (*Datana integerrima*); мотиль галявинний (*Hyphantria cunea*); волнянка західна (*Orgyia vetusta*); бурильник бавовняний стебляний південний (*Diatraea crambidoides*); кукурудзяна совка; довгоносик бататний; довгоносик перцевий; довгоносик цитрусовий кореневий; довгоносик кореневий полуничний; довгоносик пекановий; довгоносик ліщинний; довгоносик рисовий; довгоносик люцерновий; довгоносик конюшинний; мотиль Tea shot-hole; довгоносик кореневий; жук буряковий; мотиль кавово-ягідний; довгоносик синьотрав'яний однорічний (*Listronotus maculicollis*); жук садовий азіатський (*Maladera castanea*); хрущ європейський (*Rhizotrochus majalis*); жук зелений червневий (*Cotinis nitida*); жук японський (*Popillia japonica*); жук травневий або червневий (*Phyllorhaga* sp.); хрущ маскований північний (*Cyclocephala borealis*); жук схід-

ний (*Anomala orientalis*); хрущ маскований південний (*Cyclocephala lurida*); довгоносик (*Curculionidea*); *Aedes aegypti*; *Busseola fusca*; *Chilo suppressalis*; *Culex pipiens*; *Culex quinquefasciatus*; *Diabrotica virgifera*; *Diatraea saccharalis*; *Helicoverpa armigera*; *Helicoverpa zea*; *Heliothis virescens*; *Leptinotarsa decemlineata*; *Ostrinia furnacalis*; *Ostrinia nubilalis*; *Pectinophora gossypiella*; *Plodia interpunctella*; *Plutella xylostella*; *Pseudoplusia includens*; *Spodoptera exigua*; *Spodoptera frugiperda*; *Spodoptera littoralis*; *Trichoplusia ni*; і *Xanthogaleruca luteola*.

102. Спосіб застосування комбінації за будь-яким одним із пп. 1-99 для боротьби з комахами, стійкими до токсину *Bacillus thuringiensis*, який включає: забезпечення комбінації щонайменше одного CRIP і щонайменше 1A; і потім застосування вказаної комбінації до локуса комах.

103. Спосіб за п. 102, в якому комах, стійких до токсину *Bacillus thuringiensis*, вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: *Aedes aegypti*; *Busseola fusca*; *Chilo suppressalis*; *Culex pipiens*; *Culex quinquefasciatus*; *Diabrotica virgifera*; *Diatraea saccharalis*; *Helicoverpa armigera*; *Helicoverpa zea*; *Heliothis virescens*; *Leptinotarsa decemlineata*; *Ostrinia furnacalis*; *Ostrinia nubilalis*; *Pectinophora gossypiella*; *Plodia interpunctella*; *Plutella xylostella*; *Pseudoplusia includens*; *Spodoptera exigua*; *Spodoptera frugiperda*; *Spodoptera littoralis*; *Trichoplusia ni*; і *Xanthogaleruca luteola*.

104. Спосіб боротьби зі шкідником, контролю або пригнічення його, який включає: застосування пестицидно ефектної кількості комбінації за будь-яким одним із пп. 1-99 до локуса шкідника або до рослини чи тварини, чутливих до нападу шкідника.

105. Спосіб за п. 104, в якому шкідника вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: клоп рапсовий *Acheta* (бражник помідорний) (*Eumorphia achemon*); гусінь люцернова (*Colias eurytheme*); міль мигдальна (*Caudra cautella*); міль *Amorbia* (*Amorbia humerosana*); совка трав'яна (*Spodoptera* spp., наприклад *exigua*, *frugiperda*, *littoralis*, *Pseudaletia unipuncta*); міль артишокова (*Platyptilia carduidactyla*); гусінь азалія (*Datana major*); мішочниця (*Thyridopteryx*); ерхемераеформіс; міль бананова (*Hypercompe scribonia*); шкіпер банановий (*Erionota thrax*); гусінь-листокрутка чорноголова (*Acleris gloverana*); дубовик каліфорнійський (*Phryganidia californica*); гусінь весняна (*Paleacrita merriccata*); плоджерка вишнева (*Grapholita packardii*); міль китайська (*Nymphula stagnata*); совка цитрусова (*Xylomyges curialis*); мотиль (*Cydia pomonella*); плоджерка журавлинна (*Acrobasis vaccinii*); капустянка поперечносмугаста (*Evergestis rimosalis*); совка (види *Noctuid*, *Agrotis ipsilon*); моль *Douglas Fir Tussock* (*Orgyia pseudotsugata*); моль елло (*Erinnyis ello*); гусінь п'ядака в'язова (*Ennomos subsignaria*); міль виноградна європейська (*Lobesia botrana*); шкіпер європейський (*Thymelicus lineola* (*Essex Skipper*)); гусінь осіння (*Melissopus latifereanus*); листокрутка ліщинна (*Archips rosanus*); листокрутка фруктових дерев (*Archips argyrospila*); міль ягідна виноградна (*Paralobesia viteana*); листокрутка виноградна (*Platynota stultana*); скелетовик виноградного листя (*Harrisina americana*) (тільки ґрунтовий); зелений конюшинний черв'як (*Platyphena scabra*); зеленосмугастий стрічковий хробак (*Dryocampa rubicunda*; *Gummosos-Batrachedra*; *Comosae* (*Hodges*); не-

парний шовкопряд (циганський мотиль) (*Lymantria dispar*); п'ядениця-болиголов (*Lambdina fiscellaria*); роголист (*Manduca* spp.); імпортована капустянка (*Pieris rapae*); міль іо (*Automeris io*); черв'як сосновий (*Choristoneura pinus*); черв'як яблуневий світло-коричневий (*Epiphyas postvittana*); черв'як динний (*Diaphania hyalinata*); гусінь мімозна (*Homadaula anisocentra*); листокрутка *Obliquebanded* (*Choristoneura rosaceana*); олеандрова міль (*Syntomeida epilais*); листокрутка всеїдна (*Platynota stultana*); п'ядениця всеїдна (*Sabulodes aegrotata*); *Orangedog* (*Papilio cressphontes*); листокрутка помаранчева (*Argyrotaenia citrana*); плоджерка плодова східна (*Grapholita molesta*); персикова гілчастий мотиль (*Anarsia lineatella*); метелик сосновий (*Neophasia menapia*); стручковий хробак (*Helicoverpa zea*); червоносмугова листокрутка (*Argyrotaenia velutinana*); гусінь червоногомба (*Schizura concinna*); хробак корковий комплексний (*Various* Leps.); гусінь сідловодна (*Sibine stimulea*); гусінь помітна сідловодна (*Heterocampa guttivitta*); гусінь солончакова (*Estigmene acrea*); черв'як деревний павутинний (*Crambus* spp.); черв'як павутинний (*Ennomos subsignaria*); гусінь осіння (*Alsophila pometaria*); листокрутка-брунькоїд хвойна (*Choristoneura fumiferana*); гусінь наметова (Різні *Lasiocampidae*); *Thecla-Thecla Basilides* (Geyr) (*Thecla basilides*); роговик тютюновий (*Manduca sexta*); міль тютюнова (*Ephestia elutella*); міль-листокрутка яблунева *Tufted* (*Platynota idaeusalis*); мотиль гілчастий (*Anarsia lineatella*); совка строката (*Peridroma saucia*); листокрутка строката (*Platynota flavedana*); гусінь оксамитова (*Anticarsia gemmatilis*); гусінь горіхова (*Datana integerrima*); мотиль галявинний (*Hyphantria cunea*); волнянка західна (*Orgyia vetusta*); бурильник бавовняний стебляний південний (*Diatraea scabridoides*); кукурудзяна совка; довгоносик бататний; довгоносик перцевий; довгоносик цитрусовий кореневий; довгоносик кореневий полуничний; довгоносик пекановий; довгоносик ліщинний; довгоносик рисовий; довгоносик люцерновий; довгоносик конюшинний; мотиль *Tea shot-hole*; довгоносик кореневий; жук буряковий; мотиль кавово-ягідний; довгоносик синьотрав'яний однорічний (*Listronotus maculicollis*); жук садовий азіатський (*Maladera castanea*); хрущ європейський (*Rhizotrogus majalis*); жук зелений червневий (*Cotinis nitida*); жук японський (*Popillia japonica*); жук травневий або червневий (*Phyllophaga* sp.); хрущ маскований північний (*Cyclocephala borealis*); жук східний (*Anomala orientalis*); хрущ маскований південний (*Cyclocephala lurida*); довгоносик (*Curculionidea*); *Aedes aegypti*; *Busseola fusca*; *Chilo suppressalis*; *Culex pipiens*; *Culex quinquefasciatus*; *Diabrotica virgifera*; *Diatraea saccharalis*; *Helicoverpa armigera*; *Helicoverpa zea*; *Heliothis virescens*; *Leptinotarsa decemlineata*; *Ostrinia furnacalis*; *Ostrinia nubilalis*; *Pectinophora gossypiella*; *Plodia interpunctella*; *Plutella xylostella*; *Pseudoplusia includens*; *Spodoptera exigua*; *Spodoptera frugiperda*; *Spodoptera littoralis*; *Trichoplusia ni*; і *Xanthogaleruca luteola*.

106. Спосіб за п. 105, в якому шкідника вибрано з групи, що складається з нижченаведеного: *Aedes aegypti*; *Busseola fusca*; *Chilo suppressalis*; *Culex pipiens*; *Culex quinquefasciatus*; *Diabrotica virgifera*; *Diatraea saccharalis*; *Helicoverpa armigera*; *Helicoverpa zea*; *Heliothis virescens*; *Leptinotarsa decemlineata*; *Ostrinia furnacalis*; *Ostrinia nubilalis*; *Pectinophora gossypiel-*

la; *Plodia interpunctella*; *Plutella xylostella*; *Pseudoplusia includens*; *Spodoptera exigua*; *Spodoptera frugiperda*; *Spodoptera littoralis*; *Trichoplusia ni*; і *Xanthogaleuca luteola*.

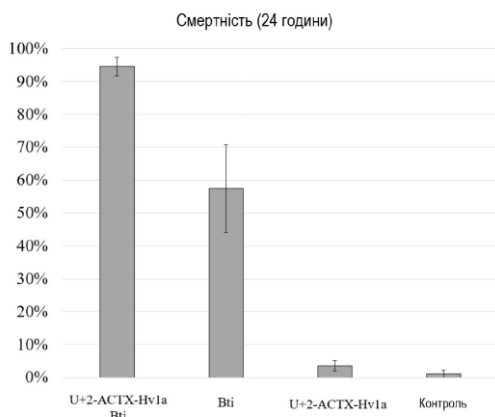


Fig. 1

(21) а 2022 03895
(22) 19.03.2021

(51) МПК
A01N 43/653 (2006.01)
A01N 25/12 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
A01N 43/707 (2006.01)
C07D 253/075 (2006.01)
C07D 251/46 (2006.01)
C07D 251/38 (2006.01)
C07D 253/07 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(31) 202021012142

(32) 20.03.2020

(33) IN

(85) 19.10.2022

(86) РСТ/IB2021/052316, 19.03.2021

(71) ЮПЛ ЛІМІТЕД (IN)

(72) Десаї Суджата Дхондірам (IN), Джадхав Пракаш Махадео (US)

(54) АГРОХІМІЧНА КОМПОЗИЦІЯ

- (57) 1. Співкристал, який містить сульфентразон і щонайменше один тріазиноновий гербіцид.
2. Співкристал за п. 1, в якому вказаний тріазиноновий гербіцид є вибраним із групи, яка включає аметридіон, амібозин, етіозин, гексазион, ізометіозин, метамітрон, метрибузин або трифлудимоксазин.
3. Співкристал за п. 1, в якому вказаний тріазиноновий гербіцид являє собою метрибузин.
4. Співкристал за п. 1, який являє собою співкристал сульфентразону та метрибузину.
5. Співкристал за п. 1, в якому молярне співвідношення сульфентразону та щонайменше одного тріазинонового гербіциду у вказаному співкристалі становить від 1:9 до 9:1.
6. Співкристал за п. 5, в якому вказані сульфентразон і метрибузин наявні в молярному співвідношенні від 2:1 до 1:2.
7. Співкристал сульфентразону та метрибузину.
8. Співкристал за п. 7, при цьому вказаний співкристал характеризується порошковою рентгенівською ди-

фрактограмою, яка містить щонайменше один пік при значеннях кута дифракції 2θ 7,8°, 11,8°, 14,1°, 17,8°, 22,1°, 23,4° і 24,4° ($\pm 0,2$).

9. Співкристал за п. 7, при цьому вказаний співкристал характеризується щонайменше одним з наступного: порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить щонайменше один пік при значеннях кута дифракції 2θ 7,8°, 11,8°, 14,1°, 17,8°, 22,1°, 23,4° і 24,4° ($\pm 0,2$) або

термограмою ДСК, яка містить ендотермічний пік з початковим значенням при 107,3 °C і пік при 110,5 °C або даними рентгенівської дифракції за окремим кристалом з параметрами ґратки: $a=22,2825(4)$ Å, $b=10,5240(2)$ Å, $c=11,4659(2)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=93,5058(7)^\circ$ і $\gamma=90^\circ$.

10. Спосіб одержання співкристалу сульфентразону та тріазинонового гербіциду, при цьому вказаний співкристал одержують кристалізацією з розчину, або подрібненням, або нагріванням, або подрібненням за допомогою краплин розчинника, або кристалізацією з розплаву, або змішуванням сульфентразону та тріазинонового гербіциду у водному середовищі.

11. Спосіб за п. 10, який включає одержання розчину сульфентразону та тріазинонового гербіциду з використанням органічного розчинника, води або суміші води та органічного розчинника та розтирання або осадження з антирозчинником для одержання вказаного співкристалу сульфентразону та тріазинонового гербіциду.

12. Спосіб за п. 11, в якому вказаний розчинник є вибраним з аліфатичних спиртів, кетонів, естерів, етерів, полярних протонних розчинників, полярних апротонних розчинників, галогенованих розчинників, аліфатичного вуглеводню або ароматичного вуглеводню, а вказаний антирозчинник є вибраним з аліфатичних або ароматичних вуглеводневих розчинників.

13. Спосіб за п. 10, при цьому вказаний спосіб включає нагрівання суміші сульфентразону та тріазинонового гербіциду до розплавлення для одержання вказаного співкристалу сульфентразону та тріазинонового гербіциду.

14. Агрохімічна композиція, яка містить співкристал сульфентразону та тріазинонового гербіциду.

15. Композиція за п. 14, в якій вказаний співкристал являє собою співкристал сульфентразону та метрибузину.

16. Композиція за п. 15, при цьому вказана композиція, яка містить співкристал сульфентразону та метрибузину, характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить щонайменше один пік при значеннях кута дифракції 2θ 7,8°, 11,8°, 14,1°, 17,8°, 22,1°, 23,4° і 24,4° ($\pm 0,2$).

17. Композиція за п. 15, в якій вказаний співкристал містить 10-90 % сульфентразону та 90-10 % тріазинонового гербіциду за масою композиції.

18. Композиція за п. 15, при цьому вказана композиція являє собою рідку композицію.

19. Агрохімічний склад, який містить композицію за п. 15, який являє собою суспензійний концентрат.

20. Спосіб одержання агрохімічної композиції, що містить співкристал сульфентразону та тріазинонового гербіциду, при цьому вказаний спосіб включає: а) попередню обробку сульфентразону та тріазинонового гербіциду з утворенням співкристалу;

б) змішування співкристалу з кроку (а) з агрохімічно прийнятними ексципієнтами з одержанням вказаної композиції.

21. Спосіб за п. 20, при цьому вказаний спосіб включає:

а) попередню обробку сульфентразону та метрибузину шляхом нагрівання з наступним охолодженням суміші до кімнатної температури з одержанням співкристалу;

б) змішування співкристалу з кроку (а) з агрохімічними ексципієнтами в присутності води з одержанням гомогенної агрохімічної композиції.

22. Спосіб одержання агрохімічної композиції за п. 19, який включає:

а) одержання водної суміші агрохімічно прийнятних ексципієнтів з одержанням гомогенного розчину;

б) додавання метрибузину та сульфентразону в гомогенний розчин з кроку (а) з одержанням зависі;

в) необов'язкове розмелювання зависі;

г) нагрівання зависі з кроку (б) або (в) та охолодження до кімнатної температури;

д) необов'язкове завантаження іншого агрохімічного ексципієнта до зависі з кроку (г) та перемішування з одержанням гомогенної агрохімічної композиції.

23. Спосіб контролю бур'янів, який включає застосування до рослини або її місцезростання, насінини рослини або ґрунту гербіцидно ефективної кількості співкристалу сульфентразону та тріазінонового гербіциду.

24. Спосіб за п. 23, при цьому вказаний спосіб включає застосування до рослини або її місцезростання, насінини рослини або ґрунту гербіцидно ефективної кількості композиції, яка містить співкристал сульфентразону та метрибузину.

2. Тверда композиція за п. 1, де пероксидазний ферментативний каталітичний агент вибирають із лактопероксидази, мієлопероксидази, еозинофільної пероксидази, сечовинної пероксидази і пероксидаз, отриманих з рослин, переважно, де ферментативний каталітичний агент являє собою лактопероксидазу.

3. Тверда композиція за п. 1 або п. 2, де окиснюваний субстрат вибирають з:

(i) хлоридів, таких як хлорид натрію, йодидів, таких як йодид калію і йодид натрію; або

(ii) тіоціанату натрію, тіоціанату калію, бісульфіту натрію, гідросульфиту натрію, метабісульфіту натрію, нітриту натрію, нітриту калію, гіпохлориту натрію.

4. Тверда композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де окиснюваний субстрат вибирають із тіоціанату натрію, тіоціанату калію і йодиду калію і їхніх комбінацій, де окиснюваний субстрат необов'язково є інкапсульованим.

5. Тверда композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де окиснювальний агент вибирають із пероксиду кальцію, пероксиду натрію, перкарбонату натрію і комбінації декстроза- і глюкооксидази, де окиснювальний агент необов'язково є інкапсульованим.

6. Тверда композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де тверда композиція містить щонайменше один інертний наповнювач, який вибирають з мікрокристалічної целюлози, карбонату кальцію, моногідрату декстрози, стеарату магнію, дикальційфосфату, порошку лактози, мультифункціонального крохмалю, частково деполімеризованої целюлози, частково попередньо желатинізованих крохмалів, високофункціонального крохмалю, бентоніту, оксиду кремнію і їхніх комбінацій.

7. Тверда композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де тверда композиція не містить:

(i) коагулянта;

(ii) загущувального агента, переважно, тверда композиція не містить глини, такої як бентоніт; і/або

(iii) флокулянта.

8. Тверда композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де буферну систему вибирають із лимонної кислоти: тринатрійцитрату; лактату кальцію: лимонної кислоти; натрію L (+)-тартрату дегідрату: лимонної кислоти; лактату кальцію: DL-малату: яблучної кислоти і L (+)-тартрату натрію: винної кислоти.

9. Тверда композиція за п. 1, де тверда композиція містить:

(а) лактопероксидазу,

(б) тіоціанат натрію і/або тіоціанат калію, і/або йодид калію;

(с) пероксид кальцію;

(д) мікрокристалічну целюлозу і

(е) буферну систему.

10. Набір, який містить:

першу тверду композицію, яка містить:

(а) пероксидазний ферментативний каталітичний агент;

(б) окиснюваний субстрат, вибраний з:

(i) негативно заряджених галогенів і їхніх похідних або

(ii) псевдогалогенів і їхніх похідних; і

(с) необов'язково щонайменше один інертний наповнювач;

(д) необов'язково буферну систему;

(21) а 2022 04279 (51) МПК (2023.01)

(22) 14.04.2021

A01N 63/00

A01N 59/00

A01P 1/00

(31) 2005432.6

(32) 14.04.2020

(33) GB

(85) 11.11.2022

(86) РСТ/GB2021/050900, 14.04.2021

(71) КЬЮРЕС ГРУП ЛТД (GB)

(72) Стед Річард (GB)

(54) ТВЕРДА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ, ПРОТИВІРУСНИХ, ПРОТИГРИБКОВИХ І ДЕЗІНФІКУЮЧИХ РОЗЧИНІВ

(57) 1. Тверда композиція, яка містить:

(а) іммобілізований або неіммобілізований пероксидазний ферментативний каталітичний агент;

(б) окиснюваний субстрат, вибраний з:

(i) негативно заряджених галогенів і їхніх похідних або

(ii) псевдогалогенів і їхніх похідних;

(с) щонайменше один окиснювальний агент;

(д) необов'язково щонайменше один інертний наповнювач; і

(е) необов'язково буферну систему.

другу тверду композицію, яка містить:
 (е) щонайменше один окиснювальний агент; і
 (ф) необов'язково щонайменше один інертний наповнювач.
 11. Набір, який містить:
 першу тверду композицію, яка містить:
 (а) пероксидазний ферментативний каталітичний агент;
 (б) необов'язково щонайменше один інертний наповнювач,
 другу тверду композицію, яка містить:
 (с) окиснюваний субстрат, вибраний з:
 (і) негативно заряджених галогенів і їхніх похідних або
 (іі) псевдогалогенів і їхніх похідних;
 (д) необов'язково щонайменше один інертний наповнювач;
 (е) необов'язково буферну систему і
 третю тверду композицію, яка містить:
 (ф) щонайменше один окиснювальний агент; і
 (г) необов'язково щонайменше один інертний наповнювач.
 12. Набір за п. 10 або п. 11, де:
 пероксидазний ферментативний каталітичний агент є таким, як визначено в п. 2;
 окиснюваний субстрат є таким, як визначено в п. 3 або п. 4;
 інертний наповнювач є таким, як визначено в п. 6;
 окиснювальний агент є таким, як визначено в п. 5; і
 буферна система є такою, як визначено в п. 8.
 13. Набір за пп. 10-12, де набір не містить:
 (і) коагулянта;
 (іі) загущувального агента, переважно, препарат не містить глини, такої як бентоніт; і/або
 (ііі) флокулянта.
 14. Набір за будь-яким із пп. 10-13, де кожна з першої і другої і, необов'язково, третьої композиції міститься окремо в саше, контейнері або капсулі.
 15. Водна система, яка містить тверду композицію за будь-яким із пп. 1-9 і воду.
 16. Водна система за п. 15, де вода являє собою водопровідну воду, деіонізовану воду, дистильовану воду, воду від зворотного осмосу або бутильовану воду, велику масу води або проточну воду.
 17. Водна система за п. 15 або п. 16 для застосування як антибактеріального розчину, дезінфікуючого, протигрибкового розчину або противірусного розчину.
 18. Водна система за будь-яким із пп. 15-17 для застосування при:
 (і) очищенні, промиванні і дезінфекції матеріалів, включаючи поверхні;
 (іі) приготуванні розчинів, призначених для фармацевтичних і косметичних продуктів;
 (ііі) введенні в повітря і нанесенні на поверхні для знищення патогенів; і
 (іv) створенні дрібнодисперсного спрею або туману перед інгаляцією для людей і/або тварин.
 19. Спосіб стерилізації води, який включає стадії:
 (і) додавання твердої композиції за будь-яким із пп. 1-9 у воду, що стерилізується, або
 (іі) застосування набору за будь-яким із пп. 10-14, де перша, друга і, необов'язково, третя тверді композиції додаються у воду, що стерилізується; або

(ііі) додавання водної системи за пп. 15 і 16 у воду, що стерилізується.
 20. Спосіб приготування антибактеріального розчину, дезінфікуючого, протигрибкового розчину і противірусного розчину, який включає стадії:
 (і) додавання твердої композиції за будь-яким із пп. 1-9 у воду, або
 (іі) застосування набору за будь-яким із пп. 10-14, де перша, друга і необов'язково, третя тверді композиції додають у воду,
 (ііі) необов'язково, додавання додаткових інших протиінфекційних, протимікробних, противірусних, антибіотичних, протигрибкових агентів, консервантів або дезінфікуючих агентів.

A 23

- (21) **а 2022 04857** (51) МПК
 (22) 10.06.2021 **A23C 19/032** (2006.01)
C12R 1/225 (2006.01)
A23C 9/12 (2006.01)
C12N 15/01 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
C12R 1/46 (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01)
C07K 14/315 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)
- (31) 20179466.6
 (32) 11.06.2020
 (33) EP
 (85) 25.01.2023
 (86) PCT/EP2021/065664, 10.06.2021
 (71) КР. ГАНСЕН А/С (DK)
 (72) Янсен Томас (DK), Крістіансен Дітте Еллер'ор (DK), Міккельсен Міа Віссін' (DK), Екхардт Томас (DK)
 (54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ПРОДУКУВАННЯ НІЗИНУ В *LACTOCOCCUS LACTIS*
 (57) 1. Спосіб збільшення продуктування нізину в *Lactococcus lactis*, що продукує нізин, який включає:
 - забезпечення одного або декількох штамів *Lactococcus lactis*, що продукують нізин, які експресують фаговий інфекційний протеїн (ТС#3.А.1.155.1), як материнського штаму,
 - мутування гена(ів) материнського штаму, що кодує(ють) фаговий інфекційний протеїн або регулюють експресію гена(ів), що кодує(ють) фаговий інфекційний протеїн,
 - отримання одного або декількох мутантів *Lactococcus lactis*, в яких фаговий інфекційний протеїн є неактивним, та
 - відбір з отриманих мутантів одного або декількох дочірніх штамів *Lactococcus lactis*, продуктування нізину якими є збільшеним порівняно з материнським штамом.
 2. Спосіб за п. 1, де операцію мутування здійснюють повним або частковим видаленням гена(ів), що кодує(ють) фаговий інфекційний протеїн або регулюють експресію гена(ів), що кодує(ють) фаговий інфекційний протеїн.
 3. Спосіб за п. 1, де операцію мутування здійснюють зміцненням фага проти бактеріофага, який розпіз-

нає фаговий інфекційний протеїн, наприклад, бактеріофага типу c2.

4. Спосіб за будь-яким одним з попередніх пунктів, за яким *Lactococcus lactis*, що продукує нізин, продукує нізин А або нізин Z.

5. Спосіб за будь-яким одним з попередніх пунктів, за яким *Lactococcus lactis*, що продукує нізин, являє собою *Lactococcus lactis* підвид *lactis* або *Lactococcus lactis* підвид *cremoris* або *Lactococcus lactis* підвид *lactis* біовар *diacetylactis*.

6. Спосіб за будь-яким одним з попередніх пунктів, за яким продукування нізину вимірюють вирощуванням штаму в умовах, які дозволяють продукування нізину.

7. Спосіб за будь-яким одним з попередніх пунктів, де материнським штамом є *Lactococcus lactis*, депонований як DSM 18874.

8. Спосіб за п. 3, де бактеріофаг являє собою фаг типу c2 CHPC1242, депонований як DSM 33304.

9. Штам *Lactococcus lactis*, який продукує нізин, отриманий або з можливістю бути отриманий за будь-яким із попередніх пунктів.

10. Штам *Lactococcus lactis*, який продукує нізин, який містить інактивованний фаговий інфекційний протеїн (ТС#3.A.1.155.1), переважно *Lactococcus lactis* підвид *lactis* або *Lactococcus lactis* підвид *cremoris* або *Lactococcus lactis* підвид *lactis* біовар *diacetylactis*.

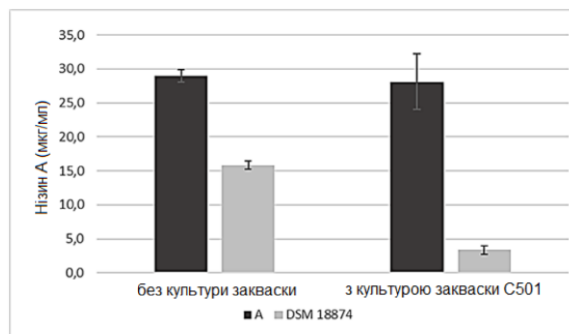
11. Штам *L. Lactis*, що продукує нізин, за п. 10, переважно *Lactococcus lactis* підвид *lactis* або *Lactococcus lactis* підвид *cremoris* або *Lactococcus lactis* підвид *lactis* біовар *diacetylactis*, який містить фаговий інфекційний протеїн, де протеїн є повністю або суттєво позбавлений одного, двох, трьох, чотирьох або п'яти із прогнозованих трансмембранних доменів, що відповідає амінокислотам 14-38, 694-714, 738-760, 768-790, 796-819 або 849-873 PIP, як представлено в SEQ ID NO: 1, або який містить фаговий інфекційний протеїн, де протеїн є повністю або суттєво позбавлений одного, двох, трьох, чотирьох або п'яти із прогнозованих трансмембранних доменів, що відповідає амінокислотам 694-714, 738-760, 768-790, 796-819 або 849-873 PIP, як представлено в SEQ ID NO: 1.

12. Штам *Lactococcus lactis*, який продукує нізин, за п. 10, який містить інактивованний фаговий інфекційний протеїн, отриманий або з можливістю бути отриманий фаговим зміцненням проти бактеріофага, який розпізнає фаговий інфекційний протеїн (ТС#3.A.1.155.1).

13. Штам *Lactococcus lactis*, який продукує нізин, за п. 10, який є депонованим, як DSM 33302, або який являє собою штам *Lactococcus lactis*, який продукує нізин, який містить фаговий інфекційний протеїн з поліпептидною послідовністю з щонайменше 90 % гомологічності послідовностей, як представлено в SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 або SEQ ID NO: 11.

14. Харчовий продукт, переважно ферментовані молочні продукти, або композиція, що містить штам *Lactococcus lactis*, який продукує нізин за будь-яким одним з пп. 9-13.

15. Спосіб отримання нізину, який включає культивування штаму *Lactococcus lactis*, який продукує нізин, за будь-яким одним з пп. 9-13 в умовах, що дозволяють продукування нізину, та необов'язково виділяючи звідти нізин.



ФІГ. 2

A 24

(21) а 2023 00117 (51) МПК
(22) 16.07.2021 A24B 15/167 (2020.01)

(31) 2011092.0

(32) 17.07.2020

(33) GB

(85) 12.01.2023

(86) PCT/GB2021/051832, 16.07.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Монтсеррат Санчес Пена Марія (GB), Рентон Карла (GB), Гелінас Мартіне (GB)

(54) ВИТРАТНИЙ ЕЛЕМЕНТ

(57) 1. Витратний елемент для використання у системі доставки речовини, при цьому витратний елемент містить композицію зі смаком м'яти, що містить:

(i) першу рослинну речовину або її складову, похідне або екстракт;

(ii) другу, іншу, рослинну речовину або її складову, похідне або екстракт;

при цьому першу і другу рослинні речовини вибирають із членів родин *Lamiaceae*, *Geraniaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae* або *Ericaceae*;

за умови, що, якщо перша рослинна речовина являє собою м'яту кучеряву або м'яту перцеву, вибрану з групи, що складається з *Mentha x piperita*, *Mentha viridis*, *Mentha spicata*, *Mentha balsamea* і *Mentha haplocalyx*, то друга рослинна речовина не являє собою м'яту кучеряву або м'яту перцеву, вибрану з групи, що складається з *Mentha x piperita*, *Mentha viridis*, *Mentha spicata*, *Mentha balsamea* і *Mentha haplocalyx*;

при цьому композиція має аромат на додаток до м'яти, який забезпечений (i) та/або (ii), при цьому щонайменше одна з рослинних речовин є синтетичним похідним, і витратний елемент додатково містить щонайменше один компонент, вибраний із матеріалів для утворення аерозолі, активних речовин, матеріалів субстрату або їх комбінації.

2. Витратний елемент за п. 1, який відрізняється тим, що щонайменше одна з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту є членом родини *Lamiaceae*.

3. Витратний елемент за п. 2, який відрізняється тим, що щонайменше одна з першої та другої рос-

линних речовин або її складової, похідного або екстракту є членом триби *Menthae*.

4. Витратний елемент за п. 3, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту є членом роду *Mentha*.

5. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту є членом родини *Ericaceae*, такою як член роду *Gaultheria*.

6. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту є членом роду *Eucalyptus*.

7. Витратний елемент за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту є членом родин *Geraniaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae*, *Ericaceae* або *Lamiaceae*, але не є членом роду *Mentha*.

8. Витратний елемент за п. 7, який **відрізняється** тим, що щонайменше одну з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту вибирають із групи, що складається з: *Agastache rugose*, *Calamintha Nepeta*, *Tagetes lemmonii*, *Perlargonium "Pungent Peppermint"*, *Pelargonium x scarboroviae*, *Pycnanthemum pilosum*, *Micromeria fruticosa*, *Eucalyptus radiata*, *Agastache rupestris "Apache Sunset"*, *Salvia elegans*, *Salvia elegans "Tangerine"*, *Salvia dorisiana*, *Salvia elegans "Honey Melon"*, *Salvia discolor*, *Salvia melissodora*, *Ocimum basilicum "Cinnamon"*, *Ocimum basilicum "Anise"* *Ocimum selloi*, *Thymus sp.*, *Thymus "TM122"*, *Thymus sp.* або їх гібридів та/або сортів.

9. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що щонайменше одну з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту вибирають із групи, що складається з:

Mentha x piperita, *Mentha viridis*, *Mentha spicata*, *Mentha balsamea*, *Mentha haplocalyx*, *Mentha suaveolens*, *Mentha suaveolens Variegata*, *Melissa officinalis*, *Mentha x piperita f. citrata "Lemon"*, *Mentha x piperita f. citrata "Basil"*, *Mentha x piperita f. citrata "Lime"*, *Mentha x piperita f. citrata "Grapefruit"*, *Mentha spicata subsp. citrata "Strawberry"*, *Mentha x piperita f. citrata "Orange"*, *Mentha x piperita f. citrata*, *Monarda didyma*, *Mentha x piperita f. citrata "Chocolate"*, *Mentha x piperita "Lavender"*, *Mentha x gracilis*, *Mentha x gracilis "Variegata"*, *Mentha arvensis "Banana"*, *Mentha aquatica*, *Mentha x villosa*, *Mentha nemorosa*, *Mentha spicata var. crispata "Moroccan"*, *Mentha sachalinensis*, *Agastache rugosa*, *Mentha spicata var. crispata "Persian"*, *Mentha spicata "Russian"*, *Mentha requienii*, *Mentha arvensis*, *Mentha arvensis L.var. canadensis*, *Mentha canadensis*, *Mentha niliaca*, *Calamintha Nepeta*, *Mentha australis*, *Mentha piperita "Canyon"*, *Mentha "Wild berries"*, *Mentha "Sweet pear"*, *Mentha laxiflora*, *Mentha "Iced hazelnut"*,

Mentha "Berries and Cream", *Mentha "Pink Candypops"*, *Mentha "Marshmallow"*, *Mentha "Oregano-Thyme"*, *Mentha "Sister Julie's Wintergreen"*, *Mentha "Jim's Candy Lime"*, *Mentha "Margarita"*, *Mentha "Sweet Bay"*,

Pycnanthemum pilosum, *Micromeria fruticosa*, *Perlargonium "Pungent Peppermint"*, *Pelargonium x scarboroviae*,

Agastache rupestris "Apache Sunset", *Salvia elegans*, *Salvia elegans "Tangerine"*, *Eucalyptus radiata*, *Tagetes lemmonii*, *Salvia dorisiana*, *Salvia elegans "Honey Melon"*, *Salvia discolor*, *Salvia melissodora*,

Ocimum basilicum "Cinnamon", *Ocimum basilicum "Anise"*, *Ocimum selloi*, *Thymus sp.*, *Thymus "TM122"*, *Thymus sp.*, *Gaultheria procumbens* або їх гібридів та/або сортів.

10. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що кожну з першої та другої рослинних речовин або її складової, похідного або екстракту незалежно вибирають із групи, що складається з:

(1) *Mentha aquatica*, *Mentha x piperita f. citrata "Lemon"*, *Mentha x piperita "Lavender"*, *Mentha spicata*, *Mentha suaveolens "Variegata"*, *Mentha x piperita f. citrata "Grapefruit"*, *Mentha x gracilis "Variegata"*, *Mentha x piperita*, *Mentha x villosa* або їх гібридів та/або сортів;

(2) *Mentha x piperita*, *Mentha suaveolens*, *Mentha x piperita f. citrata "Orange"*, *Mentha x piperita f. citrata "Lime"*, *Mentha spicata*, *Mentha spicata subsp. citrata "Strawberry"* або їх гібридів та/або сортів;

(3) *Mentha australis*, *Mentha x piperita f. citrata "Orange"*, *Mentha x piperita "Canyon"*, *Mentha suaveolens "Variegata"*, *Mentha x piperita f. citrata "Basil"*, *Mentha spicata*, *Mentha x piperita f. citrata "Chocolate"*, *Mentha "Wild berries"* або їх гібридів та/або сортів;

(4) *Mentha spicata var. crispata "Moroccan"*, *Mentha suaveolens*, *Mentha spicata var. crispata "Persian"*, *Mentha x piperita f. citrata "Lemon"*, *Mentha x gracilis "Variegata"*, *Mentha x villosa*, *Mentha x piperita f. citrata "Lime"*, *Mentha suaveolens "Variegata"* або їх гібридів та/або сортів;

(5) *Mentha x piperita*, *Mentha x piperita f. citrata "Chocolate"*, *Mentha "Sweet pear"*, *Mentha spicata*, *Mentha arvensis "Banana"*, *Mentha x piperita citrata*, *Mentha "Wild berries"*, *Mentha x piperita f. citrata "Lemon"*, *Mentha x piperita f. citrata "Chocolate"* або їх гібридів та/або сортів;

або (6) *Mentha x piperita*, *Mentha x piperita f. citrata "Grapefruit"*,

Mentha x piperita f. citrata "Lime", *Mentha spicata*, *Mentha x piperita f. citrata "Lemon"*, *Mentha spicata subsp. citrata "Strawberry"*, *Mentha suaveolens "Variegata"*, *Mentha x piperita citrata*, *Mentha "Sweet pear"*, *Mentha x piperita "Lavender"* або їх гібридів та/або сортів.

11. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що першу рослинну речовину або її складову, похідне або екстракт вибирають із групи, що складається з: *Mentha suaveolens*, *Mentha x piperita f. citrata "Orange"*, *Mentha x piperita f. citrata "Lime"*, *Mentha spicata subsp. citrata "Strawberry"*, *Mentha suaveolens "Variegata"*, *Mentha x piperita f. citrata "Basil"*,

Mentha x piperita f. *citrata* "Chocolate", *Mentha* "Wild berries",
Mentha x piperita f. *citrata* "Lemon", *Mentha x gracilis* "Variegata",

Mentha "Sweet pear", *Mentha x gracilis*, *Mentha arvensis* "Banana", *Mentha x piperita citrata*, *Mentha x piperita* f. *citrata* "Grapefruit", *Mentha x piperita* "Lavender" або їх гібридів та/або сортів.

12. Витратний елемент за п. 11, який **відрізняється** тим, що другу рослинну речовину або її складову, похідне або екстракт вибирають із групи, що складається з:

Mentha aquatica, *Mentha spicata*, *Mentha x piperita*, *Mentha australis*,

Mentha x piperita "Canyon", *Mentha spicata* var. *crispa* "Moroccan",

Mentha Persian, *Mentha x villosa*, *Mentha x piperita* f. *citrata* "Grapefruit"

або їх гібридів та/або сортів.

13. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що композиція містить третю рослинну речовину або її складову, похідне або екстракт, при цьому третю рослинну речовину вибирають із членів родин *Lamiaceae*, *Geraniaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae* або *Ericaceae*; за умови, що третя рослинна речовина не являє собою м'яту перцеву, м'яту кучеряву, або м'яту яблуневу (*Mentha suaveolens*).

14. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що додатковий аромат вибирають з групи, що складається з цитрусового, фруктового, квіткового, трав'яного, кремового (наприклад, шоколад), смаженого, горіхового або їх комбінації.

15. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що додатковий аромат вибирають з групи, що складається з: лимона, бергамоту, апельсина, квітів, грейпфрута, лайма, банана, ананаса, яблука, груші, манго, базиліка, кориці, шоколаду, полуниці, малини, імбиру, лаванди, кокоса, кавуна, чорної смородини, винограду, анісу, троянди, лакриці, рутбіру, кокоса, винограду, зеленого перцю, лісового горіха, зефіру, персика, чебрецю, базиліка, орегано, лаврового листа або їх комбінації.

16. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що композиція додатково містить одну або більше сполук, які сприймаються органами чуття.

17. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що активна речовина являє собою фізіологічно активну речовину, таку як речовину, вибрану з групи, що складається з нікотину, кофеїну, таурину, теїну, вітамінів, таких як B6 або B12 чи C, мелатоніну, канабіноїдів або їх складових, похідних або комбінацій.

18. Витратний елемент за п. 17, який **відрізняється** тим, що активна речовина являє собою нікотин.

19. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що має форму твердої речовини, рідини або гелю.

20. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що композиція не містить нікотину.

21. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що щонайменше од-

на з рослинних речовин являє собою природний екстракт.

22. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що композиція зі смаком м'яти присутня у кількості від приблизно 0,001 % до приблизно 20 % за вагою витратного елемента.

23. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що додатковий компонент містить матеріал для утворення аерозолі, вибраний з одного або більше з гліцеролу, пропіленгліколю, діетиленгліколю, триетиленгліколю, тетраетиленгліколю, 1,3-бутиленгліколю, еритритолу, мезо-еритритолу, етиланілату, етиллаурату, діетилсуберату, триетилцитрату, триацетину, суміші діацетину, бензилбензоату, бензилфенілацетату, трибутирину, лаурилату, лауринової кислоти, міристинової кислоти й пропіленкарбонату.

24. Витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що додатковий компонент містить матеріал субстрату, при цьому матеріал субстрату являє собою волокнистий матеріал, такий як матеріал, вибраний з групи, що складається з паперу, тютюну, нетютюнового рослинного матеріалу (наприклад, целюлози) або їх комбінацій.

25. Контейнер або пакет, що містить витратний елемент за будь-яким із попередніх пунктів.

26. Контейнер або пакет за п. 25, який **відрізняється** тим, що являє собою пероральний продукт у мішечку, що містить слинопроникний мішечок.

27. Система доставки речовини, що містить витратний елемент за будь-яким із пп. 1-24 або контейнер або пакет за п. 25 або п. 26.

28. Система доставки речовини за п. 27, яка **відрізняється** тим, що система являє собою систему надання аерозолі зі спалюванням, систему надання аерозолі без спалювання або безаерозольну систему доставки.

29. Процес для приготування витратного елемента, визначеного за будь-яким із пп. 1-24, причому процес включає:

(i) забезпечення першої рослинної речовини або її складової, похідного або екстракту;

(ii) забезпечення другої, іншої рослинної речовини або її складової, похідного або екстракту; при цьому першу і другу рослинні речовини вибирають із членів родин *Lamiaceae*, *Geraniaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae* або *Ericaceae*; за умови, що, якщо перша рослинна речовина являє собою м'яту кучеряву або м'яту перцеву, то друга рослинна речовина не являє собою м'яту кучеряву або м'яту перцеву;

(iii) контактування (i) та (ii) для приготування композиції зі смаком м'яти;

(iv) комбінування композиції зі смаком м'яти з додатковим компонентом, вибраним із матеріалів для утворення аерозолі, активних речовин, матеріалів субстрату або їх комбінації для приготування витратного елемента.

30. Застосування рослинної речовини або її складової, похідного або екстракту в композиції зі смаком м'яти для забезпечення аромату на додаток до м'яти, при цьому рослинну речовину, або її складову, похідне або екстракт, вибирають із членів родин *Geraniaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae*, *Ericaceae* або *Lamiaceae*, за умови, що вона не є членом роду *Men-*

tha, при цьому рослинна речовина містить синтетичне похідне, при цьому композиція призначена для використання у системі доставки речовини.

31. Застосування рослинної речовини або її складової, похідного або екстракту для забезпечення аромату м'яги користувачу системи доставки речовини, при цьому рослинна речовина або її складова, похідне або екстракт є членом роду, який не є родом *Mentha*, при цьому рослинна речовина містить синтетичне похідне.

32. Застосування рослинної речовини або її складової, похідного або екстракту у витратному елементі для системи доставки речовини для забезпечення аромату на додаток до м'яги, при цьому рослинну речовину або її складову, похідне або екстракт вибирають із членів родин *Lamiaceae*, *Geraniaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae* або *Ericaceae*, і витратний елемент додатково містить щонайменше один компонент, вибраний із матеріалів для утворення аерозолі, активних речовин, матеріалів субстрату або їх комбінації, при цьому рослинна речовина містить синтетичне похідне.

(21) **а 2023 00044** (51) МПК (2023.01)
(22) 06.07.2021 **A24F 40/53** (2020.01)
A61M 15/00
A61M 15/06 (2006.01)

(31) 2010610.0

(32) 10.07.2020

(33) GB

(85) 05.01.2023

(86) PCT/GB2021/051716, 06.07.2021

(71) **НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)**

(72) Россер Ніколас (GB), Брутон Коннор (GB), Нандра Чаранджіт (GB), Рашфорт Девід (GB), Бейкер Дерріл (GB), Керсі Роберт (GB), Кросієр Марк (GB)

(54) **СИСТЕМА НАДАННЯ АЕРОЗОЛЮ**

(57) 1. Система надання аерозолі, яка містить: генератор аерозолі, виконаний з можливістю перетворення на аерозоль матеріалу, що генерує аерозоль; і датчик, виконаний з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолі користувачем системи надання аерозолі і виводу відповідних сигналів виявлення вдихання на схему керування; при цьому схема керування виконана з можливістю: визначення показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, користувачу під час вдихання, на основі сигналів виявлення вдихання; порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням; і надання сповіщення користувачу на основі порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням.
2. Система надання аерозолі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням виконується на основі показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, користувачу під час кожного вдихання, у заздалегідь визначений період.

3. Система надання аерозолі за п. 2, яка **відрізняється** тим, що заздалегідь визначений період становить годину, 24 години або тиждень.

4. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням виконується після кожного вдихання.

5. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням виконується під час вдихання.

6. Система надання аерозолі за п. 5, яка **відрізняється** тим, що порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням виконується в заздалегідь визначений інтервал під час вдихання.

7. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що визначення показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, користувачу, додатково ґрунтується на концентрації інгредієнта в матеріалі, що генерує аерозоль.

8. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що інгредієнтом є нікотин, кофеїн, таурин, теїн, вітамін, мелатонін або канабіноїд.

9. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що сповіщення надається користувачу, коли показник кількості доставленого інгредієнта перевищує порогове значення.

10. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення поведінки користувача за замовчуванням на основі показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, користувачу.

11. Система надання аерозолі за п. 10, яка **відрізняється** тим, що поведінка користувача за замовчуванням визначається під час вдихання.

12. Система надання аерозолі за п. 10 або п. 11, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення часу між вдиханням і наступним вдиханням на основі сигналів виявлення вдихання, і при цьому визначення поведінки користувача за замовчуванням також ґрунтується на часі між вдиханням і наступним вдиханням.

13. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 10-12, яка **відрізняється** тим, що поведінка користувача за замовчуванням визначається протягом сукупності вдихань, і час між кожним із сукупності вдихань є меншим, ніж заздалегідь визначений час.

14. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 10-13, яка **відрізняється** тим, що поведінка користувача за замовчуванням визначається протягом минулого періоду часу.

15. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 10-14, яка **відрізняється** тим, що порогове значення визначається на основі визначеної поведінки користувача за замовчуванням.

16. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що сповіщення надається за допомогою системи надання аерозолі.

17. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що сповіщення надається за допомогою застосування на віддаленому пристрої.

18. Система надання аерозолю за будь-яким із пп. 1-17, яка **відрізняється** тим, що сповіщення являє собою тактильне сповіщення.

19. Система надання аерозолю за п. 18, яка **відрізняється** тим, що параметр тактильного сповіщення є регульованим користувачем системи надання аерозолю.

20. Система надання аерозолю за будь-яким із пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що сповіщення є налаштовуваним користувачем.

21. Система надання аерозолю за будь-яким із пп. 1-20, яка **відрізняється** тим, що сповіщення надається користувачу на основі порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з сукупністю порогових значень.

22. Система, яка містить:

систему надання аерозолю, виконану з можливістю генерування аерозолю з матеріалу, що генерує аерозоль; і

комп'ютер, виконаний з можливістю:

визначення показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, що перетворюється на аерозоль генератором аерозолю, користувачу під час вдихання, на основі сигналів виявлення вдихання, отриманих від датчика системи надання аерозолю;

порівняння показника кількості інгредієнта з пороговим значенням; і

надання сповіщення користувачу на основі порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням.

23. Спосіб експлуатації системи надання аерозолю, який включає:

отримання сигналів виявлення вдихання від датчика, виконаного з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолю користувачем системи надання аерозолю;

визначення показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, що перетворюється на аерозоль генератором аерозолю, користувачу під час вдихання, на основі сигналів виявлення вдихання;

порівняння показника кількості інгредієнта з пороговим значенням; і

надання сповіщення користувачу на основі порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням.

24. Зчитуваний комп'ютером носій даних, який містить команди, які при виконанні процесором здійснюють спосіб, що включає:

отримання сигналів виявлення вдихання від датчика, виконаного з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолю користувачем системи надання аерозолю;

визначення показника кількості інгредієнта, доставленого з матеріалу, що генерує аерозоль, що перетворюється на аерозоль генератором аерозолю, користувачу під час вдихання, на основі сигналів виявлення вдихання;

порівняння показника кількості інгредієнта з пороговим значенням; і

надання сповіщення користувачу на основі порівняння показника кількості доставленого інгредієнта з пороговим значенням.

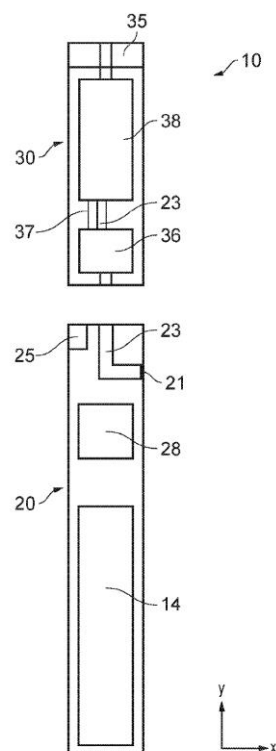


Fig. 2

(21) а 2023 00043

(22) 06.07.2021

(51) МПК

A24F 40/53 (2020.01)

A24F 40/60 (2020.01)

A24F 40/65 (2020.01)

(31) 2010609.2

(32) 10.07.2020

(33) GB

(85) 05.01.2023

(86) PCT/GB2021/051717, 06.07.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Россер Ніколас (GB), Брутон Коннор (GB), Нандра Чаранджіт (GB), Рашфорт Девід (GB), Бейкер Дерріл (GB), Керсі Роберт (GB), Кросієр Марк (GB)

(54) СИСТЕМА НАДАННЯ АЕРОЗОЛЮ

(57) 1. Система надання аерозолю, яка містить:

схему керування для визначення робочого параметра системи надання аерозолю;

генератор аерозолю, виконаний з можливістю перетворення на аерозоль матеріалу, що генерує аерозоль;

датчик, виконаний з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолю, що здійснюється користувачем системи надання аерозолю, та введення відповідних сигналів виявлення вдихання до схеми керування; та

при цьому схема керування виконана з можливістю: визначення тривалості вдихання на підставі сигналів виявлення вдихання, отриманих від датчика, та визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час вдихання, на підставі тривало-

сті вдихання та вказання на робочий параметр під час вдихання.

2. Система надання аерозолі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення тривалості сеансу на підставі тривалості декількох вдихань, при цьому час між кожним з декількох вдихань є меншим, ніж заздалегідь визначений час.

3. Система надання аерозолі за п. 2, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час сеансу, на підставі тривалості сеансу та вказання на робочий параметр під час сеансу.

4. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача протягом минулого заздалегідь визначеного періоду, на підставі тривалості кожного вдихання протягом минулого заздалегідь визначеного періоду та вказання на робочий параметр під час кожного вдихання протягом минулого заздалегідь визначеного періоду.

5. Система надання аерозолі за п. 4, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення часу між кожним вдиханням на підставі сигналів виявлення вдихання, та при цьому визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача протягом минулого заздалегідь визначеного періоду, також виконують на підставі часу між кожним вдиханням протягом минулого заздалегідь визначеного періоду.

6. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача, додатково засновано на концентрації інгредієнта у матеріалі, що генерує аерозоль.

7. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що інгредієнт являє собою нікотин, кофеїн, таурин, теїн, вітамін, мелатонін або канабіноід.

8. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що додатково містить джерело живлення, виконане з можливістю подачі електроенергії до генератора аерозолі, та при цьому робочий параметр системи є кількістю електроенергії, поданої до генератора аерозолі джерелом живлення.

9. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення поведінки користувача за замовчуванням на підставі вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача за декілька вдихань.

10. Система надання аерозолі за п. 9, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю визначення часу між кожним з декількох вдихань на підставі сигналів виявлення вдихання, та при цьому визначення поведінки користувача за замовчуванням також виконують на підставі часу між кожним з декількох вдихань.

11. Система надання аерозолі за п. 9 або п. 10, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю зміни режиму роботи системи надання аерозолі на підставі поведінки користувача за замовчуванням.

12. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 9-11, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю надання сповіщення користувачу на підставі вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час вдихання, та поведінки користувача за замовчуванням.

13. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю надання сповіщення користувачу, коли вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час вдихання, перевищує поріг затяжок.

14. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 2-13, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю надання сповіщення користувачу, коли вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час сеансу, перевищує поріг сеансу.

15. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 4-14, яка **відрізняється** тим, що схема керування виконана з можливістю надання сповіщення користувачу, коли вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача протягом минулого заздалегідь визначеного періоду, перевищує поріг періоду.

16. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 12-15, яка **відрізняється** тим, що сповіщення надано за допомогою системи надання аерозолі.

17. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 12-16, яка **відрізняється** тим, що сповіщення надано за допомогою застосунку на віддаленому пристрої.

18. Система надання аерозолі за будь-яким з пп. 12-17, яка **відрізняється** тим, що сповіщення є тактильним сповіщенням.

19. Система надання аерозолі за п. 18, яка **відрізняється** тим, що параметр тактильного сповіщення може регулюватися користувачем.

20. Система, яка містить:

систему надання аерозолі, виконану з можливістю генерування аерозолі з матеріалу, що генерує аерозоль; та

комп'ютер, виконаний з можливістю:

отримання сигналів виявлення вдихання від датчика, виконаного з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолі, що здійснюється користувачем системи надання аерозолі;

визначення тривалості вдихання на підставі сигналів виявлення вдихання, отриманих від датчика; та визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час вдихання, на підставі тривалості вдихання та вказання на робочий параметр системи надання аерозолі під час вдихання.

21. Спосіб визначення кількості інгредієнта, доставленого користувачу системи надання аерозолі, причому спосіб включає:

отримання сигналів виявлення вдихання від датчика, виконаного з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолі, що здійснюється користувачем системи надання аерозолі;
визначення тривалості вдихання на підставі сигналів виявлення вдихання, отриманих від датчика; та визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час вдихання, на підставі тривалості вдихання та вказання на робочий параметр системи надання аерозолі під час вдихання, при чому генератор аерозолі виконаний з можливістю перетворення на аерозоль матеріалу, що генерує аерозоль.

22. Зчитуваний комп'ютером носій даних, що містить команди, які при їх виконанні процесором здійснюють спосіб, що включає:

отримання сигналів виявлення вдихання від датчика, виконаного з можливістю виявлення вдихання через систему надання аерозолі, що здійснюється користувачем системи надання аерозолі;
визначення тривалості вдихання на підставі сигналів виявлення вдихання, отриманих від датчика; та визначення вказання на кількість інгредієнта, доставленого від матеріалу, що генерує аерозоль, до користувача під час вдихання, на підставі тривалості вдихання та вказання на робочий параметр системи надання аерозолі під час вдихання.

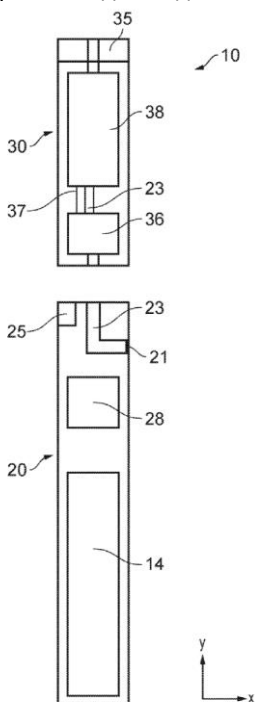


Fig. 2

A 41

(21) a 2023 00449
(22) 15.09.2020

(51) МПК
A41D 13/11 (2006.01)
A62B 23/06 (2006.01)
A62B 18/02 (2006.01)

(31) 63/103,125

(32) 17.07.2020

(33) US

(85) 15.02.2023

(86) PCT/US2020/000037, 15.09.2020

(71) РОДАН ЕНТЕРПРАЙЗІС, ЛЛК (US), РУССІКОФФ
РОНАЛЬД К. (US)

(72) Руссікофф Рональд К. (US)

(54) ЗАХИСНА МАСКА ДЛЯ ОБЛИЧЧЯ

(57) 1. Захисна маска для покривання областей носа, рота та підборіддя користувача, яка містить:
першу камеру, призначену для покривання носа і яка має перший прохід для повітря;
другу камеру, призначену для покривання рота та яка має другий прохід для повітря, призначений для спрямування потоку повітря, при цьому друга камера невід'ємно з'єднується з першою камерою вздовж проміжного стику так, що відповідні камері є ізольованими одна від одної; і
закріплений розділовий засіб вздовж проміжного стику між першою камерою й другою камерою, призначений для підтримання окремого та ізольованого потоку повітря в першому й другому проходах для повітря.

2. Захисна маска за п. 1, яка відрізняється тим, що зазначена друга камера сконструйована так, що має похилу напрямну порожнину, утворену в ній, причому похила напрямна порожнина утворена так, щоб проходити назовні та вниз від рота в напрямку до області підборіддя, щоб спрямовувати потік повітря в другому проході для повітря.

3. Захисна маска за п. 1, яка відрізняється тим, що зазначена перша камера сконструйована так, що має дві поверхневі панелі, з'єднані разом уздовж шовного стику, при цьому між ними утворено назальний канал у зазначеній першій камері, щоб уміщати кінчик носа і його хрящі та створювати перший прохід для повітря.

4. Захисна маска за п. 3, яка відрізняється тим, що зазначена перша камера додатково містить: верхній шов навколо перенісся; нижній шов уздовж закріпленого розділового засобу біля основи носа; і вертикальний фронтальний шов між верхнім швом і нижнім швом, який з'єднує дві поверхневі панелі зазначеної першої камери на кінчику носа.

5. Захисна маска за п. 3, яка відрізняється тим, що додатково містить щонайменше один елемент типу еластичної стрічки, приєднаний на кожній стороні поверхневих панелей зазначеної першої камери, щоб закріплювати положення маски на користувачі так, що зазначена перша камера вигинається й пристосовується до контурів обличчя користувача.

6. Захисна маска за п. 3, яка відрізняється тим, що зазначена перша камера додатково містить щонайменше один дріт, пристосований задавати V-подібну форму зазначеної першої камери навколо кінчика носа, щоб усувати зазори й забезпечувати надійне прилягання.

7. Захисна маска за п. 3, яка відрізняється тим, що назальний канал, що проходить у напрямку до кінчика носа, створює порожнину в зазначеній першій камері так, що зазначена перша камера отримує такі

форму й розміри, щоб покривати нижню частину сторін носа, перенісся й кінчик носа.

8. Захисна маска за п. 4, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один випускний отвір наданий біля основи зазначеної першої камери й оснащений фільтрувальним елементом.

9. Захисна маска за п. 2, яка **відрізняється** тим, що друга камера містить секцію, що випинає, в якій утворена похила напрямна порожнина, причому секція, що випинає, має бокові стінки, які проходять в передньому напрямку разом біля області рота користувача так, що похила напрямна порожнина проходить вниз і назовні від області рота і в напрямку до підборіддя, щоб забезпечувати другий прохід для повітря.

10. Захисна маска за п. 9, яка **відрізняється** тим, що другий прохід для повітря спрямовує повітряний потік від області рота в напрямку до області підборіддя через порожнину, розширену в зовнішньому напрямку.

11. Захисна маска за п. 10, яка **відрізняється** тим, що похила напрямна порожнина зазначеної другої камери, утворена всередині випнутої структури, має такі форму й розміри, щоб охоплювати область безпосередньо під щоками особи, що носить маску, на обох сторонах і проходити вниз від області відразу під носом і поверх рота і підборіддя користувача.

12. Захисна маска за п. 11, яка **відрізняється** тим, що додатково містить фільтрувальний засіб, розташований усередині зазначеної другої камери, призначений для відфільтровування забруднювальних речовин із повітря, яке надходить у зазначену другу камеру.

13. Захисна маска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить еластичний засіб, призначений для утримання маски на місці на обличчі користувача й у положенні на носі, роті, щоках і підборідді.

14. Захисна маска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що маска утворена із гнучкого матеріалу, такого як волокнистий матеріал, гнучкий еластомерний матеріал тощо.

15. Захисна маска для покривання областей носа, рота та підборіддя користувача, яка містить: першу камеру, призначену для покривання носа і яка має перший прохід для повітря; другу камеру, призначену для покривання рота та яка має другий прохід для повітря, призначений для спрямування потоку повітря, при цьому друга камера невід'ємно з'єднується з першою камерою вздовж проміжної границі, спільної поміж ними, так, що відповідні камери є ізольованими одна від одної; і шовний стик вздовж проміжної границі між першою камерою й другою камерою, призначений для підтримання окремого та ізольованого потоку повітря в першому й другому проходах для повітря.

16. Захисна маска за п. 15, яка **відрізняється** тим, що:

зазначена перша камера сконструйована так, що має дві поверхневі панелі, з'єднані разом уздовж шовного стику, при цьому між ними утворений назальний канал у зазначеній першій камері, щоб уміщати кінчик носа і його хрящі та створювати перший прохід для повітря; і

зазначена друга камера сконструйована так, що має похилу напрямну порожнину, утворену в ній і виконану так, щоб проходити назовні та вниз від рота в напрямку до області підборіддя, щоб спрямовувати потік повітря в другому проході для повітря.

17. Захисна маска за п. 16, яка **відрізняється** тим, що друга камера містить секцію, що випинає, в якій утворена похила напрямна порожнина, причому секція, що випинає, має бокові стінки, які проходять в передньому напрямку разом біля області рота користувача так, що похила напрямна порожнина проходить вниз і назовні від області рота і в напрямку до підборіддя, щоб забезпечувати другий прохід для повітря, тим самим спрямовуючи повітряний потік від області рота в напрямку до області підборіддя через похилу напрямну порожнину.

18. Захисна маска за п. 17, яка **відрізняється** тим, що похила напрямна порожнина зазначеної другої камери, утворена усередині структури, що випинає, має такі форму й розміри, щоб охоплювати область безпосередньо під щоками особи, що носить маску, на обох сторонах і проходити вниз від області відразу під носом і поверх рота і підборіддя користувача.

19. Захисна маска за п. 18, яка **відрізняється** тим, що додатково містить щонайменше один елемент типу еластичної стрічки, приєднаний на кожній стороні поверхневих панелей зазначеної першої камери, щоб закріплювати положення маски на користувачі так, що зазначена перша камера вигинається й пристосовується до контурів обличчя користувача.

20. Захисна маска за п. 19, яка **відрізняється** тим, що додатково містить еластичний засіб, призначений для утримання маски на місці на обличчі користувача й у положенні на носі, роті, щоках і підборідді.

21. Захисна маска за п. 18, яка **відрізняється** тим, що маска утворена із гнучкого матеріалу, такого як волокнистий матеріал, гнучкий еластомерний матеріал тощо.

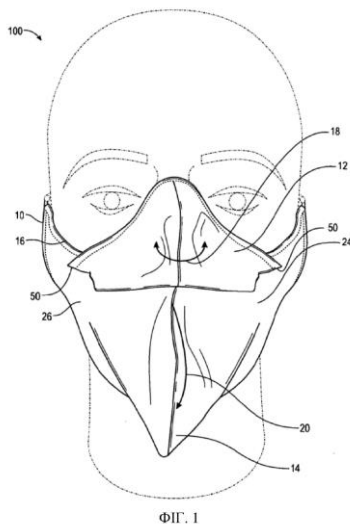
22. Захисна маска для покривання областей носа, рота та підборіддя користувача, яка містить:

першу камеру, призначену для покривання носа і яка має перший прохід для повітря;

другу камеру, призначену для покривання рота і яка має другий прохід для повітря, призначений для спрямування потоку повітря через неї, при цьому друга камера невід'ємно з'єднується з першою камерою вздовж проміжного стику так, що відповідні камери ізольовані одна від одної, друга камера містить секцію, що випинає, утворену в ній, щоб забезпечувати похилу напрямну порожнину, яка проходить назовні і вниз від рота в напрямку до підборіддя користувача, щоб спрямовувати потік повітря в другому проході для повітря; і

закріплений розділовий засіб вздовж проміжного стику між першою камерою й другою камерою, призначений для підтримання окремого та ізольованого потоку повітря в першому й другому проходах для повітря.

23. Захисна маска за п. 22, яка **відрізняється** тим, що зазначений закріплений розділовий засіб містить один з більше посилених швів, прошитих вздовж проміжного стику між першою і другою камерами.



ФІГ. 1

A 45

- (21) **a 2022 00261** (51) МПК (2023.01)
 (22) 20.01.2022 **A45D 29/04** (2006.01)
B23P 25/00
B24D 15/02 (2006.01)
B24D 18/00
B32B 7/12 (2006.01)
C08J 5/14 (2006.01)

(71) КОЛОДЯЖНИЙ ОЛЕКСІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ (UA)

(72) Колодяжний Олексій Валерійович (UA)

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ПИЛКИ ДЛЯ НІГТІВ ТА ПИЛКА ДЛЯ НІГТІВ, ОТРИМАНА ТАКИМ СПОСОБОМ

- (57) 1. Спосіб виготовлення пилки для нігтів, який включає виготовлення основи з листового матеріалу, яка містить дві взаємно протилежні плоскі поверхні та виготовлення щонайменше одного робочого елемента у вигляді полотна з абразивною поверхнею, з наступним нероз'ємним сполученням щонайменше однієї плоскої поверхні основи з поверхнею робочого елемента, що протилежна абразивній поверхні, який відрізняється тим, що перед сполученням основи з робочим елементом прикріплюють робочий елемент до плоского або плоскоовального рукава, який містить дві взаємно протилежні плоскі сторони з внутрішньою поверхнею та зовнішньою поверхнею, таким чином, що поверхня робочого елемента, протилежна абразивній поверхні, прикріплена до зовнішньої поверхні щонайменше однієї плоскої сторони рукава, з наступним сполученням основи з робочим елементом шляхом посадки рукава з закріпленим робочим елементом на основу з натягом таким чином, що кожна плоска сторона рукава контактує внутрішньою поверхнею з однією з плоских поверхонь основи.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що перед надяганням рукава на основу подають клей в місце

сполучення внутрішньої поверхні плоскої сторони рукава з плоскою поверхнею основи.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що використовують заготовку плоского або плоскоовального рукава, виготовлену шляхом згортання попередньо нарізаної смуги гнучкого листового матеріалу з наступним нероз'ємним скріпленням країв смуги між собою внапусток з утворенням заготовки рукава з плоскими сторонами з обох боків.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що використовують робочий елемент з шаром спіненого матеріалу на його поверхні, що протилежна абразивній поверхні.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що використовують робочий елемент, абразивна поверхня якого виконана шляхом нанесення зерна абразивного матеріалу на полотно та закріплення на ньому за допомогою клейкого сполучного.

6. Спосіб за пп. 3-5, який відрізняється тим, що після прикріплення робочого елемента до заготовки рукава розрізають отриманий таким чином рукав на окремі ділянки з довжиною, що є меншою від довжини основи.

7. Пилка для нігтів, виготовлена способом згідно п. 1, що містить основу з листового матеріалу, яка містить дві взаємно протилежні плоскі поверхні, та робочий елемент у вигляді полотна з абразивною поверхнею, протилежна поверхня якого нероз'ємно закріплена на зовнішній поверхні плоскої сторони плоского або плоскоовального рукава, який містить дві взаємно протилежні плоскі сторони з внутрішньою поверхнею та зовнішньою поверхнею та закріплений на основі шляхом посадки з натягом таким чином, що кожна плоска сторона рукава контактує внутрішньою поверхнею з однією з плоских поверхонь основи.

8. Пилка за п. 7, яка відрізняється тим, що кожна плоска сторона рукава додатково сполучена внутрішньою поверхнею з однією з плоских поверхонь основи за допомогою клейового з'єднання.

9. Пилка за п. 7, яка відрізняється тим, що містить плоский або плоскоовальний рукав, виготовлений шляхом згортання попередньо нарізаної смуги гнучкого листового матеріалу з наступним нероз'ємним скріпленням країв смуги між собою внапусток з утворенням заготовки рукава з плоскими сторонами з обох боків.

10. Пилка за п. 7, яка відрізняється тим, що між полотном робочого елемента та плоскою стороною рукава розташований шар спіненого матеріалу.

11. Пилка за п. 7, яка відрізняється тим, що містить робочий елемент, абразивна поверхня якого виконана шляхом нанесення зерна абразивного матеріалу на полотно та закріплена на ньому за допомогою клейкого сполучного.

12. Пилка за п. 7, яка відрізняється тим, що рукав має довжину, меншу від довжини основи, та розташований на ній з утворенням виступаючих частин основи з обох боків від рукава.

13. Пилка за п. 12, яка відрізняється тим, що містить ковпачки з внутрішнім глухим пазом, нероз'ємно закріплені на виступаючих частинах основи шляхом розташування виступаючих частин основи у внутрішніх глухих пазах ковпачків.

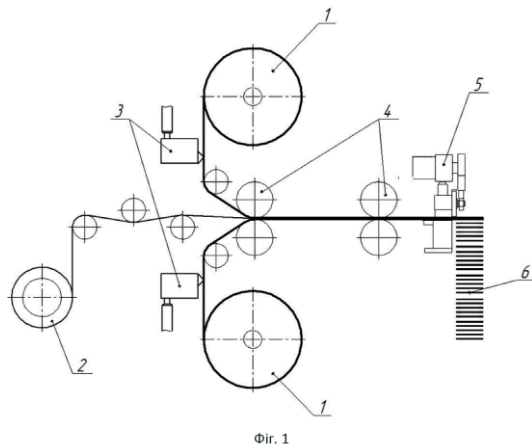


Fig. 1

A 47

(21) а 2021 02800 (51) МПК
(22) 30.06.2020 A47F 3/04 (2006.01)

(85) 17.01.2022

(86) РСТ/В2020/056165, 30.06.2020

(71) ХАРЧЕНКО ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ (UA)

(72) Харченко Юрій Миколайович (UA)

(54) ХОЛОДИЛЬНА ВІТРИНА

(57) 1. Холодильна вітрина, що містить опорний блок (1), над яким розташована щонайменше одна холодильна камера (2), в якій по її висоті розташовані верхня (3₁), середня (3₂) та нижня (3₃) полиці, які примикають до задньої стінки (2₁) холодильної камери (2), в якій виконані випускні отвори (2₂) для подачі охолодженого повітря на згадані верхні (3₁), середні (3₂) та нижні (3₃) полиці з секції охолодження (5) через вертикальний повітропровідний колектор (4), при цьому згадана секція охолодження (5) розташована під холодильною камерою (2) у верхній частині опорного блоку (1) і містить впускні отвори (5₁) для відведення охолодженого повітря з холодильної камери (2), випарник (6) і вентилятор нагнітальний (7), а в нижній частині опорного блоку (1) розташовані компресор (8) і конденсатор (9), яка **відрізняється** тим, що в секції охолодження (5) розташована нагнітальна камера (10), з'єднана з впускним отвором (4₁) вертикального повітропровідного колектора (4), при цьому нижня поверхня (10₁) нагнітальної камери (10) утворює повітропровідний зазор (5₂) між несучою поверхнею (5₃) секції охолодження (5), також у нижній поверхні (10₁) нагнітальної камери (10) виконано впускний отвір (10₂), на який встановлений нагнітальний вентилятор (7) співвісно впускного отвору (4₁) вертикального повітропровідного колектора (4).

2. Вітрина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що в нагнітальній камері (10) розташований нагнітальний конфузор (10₃), встановлений над нагнітальним вентилятором (7) та що примикає своєю стороною, що звужується, до впускного отвору (4₁) вертикального повітропровідного колектора (4).

3. Вітрина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що у вертикальному повітропровідному колекторі (4) встановлений щілинний конфузор (4₂) на рівні примикання верхньої (3₁) полиці до задньої стінки (2₁), при цьому у вершині конусної частини щілинного конфузора (4₂) виконано щілинний пропускний отвір (4₄) уздовж довжини щілинного конфузора (4₂).

4. Вітрина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що у вертикальному повітропровідному колекторі (4) встановлено дірчастий конфузор (4₅) на рівні примикання середньої (3₂) полиці до задньої стінки (2₁) холодильної камери (2).

5. Вітрина за п. 4, яка **відрізняється** тим, що дірчастий конфузор (4₅) містить конусну вставку (4₆) з пропускними отворами, при цьому конусна вставка (4₆) звернена вгору по ходу руху охолодженого повітря у вертикальному повітропровідному колекторі (4).

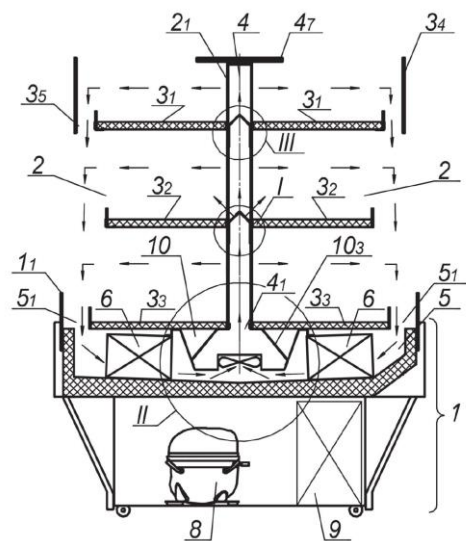


Fig. 2

A 61

(21) а 2023 00180 (51) МПК (2023.01)
(22) 19.01.2023 A61B 10/00
A61B 1/00

(71) ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Жураківська Оксана Ярославівна (UA), Саган Назар Тарасович (UA), Ткачук Юрій Любомирович (UA), Заяць Любомир Мирославович (UA), Антимис Ольга Василівна (UA), Жураківський Віктор Миколайович (UA)

(54) СПИРТО-ФОРМОЛОВИЙ ФІКСУЮЧИЙ РОЗЧИН ДЛЯ АТРАВМАТИЧНОГО ЗАБОРУ ЗРАЗКІВ СПИННОГО МОЗКУ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ГІСТОЛОГІЧНИХ ТА ГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

(57) Фіксує розчин для атравматичного забору зразків спинного мозку для проведення гістологічних та

гістохімічних досліджень, що містить 10 % нейтральний формалін, який **відрізняється** тим, що додатково в складі інгредієнтів містить 96 % спирт при наступному співвідношенні, дольових частин: 96 % спирт - 3; 10 % нейтральний формалін - 1, і вводиться у кінцеву цистерну і підпавутинний простір.

(21) **а 2022 04918** (51) МПК (2023.01)
(22) 10.07.2020 **A61H 15/00**
A61H 15/02 (2006.01)
A61H 7/00

(85) 30.01.2023

(86) РСТ/ВВ2020/056521, 10.07.2020

(71) ФЕНІКС ГРУП С.Р.Л. (ІТ)

(72) Кавалетті Гіанлука (ІТ)

(54) **ПРИСТРІЙ ТА СПОСІБ ДЛЯ НЕІНВАЗИВНОЇ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ДЕФЕКТІВ ШКІРИ**

(57) 1. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри, пристосований для діагностики та лікування дефектів та розладів шкіри на основі характеристик кожного пацієнта, який **відрізняється** тим, що він включає:

- консоль (1), обладнану колесами та ручками для легкого транспортування, а також засобами підключення електроенергії для живлення компонентів, вбудованих у саму консоль (1), яка містить принаймні одну пару виїмок (1.1-1.2), пристосованих для обертного розміщення відповідної пари наконечників (3-4);

- згадану принаймні одну пару наконечників (3-4), включаючи більший наконечник (3) та менший наконечник (4): згаданий більший наконечник (3), пристосований для захоплення на рукоятці (50) оператором для проведення мікро-вібраційної терапії на тілі пацієнта; згаданий менший наконечник (4), пристосований для захоплення на рукоятці (51) оператором для проведення мікро-вібраційної терапії на обличчі пацієнта; згадана терапія проводиться через обертання та одночасну вібрацію кожного внутрішнього циліндра (3.7-4.7) відносно кожного наконечника (3-4), який обертається та вібрує із заздалегідь встановленою частотою; кожен із згаданих циліндрів (3.7-4.7) обладнаний, на його зовнішній поверхні, великою кількістю незалежно рухомих оберткових елементів (3.6-4.6), приєднаних до згаданого циліндра (3.7-4.7), пристосованих для натискання на тіло або на обличчя пацієнта для того, щоб отримати бажаний масажний ефект;

- принаймні один пристрій (3.2-4.2) регулювання обертання та вібрації, вбудований в кожен наконечник (3-4), пристосований для регулювання частоти згаданих обертань та вібрацій згаданого циліндра (3.7-4.7) згаданих наконечників (3-4);

- принаймні один датчик (3.1-4.1) споживання електричної енергії для кожного наконечника (3-4), пристосований для виявлення кількості електричної енергії, спожитої кожним наконечником (3-4), для того, щоб отримати обертання та вібрацію, які є бажаними для відповідних оберткових елементів (3.6-4.6);

згадані датчики (3.1-4.1) споживання електричної енергії адаптуються для передачі даних на

- блок (5) керування, який запрограмований спеціальним програмним забезпеченням, пристосованим для обробки даних, що надходять від згаданих датчиків (3.1-4.1) споживання електричної енергії, і який, як наслідок, діє, в режимі реального часу, на згадані пристрої (3.2-4.2) регулювання обертання та вібрації кожного наконечника (3-4) для того, щоб отримати негайну зміну частоти обертання та вібрації згаданих циліндрів (3.7-4.7), у заздалегідь встановленому діапазоні, що становить від 20 Гц до 700 Гц, переважно від 40 Гц до 355 Гц, в залежності від механічного опору, який чиниться шкірою тканини пацієнта, що знаходиться в контакті з одним із згаданих наконечників (3-4);

- Інтерфейс зв'язку (2), переважно вбудований у згадану консоль (1), пристосований для того, щоб дозволити оператору приймати, в режимі реального часу, інформацію про терапію, що проводиться, та встановлювати потрібні параметри, серед яких частота вібрацій та обертань, які будуть призначатись пацієнту через згадані наконечники (3-4).

2. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з попереднім п. 1 формули винаходу, який **відрізняється** тим, що згадані оберткові елементи (3.6) згаданого циліндра (3.7), вбудованого у згаданий більший наконечник (3), складаються зі сфер, овоїдів або циліндрів, розташованих у вигляді стільника, виготовлені з гелю твердістю, яка знаходиться в діапазоні від 5 одиниць за Шором до 100 одиниць за Шором, переважно 35 одиниць за Шором.

3. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що згадані оберткові елементи (4.6) згаданого циліндра (4.7), вбудованого у згаданий менший наконечник (4), складаються зі сфер, овоїдів або циліндрів, розташованих у вигляді літери "V", виготовлені з неалергенного силікону з поверхневою обробкою, пристосованою для отримання заздалегідь визначеної шорсткості поверхні, згадані оберткові елементи (4.6), що мають твердість, яка знаходиться в діапазоні від 5 одиниць за Шором до 100 одиниць за Шором, переважно 35 одиниць за Шором.

4. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що за допомогою згаданого інтерфейсу зв'язку (2) оператор може самостійно регулювати частоту обертання та частоту вібрації циліндрів (3.7-4.7) згаданих наконечників (3-4).

5. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що кожен із згаданих наконечників (3-4) включає:

- звичайний механізм (3.9-4.9) швидкого вивільнення, пристосований для того, щоб дозволити стабільне від'єднання та повторне з'єднання між наконечником (3-4) та відповідним циліндром (3.7-4.7);

- пару бічних індикаторів (3.3-4.3), розміщених з обох боків відповідного наконечника (3-4), пристосованих для випромінювання світлових сигналів оператору для того, щоб вказати напрямок дренажу для цілей правильного лімфатичного дренажу;

- світловий індикатор (3.4-4.4), який складається з великої кількості світлодіодних ламп, адаптованих таким чином, щоб поступово вмикатись зі збільшенням тиску, який чиниться оператором на тіло пацієнта, та навпаки;

- дисплей (3.8-4.8), адаптований для дублювання згаданого інтерфейсу зв'язку (2) на стороні наконечника (3-4), видимий оператору.

6. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що згаданий циліндр (4.7) згаданого меншого наконечника (4) обладнаний кільцевим гайкою (4.7.1.1) яка, обертаючись навколо поздовжньої осі згаданого циліндра (4.7), адаптується для зміни кута установки згаданих обертальних елементів (4.6) на тілі пацієнта, тобто для того, щоб гарантувати, що вони передають конвергентну або дивергентну силу відносно нейтральної точки, що відповідає положенню згаданої кільцевої гайки (4.7.1).

7. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що згадані обертальні елементи (3.6-4.6) згаданого більшого наконечника (3) та/або згаданого меншого наконечника (4) мають зовнішню поверхню, забезпечену великою кількістю виїмок у формі сферичної чашки, пристосованих для створення ефекту всмоктування при натисканні на епідерміс пацієнта.

8. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що згадані виїмки (1.1-1.2) згаданої консолі (1), обладнані внутрішнім нагрівальним елементом, пристосованим для нагрівання згаданих наконечників (3-4), коли вони повертаються на місце у відповідні виїмки (1.1-1.2), до заздалегідь встановленої температури за допомогою згаданого інтерфейсу зв'язку (2).

9. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що згадані наконечники (3-4) обладнані внутрішнім нагрівальним елементом, пристосованим для підвищення температури цих наконечників, коли вони не використовуються, до заздалегідь встановленої температури, яка може встановлюватись за допомогою згаданого інтерфейсу зв'язку (2), згаданий внутрішній нагрівальний елемент, що працює з інфрачервоним світлом, також має бактеріцидну функцію.

10. Пристрій для неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри згідно з будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, який **відрізняється** тим, що принаймні один із згаданих наконечників (3-4) обладнаний принаймні одним датчиком температури, пристосованим для виявлення

температури шкіри пацієнта, який надсилає дані до згаданого блоку (5) керування, який відтворює ці дані на згаданому інтерфейсі зв'язку (2), а також сигналізує про значення підвищення температури з початку терапевтичної процедури.

11. Метод неінвазивної персоналізованої терапії дефектів та розладів шкіри, адаптований для діагностики та терапії дефектів та розладів шкіри на основі характеристик кожного пацієнта, який **відрізняється** тим, що він використовує медичний пристрій відповідно до будь-якого з попередніх пунктів формули винаходу та який відрізняється тим, що він включає наступні етапи:

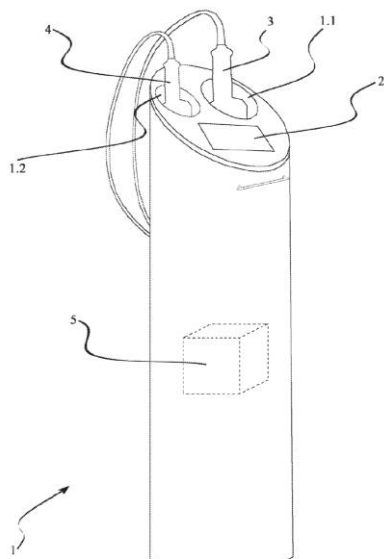
(А) Перший етап - налаштування параметрів, на якому оператор встановлює за допомогою інтерфейсу зв'язку (2), допустимий діапазон частоти для обертань та вібрацій на основі особливостей тканини пацієнта, його/її віку та його/її мускулатури; частота вібрацій знаходиться в діапазоні від 20 до 700 Гц, переважно в діапазоні від 40 Гц до 355 Гц;

(В) Другий етап - тестування, на якому, взявшись за наконечник (3-4) згаданого медичного пристрою, та розмістивши відповідний циліндр (3.7-4.7) таким чином, щоб циліндр знаходився у контакті з тілом або з обличчям пацієнта, Датчик (3.1-4.1) споживання електричної енергії згаданого наконечника (3-4) надсилає виявлені дані до блоку (5) керування, вбудованого у медичний пристрій; згаданий блок (5) керування, порівнюючи дані про споживання електричної енергії та дані про частоту вібрації та обертання, встановлені оператором, передає за допомогою інтерфейсу зв'язку (2) інформацію про коректність або відсутність коректності діапазону частот вібрації та обертання, встановленого згаданим оператором;

(С) Третій етап - застосування лікування, в якому згаданий оператор слідує за ділянками тіла або обличчя пацієнта, які підлягають лікуванню наконечником (3-4), застосовуючи заздалегідь визначений тиск перпендикулярно тканині шкіри пацієнта; під час згаданого третього етапу застосування лікування, якщо датчик (3.1-4.1) споживання електричної енергії наконечника (3-4) під час використання виявляє область більшої механічної міцності, наприклад, міогенну контрактуру, блок (5) керування, який обробляє дані, що надсилаються згаданим датчиком (3.1-4.1) споживання електричної енергії, надсилає на пристрій (3.2-4.2) регулювання частоти наконечника (3-4), який використовується, команду на збільшення частоти вібрації та обертань, поки не буде виявлено нижчий механічний опір;

(D) Четвертий етап - контроль рівномірності лікування по всій області, ураженій дефектом або розладом шкіри; згаданий етап може виконуватись оператором шляхом зорового аналізу почервоніння шкіри через васкуляризацію тканини, викликаного лікуванням, або

згаданий етап може виконуватись шляхом контролю підвищення температури шкіри, через васкуляризацію тканини, викликану лікуванням, що здійснюється блоком (5) керування, який обробляє дані температури, виявлені датчиком температури наконечника (3-4), що використовується.



Фиг. 1

(21) а 2022 00293 (51) МПК (2023.01)
(22) 24.01.2022 A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 9/10 (2006.01)

(71) КОЗЛОВСЬКИЙ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ (UA), ЛИМАР ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ (UA), СОЛОВІЙОВ АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ (UA)

(72) Козловський Вадим Олексійович (UA), Лимар Володимир Іванович (UA), Соловйов Анатолій Іванович (UA)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить аргінін, яка **відрізняється** тим, що додатково включає сірковмісну сполуку, вибрану з групи, яка складається з таурину, ацетилтаурину, гомотаурину, і ацетилгомотаурину, причому кожна сполука з цієї групи представлена у вигляді фармацевтично прийнятних солей, а співвідношення аргініну і сірковмісної сполуки обрано з урахуванням, що на 1 вагову частину аргініну припадає від 0,1 до 1 вагової частини сірковмісної сполуки.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятні солі сірковмісних сполук, вибрані з групи солей калію, магнію і натрію.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що виготовлена в вигляді порошку, який здатен розчинюватись сольватом.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що застосовується парентерально.

(21) а 2022 00295 (51) МПК (2023.01)
(22) 24.01.2022 A61K 31/00
A61K 35/14 (2015.01)
A61K 35/16 (2015.01)

(71) КОЗЛОВСЬКИЙ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ (UA), ЛИМАР ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ (UA)

(72) Козловський Вадим Олексійович (UA), Лимар Володимир Іванович (UA)

(54) ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН

(57) 1. Інфузійний плазмозамінний розчин, що містить щонайменше один біологічно активний компонент, який **відрізняється** тим, що біологічно активним компонентом є D - манноза в кількості від 0,5 % до 20 % відносно середовища водного розчинника.

2. Інфузійний плазмозамінний розчин, за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково містить активні компоненти, вибрані з групи, що складається з натрію, калію, магнію та кальцію, представлених у вигляді глюконатних, піруватних, хлоридних, лактатних або фруктозофосфатних солей або їх суміші в середовищі водного розчинника.

3. Інфузійний плазмозамінний розчин за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що призначений для використання при станах, асоційованих зі зниженням гемодинамічних показників.

(21) а 2023 00161 (51) МПК
(22) 23.07.2021 A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(31) 63/055,362

(32) 23.07.2020

(33) US

(85) 15.02.2023

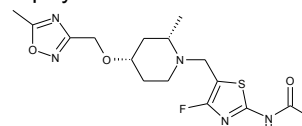
(86) РСТ/US2021/042877, 23.07.2021

(71) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)

(72) Кільбаса Вільям Браєн (US), Мерготт Дастін Джеймс (US)

(54) НИЗЬКОДОЗОВА СХЕМА ПРИЙМАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ СПОЛУКИ 5-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛ-3-ІЛУ

(57) 1. Сполука Формули:

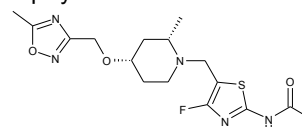


або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні нейродегенеративного захворювання, при цьому згадану сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально із загальною дозою сполуки від 0,1 мг на добу до 5 мг на добу.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 1, при цьому нейродегенеративним захворюванням є хвороба Альцгеймера.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 1, при цьому нейродегенеративним захворюванням є прогресуючий над'ядерний параліч.

4. Сполука Формули:



або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в запобіганні прогресуванню легкого когнітив-

40. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 1,5 мг на добу.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 1 мг на добу.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 0,75 мг на добу.

43. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 0,5 мг на добу.

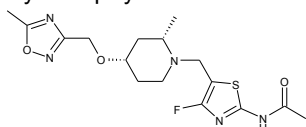
44. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 0,25 мг на добу.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 27-44, який **відрізняється** тим, що загальну добову дозу сполуки вводять у вигляді однодозової лікарської форми.

46. Спосіб за будь-яким із пп. 27-44, який **відрізняється** тим, що загальну добову дозу сполуки вводять двома однодозовими лікарськими формами.

47. Спосіб за п. 46, який **відрізняється** тим, що кожну однодозову лікарську форму вводять з інтервалом щонайменше 8 год.

48. Спосіб запобігання прогресуванню легкого когнітивного порушення до хвороби Альцгеймера, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, сполуки Формули:



або її фармацевтично прийнятної солі, де згадану сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально із загальною дозою сполуки від 0,1 мг на добу до 5 мг на добу.

49. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,25 мг на добу до 5 мг на добу.

50. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,1 мг на добу до 3 мг на добу.

51. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,25 мг на добу до 3 мг на добу.

52. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,1 мг на добу до 2 мг на добу.

53. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,25 мг на добу до 2 мг на добу.

54. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,1 мг на добу до 1 мг на добу.

55. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить від 0,25 мг на добу до 1 мг на добу.

56. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 3 мг на добу.

57. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 2,5 мг на добу.

58. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 2 мг на добу.

59. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 1,5 мг на добу.

60. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 1 мг на добу.

61. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 0,75 мг на добу.

62. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 0,5 мг на добу.

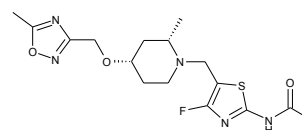
63. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що загальна доза сполуки становить 0,25 мг на добу.

64. Спосіб за будь-яким із пп. 48-63, який **відрізняється** тим, що загальну добову дозу сполуки вводять у вигляді однодозової лікарської форми.

65. Спосіб за будь-яким із пп. 48-63, який **відрізняється** тим, що загальну добову дозу сполуки вводять двома однодозовими лікарськими формами.

66. Спосіб за п. 65, який **відрізняється** тим, що кожну однодозову лікарську форму вводять з інтервалом щонайменше 8 год.

67. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули:



або її фармацевтично прийнятну сіль з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами, при цьому згадана фармацевтична композиція містить загальну дозу сполуки від 0,1 мг до 5 мг.

68. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,25 мг до 5 мг.

69. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,1 мг до 3 мг.

70. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,25 мг до 3 мг.

71. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,1 мг до 2 мг.

72. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,25 мг до 2 мг.

73. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,1 мг до 1 мг.

74. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить від 0,25 мг до 1 мг.

75. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 3 мг.

76. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 2,5 мг.

77. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 2 мг.

78. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 1,5 мг.

79. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 1 мг.

80. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 0,75 мг.

81. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 0,5 мг.

82. Фармацевтична композиція за п. 67, при цьому загальна доза згаданої сполуки становить 0,25 мг.

83. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 67-82, при цьому загальна доза сполуки міститься в одній однодозовій лікарській формі.

84. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 67-82, при цьому загальна доза сполуки міститься у двох однодозових лікарських формах.

85. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 67-82, при цьому загальна доза сполуки міститься у двох однодозових лікарських формах, причому кожна однодозова лікарська форма містить однакові кількості сполуки.

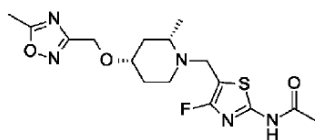
86. Фармацевтична композиція за п. 83, при цьому одну однодозову лікарську форму вводять один раз на день.

87. Фармацевтична композиція за п. 84, при цьому обидві однодозові лікарські форми вводять в один день.

88. Фармацевтична композиція за п. 85, при цьому обидві однодозові лікарські форми вводять в один день.

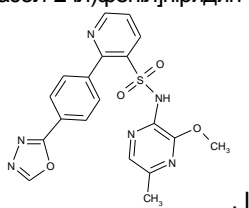
89. Фармацевтична композиція за п. 87, при цьому обидві однодозові лікарські форми вводять в один день з інтервалом щонайменше 8 год.

90. Фармацевтична композиція за п. 88, при цьому обидві однодозові лікарські форми вводять в один день з інтервалом щонайменше 8 год.

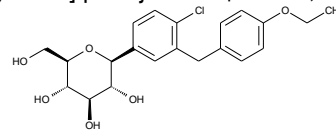


Формула 1

- (21) **а 2023 00346** (51) МПК
(22) 09.07.2021 **A61K 31/497** (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
- (31) 63/050,147
(32) 10.07.2020
(33) US
(31) 63/196,793
(32) 04.06.2021
(33) US
(85) 01.02.2023
(86) PCT/IB2021/056177, 09.07.2021
(71) АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)
(72) Гріслі Петер (SE), Агльстрем Крістін (SE), Скртік Станко (SE), Мензіс Роберт (SE)
(54) КОМБІНАЦІЯ ЗИБОТЕНТАНУ ТА ДАПАГЛІФЛОЗИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК
(57) 1. Зиботентан, N-(3-метокси-5-метилпіразин-2-іл)-2-[4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл]піридин-3-сульфонамід,



або його фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні хронічного захворювання нирок у пацієнта-людини, де зиботентан або його фармацевтично прийнятна сіль уводяться у комбінації з дапагліфлозином, (1S)-1,5-ангідро-1-{4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)метил]феніл}-D-глюцитолом,



, II

або його фармацевтично прийнятною сіллю.

2. Застосування за п. 1, де зиботентан або його фармацевтично прийнятна сіль уводяться один раз на добу в комбінації з дапагліфлозином або його фармацевтично прийнятною сіллю.

3. Застосування за п. 1 або п. 2, де зиботентан або його фармацевтично прийнятна сіль уводяться один раз на добу в дозі, що становить приблизно 5 мг, у комбінації з дапагліфлозином або його фармацевтично прийнятною сіллю, де дапагліфлозин уводиться в дозі, що становить 10 мг.

4. Застосування за п. 1 або п. 2, де зиботентан або його фармацевтично прийнятна сіль уводяться один раз на добу в дозі, що становить приблизно 1,5 мг, у комбінації з дапагліфлозином або його фармацевтично прийнятною сіллю, де дапагліфлозин уводиться в дозі, що становить 10 мг.

5. Застосування за п. 1 або п. 2, де зиботентан або його фармацевтично прийнятна сіль уводяться один раз на добу в дозі, що становить приблизно 0,25 мг, у комбінації з дапагліфлозином або його фармацевтично прийнятною сіллю, де дапагліфлозин уводиться в дозі, що становить 10 мг.

6. Застосування за будь-яким із пп. 1-5, де пацієнт-людина являє собою пацієнта з хронічним захворюванням нирок, класифікованого як пацієнт зі стадією 1-4, який характеризується eGFR, що становить 20-60 мл/хв/1,73 м².

7. Застосування за п. 6, де пацієнт-людина являє собою пацієнта з хронічним захворюванням нирок, класифікованого як пацієнт зі стадією 3-4.

8. Застосування за п. 6, де пацієнт-людина являє собою пацієнта з хронічним захворюванням нирок, класифікованого як пацієнт зі стадією 4.

9. Застосування за п. 6, де пацієнт-людина являє собою пацієнта з хронічним захворюванням нирок, класифікованого як пацієнт зі стадією 3а або 3б.

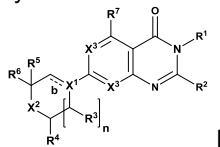
- (21) **а 2022 04523** (51) МПК
(22) 04.05.2021 **A61K 31/517** (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

- (31) 63/019,768
(32) 04.05.2020
(33) US
(85) 02.12.2022
(86) PCT/US2021/030719, 04.05.2021
(71) ЕМДЖЕН ІНК. (US), ВАЙДЖИЛ НЬЮРОСАЙЕНС, ІНК. (US)

(72) Чабанюк Лара С. (US), Гоппер Тімоті (US), Гауз Джонатан Б. (US), Рескуріо Г'венаеля (US), Сантора Вінсент (US), Ван Хаосюань (US), Вайт Райан Д. (US), Вонг Еліс Р. (US), У Юнвей (US)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ В ЯКОСТІ АГОНІСТІВ ТРИГЕРНОГО РЕЦЕПТОРА 2 МІЕЛОЇДНИХ КЛІТИН І СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Сполука формули I



або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, де X^1 являє собою (1) CH або N, і b являє собою простий зв'язок; або (2) C, і b являє собою подвійний зв'язок;

X^2 являє собою CH_2 , CHF, CF_2 , O або NH;

при цьому, необов'язково, R^5 відсутній, і група X^2CR^6 утворює 5- або 6-членний гетероарил, причому 5-членний гетероарил містить тільки один атом у кільці, вибраний з N, O і S, і необов'язково тільки один додатковий атом N у кільці, і 6-членний гетероарил містить тільки один або тільки два атоми N у кільці, і при цьому зазначений 5- або 6-членний гетероарил необов'язково заміщений галогеном, C_{1-3} алкілом або C_{1-3} алкокси;

X^3 у кожному випадку незалежно являє собою CH або N;

R^1 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл або C_{3-6} циклоалкіл;

R^2 являє собою H, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} галогеналкіл або C_{3-6} циклоалкіл;

R^3 являє собою H або C_{1-3} алкіл;

R^4 являє собою H або C_{1-3} алкіл;

R^5 являє собою H або C_{1-3} алкіл;

R^6 являє собою C_{2-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, ді- C_{1-3} алкіламіно, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкіл), C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} гетероциклоалкіл, феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил; при цьому

(1) C_{3-6} циклоалкіл або C_{3-6} гетероциклоалкіл необов'язково заміщений $C=O$;

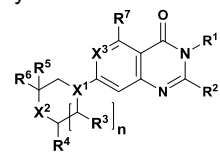
(2) фенільна, 5-членна гетероарильна або 6-членна гетероарильна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-(C_{1-3}$ алкіл)O(C_{1-3} алкілу), $-(C_{1-3}$ алкіл)NH₂, $-(C_{1-3}$ алкіл)NH(C_{1-3} алкілу), $-(C_{1-3}$ алкіл)N[(C_{1-3} алкіл)(C_{1-3} алкілу)], -CN, C_{2-4} алкенілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу та C_{3-6} гетероциклоалкілу; причому C_{1-6} алкіл і C_{1-6} галогеналкіл, представлені у підпункті

(2), необов'язково заміщені OH; і при цьому C_{3-6} гетероциклоалкіл, представлений у підпункті (2), необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-3} алкілу і $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкілу);

R^7 являє собою C_{5-6} циклоалкіл, C_{5-8} спіроалкіл, C_{5-8} трициклоалкіл, феніл або 6-членний гетероарил; причому R^7 додатково необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-3} алкілу та C_{1-3} галогеналкілу; і

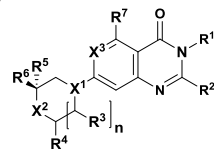
n дорівнює 0 або 1; за умови, що якщо X^1 являє собою N, і n дорівнює 0, то X^2 не є NH або O.

2. Сполука за п. 1 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що зазначена сполука являє собою сполуку формули II



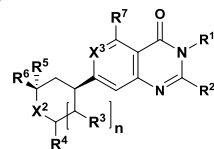
II.

4. Сполука за п. 1 або п. 2 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що зазначена сполука являє собою сполуку формули IIA



IIA.

5. Сполука за п. 1 або п. 2 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що зазначена сполука являє собою сполуку формули IIB



IIB.

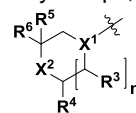
6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що X^1 являє собою CH.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що X^1 являє собою N.

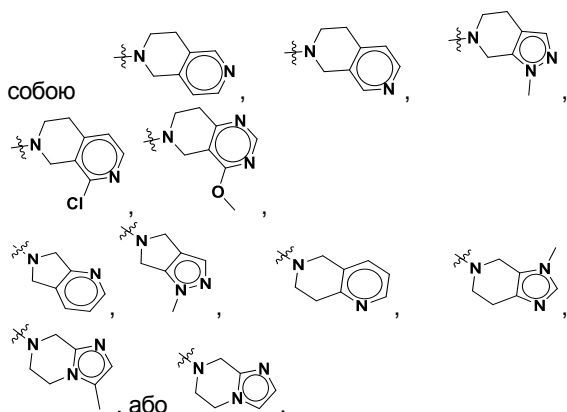
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що X^2 являє собою CH_2 , CF_2 або O.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що X^2 являє собою O.

10. Сполука за п. 1 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що зазначений



фрагмент у формулі I являє



11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

X^3 являє собою CH .

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

X^3 являє собою N .

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^1 являє собою метил, етил, пропіл, $-CH_2CF_3$, циклопропіл або циклогексил.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^1 являє собою метил.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^2 являє собою H , метил, трифторметил або циклопропіл.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^2 являє собою метил.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^3 являє собою H або метил.

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^3 являє собою H .

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^4 являє собою H або метил.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^4 являє собою H .

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^5 являє собою H або метил.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

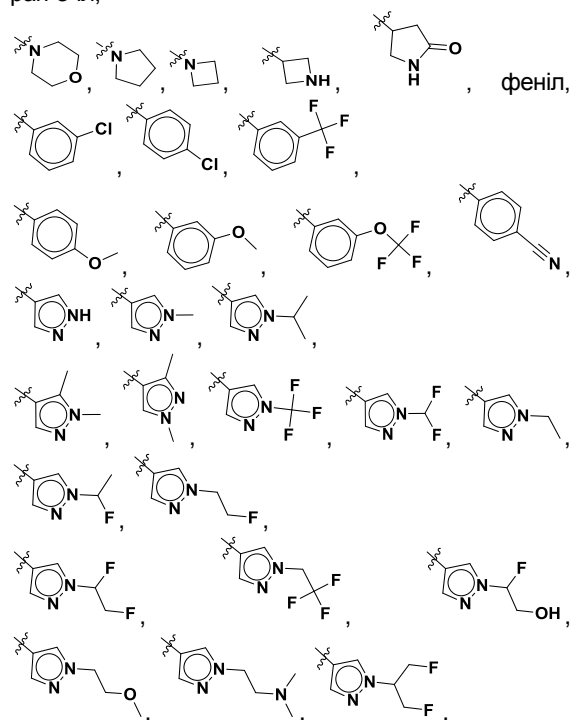
R^5 являє собою H .

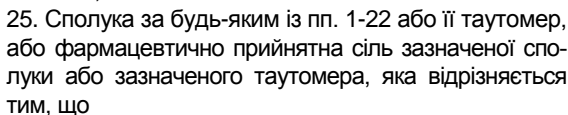
23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^6 являє собою дифторметил, трифторметил, $-CH_2CF_3$, диметиламіно, $-C(=O)OCH_2CH_3$, неонов'язково заміщений циклопропіл, неонов'язково заміщений циклобутил, неонов'язково заміщений оксетаніл, неонов'язково заміщений азетидиніл, неонов'язково заміщений тетрагідрофураніл, неонов'язково заміщений піролідиніл, неонов'язково заміщений феніл, неонов'язково заміщений піразоліл, неонов'язково заміщений імідазоліл, неонов'язково заміщений 1,3-оксазоліл, неонов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазоліл, неонов'язково заміщений 1,3,4-оксадіазоліл, неонов'язково заміщений тіофеніл, неонов'язково заміщений тіазоліл, неонов'язково заміщений піридиніл, неонов'язково заміщений піридазиніл або неонов'язково заміщений піримідиніл.

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

R^6 являє собою дифторметил, трифторметил, $-CH_2CF_3$, диметиламіно, $-C(=O)OCH_2CH_3$, циклопропіл, циклобутил, оксетан-2-іл, азетидин-1-іл, тетрагідрофуран-3-іл,



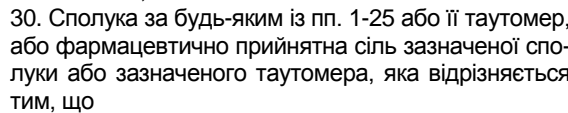


26. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що



31. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 і 11-30 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

32. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що

33. Сполука за п. 1 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що зазначена сполука являє собою сполуку, наведену в таблиці А, або її таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль сполуки, наведеної в таблиці А, або її таутомера.

34. Сполука за п. 1 або її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, яка відрізняється тим, що зазначена сполука являє собою

5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-4(3H)-хіназолінон;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-ме-

тил-1Н-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-4(3Н)-хіназоліон;
5-(4-хлорфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-
піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-
4(3Н)-он;

[illegible]

5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(2,6-диметил-4-піридиніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(4-метоксифеніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R)-2-(4-метоксифеніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(3-метоксифеніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R)-2-(3-метоксифеніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-піридиніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R)-2-(2-метокси-4-піридиніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R)-2-(5-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(5-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R)-2-(4-хлорфеніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(4-хлорфеніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R)-2-(2-хлор-4-піридиніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(2-хлор-4-піридиніл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
4-(4-(5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7-іл)-2-морфолініл)бензонітрил;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(триформетил) феніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(триформетил) феніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-(2-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-(2-(2-(трифторетокси)-4-піридиніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-(2,2,2-трифторетокси)-4-піридиніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметокси)феніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметокси)феніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;

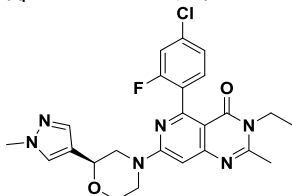
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(1-фторетил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(1-фтор-2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(1,3-дифтор-2-пропаніл)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
2-метил-2-пропаніл-3-(4-((2S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7-іл)-2-морфолініл)-1H-піразол-1-іл)-1-азетидинкарбоксилат;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-(1,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S)-2-(1-етеніл-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(1-метил-3-азетидиніл)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(6-метил-3-піридиніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(6-метил-3-піридиніл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-циклопропіл-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2-(трифторметил)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-етил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)-2-(трифторметил)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-етил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-морфолініл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;

етил-(2S,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксилат і етил-(2R,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксилат;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-(2-(6-метилпіридин-3-іл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S,4R)-2-(2-метокси-4-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2R,4R)-2-(2-метокси-4-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-((2S,4S)-2-(2-метокси-4-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,3-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(3-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он і 5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(3-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(3-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он; або
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(3-піридиніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он.

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=C3C(=N1C=CC(=C1)F)N(CCN(C)C[C@H]4C=CN(C)N4)C3Cc1ccc(NC[C@H](c2ccncc2)c3cc4nc(=O)n(C)c4cc3c5ccc(F)c(Cl)c5)cc1CN1C=NC2=C1C(=O)N(CCN2C[C@H](C3=CC=C(C=C3)F)C4=CC=C(C=C4)Cl)C(=O)[C@@H](C5=CN6C=CC7C6N(C7)C8CC8)N5

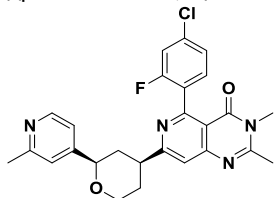
2.40

38. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що зазначена сполука



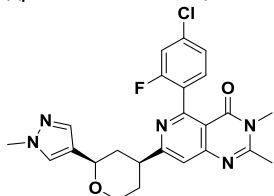
являє собою

39. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що зазначена сполука



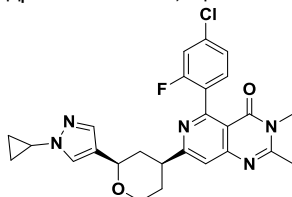
являє собою

40. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що зазначена сполука



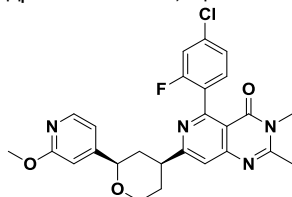
являє собою

41. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що зазначена сполука



являє собою

42. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що зазначена сполука



являє собою

43. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

44. Сполука за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомер, або фармацевтично прийнята сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, або фармацевтична композиція за п. 43 для застосування в якості лікарського засобу.

45. Сполука за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомер, або фармацевтично прийнята сіль зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, або фармацевтична композиція за п. 43 для застосування для лікування або запобігання стану, пов'язаного з втратою функції TREM2 людини.

46. Сполука за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомер, або фармацевтично прийнята сіль зазначеної спо-

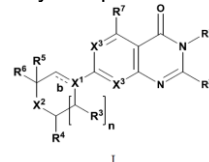
луки або зазначеного таутомера, або фармацевтична композиція за п. 0 для застосування для лікування або запобігання хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, хвороби Альцгеймера, хвороби Насу-Хакола, лобово-скроневої деменції, розсіяного склерозу, пріонної хвороби або інсульту.

47. Застосування сполуки за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомера, або фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, або фармацевтичної композиції за п. 43 для одержання лікарського засобу для лікування або запобігання стану, пов'язаного з втратою функції TREM2 людини.

48. Застосування сполуки за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомера, або фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або зазначеного таутомера, або фармацевтичної композиції за п. 43 для одержання лікарського засобу для лікування або запобігання хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, хвороби Альцгеймера, хвороби Насу-Хакола, лобово-скроневої деменції, розсіяного склерозу, пріонної хвороби або інсульту.

49. Спосіб лікування або запобігання стану, пов'язаного з втратою функції TREM2 людини, у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомера, або фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або зазначеного таутомера.

50. Спосіб лікування або запобігання хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, хвороби Альцгеймера, хвороби Насу-Хакола, лобово-скроневої деменції, розсіяного склерозу, пріонної хвороби або інсульту у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із Пп. 1-42 або її таутомера, або фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або зазначеного таутомера.



(21) а 2022 01097

(22) 04.09.2020

(51) МПК

A61K 35/12 (2015.01)

C12N 15/85 (2006.01)

C12N 5/071 (2010.01)

(31) 62/896,477

(32) 05.09.2019

(33) US

(31) 62/979,756

(32) 21.02.2020

(33) US

(85) 04.04.2022

(86) РСТ/ІВ2020/058279, 04.09.2020

(71) КРІСПР ТЕРАПЬЮТИКС АГ (СН)

(72) Резанія Аліреза (US), Рамос-Зейес Ребека (US)

(54) УНІВЕРСАЛЬНІ ДОНОРСЬКІ КЛІТИНИ

(57) 1. Універсальна донорська клітина, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує перший толерогенний фактор, вставлену в межах гена, що кодує

фактор виживання, або поруч із ним, де універсальна донорська клітина експресує толерогенний фактор і характеризується порушеною експресією фактора виживання, й універсальна донорська клітина характеризується підвищеною здатністю до ухилення від імунного нагляду і/або виживаністю клітин порівняно з контрольною клітиною.

2. Універсальна донорська клітина за п. 1, де контрольна клітина являє собою клітину дикого типу або клітину, яка не містить вставлену нуклеотидну послідовність.

3. Універсальна донорська клітина за п. 1 або 2, де порушена експресія фактора виживання передбачає знижену або усунуту експресію.

4. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-3, де перший толерогенний фактор являє собою PD-L1, HLA-E, HLA-G, CTLA-4 або CD47.

5. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-4, де фактор виживання являє собою TXNIP, ZNF143, FOXO1, JNK або MANF.

6. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-5, де перший толерогенний фактор являє собою HLA-E, і фактор виживання являє собою TXNIP.

7. Універсальна донорська клітина за п. 5 або 6, де нуклеотидна послідовність, яка кодує HLA-E, містить послідовність, яка кодує тример HLA-E, що містить сигнальний пептид B2M, злитий із пептидом презентації HLA-G, злитим із мембранним білком B2M, злитим із HLA-E без його сигнального пептиду.

8. Універсальна донорська клітина за п. 7, де послідовність, що кодує тример HLA-E, складається по суті із SEQ ID NO: 55.

9. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-8, де нуклеотидна послідовність, що кодує перший толерогенний фактор, функціонально пов'язана з екзогенним промотором.

10. Універсальна донорська клітина за п. 9, де екзогенний промотор являє собою промотор CMV, EF1 α , PGK, CAG або UBC.

11. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-10, що додатково містить нуклеотидну послідовність, що кодує другий толерогенний фактор, вставлену в межах гена, що кодує людський лейкоцитарний антиген MHC-I або MHC-II або компонент або регулятор транскрипції комплексу MHC-I або MHC-II, або поруч із ним, де універсальна донорська клітина експресує толерогенний фактор і характеризується порушеною експресією людського лейкоцитарного антигену MHC-I або MHC-II або компонента або регулятора транскрипції комплексу MHC-I або MHC-II.

12. Універсальна донорська клітина за п. 11, де порушена експресія людського лейкоцитарного антигену MHC-I або MHC-II або компонента або регулятора транскрипції комплексу MHC-I або MHC-II передбачає знижену або усунуту експресію.

13. Універсальна донорська клітина за п. 11 або 12, де другий толерогенний фактор являє собою PD-L1, HLA-E, HLA-G, CTLA-4 або CD47.

14. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 11-13, де людський лейкоцитарний антиген MHC-I або MHC-II або компонент або регулятор транскрипції комплексу MHC-I або MHC-II являє собою HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, B2M, NLRC5, CIITA, RFX5, RFXAP або RFXANK.

15. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 11-14, де другий толерогенний фактор являє собою PD-L1, і людський лейкоцитарний антиген MHC-I або MHC-II або компонент або регулятор транскрипції комплексу MHC-I або MHC-II являє собою B2M.

16. Універсальна донорська клітина за п. 15, де нуклеотидна послідовність, що кодує PD-L1, складається по суті із SEQ ID NO: 11.

17. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 11-16, де нуклеотидна послідовність, що кодує другий толерогенний фактор, функціонально пов'язана з екзогенним промотором.

18. Універсальна донорська клітина за п. 17, де екзогенний промотор являє собою промотор CMV, EF1 α , PGK, CAG або UBC.

19. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 11-18, де перший толерогенний фактор являє собою HLA-E, фактор виживання являє собою TXNIP, другий толерогенний фактор являє собою PD-L1, і людський лейкоцитарний антиген MHC-I або MHC-II або компонент або регулятор транскрипції комплексу MHC-I або MHC-II являє собою B2M.

20. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-19, де клітина являє собою стовбурову клітину.

21. Універсальна донорська клітина за п. 20, де стовбурова клітина являє собою ембріональну стовбурову клітину, стовбурову клітину дорослого організму, індуковану плюрипотентну стовбурову клітину або гемопоетичну стовбурову клітину.

22. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-19, де клітина являє собою диференційовану клітину або соматичну клітину.

23. Універсальна донорська клітина за будь-яким із пп. 1-19, де клітина здатна диференціюватися в лінійно обмежені клітини-попередники або повністю диференційовані соматичні клітини.

24. Універсальна донорська клітина за п. 23, де лінійно обмежені клітини-попередники являють собою попередники ентодермальної частини підшлункової залози, попередники ендокринної частини підшлункової залози, мезенхімальні клітини-попередники, м'язові клітини-попередники, бластні клітини, гемопоетичні клітини-попередники або нервові клітини-попередники.

25. Універсальна донорська клітина за п. 23, де повністю диференційовані соматичні клітини являють собою бета-клітини підшлункової залози, епітеліальні клітини, ентодермальні клітини, макрофаги, гепатоцити, адипоцити, клітини нирки, клітини крові, кардіоміоцити або клітини імунної системи.

26. Сукупність універсальних донорських клітин за будь-яким із пп. 1-25.

27. Популяція лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин, одержаних із сукупності універсальних донорських клітин за п. 26.

28. Популяція клітин за п. 27, де лінійно обмежені клітини-попередники являють собою попередники ентодермальної частини підшлункової залози, попередники ендокринної частини підшлункової залози, мезенхімальні клітини-попередники, м'язові клітини-попередники, бластні клітини, гемопоетичні клітини-попередники або нервові клітини-попередники, і де повністю диференційовані соматичні клітини являють собою бета-клітини підшлункової залози, епітеліальні клітини, ентодермальні клітини, макрофа-

ги, гепатоцити, адипоцити, клітини нирки, клітини крові, кардіоміоцити або клітини імунної системи.

29. Сукупність універсальних донорських клітин за п. 6 або 19.

30. Популяція лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин, одержаних із сукупності універсальних донорських клітин за п. 29.

31. Популяція клітин за п. 30, де лінійно обмежені клітини-попередники являють собою клітини дефінітивної ентодерми, клітини первинної кишкової трубки, клітини задньої частини передньої кишки, попередники ентодермальної частини підшлункової залози, попередники ендокринної частини підшлункової залози, незрілі бета-клітини або бета-клітини, що дозрівають, і де повністю диференційовані соматичні клітини являють собою бета-клітини підшлункової залози.

32. Сукупність клітин за п. 26 або 29, де щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 70 % або щонайменше приблизно 90 % клітин експресують перший толерогенний фактор, другий толерогенний фактор або перший і другий толерогенні фактори.

33. Популяція клітин за будь-яким із пп. 27, 28, 30 або 31, де щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 70 % або щонайменше приблизно 90 % клітин експресують перший толерогенний фактор, другий толерогенний фактор або перший і другий толерогенні фактори.

34. Композиція, що містить сукупність клітин за п. 26 або популяцію клітин за п. 27 або 28.

35. Композиція за п. 34 для застосування в лікуванні суб'єкта, який потребує цього.

36. Композиція за п. 35, де в суб'єкта є захворювання, є підозра на його наявність або ризик його виникнення.

37. Композиція за п. 36, де захворювання являє собою захворювання, що спадкується генетично.

38. Композиція, що містить сукупність клітин за п. 29 або популяцію клітин за п. 30 або 31.

39. Композиція за п. 38 для лікування діабету в суб'єкта, який потребує цього.

40. Композиція за п. 39, де в суб'єкта є діабет I типу або діабет II типу.

41. Композиція за будь-яким із пп. 35-40, де суб'єкт являє собою людину.

42. Спосіб одержання клітин для введення суб'єкту, який потребує цього, при цьому спосіб включає:

(а) одержання або забезпечення одержання сукупності універсальних донорських клітин за будь-яким із пп. 26, 29 або 32 і

(б) підтримання сукупності універсальних донорських клітин протягом часу й в умовах, достатніх для того, щоб клітини диференціювалися в лінійно обмежені клітини-попередники або повністю диференційовані соматичні клітини.

43. Сукупність лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин, диференційованих із сукупності універсальних донорських клітин за будь-яким із пп. 26, 29 і 32, для застосування у лікуванні захворювання у суб'єкта, який потребує цього.

44. Сукупність лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин для застосування за п. 43, де застосування передбачає імплантацію суб'єкту пристрою, що міс-

тить лінійно обмежені клітини-попередники або повністю диференційовані соматичні клітини.

45. Спосіб за п. 42, де лінійно обмежені клітини-попередники являють собою попередники ентодермальної частини підшлункової залози, попередники ендокринної частини підшлункової залози, мезенхімальні клітини-попередники, м'язові клітини-попередники, бластні клітини, гемопоетичні клітини-попередники або нервові клітини-попередники, і де повністю диференційовані соматичні клітини являють собою бета-клітини підшлункової залози, епітеліальні клітини, ентодермальні клітини, макрофаги, гепатоцити, адипоцити, клітини нирки, клітини крові, кардіоміоцити або клітини імунної системи.

46. Спосіб за п. 42 або 45, де в суб'єкта є захворювання, є підозра на його наявність або ризик його виникнення.

47. Спосіб за п. 46, де захворювання являє собою захворювання, що спадкується генетично.

48. Спосіб за п. 42 і 45-47, де суб'єкт являє собою людину.

49. Сукупність ентодермальних клітин підшлункової залози, ендокринних клітин підшлункової залози, незрілих бета-клітин, бета-клітин, що дозрівають, або бета-клітин підшлункової залози, диференційованих із сукупності універсальних донорських клітин за будь-яким із пп. 26, 29 і 32, для застосування у лікуванні діабету.

50. Сукупність ентодермальних клітин підшлункової залози, ендокринних клітин підшлункової залози, незрілих бета-клітин, бета-клітин, що дозрівають, або бета-клітин підшлункової залози для застосування за п. 49, де застосування передбачає імплантацію суб'єкту пристрою, що містить ентодермальні клітини підшлункової залози, ендокринні клітини підшлункової залози, незрілі бета-клітини, бета-клітини, що дозрівають, або бета-клітини підшлункової залози.

51. Ентодермальні клітини підшлункової залози, ендокринні клітини підшлункової залози, незрілі бета-клітини, бета-клітини, що дозрівають, або бета-клітини підшлункової залози за п. 49 або 50, де в суб'єкта є діабет I типу або діабет II типу.

52. Ентодермальні клітини підшлункової залози, ендокринні клітини підшлункової залози, незрілі бета-клітини, бета-клітини, що дозрівають, або бета-клітини підшлункової залози за будь-яким із пп. 49-51, де суб'єкт являє собою людину.

53. Сукупність лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин для застосування за п. 43 або 44, де лінійно обмежені клітини-попередники являють собою попередники ентодермальної частини підшлункової залози, попередники ендокринної частини підшлункової залози, мезенхімальні клітини-попередники, м'язові клітини-попередники, бластні клітини, гемопоетичні клітини-попередники або нервові клітини-попередники, і де повністю диференційовані соматичні клітини являють собою бета-клітини підшлункової залози, епітеліальні клітини, ентодермальні клітини, макрофаги, гепатоцити, адипоцити, клітини нирки, клітини крові, кардіоміоцити або клітини імунної системи.

54. Сукупність лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин для застосування за будь-яким із пп. 43, 44 і 53, де в суб'єкта є захворювання, є підозра на його наявність або ризик його виникнення.

55. Сукупність лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин для застосування за будь-яким із пп. 43, 44, 53 і 54, де захворювання являє собою захворювання, що спадкується генетично.

56. Сукупність лінійно обмежених клітин-попередників або повністю диференційованих соматичних клітин для застосування за будь-яким із пп. 43, 44 і 53-55, де суб'єкт являє собою людину.



ФІГ. 1

(21) **а 2022 04333** (51) МПК
(22) 10.06.2021 **A61K 38/46** (2006.01)

(31) 202011024325

(32) 10.06.2020

(33) IN

(85) 26.12.2022

(86) РСТ/IN2021/050563, 10.06.2021

(71) КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. (IN)

(72) Гупта Санджив (IN), Гупта Раджив (IN), Чандрашекхар Тг (IN), Макхерджи Сваті (IN), Бхардвadž Вініт (IN), Бали Вікас (IN)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ПАНКРЕАТИНУ

(57) 1. Тверда пероральна фармацевтична композиція, що містить Панкреатин, де композиція містить наступне:

а) ядро, що містить:

- i. більше 95 % за масою панкреатину;
- ii. менше 5 % за масою принаймні один фармацевтично прийнятний зв'язувальний агент;
- iii. необов'язково, щонайменше принаймні один фармацевтично прийнятний розчинник, де відсотки виражені відносно загальної маси ядра

б) кишковорозчинне покриття, нанесене на ядро, що містить:

- i. принаймні один агент кишковорозчинного покриття;
- ii. пластифікатор;
- iii. необов'язково, принаймні один агент проти налипання.

2. Тверда пероральна фармацевтична композиція, за п. 1, де тверда пероральна фармацевтична композиція представлена у формі порошку, екструдатів, пелет, мікропелет, мікросфер, мікротаблеток, гранул, гранулятів, таблеток, таблеток з модифікованим вивільненням, міні-таблеток, пелет, заповнених у капсули.

3. Тверда пероральна фармацевтична композиція за п. 1, де покриття застосовується для досягнення

приросту в масі у межах від приблизно 5 % до приблизно 35 %.

4. Тверда пероральна фармацевтична композиція за п. 1, де Панкреатин присутній у кількості від приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг.

5. Тверда пероральна фармацевтична композиція за п. 1, де співвідношення зв'язувального агента і Панкреатину у ядрі становить менше приблизно 0.05.

6. Тверда пероральна фармацевтична композиція за п. 1, де композиція не містить суміші пластифікаторів.

7. Тверда пероральна фармацевтична композиція за п. 1, де композиція є стабільною при температурі приблизно 30 °C та відносній вологості приблизно 75 % відносної вологості протягом щонайменше трьох місяців.

8. Тверда пероральна фармацевтична композиція за п. 1, де композицію залишається стабільною при температурі приблизно 40 °C і відносній вологості приблизно 75 % відносної вологості протягом щонайменше трьох місяців.

9. Процес приготування твердої пероральної фармацевтичної композиції, що містить Панкреатин, де процес складається з наступних етапів:

а) змішування Панкреатину з принаймні одним фармацевтично прийнятним зв'язувальним агентом;

б) приготування дисперсії або розчину іншого зв'язувального агента у фармацевтично прийнятному розчиннику;

с) грануляції суміші, отриманої з етапу а) з дисперсією чи розчином зв'язувального агента, отриманого з етапу б);

д) необов'язкового пропускання грануляту з етапу с) через підходяще сито;

е) екструзії вологої маси з етапу д) чи етапу с) в екструдері;

ф) сферонізації екструдатів, отриманих з етапу е), у сферонізаторі;

г) висушування пелет, отриманих з етапу ф) при відповідній температурі;

h) покриття пелет, отриманих з етапу г), розчином чи дисперсією кишковорозчинного агента.

10. Процес за п. 9, де вміст зв'язувального агента становить менше 9 % відносно загальної маси ядра.

11. Процес за п. 9, де покриття застосовується до поки не буде досягнутий приріст у масі у межах від приблизно 20 % до приблизно 30 %.

12. Процес за п. 9, де температура продукту твердої фармацевтичної композиції під час процесу покриття дотримується у межах 25 °C та 45 °C.

13. Процес за п. 9, де процес виконується при відносній вологості у межах від 40 % до 65 %.

14. Тверда пероральна фармацевтична композиція, що містить Панкреатин, яка була приготована за процесом, що складається з наступних етапів:

а) змішування Панкреатину з щонайменше одним фармацевтично прийнятним зв'язувальним агентом;

б) приготування дисперсії чи розчину іншого зв'язувального агента у фармацевтично прийнятному розчиннику;

с) грануляції суміші, отриманої з етапу а) з дисперсією чи розчином зв'язувального агента, отриманого з етапу б);

д) необов'язкового пропускання грануляту з етапу с) через підходяще сито;

е) екструзії вологої маси з етапу д) чи етапу с) в екструдері;

f) сферонізації екструдатів з етапу е) у сферонізаторі;
 g) висушування пелет, отриманих з етапу f), при відповідній температурі у вакуумній сушарці;
 h) покриття пелет, отриманих з етапу g), розчином чи дисперсією кишковорозчинного агенту.

15. Стабільна тверда пероральна фармацевтична композиція з відстроченим вивільненням, що містить;
 (а) ядро, що містить Панкреатин, у кількості більше 95 % за масою відносно загальної маси ядра, і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину;

(b) шар кишковорозчинного покриття, що містить від 80 % до 95 % за масою кишковорозчинного полімеру, агент проти налипання у кількості від 0 % до 5 % за масою, пластифікатор у кількості від 0 % до приблизно 10 % за масою відносно маси шару покриття;

де зазначене ядро практично не містить зв'язувальної речовини.

16. Стабільна тверда пероральна фармацевтична композиція з відстроченим вивільненням за п. 15, де ядро містить зв'язувальний агент у кількості менше 5 % за масою відносно маси ядра.

17. Стабільна тверда пероральна фармацевтична композиція з відстроченим вивільненням за п. 15, де ядро зовсім не містить зв'язувального агенту.

18. Стабільна тверда пероральна фармацевтична композиція з відстроченим вивільненням за п. 15, де шар кишковорозчинного покриття містить 90.5 % за масою кишковорозчинного полімеру, агент проти налипання у кількості 2.00 % за масою, пластифікатор у кількості 7.5 % за масою відносно маси шару покриття.

3. Фармацевтична композиція за пунктом 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент має концентрацію не менше 100 мг/мл, переважно від 100 мг/мл до 200 мг/мл, переважно 100 мг/мл до 180 мг/мл, більш переважно від 100 мг/мл до 150 мг/мл.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-3, яка додатково містить модифікатор в'язкості, де модифікатор в'язкості вибраний з групи, що складається з $MgCl_2$, $CaCl_2$, NaF, NaSCN, KCl, CH_3COONa , Na_2SO_4 , NaI, аргініну, аргінін гідрохлориду, гістидину та лізину, переважно вибраний із групи, що складається з $MgCl_2$, гістидину та аргінін гідрохлориду.

5. Фармацевтична композиція за пунктом 4, яка **відрізняється** тим, що модифікатор в'язкості має концентрацію від 5 мМ до 220 мМ, переважно від 5 мМ до 148 мМ; більш переважно, де модифікатор в'язкості становить:

i) від 5 мМ до 220 мМ аргінін гідрохлориду;

ii) від 5 мМ до 100 мМ гістидину; або

iii) від 5 мМ до 90 мМ $MgCl_2$.

6. Фармацевтична композиція за пунктом 5, яка **відрізняється** тим, що антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент має концентрацію від 100 мг/мл до 200 мг/мл, переважно від 120 мг/мл до 150 мг/мл; та модифікатор в'язкості вибирають із групи, що складається з 50 мМ до 90 мМ $MgCl_2$, від 50 мМ до 100 мМ гістидину та від 10 мМ до 200 мМ, переважно від 50 мМ до 180 мМ, аргінін гідрохлориду.

7. Фармацевтична композиція за пунктом 5, яка **відрізняється** тим, що антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент має концентрацію від 100 мг/мл до 140 мг/мл, переважно від 100 мг/мл до 120 мг/мл; та модифікатор в'язкості вибирають із групи, що складається з 5 мМ до 50 мМ гістидину, аргінін гідрохлориду та $MgCl_2$, переважно від 10 мМ до 40 мМ гістидину, аргінін гідрохлориду та $MgCl_2$, найбільш переважно 30 мМ гістидину, аргінін гідрохлориду та $MgCl_2$.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-7, яка додатково містить поверхнево-активну речовину, де поверхнево-активна речовина означає переважно полісорбат, найбільш переважно полісорбат 80 або полісорбат 20.

9. Фармацевтична композиція за пунктом 8, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина має концентрацію від 0,1 мг/мл до 1,2 мг/мл, переважно від 0,4 мг/мл до 1,0 мг/мл, найбільш переважно від 0,8 мг/мл.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-5 та 7-9, яка додатково містить стабілізатор, де стабілізатором є переважно трегалоза або сахароза, більш переважно сахароза.

11. Фармацевтична композиція за пунктом 10, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор має концентрацію від 20 мг/мл до 70 мг/мл, переважно від 40 мг/мл до 60 мг/мл, найбільш переважно від 58 мг/мл.

12. Фармацевтична композиція, що містить:

(а) від 100 мг/мл до 150 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, pH 4,5-5,5; (c) модифікатор в'язкості від 80 до 148 мМ; та (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; або містить: (а) від 100 мг/мл до 120 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b)

(21) а 2022 03392 (51) МПК
 (22) 19.02.2021 A61K 39/395 (2006.01)
 C07K 16/28 (2006.01)
 A61K 47/26 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01)

(31) 202010107765.0

(32) 21.02.2020

(33) CN

(31) 202110145455.2

(32) 02.02.2021

(33) CN

(85) 05.01.2023

(86) РСТ/CN2021/076854, 19.02.2021

(71) ДЖАНГСУ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN), ШАНХАЙ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Ву Тінгтінг (CN), Ян Чжень (CN), Ліу Сюнь (CN)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АНТИТІЛА АНТИ-IL-4R, ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить антитіло анти-IL-4R або його антиген-зв'язуючий фрагмент та буфер, де буфер є буфером гістидин-оцтова кислота, та буфер має pH від 4,5 до 6,0, переважно від 4,5 до 5,5,

2. Фармацевтична композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що буфер гістидин-оцтова кислота має концентрацію від 10 мМ до 60 мМ, переважно від 10 мМ до 30 мМ.

від 10 мМ до 20 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 5 мМ до 50 мМ гістидину; (d) від 0,4 мг/мл до 1,0 мг/мл полісорбату 80; та (е) від 50 мг/мл до 60 мг/мл сахарози.

13. Фармацевтична композиція, що містить:

(a) від 100 мг/мл до 140 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 10 мМ до 40

мМ модифікатора в'язкості; (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; та (е) від 40 мг/мл

до 70 мг/мл сахарози;

або,

(a) від 100 мг/мл до 200 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) модифікатор в'язкості від 40 до 220 мМ; та (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; де модифікатор в'язкості обраний із групи, що складається з $MgCl_2$, $CaCl_2$, NaF , $NaSCN$, KCl , CH_3COONa , Na_2SO_4 , Nal , аргініну, аргінін гідрохлориду, гістидину та лізину;

переважно, фармацевтична композиція містить:

(a) від 100 мг/мл до 140 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 10 мМ до 40 мМ модифікатор в'язкості; (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; та (е) від 40 мг/мл до 70 мг/мл сахарози, де модифікатором в'язкості є гістидин, аргінін гідрохлорид або $MgCl_2$; або

(a) від 100 мг/мл до 180 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 40 мМ до 90 мМ $MgCl_2$; та (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; або

(a) від 100 мг/мл до 180 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 50 мМ до 100 мМ гістидину; та (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; або

(a) від 100 мг/мл до 180 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) від 10 мМ до 30 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 50 мМ до 200 мМ аргініну гідрохлориду; та (d) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80.

14. Фармацевтична композиція, що містить:

(a) від 100 мг/мл до 120 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) 20 мМ до 60 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 4,5-5,5; (с) від 0,4 мг/мл до 1,2 мг/мл полісорбату 80; та (d) від 40 мг/мл до 70 мг/мл сахарози; де переважно, фармацевтична композиція містить:

(a) 120 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) 50 мМ гістидиново-оцтовий буфер, рН 5,0; (с) 0,8 мг/мл полісорбату 80; та (d) 58 мг/мл сахарози.

15. Фармацевтична композиція, що містить:

(a) приблизно 150 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) приблизно 20 мМ буфера гістидиново-оцтова кислота, рН приблизно 5,0; (с) приблизно 0,8 мг/мл полісорбату 80; та (d) приблизно 120 мМ аргінін гідрохлориду.

16. Фармацевтична композиція за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-15, яка **відрізняється** тим, що антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язувальний фрагмент містить: (i) варіабельну ділянку важкого

ланцюга, що містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5 відповідно; та

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, викладені в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 7 та SEQ ID NO: 40 відповідно;

(ii) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 та SEQ ID NO: 5 відповідно; та

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, викладені в SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 та SEQ ID NO: 8 відповідно;

(iii) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, викладені в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 та SEQ ID NO: 13 відповідно; та

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, викладені в SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 та SEQ ID NO: 16 відповідно; або (iv) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 та SEQ ID NO: 5 відповідно; та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, викладені в SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 39 та SEQ ID NO: 8, відповідно; переважно включає антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язувальний фрагмент:

варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 та SEQ ID NO: 5 відповідно; та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, викладені в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 7 та SEQ ID NO: 40 відповідно;

більш переважно, антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язувальний фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, показану як будь-яка з наведених нижче:

(v) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, наведену в SEQ ID NO: 1, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 1, а варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, наведену в SEQ ID NO: 2, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 2;

(vi) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 9, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 9, а варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 10, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 10;

(vii) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 25, 26, 27, 43 або 47, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 25, 26, 27, 43 або 47, та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 28, 29, 30, 37 або 41, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 28, 29, 30, 37 або 41; або

(viii) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 31, 32 або 33, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 31, 32 або 33, та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 34, 35 або 36, або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 34, 35 або 36;

найбільш переважно, антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, показану як будь-яка з наведених нижче: (IX) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 43 або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 43, та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 37 або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 37;

(X) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 43 або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 43, та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 41 або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 41; або

(XI) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 47 або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 47, та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить послідовність, викладену в SEQ ID NO: 41 або щонайменше на 90 % ідентична SEQ ID NO: 41.

17. Фармацевтична композиція за пунктом 16, яка **відрізняється** тим, що антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент містить константну ділянку; переважно, антитіло анти-IL-4R містить важкий ланцюг та легкий ланцюг, показані нижче: важкий ланцюг, викладений у SEQ ID NO: 17, та легкий ланцюг, викладений в SEQ ID NO: 18; або важкий ланцюг, викладений у SEQ ID NO: 19, та легкий ланцюг, викладений в SEQ ID NO: 20; або важкий ланцюг, викладений у SEQ ID NO: 44, та легкий ланцюг, викладений в SEQ ID NO: 45; або важкий ланцюг, викладений у SEQ ID NO: 44, та легкий ланцюг, викладений в SEQ ID NO: 46; або важкий ланцюг, викладений у SEQ ID NO: 48, та легкий ланцюг, викладений в SEQ ID NO: 46; більш переважно,

анти-IL-4R антитіла містять важкий ланцюг, викладений у SEQ ID NO: 44 та легкий ланцюг, викладений в SEQ ID NO: 45.

18. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-17, який включає стадію буферного обміну основного розчину антитіла анти-IL-4R або його антигензв'язуючого фрагмента.

19. Ліофілізована композиція, що містить антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент, де ліофілізовану композицію отримують шляхом ліофілізації фармацевтичної композиції згідно з будь-яким одним із попередніх пунктів 1-17.

20. Відновлений розчин, що містить антитіло анти-IL-4R або його антигензв'язуючий фрагмент, де відновлений розчин отримують шляхом відновлення ліофілізованої композиції згідно з пунктом 19; переважно, щоб відновлений розчин містив такі інгредієнти:

(a) 120 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) 50 мМ гістидин-оцтовий буфер; (c) 0,4 мг/мл полісорбату 80; та (d) 50 мг/мл сахарози, фармацевтична композиція має рН приблизно 5,3; або

(a) 120 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) 50 мМ гістидин-оцтовий буфер; (c) 0,8 мг/мл полісорбату 80; та (d) 50 мг/мл

сахарози, фармацевтична композиція має рН приблизно 5,3; або

(a) 120 мг/мл анти-IL-4R антитіла або його антигензв'язувального фрагмента; (b) 20 мМ гістидин-оцтовий буфер; (c) 0,8 мг/мл полісорбату 80; та (d) 120 мМ аргініну гідрохлориду, фармацевтична композиція має рН приблизно 5,3.

21. Промисловий виріб, що містить контейнер, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким одним із пунктів 1-17, або ліофілізовану композицію згідно з пунктом 19, або відновлений розчин згідно з пунктом 20.

22. Спосіб лікування або профілактики імунного захворювання або розладу, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції згідно з будь-яким одним із попередніх пунктів 1-17 або ліофілізованої композиції згідно з пунктом 19 або відновленого розчину згідно з пунктом 20, де переважно імунне захворювання або розлад є захворюванням або розладом, опосередкованим IL-4R; більш переважно, імунне захворювання або розлад вибирають із групи, що складається з астми, носових поліпів, хронічного синуситу, алергічного захворювання шкіри, еозинофільного езофагіту, хронічного обструктивного захворювання легень, алергічного риніту, артрити, запальних захворювань, алергічної реакції, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому, аутоімунної гемолітичної анемії, стравоходу Барретта, аутоімунного увеїту, туберкульозу та захворювання нирок; найбільш переважно, імунне захворювання або розлад є астмою або алергічним розладом шкіри.

(21) а 2023 00023
(22) 18.06.2021

(51) МПК (2023.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 19/00
C12N 9/99 (2006.01)

(31) 2020-106501

(32) 19.06.2020

(33) JP

(85) 03.01.2023

(86) PCT/JP2021/023149, 18.06.2021

(71) ЧУГАІ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ (JP)

(72) Танака Такайосі (JP), Сано Юдзі (JP), Каваі Юміко (JP)

(54) **АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНА МОЛЕКУЛА ДО Т-КЛІТИНИ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В КОМБІНАЦІЇ З ІНГІБІТОРОМ АНГІОГЕНЕЗУ**

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить антигензв'язувальну молекулу до Т-клітини, де її застосування в комбінації з інгібітором фактору росту епітеліальних клітин судин (VEGF) запобігає, і/або полегшує перебіг, і/або забезпечує лікування синдрому вивільнення цитокінів і/або вивільнення цитокінів.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де інгібітор VEGF уводиться до введення фармацевтичної композиції або одночасно з цим.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, де інгібітор VEGF вводиться за 6 днів, 5 днів, 4 дні, 3 дні, 2 дні або 1 день до введення фармацевтичної композиції або в той самий день, але до введення фармацевтичної композиції.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, де інгібітор VEGF вибраний із групи, що складається з антигензв'язувальної молекули до VEGF, антигензв'язувальної молекули до VEGFR1, антигензв'язувальної молекули до VEGFR2, злитого білка, що містить рецептор VEGF або його фрагмент, та інгібітора тирозинкінази.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-4, де інгібітор VEGF вибраний із групи, що складається з бевацизумабу, рамуцирумабу й афліберсепту.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, де кортикостероїд не вводиться до введення фармацевтичної композиції або одночасно з цим.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, де кортикостероїд додатково вводиться до введення фармацевтичної композиції, одночасно з цим або після цього.

8. Фармацевтична композиція за п. 6 або п. 7, де кортикостероїдом є дексаметазон, його фармацевтично прийнятна сіль або його похідна.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, де антигензв'язувальна молекула до Т-клітини являє собою біспецифічну антигензв'язувальну молекулу, що містить:

(1) домен, що містить варіабельну ділянку антитіла, яка характеризується зв'язувальною активністю щодо Т-клітинного рецепторного комплексу, і

(2) домен, що містить варіабельну ділянку антитіла, яка характеризується зв'язувальною активністю щодо ракового антигена.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де антигензв'язувальна молекула до Т-клітини являє собою біспецифічне антитіло, що містить:

(1) домен, що містить варіабельну ділянку антитіла, яка характеризується зв'язувальною активністю щодо Т-клітинного рецепторного комплексу,

(2) домен, що містить варіабельну ділянку антитіла, яка характеризується гліпикан-3-зв'язувальною активністю, і

(3) домен, що містить Fc-ділянку зі зниженим рівнем зв'язувальної активності щодо Fc γ -рецептора.

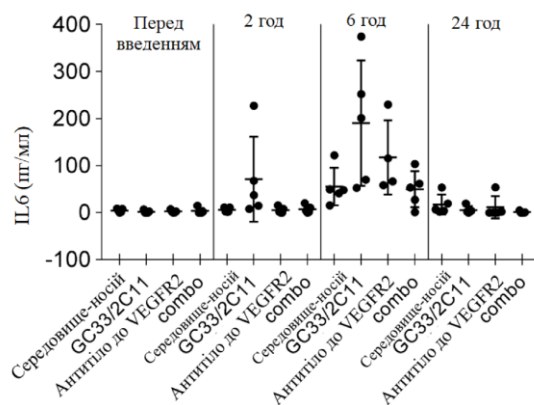
11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-10, яка призначена для лікування раку.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, де протипухлинний ефект посилюється у разі комбінованого застосування порівняно з тим, коли фармацевтична композиція або інгібітор VEGF застосовуються як окремий лікарський засіб.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-11, де синдром вивільнення цитокінів зумовлений вивільненням цитокінів або з тканини, відмінної від пухлинної, або з пухлинної тканини або з обох цих типів тканини.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, де пухлинна тканина містить клітини, що експресують GPC3.

15. Інгібітор VEGF для запобігання, і/або полегшення перебігу, і/або лікування синдрому вивільнення цитокінів і/або вивільнення цитокінів.



Фігура 2А

(21) а 2023 00284

(22) 07.01.2021

(51) МПК

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

(31) 63/053,277

(32) 17.07.2020

(33) US

(85) 13.02.2023

(86) PCT/US2021/012445, 07.01.2021

(71) ЗІТАГЕН ТЕРАПЬЮТИКС, ІНК. (US)

(72) Маргуліс Браян С. (US), Тхакур Ніхіл А. (US)

(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ КІСТКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА З ВИКОРИСТАННЯМ ЕКСЦИПІЕНТІВ ЗАЛІЗА

- (57) 1. Композиція кісткового трансплантата, що містить шпаклівку фосфату кальцію та щонайменше одне з наступного: отверджувач, агент, який контролює швидкість затвердіння, підкислювач, ексципієнт заліза, колаген і розчин розріджувача.
2. Композиція кісткового трансплантата за п. 1, у якій шпаклівка фосфату кальцію включає двофазні частинки фосфату кальцію.
3. Композиція кісткового трансплантата за п. 2, у якій зазначені двофазні частинки фосфату кальцію містять гідроксиапатит і трикальційфосфат.
4. Композиція кісткового трансплантата за п. 3, у якій зазначені двофазні частинки фосфату кальцію містять приблизно 20-60 % гідроксиапатиту та приблизно 40-80 % трикальційфосфату.
5. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 2-4, у якій зазначені двофазні частинки фосфату кальцію мають взаємопов'язану макро- та мікропористість.
6. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 2-4, у якій зазначені двофазні частинки фосфату кальцію мають форму сферичних частинок, волокон або неправильних гранул.
7. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-6, яка додатково містить біорозсмоктуваний полімер.
8. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-7, де композиція кісткового трансплантата має густину від 1,68 г/мл до 1,85 г/мл.

9. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-8, де композиція кісткового трансплантата має силу опору роздавлюванню менше ніж приблизно 80 Н/м.
10. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-9, де сила, необхідна для виштовхування композиції кісткового трансплантата становить менше 80 Н/м.
11. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-10, яка додатково містить активний агент.
12. Композиція кісткового трансплантата за п. 11, де композиція кісткового трансплантата сконфігурована та організована для доставки активного агента або іншого агента до бажаного місця у пацієнта.
13. Композиція кісткового трансплантата за п. 12, де композиція кісткового трансплантата містить мережу резервуарів і мікроканалів для зберігання і доставки активного агента.
14. Композиція кісткового трансплантата за п. 13, де композиція кісткового трансплантата містить множинну резервуарів, мікро- та/або нанотрубочок для зберігання та доставки активного агента.
15. Композиція кісткового трансплантата за п. 13, де активний агент доставляється з контрольованою швидкістю.
16. Композиція кісткового трансплантата за п. 13, де активний агент розчинений у фармацевтично прийнятному носії.
17. Композиція кісткового трансплантата за п. 13, де активний агент, розчинений у фармацевтично прийнятному носії, розпилений або нанесений на кістковий трансплантат.
18. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 11-17, де активний агент являє собою антагоніст рецептора опіоїдного фактора росту (OGFR).
19. Композиція кісткового трансплантата за п. 18, де антагоніст OGFR вибраний з групи, що складається з налоксону, налтрексону та їх солі.
20. Композиція кісткового трансплантата за п. 18, де антагоніст OGFR вводять разом з розріджувачем.
21. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-20, яка містить отверджувач, і де отверджувач містить карбонат натрію (NaCO_3).
22. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-21, де композиція кісткового трансплантата містить отверджувач, і де отверджувач містить одну або більше сполук із групи, що включає напівгідрат сульфату кальцію, дигідрат сульфату кальцію, ангідрид сульфату кальцію, монокальційфосфат, дикальційфосфат, трикальційфосфат, тетракальційфосфат, октакальційфосфат, гідроксиапатит, карбонат кальцію, карбонат магнію, карбонат стронцію та гідрофосфат натрію.
23. Композиція кісткового трансплантата за п. 21 або 22, де співвідношення за масою отверджувача до сполук фосфатних солей кальцію становить 3:4.
24. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-23, де композиція кісткового трансплантата містить підкислювач, причому підкислювач містить один або більше з групи, що включає аскорбінову кислоту, цитрат магнію, цитрат калію, цитрат натрію, моногідрат лимонної кислоти та оцтову кислоту.
25. Композиція кісткового трансплантата за п. 24, де підкислювач покращує біодоступність композиції кісткового трансплантата.
26. Композиція кісткового трансплантата за п. 24 або 25, де підкислювач сприяє формуванню кісток.
27. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 24-26, де підкислювач підвищує клейкість.
28. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-27, де композиція кісткового трансплантата містить хромогенний агент.
29. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-28, яка містить гідрат сульфату заліза (III), хлорид заліза (III), цитрат заліза (III), оксид заліза (III), гідроксид оксид заліза (III), фосфат заліза (III), цитрат заліза (III) амонію, частинки елементарного заліза, фторид заліза (III), гептагідрат сульфату заліза (II), гексагідрат сульфату заліза (II) амонію, хлорид заліза (II), дисульфід заліза (II), гептагідрат сульфату заліза (II) та гідрат лактату заліза (II), L-аскорбат заліза (II) або фторид заліза (II).
30. Композиція кісткового трансплантата за п. 28 або 29, де хромогенний агент містить хромогенний агент, що активується.
31. Композиція кісткового трансплантата за п. 28 або 29, де хромогенний агент забарвлює композиція кісткового трансплантата червоним, синім, помаранчевим, зеленим, неоновим-зеленим, фіолетовим, чорним, коричневим, сірим або блакитно-сірим.
32. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-31, де композиція кісткового трансплантата містить антимікробний засіб.
33. Композиція кісткового трансплантата за п. 32, де антимікробний засіб містить один або більше з групи, що включає антибіотичний засіб або протигрибковий засіб.
34. Композиція кісткового трансплантата за п. 33, де антибіотичний засіб включає ванкоміцин, гентаміцин, тобраміцин, канаміцин, неоміцин, ампіцилін, метицилін, нафцилін, оксацилін, пеніцилін, тикарцилін, ципрофлоксацин, ванкоміцин, цефазолін, цефепім, цефтриаксон, кліндаміцин, азтреонам, іміпенем, хінупристин/далфопристин, хлорамфенікол, доксициклін, метронідазол, нітрофурантоїн, поліміцин В, тетрацикліни, біоміцин, хлороміцетин, стрептоміцини, азактам, будь-які їх фармацевтично прийнятні солі та їх комбінації.
35. Композиція кісткового трансплантата за п. 33, де протигрибковий засіб містить один або більше з групи, що включає полієновий протигрибковий засіб, імідазол, триазол, аліамін та ехінокандін.
36. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 32-35, де композиція кісткового трансплантата виявляє антимікробну ефективність та/або протигрибкову ефективність.
37. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-26, де композиція кісткового трансплантата містить порошкоподібний колаген або рідкий колаген.
38. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-37, де композиція кісткового трансплантата не є стоматологічною смолою.
39. Спосіб відновлення кісткового дефекту у пацієнта, який цього потребує, що включає нанесення композиції кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-37 на кістковий дефект.
40. Спосіб за п. 39, у якому кістковий дефект викликаний захворюванням або станом людини, та де композиція кісткового трансплантата містить активний агент для лікування захворювання або стану людини.

41. Спосіб за п. 39, у якому кістковий дефект викликаний захворюванням або станом людини, та де композиція кісткового трансплантата не містить активного агента для лікування захворювання або стану людини.

42. Спосіб за п. 40 або 41, у якому захворювання або стан людини являє собою рак.

43. Спосіб за п. 40 або 41, у якому захворювання або стан людини є одним із кількох розладів кісток хребців спини, що вимагає хірургічного втручання для зрощення кісток хребців разом.

44. Спосіб за п. 40 або 41, у якому захворювання або стан людини є одним із кількох розладів апендикулярних кісток, при якому апендикулярні кістки вимагають хірургічного втручання для зрощення кісток разом або відновлення дефекту.

45. Спосіб за п. 40 або 41, у якому захворювання або стан людини являє собою кісткову пустоту або проміжок, які не пов'язані із стабільністю кісткової структури, де кісткова пустота або дефект утворений хірургічним втручанням або травматичним uszkodженням, та де композиція кісткового трансплантата заповнює кісткову пустоту або дефект.

46. Спосіб за п. 40 або 41, у якому композиція кісткового трансплантата є остеокондуктивною.

47. Спосіб за п. 40 або 41, у якому композиція кісткового трансплантата є остеоіндуктивною.

48. Спосіб за п. 40 або 41, у якому композиція кісткового трансплантата є остеопромотивною.

49. Спосіб за п. 43, у якому хірургічне втручання включає в себе процедуру поперекового міжтілового спондилодезу (LIF).

50. Спосіб за п. 49, у якому процедура LIF включає передній LIF, бічний LIF, трансфорамінальний LIF і задній LIF.

51. Спосіб за п. 49, у якому процедура LIF усуває супутні патології, такі як дегенеративна хвороба міжхребцевого диска у суб'єкта, що визначається за допомогою рентгенографії, створенням кісткового дефекту за допомогою хірургічного втручання.

52. Спосіб за п. 49, у якому процедура LIF усуває пов'язану нервово-м'язову недостатність або фізичну недостатність у суб'єкта, що визначається індексом інвалідності Освестрі (ODI) суб'єкта, неврологічним обстеженням суб'єкта або рентгенографією суб'єкта.

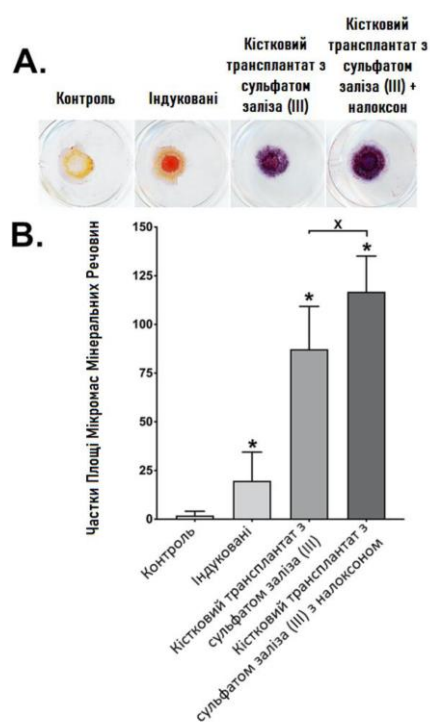
53. Спосіб за п. 39, у якому кістковий дефект включає пустоту або проміжок в кістковій скелетній системі суб'єкта, де зазначена пустота або проміжок не пов'язані із стабільністю кісткової скелетної структури, та де композиція кісткового трансплантата упаковується в пустоту або проміжок.

54. Спосіб за п. 39, у якому кістковий дефект спричинений злоякісною пухлиною або резекцією злоякісної пухлини.

55. Спосіб за п. 53, у якому злоякісна пухлина являє собою метастатичну пухлину раку молочної залози.

56. Композиція кісткового трансплантата за будь-яким з пп. 1-39, де шпаківка фосфату кальцію включає двофазні частинки фосфату кальцію, причому зазначені двофазні частинки фосфату кальцію містять гідроксипатит і трикальційфосфат, та де композиція кісткового трансплантата містить колаген і налоксон.

57. Композиція кісткового трансплантата за п. 1, у якій колаген має розмір частинок від 25 мікрон до 750 мікрон.



ФІГ. 1

(21) а 2022 04934
(22) 13.05.2021

(51) МПК (2023.01)
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/08 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(31) 63/034,220
(32) 03.06.2020
(33) US

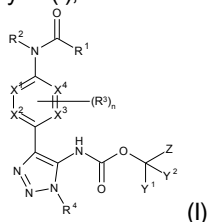
(31) 63/130,242
(32) 23.12.2020
(33) US

(85) 30.12.2022

(86) РСТ/US2021/032293, 13.05.2021

(71) ГЛІАД САЙЕНСІЗ, ІНК. (US)

(72) Бестватер Браян П. (СА), Ду Чжимін (US), Фаранд Джулі (US), Каплан Джошуа А. (US), Філіпс Бартон В. (померлий) (US), Тан Доріс Т. (US), Венкатарамані Чандрасекар (US), Ван Пейюань (US), Ян Кін С. (US), Загорська Анна (US)

(54) АНТАГОНІСТИ LPA-РЕЦЕПТОРІВ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) 1. Сполука формули (I),**

(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль,
де:

R^1 являє собою водень, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 3-10-членний гетероцикліл, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, 6-10-членний арил або 5-10-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений 1-4 R^{1A} , які можуть бути однаковими або різними, де кожен R^{1A} незалежно вибраний з-поміж галогену, ціано, нітро, оксо, C_{1-4} алкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклілу, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, 6-10-членного арилу, 5-10-членного гетероарилу, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню або сірки, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ і $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, де кожен R^{1B1} , R^{1B2} і R^{1B3} незалежно являє собою водень, C_{1-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл, де кожен R^{1A} алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил і гетероарил необов'язково заміщений 1-4 R^{1C} , які можуть бути однаковими або різними, і де кожен R^{1C} незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, галоген, ціано, $-O-R^{1D1}$ чи $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, де кожен R^{1D1} і R^{1D2} незалежно являє собою водень або C_{1-6} алкіл, і де кожен R^{1B1} , R^{1B2} і R^{1B3} алкіл та кожен R^{1B1} , R^{1B2} і R^{1B3} циклоалкіл необов'язково заміщений 1-3 галогенами; або

R^1 являє собою $-O-R^{1D1}$ або $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, де кожен R^{1D1} і R^{1D2} незалежно являє собою водень, C_{1-6} алкіл чи C_{3-6} циклоалкіл, де кожен C_{1-6} алкіл чи C_{3-6} циклоалкіл необов'язково заміщений 1-4 R^{1E} , які можуть бути однаковими або різними, де кожен R^{1E} незалежно вибраний з-поміж галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_{1-4} алкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклілу, який має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, 6-10-членного арилу, 5-10-членного гетероарилу, який має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню або сірки,

$-O-R^{1F1}$, $-N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-NR^{1F1}C(O)R^{1F2}$, $-S(O)_{0-2}R^{1F1}$, $-S(O)_2N(R^{1F1})(R^{1F2})$ і $-NR^{1F1}S(O)_2R^{1F2}$, де кожен R^{1F1} і R^{1F2} незалежно являє собою водень чи C_{1-6} алкіл, де кожен R^{1E} алкіл, циклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщений 1-3 R^{1G} , які можуть бути однаковими або різними, і де кожен R^{1G} незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси, гідрокси, галоген або ціано;

R^2 являє собою водень чи C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однако-

вими або різними, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_{1-4} алкокси й C_{3-10} циклоалкілу; або R^2 являє собою C_{3-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_{1-4} алкокси й C_{1-6} алкілу; кожен R^3 незалежно вибраний з-поміж дейтерію, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, $-O-R^{2A1}$ і $-N(R^{2A1})(R^{2A2})$, де C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж C_{1-4} алкокси й галогену, і де кожен R^{2A1} і R^{2A2} незалежно являє собою водень чи C_{1-3} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 галогенами, які можуть бути однаковими або різними;

n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

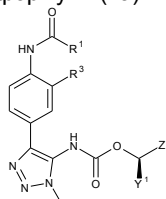
R^4 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_{1-4} алкокси, $-C(O)N(R^{4A1})$ і $-N(R^{4A1})(R^{4A2})$, де кожен R^{4A1} і R^{4A2} незалежно являє собою водень, C_{1-6} алкіл чи C_{3-10} циклоалкіл; або

R^4 являє собою C_{3-6} циклоалкіл або 3-6-членний гетероцикліл, який має 1 чи 2 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, де циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси;

кожен з X^1 , X^2 , X^3 і X^4 незалежно вибраний з-поміж CH і N ;

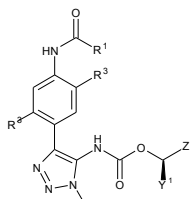
кожен Y^1 і Y^2 незалежно являє собою водень, дейтерію або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж дейтерію, галогену, ціано, C_{2-3} алкінілу, C_{1-4} алкокси й $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$; і Z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членний гетероцикліл, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, або 5-12-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, де кожен з алкілу, алкокси, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу або гетероарилу необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси й C_{3-6} циклоалкілу, де C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з-поміж C_{1-4} алкокси й галогену; або Y^1 і Z разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членний гетероцикліл, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, або 5-12-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-поміж азоту, кисню й сірки, де кожен з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу або гетероарилу необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{6-10} арилу й галогену, де C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж C_{1-4} алкокси й галогену, і де C_{6-10} арил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з-поміж C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси й галогену, і Y^2 являє собою водень або дейтерію.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIa):



(IIa).

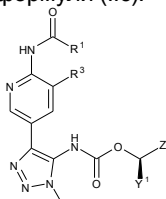
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) має формулу (IIb):



(IIb),

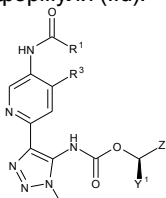
де кожен R³ може бути однаковим або різним.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIc):



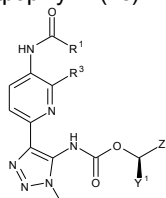
(IIc).

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIId):



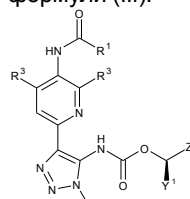
(IIId).

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIe):



(IIe).

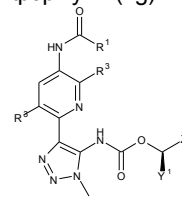
7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIIf):



(IIIf),

де кожен R³ може бути однаковим або різним.

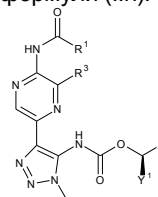
8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIg):



(IIg),

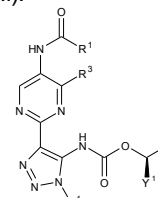
де кожен R³ може бути однаковим або різним.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIh):



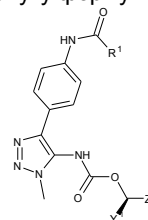
(IIh).

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) має формулу (IIi):



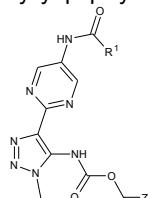
(IIi).

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIj):



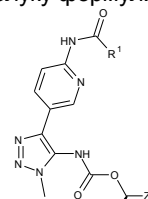
(IIj).

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIk):



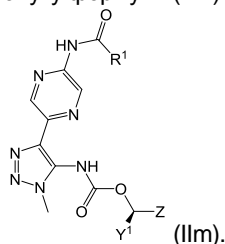
(IIk).

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIl):

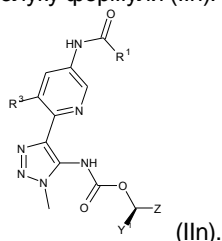


(IIl).

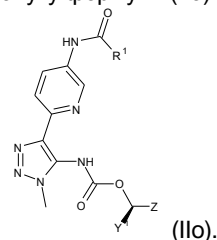
14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIm):



15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIIn):




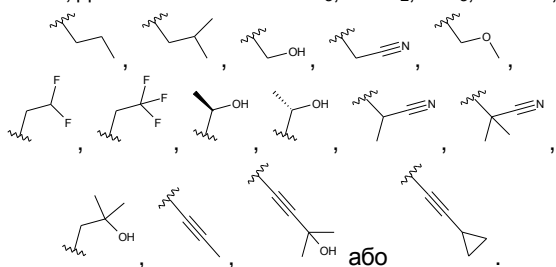
16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I) або формули (Ia) являє собою сполуку формули (IIo):



17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою водень.

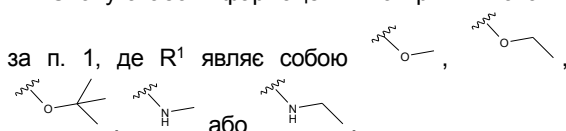
18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R¹ являє собою C₁₋₆алкіл або C₂₋₆алкініл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-4 R^{1A}, які можуть бути однаковими або різними, де кожен R^{1A} незалежно вибраний з-поміж галогену, ціану, гідрокси-, C₁₋₄алкокси й C₃₋₆циклоалкілу.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R¹ являє собою -CH₃, -CHF₂, -CF₃, 




20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^{1D} являє собою $-O-R^{1D1}$ чи $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, де кожен R^{1D1} і R^{1D2} незалежно являє собою $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$ або $-C(CH_3)_3$.

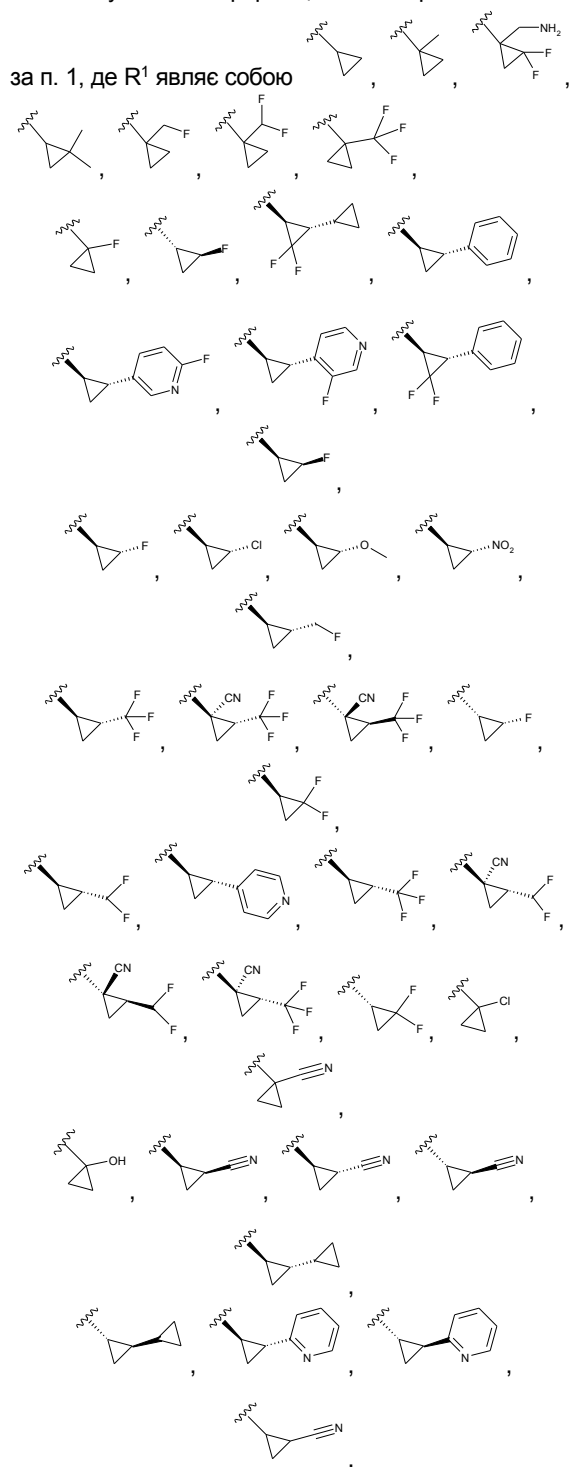
21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль

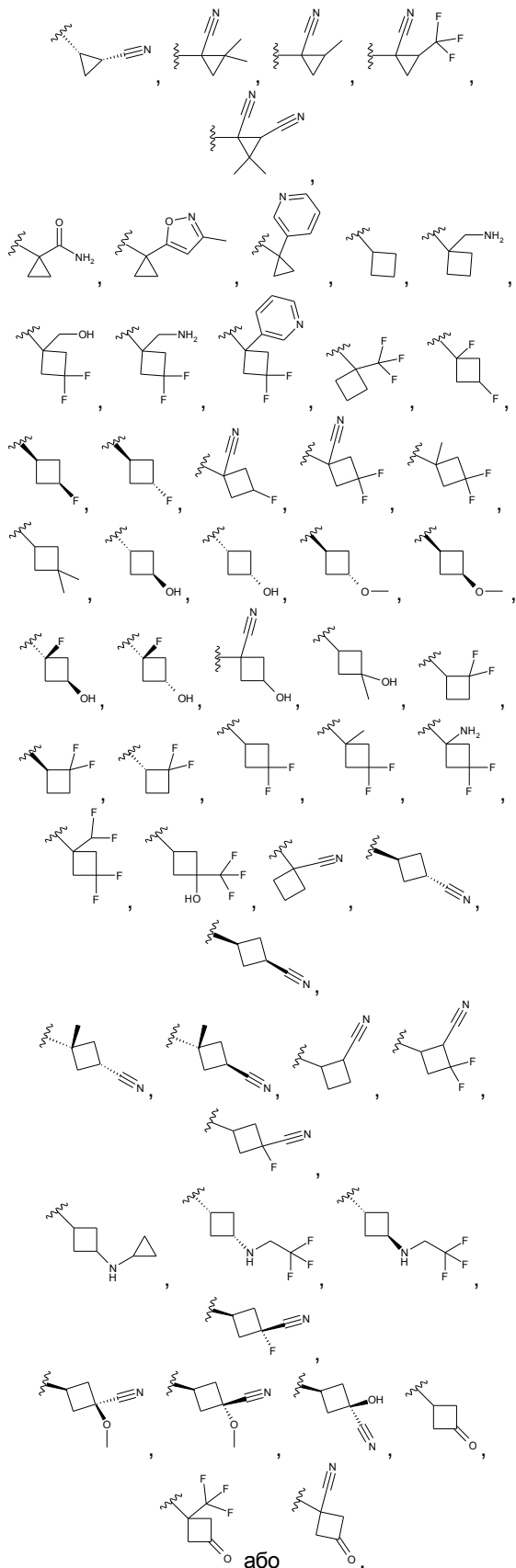


22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R¹ являє собою циклопропіл або циклобутил, кожен з яких необов'язково заміщений 1-4 R^{1A}, які можуть бути однаковими або різними, і кожен незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -CN, =O, -OH, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-NH₂, -OCH₃,

-NH₂, -NH-CH₂-CF₃, , -NO₂, циклопропілу, ізоксазилу, фенілу, піридилу та -C(O)NH₂, де кожен з ізоксазилу або піридилу необов'язково заміщений 1-2 -F або -CH₃.

23. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль

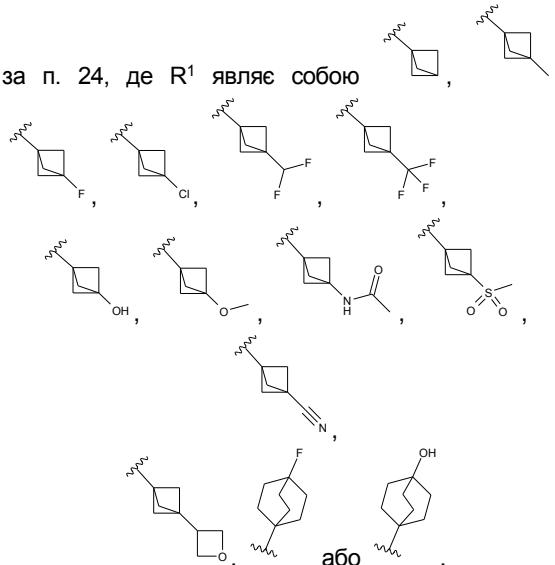




ми, які можуть бути однаковими або різними, і кожен з яких незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -O-CH₃ та оксетанілу.

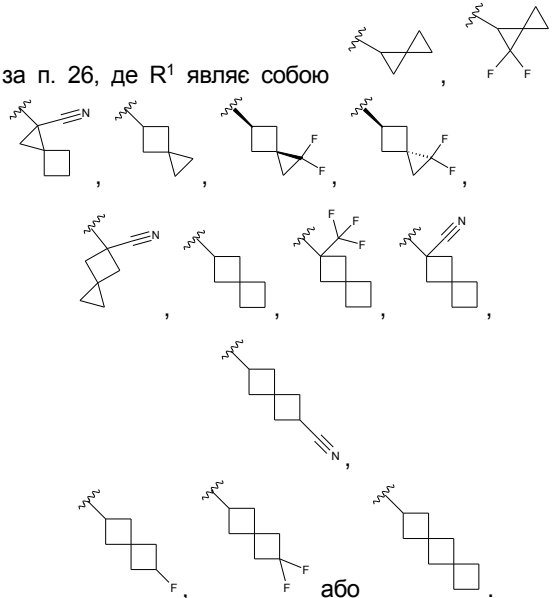
25. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль

за п. 24, де R^1 являє собою

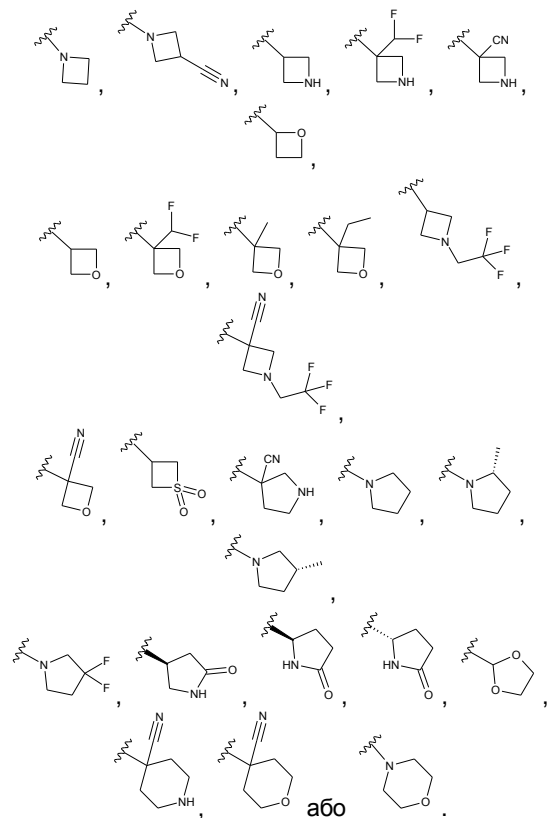


27. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль

за п. 26, де R^1 являє собою



29. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою



30. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де містковий біциклічний гетероцикл являє собою оксабіциклогексаніл, необов'язково заміщений 1-4 R^{1A} , які можуть бути однаковими або різними, де кожен R^{1A} незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ і -O-CH₃.

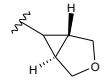
31. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль



за п. 1, де R^1 являє собою

32. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де конденсований біциклічний гетероцикл являє собою оксабіциклогексаніл, необов'язково заміщений 1-4 R^{1A} , які можуть бути однаковими або різними, де кожен R^{1A} незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ і -O-CH₃.

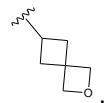
33. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль



за п. 32, де R^1 являє собою

34. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де спіро-біциклічний гетероцикл являє собою оксаспірогептан, необов'язково заміщений 1-4 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, і кожен з яких незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ і -O-CH₃.



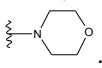
35. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль



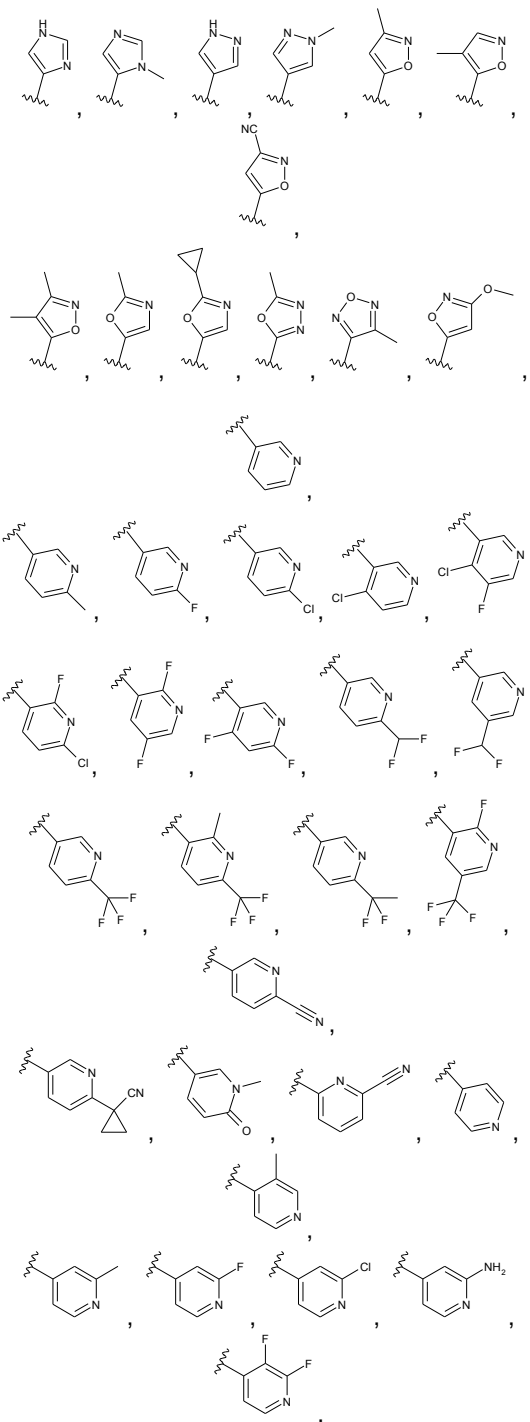
за п. 34, де R^1 являє собою

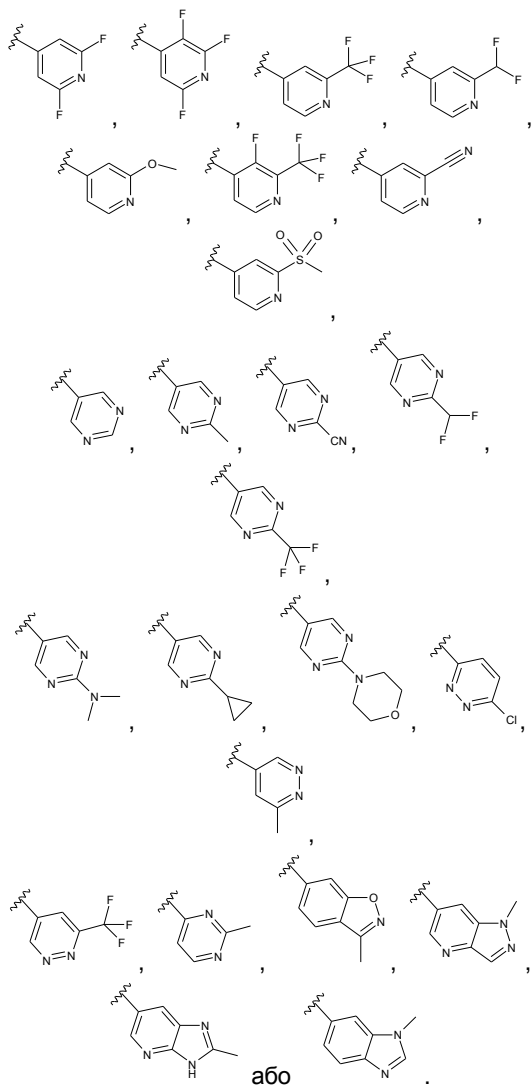
36. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^{1A} , які можуть бути однаковими або різними, де кожен R^{1A} незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -CN або -CH₃.

37. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою імідазоліл, піразоліл, піридиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піридиноніл, піримідиніл, піридазиніл, бензоізоксазоліл, піразолопіридиніл, імідазопіридиніл або бензоімідазоліл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, і кожен з яких незалежно вибраний з-поміж -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -NH₂,

-N(CH₃)₂, -SO₂-CH₃, ,  або .

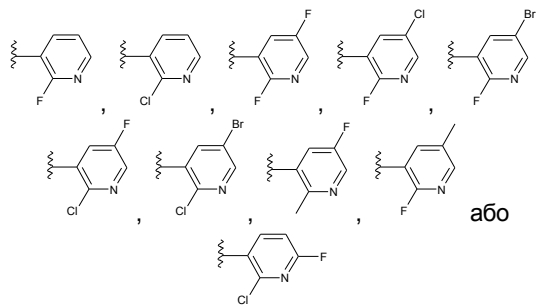
38. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою





44. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де Z являє собою піридил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, і кожен з яких незалежно вибраний з-поміж $-F$, $-Cl$, $-Br$ і $-CH_3$.

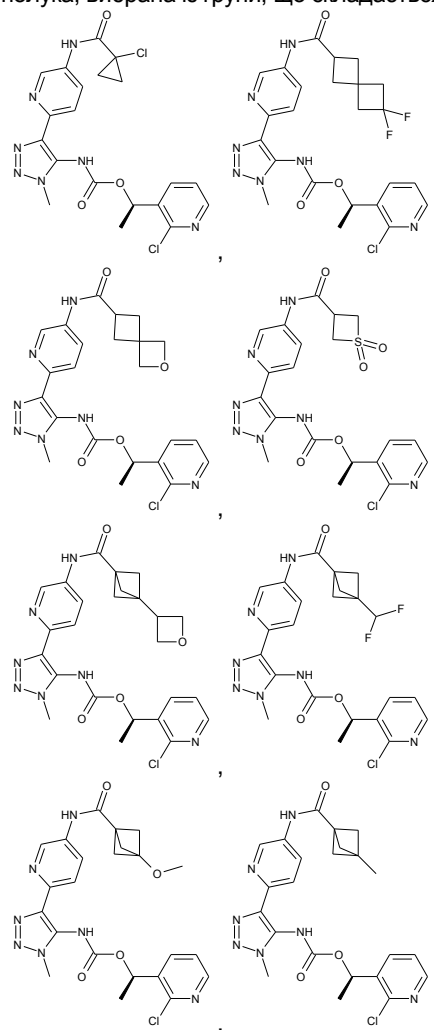
45. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 43, де Z являє собою

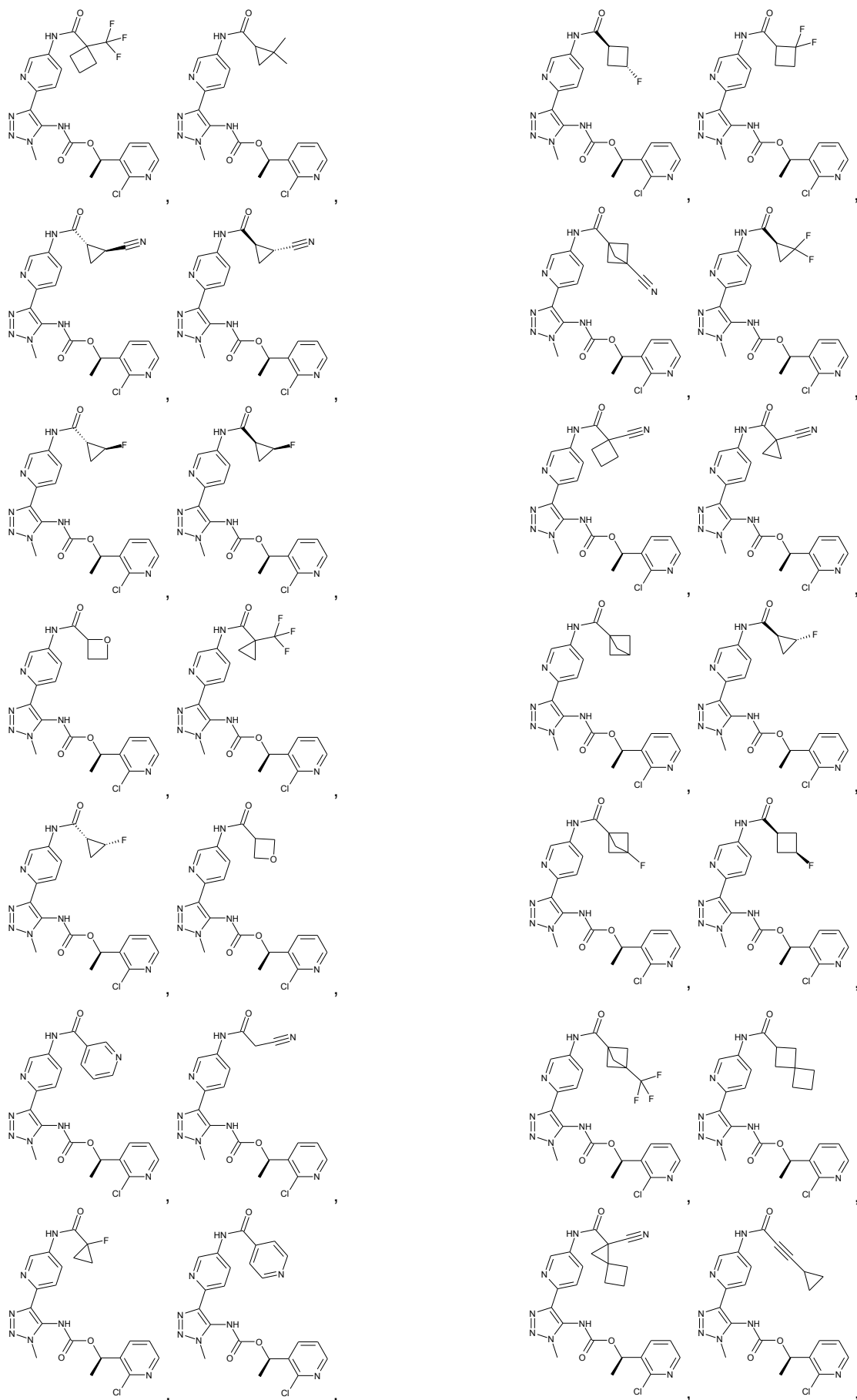


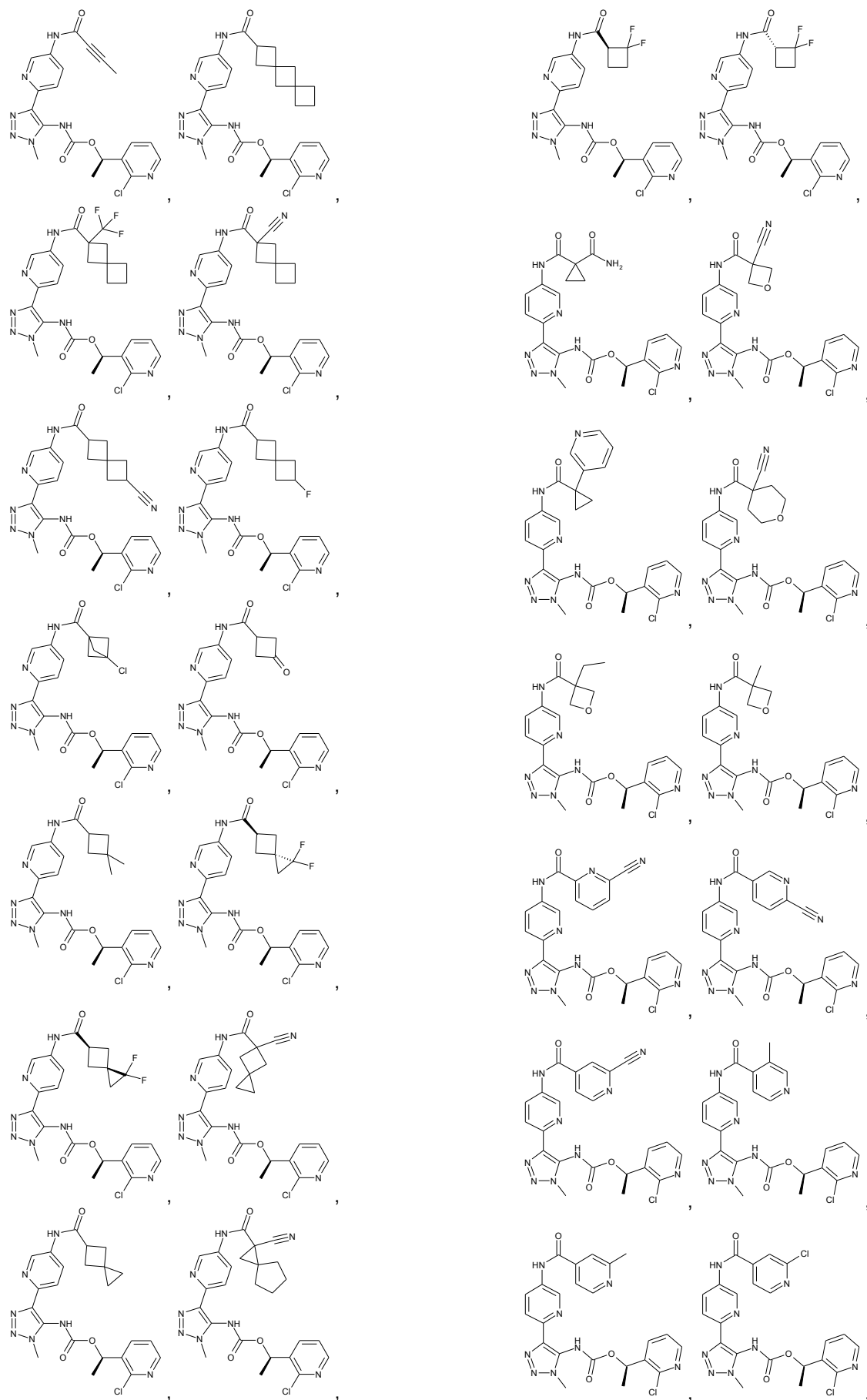
являє собою

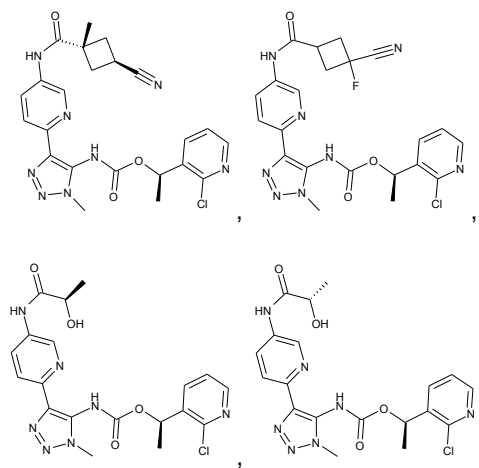
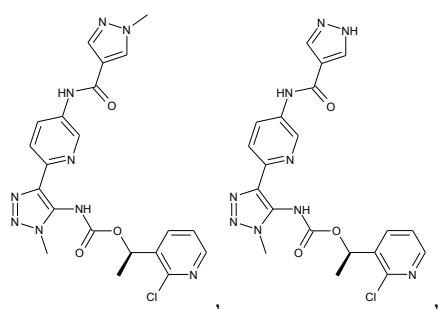
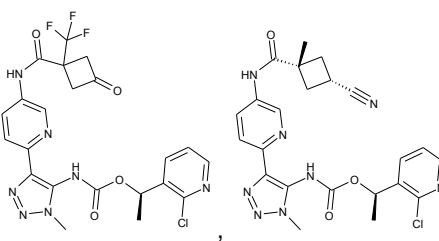
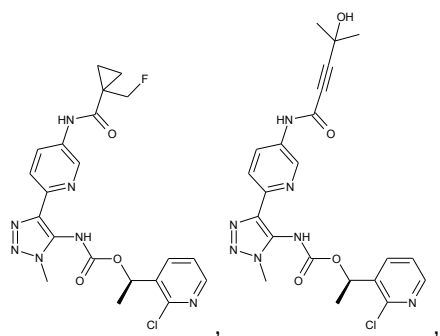
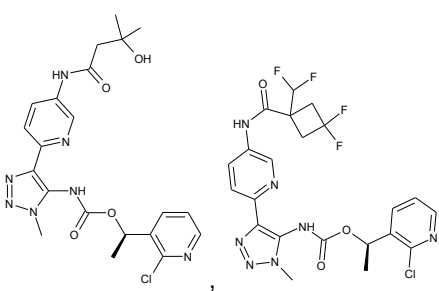
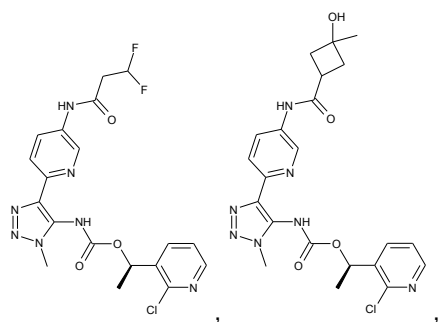
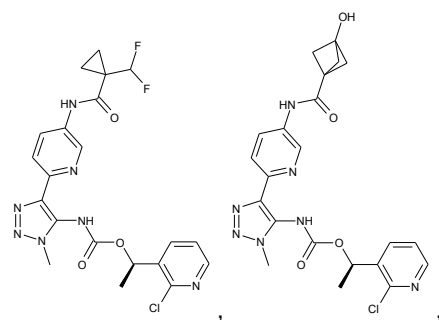
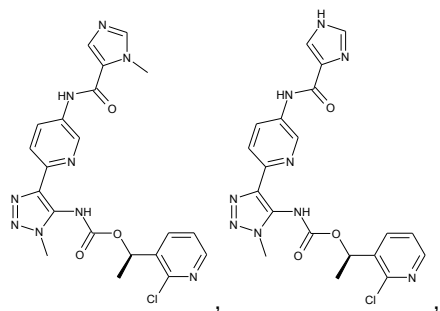
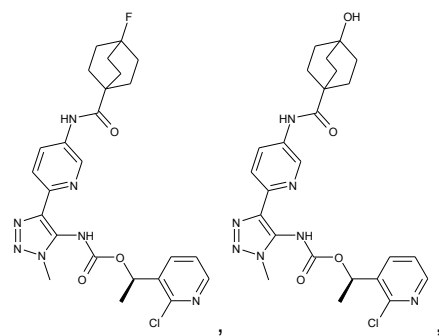
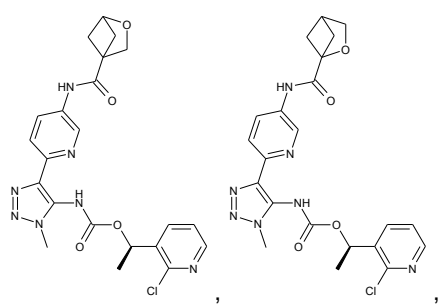
47. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де Y_1 являє собою $-CH_3$ і Z являє собою

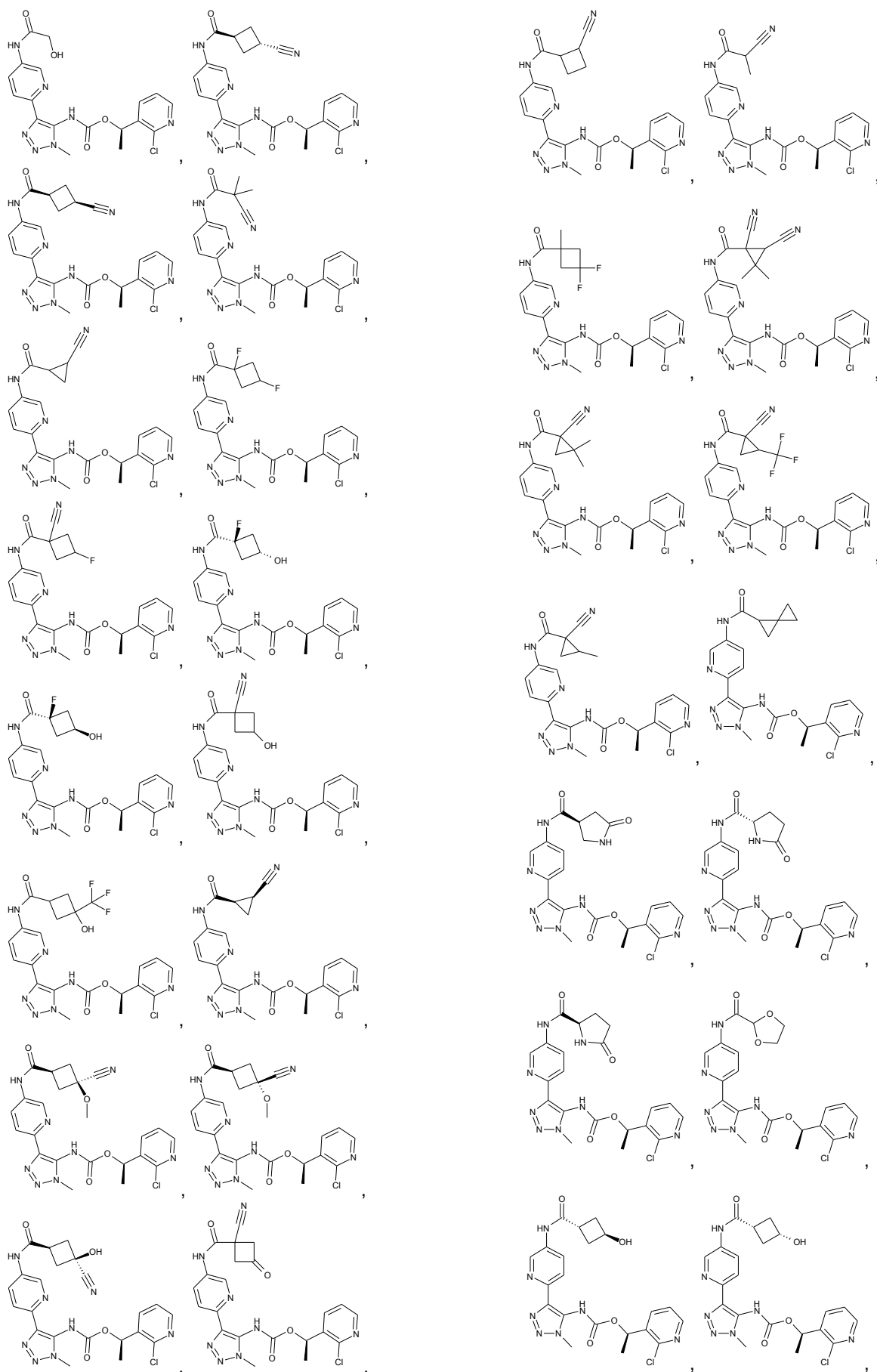
48. Сполука, вибрана із групи, що складається з:

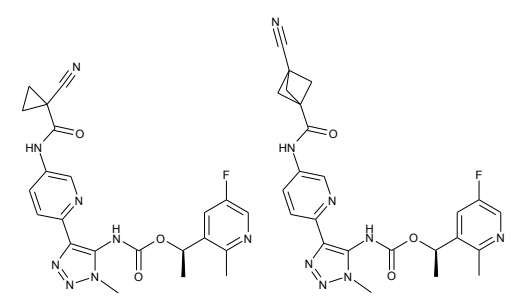
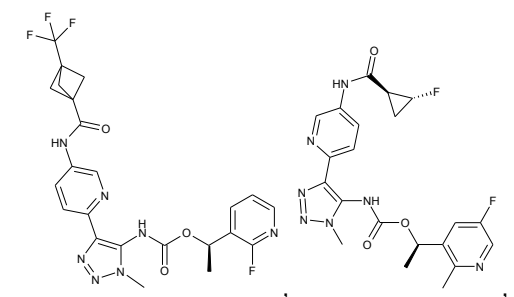
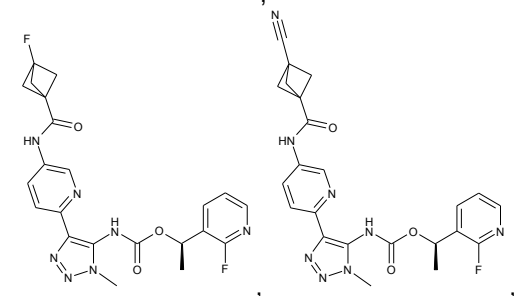
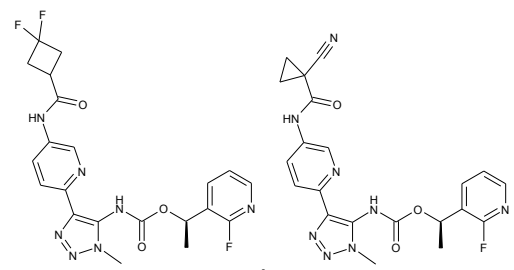
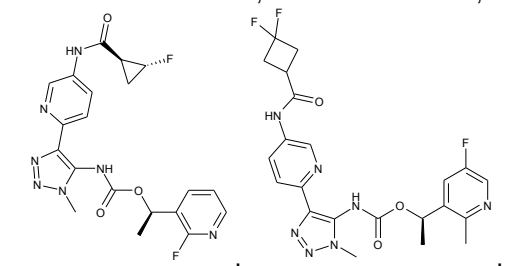
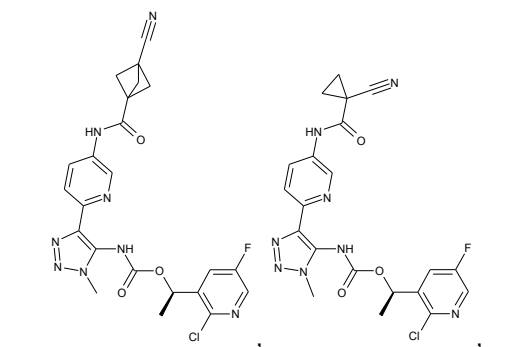
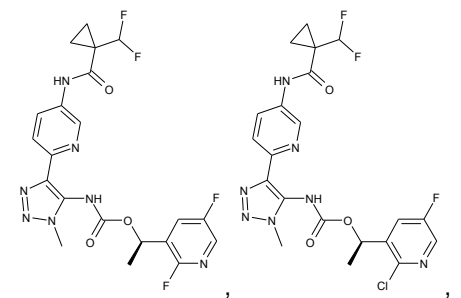
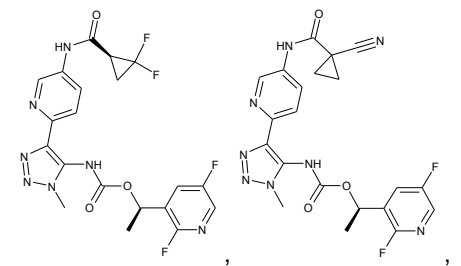
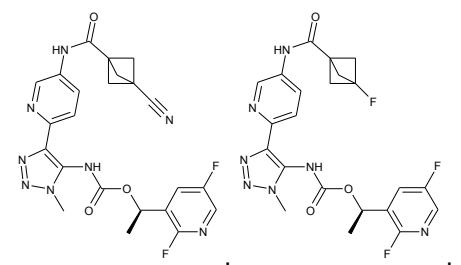
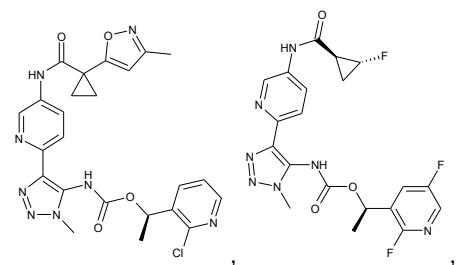
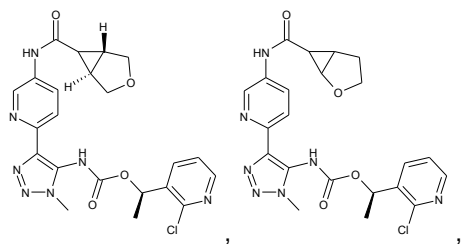
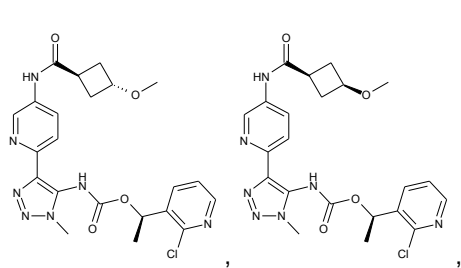


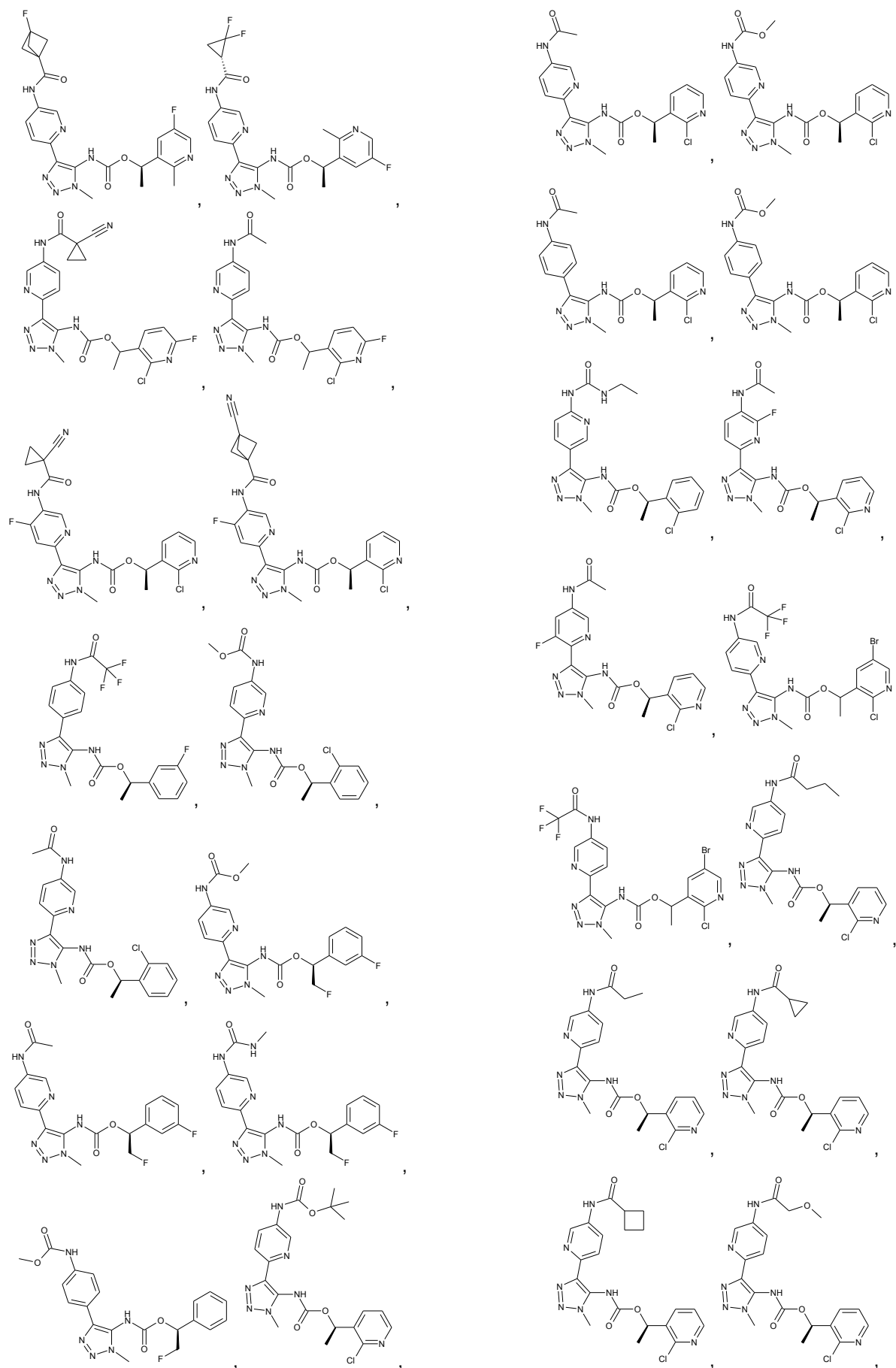


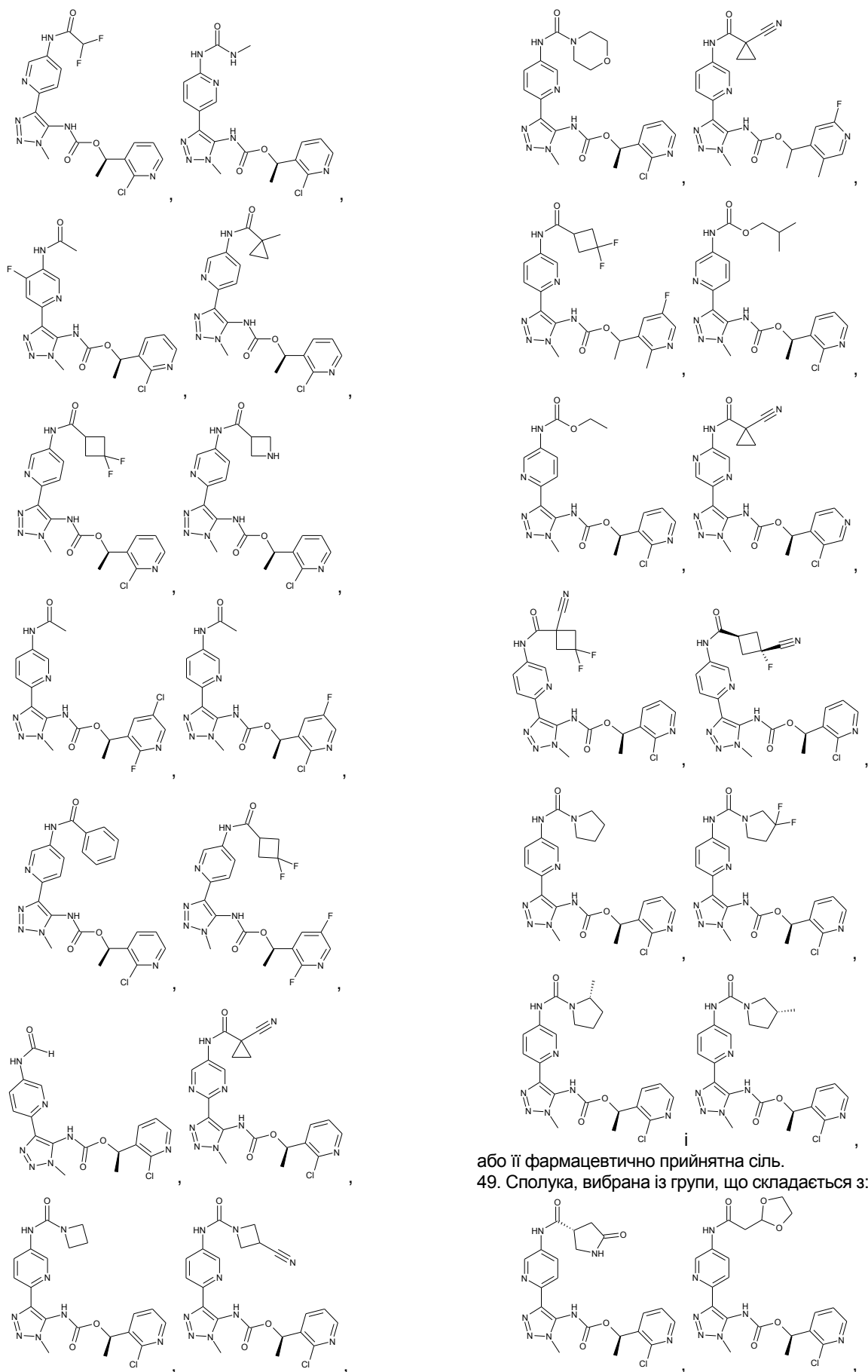


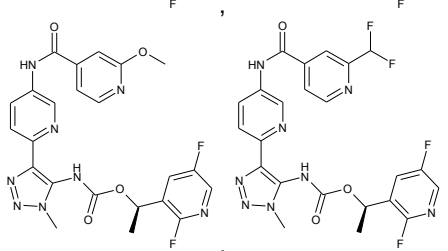
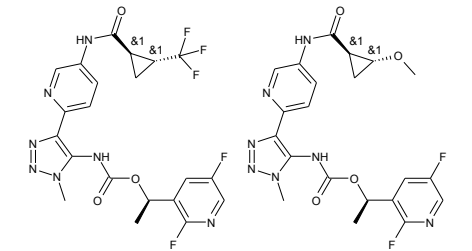
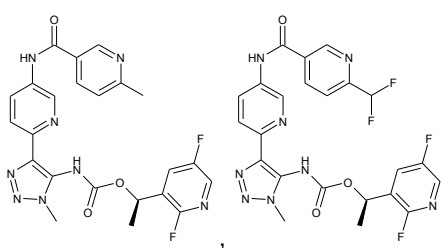
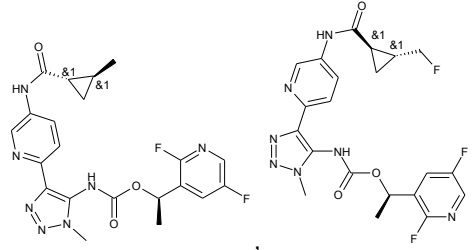
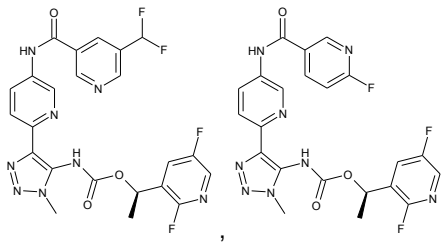
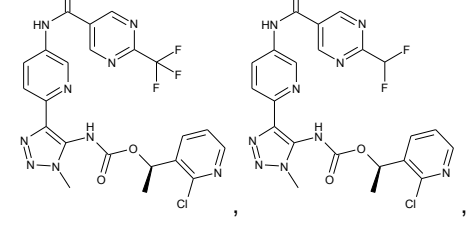
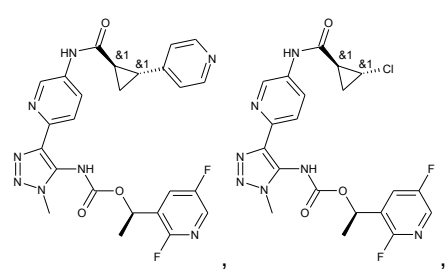
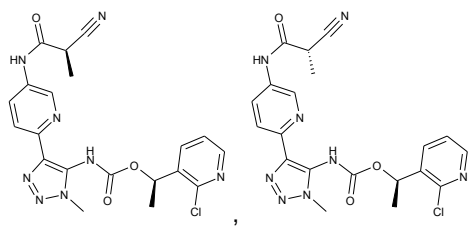
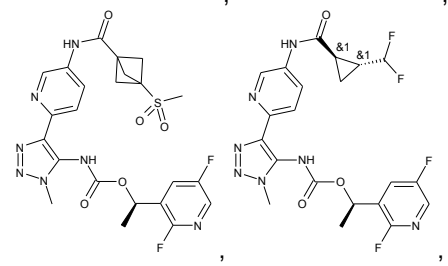
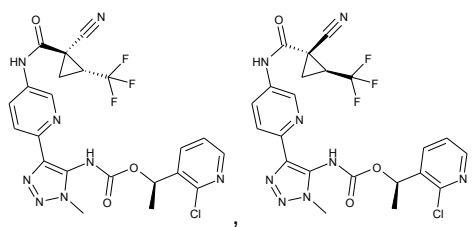
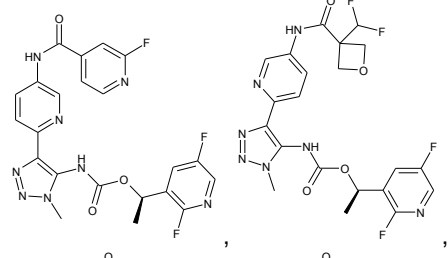
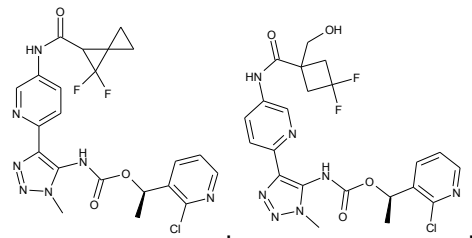
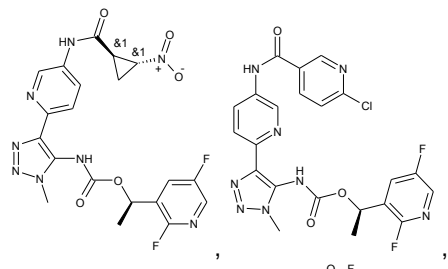
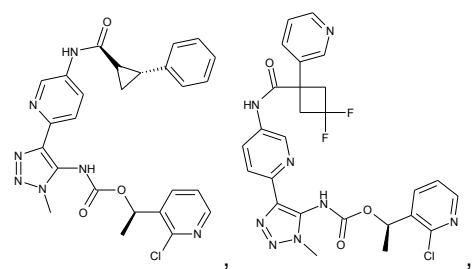


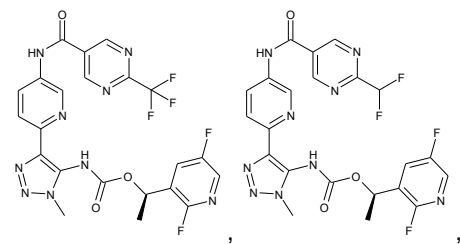
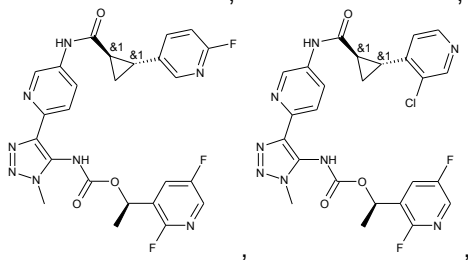
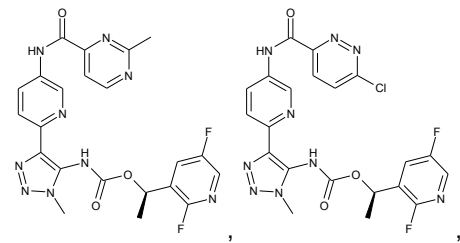
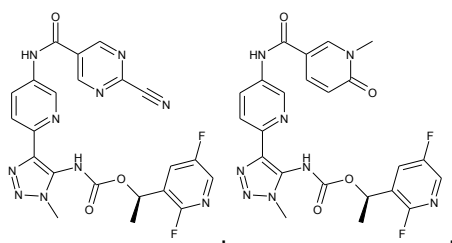
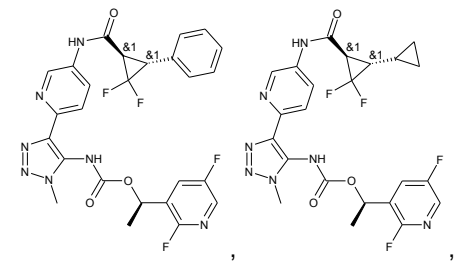
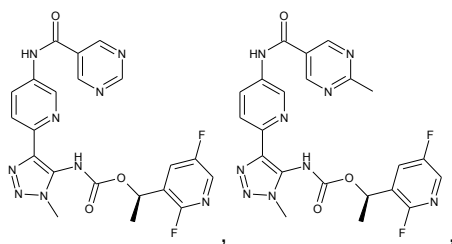
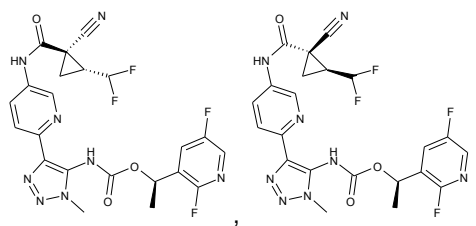
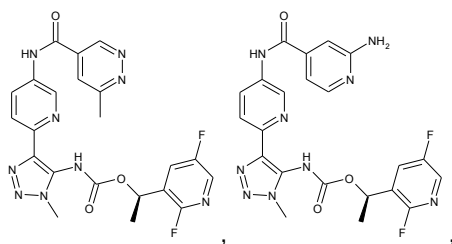
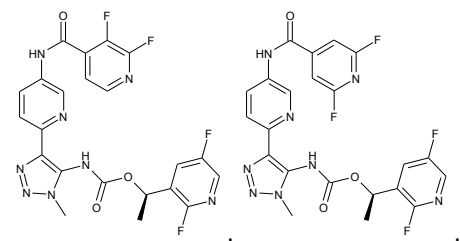
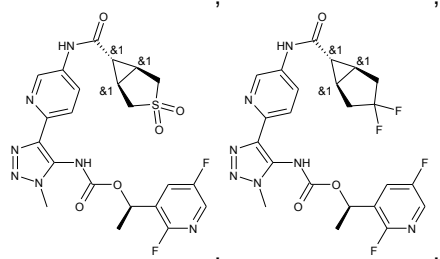
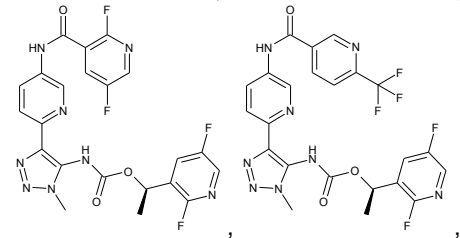
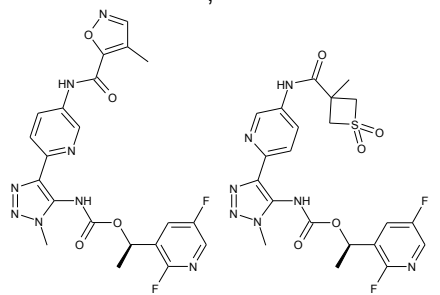
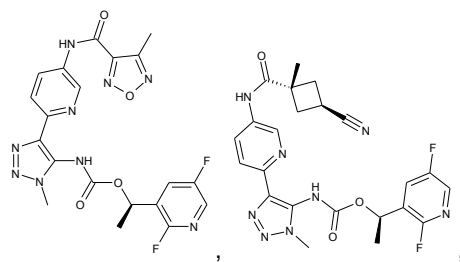
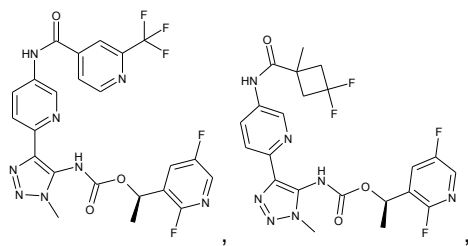


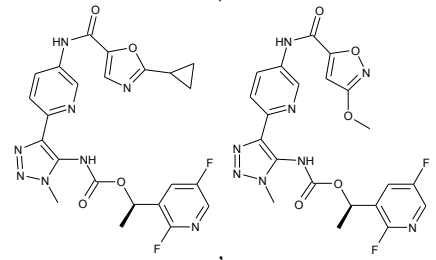
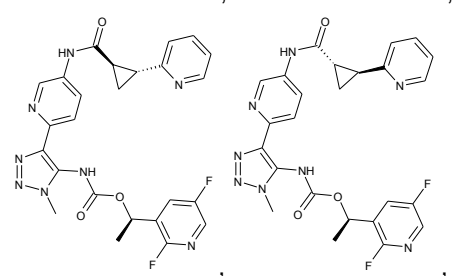
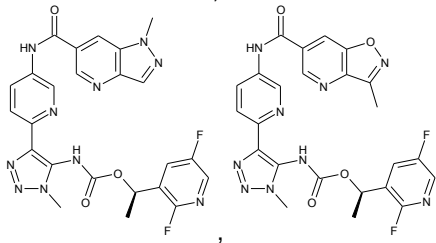
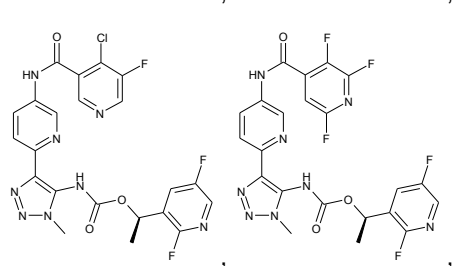
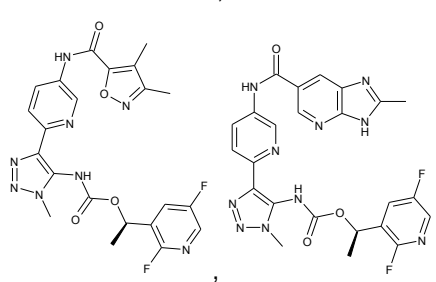
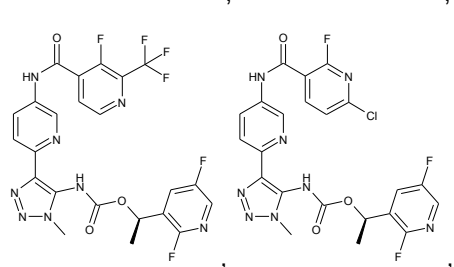
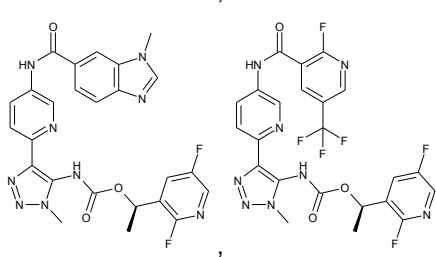
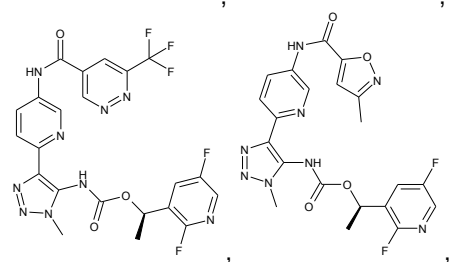
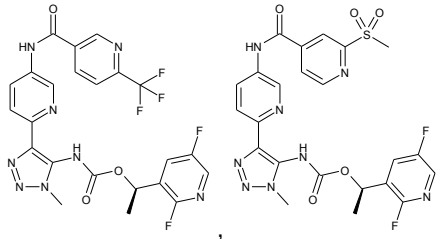
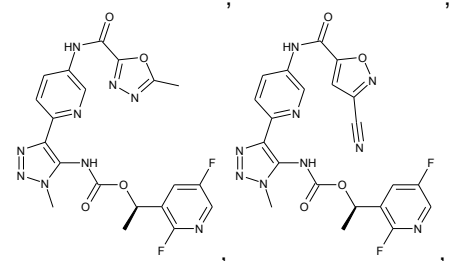
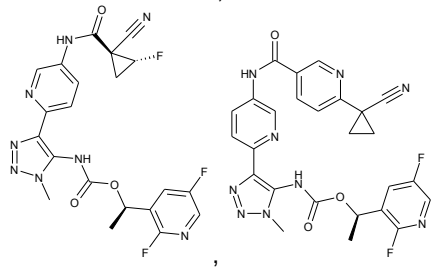
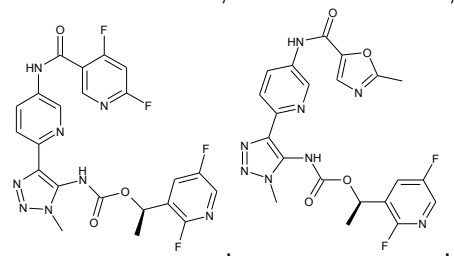
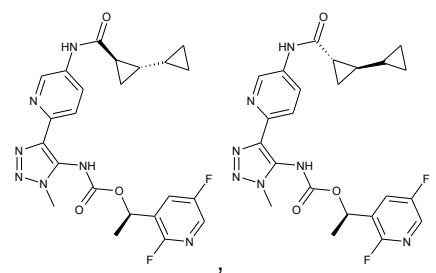
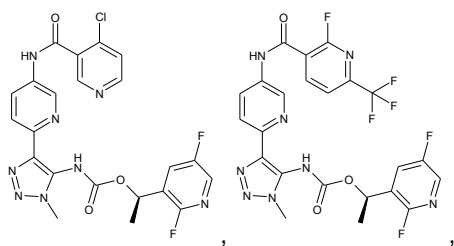


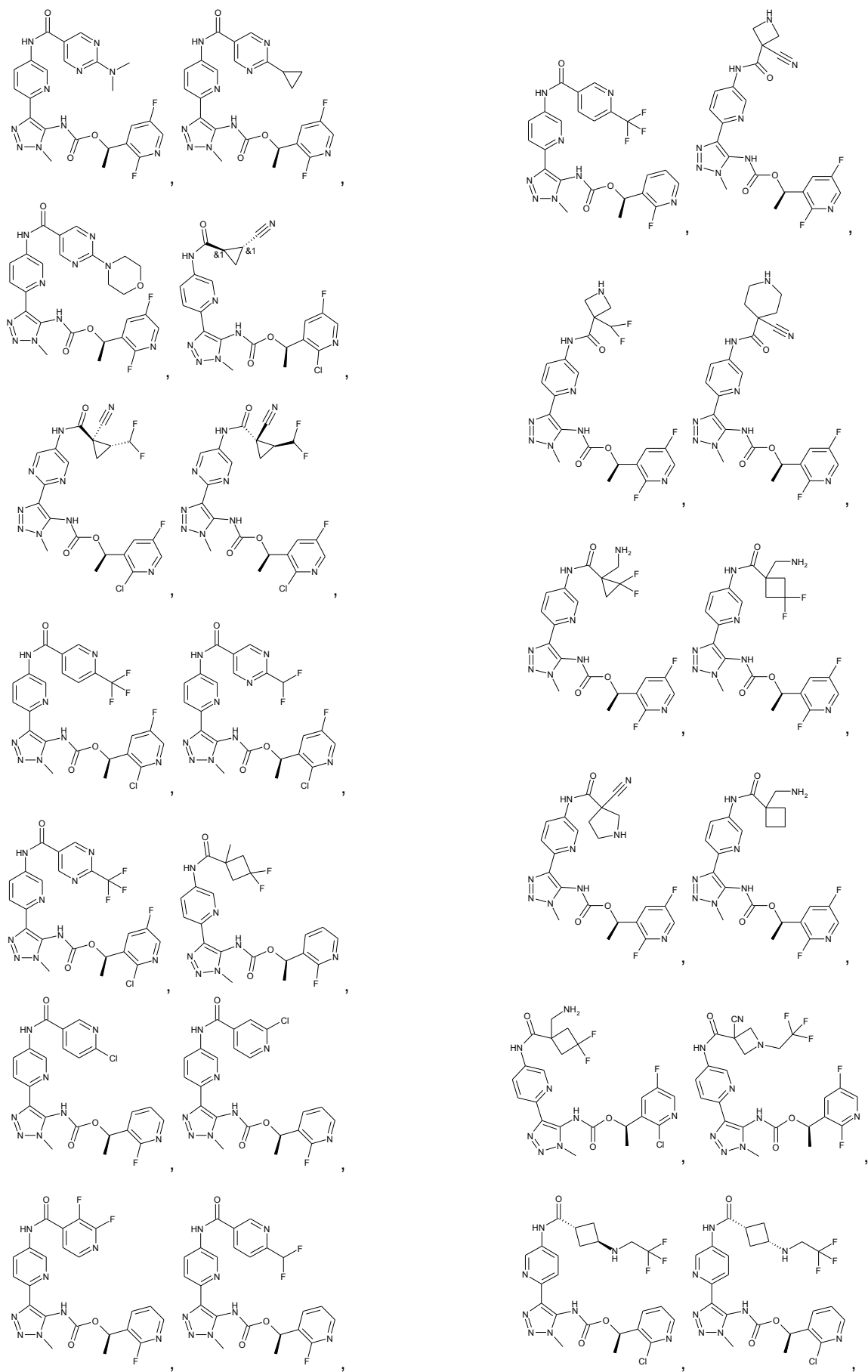


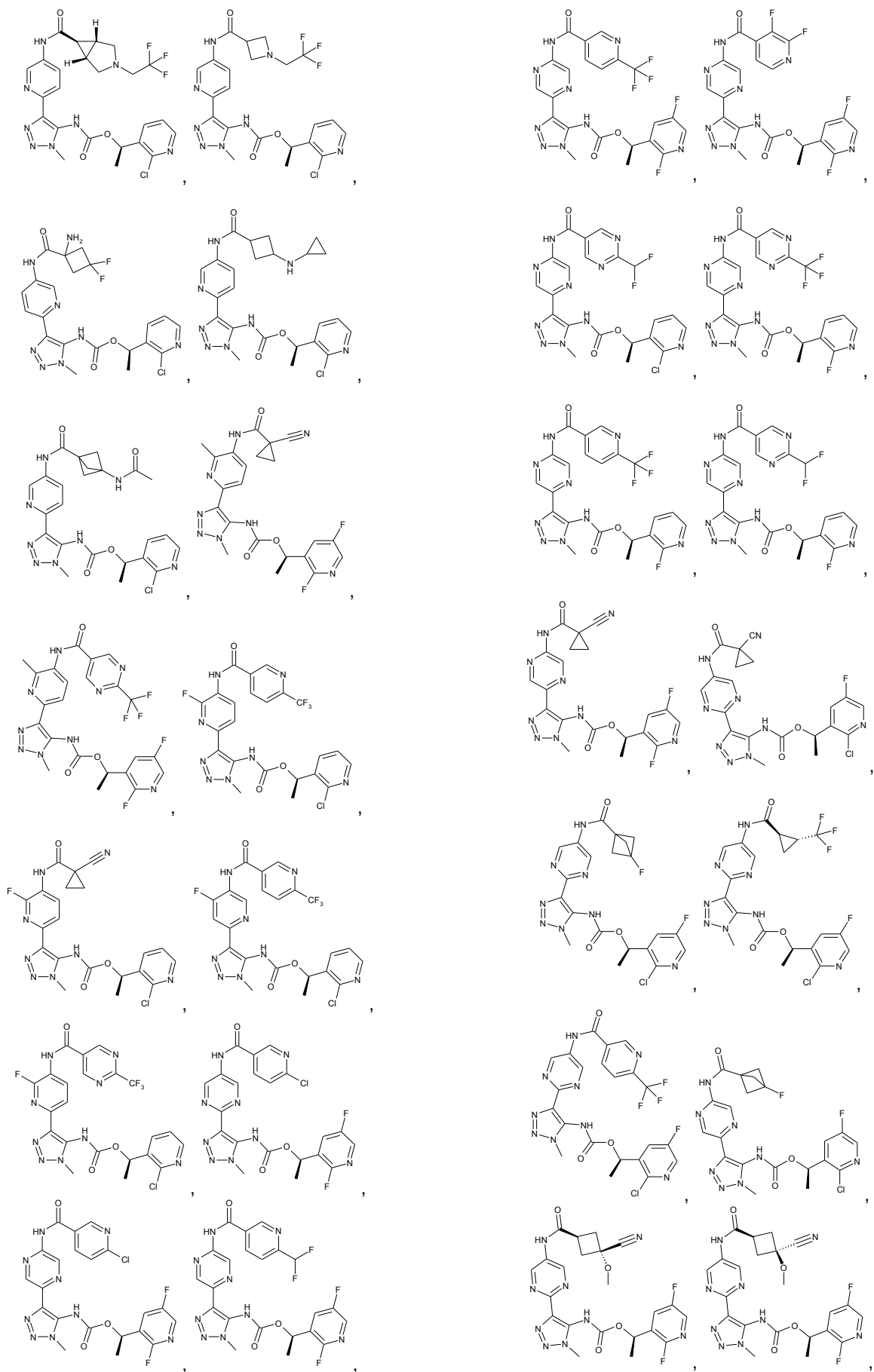


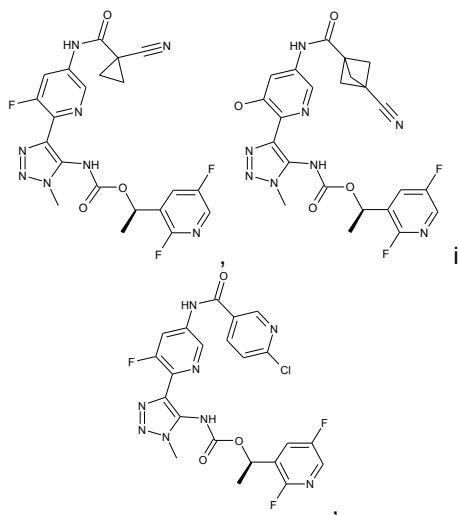






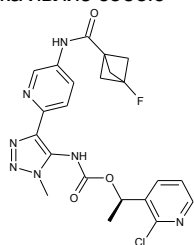




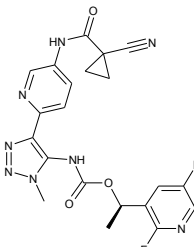


або її фармацевтично прийнятна сіль.

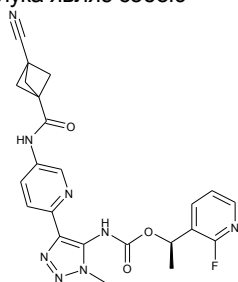
50. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



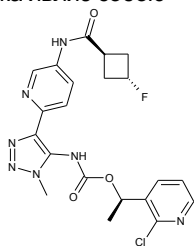
51. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



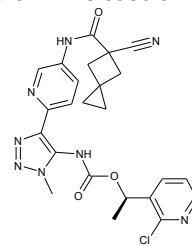
52. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



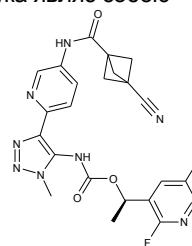
53. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



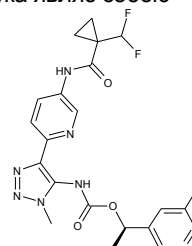
54. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



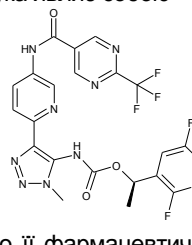
55. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



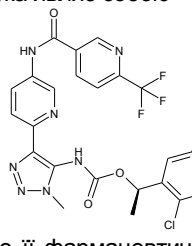
56. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



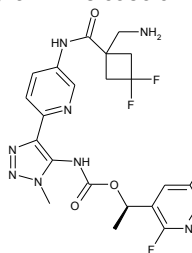
57. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



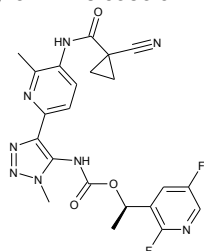
58. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



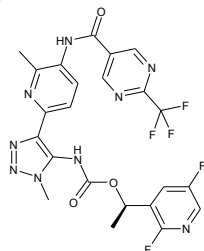
59. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



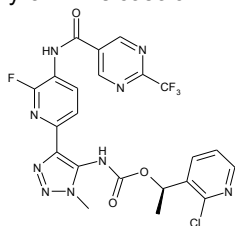
60. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



61. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



62. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука являє собою



63. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-62 для лікування, стабілізації або зменшення тяжкості чи прогресування захворювання або стану, опосередкованого LPAR1, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

64. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 63, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, являють собою інтерстиціальне захворювання легенів (ILD).

65. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 63, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, являють собою хронічне захворювання нирок (CKD).

66. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 63, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, включають фіброз.

67. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 66, де фіброз являє собою фіброз легенів, ренальний фіброз, фіброз печінки, фіброз очей, фіброз серця або системний склероз.

68. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 67, де фіброз легенів являє собою ідіопатичний легеневий фіброз (ILD) або прогресуюче фіброзне інтерстиціальне захворювання легенів (PF-ILD).

69. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 63, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, являють собою захворювання печінки.

70. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 69, де захворювання печінки включає неалкогольний стеатогепатит (NASH).

71. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 69, де захворювання печінки включає первинний біліарний цироз (PBC) або первинний склерозуючий холангіт (PSC).

72. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 69, де захворювання печінки включає портальну гіпертензію.

73. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 69, де сполуку або її фармацевтично прийняту сіль вводять разом із додатковим терапевтичним агентом.

74. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 73, де додатковий терапевтичний агент є одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними агентами.

75. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 73 або 74, де додатковий терапевтичний агент включає інгібітор ацетил-CoA-карбоксилази (ACC), інгібітор кінази, що регулює апоптотичні сигнали (ASK-1), агоніст рецепторів фарнезоїда X (FXR), риб'ячий жир, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, агоніст рецептора альфа, що активується пероксисомним проліфератором (PPARα) або антагоніст TGFβ.

76. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1 - 62 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

77. Фармацевтична композиція за п. 76, яка додатково містить додатковий терапевтичний агент.

78. Фармацевтична композиція за п. 77, де додатковий терапевтичний агент є одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними агентами.

79. Фармацевтична композиція за п. 77 або 78, де додатковий терапевтичний агент включає інгібітор ацетил-CoA-карбоксилази (ACC), інгібітор кінази, що регулює апоптотичні сигнали (ASK-1), агоніст рецепторів фарнезоїда X (FXR), риб'ячий жир, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, агоніст рецептора альфа, що активується пероксисомним проліфератором (PPARα) або антагоніст TGFβ.

80. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 76 - 79 для лікування, стабілізації або зменшення тяжкості чи прогресування захворювання або стану, опосередкованого LPAR1, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості зазначеної фармацевтичної композиції.

81. Фармацевтична композиція за п. 80, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, являють собою інтерстиціальне захворювання легенів (ILD).

82. Фармацевтична композиція за п. 80, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, являють собою хронічне захворювання нирок (CKD).

83. Фармацевтична композиція за п. 80, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, включають фіброз.

84. Фармацевтична композиція за п. 83, де фіброз являє собою фіброз легенів, ренальний фіброз, фіброз печінки, фіброз очей, фіброз серця або системний склероз.

85. Фармацевтична композиція за п. 84, де фіброз легенів являє собою ідіопатичний легеневий фіброз (ILD) або прогресуюче фіброзне інтерстиціальне захворювання легенів (PF-ILD).

86. Фармацевтична композиція за п. 80, де захворювання або стан, які опосередковані LPAR1, являють собою захворювання печінки.

87. Фармацевтична композиція за п. 86, де захворювання печінки включає неалкогольний стеатогепатит (NASH).

88. Фармацевтична композиція за п. 86, де захворювання печінки включає первинний біліарний цирроз (PBC) або первинний склерозуючий холангіт (PSC).

89. Фармацевтична композиція за п. 86, де захворювання печінки включає портальну гіпертензію.

(21) а 2022 04882
(22) 15.07.2021

(51) МПК (2023.01)
A61P 25/00
A61P 43/00
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(31) 2020-122864

(32) 17.07.2020

(33) JP

(85) 20.12.2022

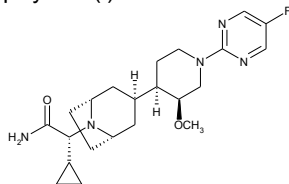
(86) РСТ/JP2021/026649, 15.07.2021

(71) ЕЙСЕЙ РЕНДД МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД. (JP)

(72) Йосіда Ю (JP), Кіта Йоїті (JP), Котакі Макото (JP), Сорімати Кейїті (JP), Офуса Тосіюкі (JP), Мотокі Такафумі (JP), Асаба Таро (JP)

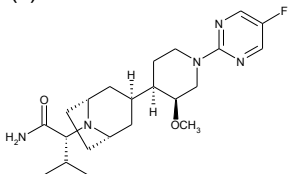
(54) ЗАМІЩЕНА ПІПЕРИДИНОВА СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАС-
ТОСУВАННЯ

(57) 1. Сполука, вибрана із групи, що складається з (2R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду, представлено наступною формулою (I):



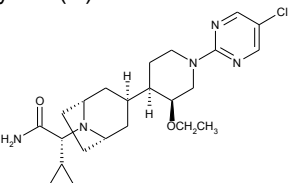
(I);

(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду, представлено наступною формулою (II):



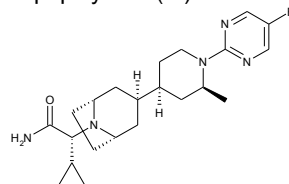
(II);

(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду, представлено наступною формулою (III):



(III);

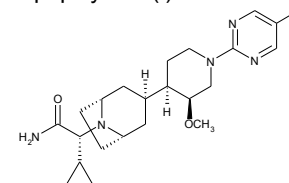
та (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду, представлено наступною формулою (IV):



(IV);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

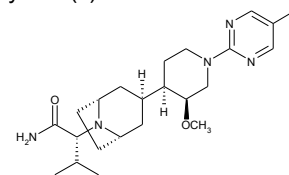
2. (2R)-2-Циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамід, представлений наступною формулою (I):



(I);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

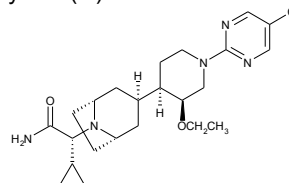
3. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-Фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-метилбутанамід, представлений наступною формулою (II):



(II);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

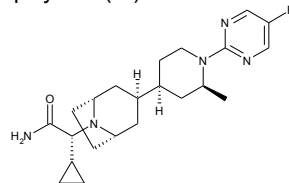
4. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-Хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетамід, представлений наступною формулою (III):



(III);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

5. (R)-2-Циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамід, представлений наступною формулою (IV):



(IV);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-5.

7. Агоніст орексинового рецептора 2 типу, що передбачає сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-5.

8. Терапевтичний засіб для лікування нарколепсії, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-5.

9. Спосіб лікування нарколепсії, що включає введення суб'єкту фармакологічно ефективної дози сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5 для застосування у лікуванні нарколепсії.

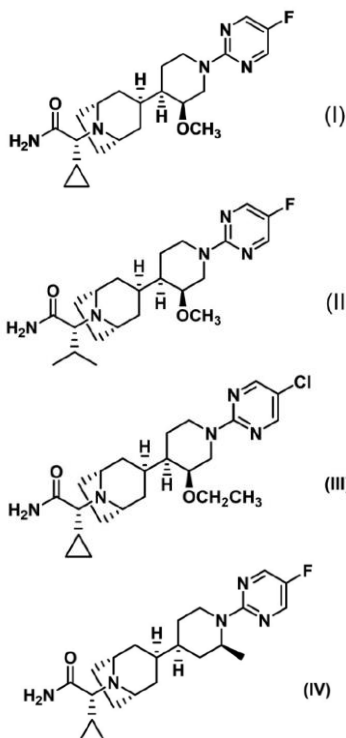
11. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5 для виготовлення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування нарколепсії.

12. Терапевтичний засіб для лікування катаплексії, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-5.

13. Спосіб лікування катаплексії, що включає введення суб'єкту фармакологічно ефективної дози сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5.

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5 для застосування у лікуванні катаплексії.

15. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5 для виготовлення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування катаплексії.



(21) а 2022 05095
(22) 15.07.2021

(51) МПК (2023.01)
A61P 35/00
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 9/24 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61K 31/7125 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 38/27 (2006.01)

A61K 38/47 (2006.01)

(31) 63/053,455

(32) 17.07.2020

(33) US

(31) 63/128,708

(32) 21.12.2020

(33) US

(85) 23.01.2023

(86) PCT/US2021/041755, 15.07.2021

(71) ДЖЕРОН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Капур Аніл (US), Мерфі Патрік (US)

(54) ПІДШКІРНІ КОМПОЗИЦІЇ ІНГІБІТОРУ ТЕЛОМЕРАЗИ ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Композиція, складена для підшкірного введення, що містить:

інгібітор теломераз, що містить олігонуклеотид та ліпідний фрагмент, зв'язаний з 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду; і

фермент гіалуронідазу.

2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що фермент гіалуронідазу являє собою рекомбінантну гіалуронідазу людини.

3. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що зазначена композиція містить варіант або фрагмент ферменту гіалуронідази RH20.

4. Композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що видалено один або більше N-кінцевих або C-кінцевих амінокислотних залишків варіанта або фрагмента RH20.

5. Композиція за п. 4, яка відрізняється тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з M1-P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.

6. Композиція за п. 5, яка відрізняється тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку L36, N37, F38, R39, A40, P41 або P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.

7. Композиція за п. 6, яка відрізняється тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з V455-L509 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.

8. Композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з V455, C458, D461, C464, I465, D466, A467, F468, K470, P471, P472, M473, E474, T475, E476, E477, P478, Q479, I480, F481, Y482, N483, A484, P486, T488 або S490 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.

9. Композиція за будь-яким із пп. 4-8, яка відрізняється тим, що варіант або фрагмент RH20 містить поліпептид, обраний із групи, представленої амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

10. Композиція за будь-яким із пп. 4-9, яка відрізняється тим, що N-кінець містить сигнальний пептид, отриманий із гормону росту людини, який має амінокислотну послідовність MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA SEQ ID NO: 3, сигнальний пептид, отриманий із сироваткового альбуміну людини, що має

амінокислотну послідовність MKWVTFISLLFLFSSAYS SEQ ID NO: 4, або сигнальний пептид, отриманий з Hya1 людини, що має амінокислотну послідовність MAHLLPICALFLTLLDMAQG SEQ ID NO: 5.

11. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою gHuPH20.

12. Композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 90 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

13. Композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 95 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

14. Композиція за будь-яким із пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що гіалуронідаза присутня в композиції в кількості від 100 од. до 50000 од.

15. Композиція за будь-яким із пп. 1-14, що **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

16. Композиція за будь-яким із пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить один або більше сахаридів.

17. Композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що один або більше сахаридів присутні в композиції в кількості від 10 мМ до 500 мМ.

18. Композиція за будь-яким із пп. 1-17, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше амінокислот.

19. Композиція за п. 18, що **відрізняється** тим, що амінокислоти вибрані з метіоніну та гістидину.

20. Композиція за будь-яким із пп. 18-19, яка **відрізняється** тим, що одна або більше амінокислот присутні в композиції в кількості від 1 мМ до 100 мМ.

21. Композиція за будь-яким із пп. 1-20, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить буфер.

22. Композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості, достатній для підтримання композиції при рівні рН від 3,0 до 9,0.

23. Композиція за будь-яким із пп. 21-22, яка **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості від 1 до 100 мМ.

24. Композиція за будь-яким із пп. 1-23, яка **відрізняється** тим, що олігонуклеотид інгібітора теломери містить щонайменше один N3'→P5' тіофосфорамідатний міжнуклеозидний зв'язок.

25. Композиція за будь-яким із пп. 1-24, яка **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломери зв'язаний із 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду через лінкер.

26. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що лінкер являє собою гліцериновий або аміногліцериновий лінкер.

27. Композиція за будь-яким із пп. 1-26, яка **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломери являє собою пальмітоїльний (C16) фрагмент.

28. Композиція за будь-яким із пп. 1-27, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломери являє собою іметелстат або його фармацевтично прийнятну сіль.

29. Композиція за п. 28, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломери являє собою іметелстат натрію.

30. Композиція за будь-яким із пп. 1-29, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломери присутній у композиції в дозі

(i) від близько 2,0 мг/кг до 20,0 мг/кг;

(ii) від близько 3 мг/кг до близько 15 мг/кг;

(iii) від близько 9 мг/кг до близько 11 мг/кг; або

(iv) від близько 11 мг/кг до близько 14 мг/кг.

31. Композиція за будь-яким із пп. 1-29, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломери присутній у композиції в дозі

(i) від близько 200 мг до близько 3000 мг;

(ii) від близько 750 мг/кг до близько 2500 мг;

(iii) від близько 1000 мг до близько 2000 мг; або

(iv) від близько 500 мг до близько 2000 мг.

32. Композиція за пп. 1-31, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція є ліофілізованою

33. Спосіб лікування суб'єкта, який має неоплазму, що включає підшкірне введення зазначеному суб'єкту композиції, яка містить:

інгібітор теломери, що містить олігонуклеотид і ліпідний фрагмент, зв'язаний із 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду; і

фермент гіалуронідазу.

34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що неоплазма являє собою гематологічну неоплазму, обрану з мієлофіброзу (MF), мієлодиспластичних синдромів (MDS), есенціальної тромбоцитемії (ЕТ), істинної поліцитемії (PV), хронічного мієлогенного лейкозу (CML), хронічного нейтрофільного лейкозу, хронічного еозинофільного лейкозу та гострого мієлоїдного лейкозу (AML).

35. Спосіб за будь-яким із пп. 33-34, що додатково включає діагностування наявності у суб'єкта гематологічної неоплазми.

36. Спосіб за будь-яким із пп. 33-35, який **відрізняється** тим, що зазначену композицію підшкірно вводять суб'єкту один раз на 7 днів.

37. Спосіб за будь-яким із пп. 33-35, який **відрізняється** тим, що зазначену композицію підшкірно вводять суб'єкту один раз на 21 день.

38. Спосіб за будь-яким із пп. 33-35, який **відрізняється** тим, що зазначену композицію підшкірно вводять суб'єкту один раз на 28 днів.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 33-38, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб повторюють 1 або більше разів.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 33-39, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломери вводять суб'єкту в дозі

(i) від близько 2,0 мг/кг до 20,0 мг/кг;

(ii) від близько 3 мг/кг до близько 15 мг/кг;

(iii) від близько 9 мг/кг до близько 11 мг/кг; або

(iv) від близько 11 мг/кг до близько 14 мг/кг.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 33-39, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломери вводять суб'єкту в дозі

(i) від близько 200 мг до близько 3000 мг;

(ii) від близько 750 мг/кг до близько 2500 мг;

(iii) від близько 1000 мг до близько 2000 мг; або

(iv) від близько 500 мг до близько 2000 мг.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 38-41, який **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою рекомбінантну гіалуронідазу людини.
43. Спосіб за будь-яким із пп. 38-41, який **відрізняється** тим, що композиція містить варіант або фрагмент ферменту гіалуронідази PH20.
44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що видалено один або більше N-кінцевих або C-кінцевих амінокислотних залишків варіанта або фрагмента PH20.
45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з M1-P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.
46. Спосіб за п. 45, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку L36, N37, F38, R39, A40, P41 або P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.
47. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з V455-L509 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.
48. Спосіб за п. 47, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з V455, C458, D461, C464, I465, D466, A467, F468, K470, P471, P472, M473, E474, T475, E476, E477, P478, Q479, I480, F481, Y482, N483, A484, P486, T488 і S490 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.
49. Спосіб за будь-яким із пп. 43-48, який **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 містить поліпептид, обраний із групи, представленої амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.
50. Спосіб за будь-яким із пп. 43-49, що **відрізняється** тим, що N-кінець містить сигнальний пептид, отриманий із гормону росту людини, що має амінокислотну послідовність MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA SEQ ID NO: 3, сигнальний пептид, отриманий із сироваткового альбуміну людини, що має амінокислотну послідовність MKWVTFISLLFLFSAYS SEQ ID NO: 4, або сигнальний пептид, отриманий із Hyal1 людини, що має амінокислотну послідовність MAANLLLPICALFLTLLDMAQG SEQ ID NO: 5.
51. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою rHuPH20.
52. Спосіб за будь-яким із пп. 43-50, який **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 90 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.
53. Спосіб за будь-яким із пп. 43-50, що **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 95 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.
54. Спосіб за будь-яким із пп. 33-53, що **відрізняється** тим, що гіалуронідаза присутня в композиції в кількості від 100 од. до 50000 од.
55. Спосіб за будь-яким із пп. 33-53, що **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
56. Спосіб за будь-яким із пп. 33-54, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить один або більше сахаридів.
57. Спосіб за п. 56, який **відрізняється** тим, що один або більше сахаридів присутні в композиції в кількості від 10 mM до 500 mM.
58. Спосіб за будь-яким із пп. 33-57, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше амінокислот.
59. Спосіб за п. 58, який **відрізняється** тим, що амінокислоти вибрані з метіоніну та гістидину.
60. Спосіб за будь-яким із пп. 57-58, який **відрізняється** тим, що одна або більше амінокислот присутні в композиції в кількості від 1 mM до 100 mM.
61. Спосіб за будь-яким із пп. 33-60, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить буфер.
62. Спосіб за п. 61, який **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості, достатній для підтримання композиції при рівні pH від 3,0 до 9,0.
63. Спосіб за будь-яким із пп. 61-62, який **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості від 1 до 100 mM.
64. Спосіб за будь-яким із пп. 33-63, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид інгібітора теломерази містить щонайменше один N3'→P5' тіофосфорамидатний міжнуклеозидний зв'язок.
65. Спосіб за будь-яким із пп. 33-64, який **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломерази зв'язаний із 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду через лінкер.
66. Спосіб за п. 65, який **відрізняється** тим, що лінкер являє собою гліцериновий або аміногліцериновий лінкер.
67. Спосіб за будь-яким із пп. 33-66, який **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломерази являє собою пальмітоїльний (C16) фрагмент.
68. Спосіб за будь-яким із пп. 33-67, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази являє собою іметелстат або його фармацевтично прийнятну сіль.
69. Спосіб за п. 68, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази являє собою іметелстат натрію.
70. Лікарська форма в одиничній дозі, яка містить фермент гіалуронідазу та інгібітор теломерази, що містить олігонуклеотид і ліпідний фрагмент, зв'язаний із 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду.
71. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 70, яка **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою рекомбінантну гіалуронідазу людини.
72. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 70, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить варіант або фрагмент ферменту гіалуронідази PH20.
73. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-72, яка **відрізняється** тим, що видалено один або більше N-кінцевих або C-кінцевих амінокислотних залишків варіанта або фрагмента PH20.
74. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 73, яка **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з M1-P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.

75. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 74, яка **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку L36, N37, F38, R39, A40, P41 або P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.

76. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 75, яка **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з V455-L509 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.

77. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 76, яка **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з V455, C458, D461, C464, I465, D466, A467, F468, K470, P471, P472, M473, E474, T475, E476, E477, P478, Q479, I480, F481, Y482, N483, A484, P486, T488 або S490 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.

78. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 72-77, яка **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 містить поліпептид, обраний із групи, представленої амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

79. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-78, що **відрізняється** тим, що N-кінець містить сигнальний пептид, отриманий із гормону росту людини, що має амінокислотну послідовність MATGSRSLLLAFGLLCLPWLQEGSA SEQ ID NO: 3, сигнальний пептид, отриманий із сироваткового альбуміну людини, що має амінокислотну послідовність MKWVTFISLLFLFSSAYS SEQ ID NO: 4, або сигнальний пептид, отриманий із Hyal1 людини, що має амінокислотну послідовність MAAHLLLPICALFLTLLDMAQG SEQ ID NO: 5.

80. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 70, яка **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою rHuPH20.

81. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 72-79, яка **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 90 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

82. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 72-79, яка **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 95 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

83. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-82, яка **відрізняється** тим, що гіалуронідаза присутня в композиції в кількості від 100 од. до 50 000 од.

84. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-83, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

85. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 84, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить один або більше сахаридів.

86. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 85, яка **відрізняється** тим, що один або більше сахаридів присутні в композиції в кількості від 10 мМ до 500 мМ.

87. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 84-86, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше амінокислот.

88. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 87, яка **відрізняється** тим, що амінокислоти вибрані з метіоніну та гістидину.

89. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 87-88, яка **відрізняється** тим, що одна або більше амінокислот присутні в композиції в кількості від 1 мМ до 100 мМ.

90. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 84-89, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить буфер.

91. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 90, яка **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості, достатній для підтримання композиції при рівні рН від 3,0 до 9,0.

92. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 90-91, яка **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості від 1 до 100 мМ.

93. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-92, яка **відрізняється** тим, що олігонуклеотид інгібітора теломерази містить щонайменше один N3'→P5' тіофосфорамідатний міжнуклеозидний зв'язок.

94. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-93, яка **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломерази зв'язаний із 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду через лінкер.

95. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 94, яка **відрізняється** тим, що лінкер являє собою гліцеринний або аміногліцеринний лінкер.

96. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-95, що **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломерази являє собою пальмітоїльний (C16) фрагмент.

97. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-96, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази являє собою іметелстат або його фармацевтично прийнятну сіль.

98. Лікарська форма в одиничній дозі за п. 97, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази являє собою іметелстат натрію.

99. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-98, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази присутній у композиції в дозі

- (i) від близько 2,0 мг/кг до 20,0 мг/кг;
- (ii) від близько 3 мг/кг до близько 15 мг/кг;
- (iii) від близько 9 мг/кг до близько 11 мг/кг; або
- (iv) від близько 11 мг/кг до близько 14 мг/кг.

100. Лікарська форма в одиничній дозі за будь-яким із пп. 70-98, яка **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази присутній у композиції в дозі

- (i) від близько 200 мг до близько 3000 мг;
- (ii) від близько 750 мг/кг до близько 2500 мг;
- (iii) від близько 1000 мг до близько 2000 мг; або
- (iv) від близько 500 мг до близько 2000 мг.

101. Лікарська форма в одиничній дозі за пп. 70-100, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція є рідкою.

102. Набір, що містить:

композицію, яка містить фермент гіалуронідазу, і

композицію, яка містить інгібітор теломерази, що містить олігонуклеотид і ліпідний фрагмент, зв'язаний із 5'- та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду.

103. Набір за п. 102, що додатково містить ін'єктор.

104. Набір за пп. 102-103, який **відрізняється** тим, що композиція, яка містить інгібітор теломерази, є ліофілізованою.

105. Набір за пп. 102-104, який додатково містить буфер для отримання розведеної рідкої композиції.

106. Набір за будь-яким із пп. 102-105, який **відрізняється** тим, що підшкірний ін'єктор містить голку та шприц.

107. Набір за пп. 102-105, який **відрізняється** тим, що підшкірний ін'єктор являє собою болісний ін'єктор, виконаний із можливістю підшкірної доставки попередньо визначеної кількості композиції.

108. Набір за будь-яким із пп. 102-107, який **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою рекомбінантну гіалуронідазу людини.

109. Набір за будь-яким із пп. 102-108, який **відрізняється** тим, що композиція містить варіант або фрагмент ферменту гіалуронідази PH20.

110. Набір за п. 109, який **відрізняється** тим, що видалено один або більше N-кінцевих або C-кінцевих амінокислотних залишків варіанта або фрагмента PH20.

111. Набір за п. 110, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з M1-P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.

112. Набір за п. 111, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване до амінокислотного залишку L36, N37, F38, R39, A40, P41 або P42 на N-кінці, так що видалено один або більше залишків на N-кінці.

113. Набір за п. 110, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з групи, що складається з V455-L509 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.

114. Набір за п. 113, який **відрізняється** тим, що розщеплення розташоване після амінокислотного залишку, обраного з V455, C458, D461, C464, I465, D466, A467, F468, K470, P471, P472, M473, E474, T475, E476, E477, P478, Q479, I480, F481, Y482, N483, A484, P486, T488 або S490 на C-кінці, так що видалено один або більше амінокислотних залишків на C-кінці.

115. Набір за п. 108, який **відрізняється** тим, що фермент гіалуронідаза являє собою gHuPH20.

116. Набір за будь-яким із пп. 108-115, який **відрізняється** тим, що N-кінець містить сигнальний пептид, отриманий із гормону росту людини, що має амінокислотну послідовність MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA SEQ ID NO: 3, сигнальний пептид, отриманий із сироваткового альбуміну людини, що має амінокислотну послідовність MKWVTFISLLFLFS-SAYS SEQ ID NO: 4, або сигнальний пептид, отриманий із Hya1 людини, що має амінокислотну послідовність MAAHLLLPICALFLTLLDMAQG SEQ ID NO: 5.

117. Набір за будь-яким із пп. 108-114, який **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 90 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотни-

ми залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

118. Набір за будь-яким із пп. 108-114, який **відрізняється** тим, що варіант або фрагмент PH20 являє собою пептид, який має щонайменше 95 % ідентичність послідовностей із послідовністю амінокислот, позначеною як SEQ ID NO: 1, або з амінокислотними залишками 36-482, 36-477, 366-478, 36-479, 36-480, 36-481 і 36-483 SEQ ID NO: 1.

119. Набір за будь-яким із пп. 102-118, що **відрізняється** тим, що гіалуронідаза присутня в композиції в кількості від 100 од. до 50000 од.

120. Набір за будь-яким із пп. 102-119, що **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

121. Набір за будь-яким із пп. 102-120, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить один або більше сахаридів.

122. Набір за п. 121, який **відрізняється** тим, що один або більше сахаридів присутні в композиції в кількості від 10 mM до 500 mM.

123. Набір за будь-яким із пп. 102-122, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить одну або більше амінокислот.

124. Набір за п. 123, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить амінокислоту, обрану з метоніну та гістидину.

125. Набір за будь-яким із пп. 123-124, який **відрізняється** тим, що одна або більше амінокислот присутні в композиції в кількості від 1 mM до 100 mM.

126. Набір за будь-яким із пп. 102-125, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція додатково містить буфер.

127. Набір за п. 126, який **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості, достатній для підтримання композиції при рівні pH від 3,0 до 9,0.

128. Набір за будь-яким із пп. 126-127, який **відрізняється** тим, що буфер присутній у композиції в кількості від 1 до 100 mM.

129. Набір за будь-яким із пп. 102-128, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид інгібітора теломерази містить щонайменше один N3'→P5' тіофосфорамідатний міжнуклеозидний зв'язок.

130. Набір за будь-яким із пп. 102-129, який **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломерази зв'язаний із 5' та/або 3'-кінцем олігонуклеотиду через лінкер.

131. Набір за п. 130, який **відрізняється** тим, що лінкер являє собою гліцериновий або аміногліцериновий лінкер.

132. Набір за будь-яким із пп. 102-131, який **відрізняється** тим, що ліпідний фрагмент інгібітора теломерази являє собою пальмітоїльний (C16) фрагмент.

133. Набір за будь-яким із пп. 102-132, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази являє собою іметелстат або його фармацевтично прийнятну сіль.

134. Набір за п. 133, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази являє собою іметелстат натрію.

135. Набір за будь-яким із пп. 102-134, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломерази присутній у композиції в дозі

(i) від близько 2,0 мг/кг до 20,0 мг/кг;

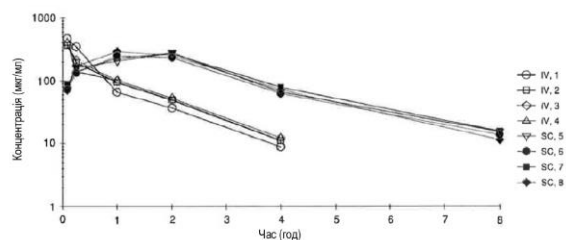
(ii) від близько 3 мг/кг до близько 15 мг/кг;

(iii) від близько 9 мг/кг до близько 11 мг/кг; або

(iv) від близько 11 мг/кг до близько 14 мг/кг.

136. Набір за будь-яким із пп. 102-134, який **відрізняється** тим, що інгібітор теломери присутній у композиції в дозі

- (i) від близько 200 мг до близько 3000 мг;
- (ii) від близько 750 мг/кг до близько 2500 мг;
- (iii) від близько 1000 мг до близько 2000 мг; або
- (iv) від близько 500 мг до близько 2000 мг.



Фіг. 1

- (21) **а 2023 00477** (51) МПК (2023.01)
 (22) 19.12.2019 A61P 35/00
 C07K 16/28 (2006.01)
 C07K 16/30 (2006.01)
 C07K 16/46 (2006.01)

(31) 18214994.8

(32) 21.12.2018

(33) EP

(62) **а 2021 04108, 19.12.2019**

(71) **Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)**

(72) Фраймозер-Грундшобер Анне (CH), Хофер Томас (CH), Хоссе Ральф (CH), Мьоссер Еккехард (CH), Ніколіні Валерія Г. (CH), Умана Пабло (CH), Вальдхауер Інья (CH), Ріхтер Вольфганг (CH), Кнаупп Александер (DE), Трохановска Галіна (CH)

(54) **АНТИТІЛА, ЯКІ ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ З CD3**

- (57) 1. Антитіло, яке зв'язується з CD3 та TYRP-1, причому антитіло містить
- а) перший антигензв'язувальний домен, який зв'язується з CD3, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), яка містить ділянку, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1 із SEQ ID NO: 2, HCDR 2 із SEQ ID NO: 3 і HCDR 3 із SEQ ID NO: 5, і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), яка містить ділянку, що визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1 із SEQ ID NO: 8, LCDR 2 із SEQ ID NO: 9 і LCDR 3 із SEQ ID NO: 10; та
 - б) другий і, необов'язково, третій антигензв'язувальний домен, який зв'язується з TYRP-1.
2. Антитіло за п. 1, в якому VH першого антигензв'язувального домена містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на приблизно 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 7, і/або VL першого антигензв'язувального домена містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на приблизно 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11.
3. Антитіло, яке зв'язується з CD3 та TYRP-1, причому антитіло містить

(а) перший антигензв'язувальний домен, який зв'язується з CD3, що містить послідовність VH із SEQ ID NO: 7 та послідовність VL із SEQ ID NO: 11; та

(б) другий і, необов'язково, третій антигензв'язувальний домен, який зв'язується з TYRP-1.

4. Антитіло за будь-яким із пп. 1-3, в якому перший антигензв'язувальний домен являє собою молекулу Fab.

5. Антитіло за будь-яким із пп. 1-4, яке містить Fc-домен, що складається з першої та другої субодиниць.

6. Антитіло за будь-яким із пп. 1-5, в якому другий і/або, за наявності, третій антигензв'язувальний домен являє собою молекулу Fab.

7. Антитіло за будь-яким із пп. 1-6, в якому перший антигензв'язувальний домен являє собою молекулу Fab, причому варіабельні домени VL і VH або константні домени CL і CH1, зокрема варіабельні домени VL і VH легкого ланцюга Fab і важкого ланцюга Fab є заміщеними один одним.

8. Антитіло за будь-яким із пп. 1-7, в якому другий і, за наявності, третій антигензв'язувальний домен являє собою стандартну молекулу Fab.

9. Антитіло за будь-яким із пп. 1-8, в якому другий і, за наявності, третій антигензв'язувальний домен являє собою молекулу Fab, причому в константному домені CL амінокислота в позиції 124 є незалежно заміщеною лізином (K), аргініном (R) або гістидином (H) (нумерація відповідно до Kabat) і амінокислота в позиції 123 є незалежно заміщеною лізином (K), аргініном (R) або гістидином (H) (нумерація відповідно до Kabat), а в константному домені CH1 амінокислота в позиції 147 є незалежно заміщеною глутаміновою кислотою (E) або аспарагіною кислотою (D) (нумерація відповідно до індексу EU за Kabat) і амінокислота в позиції 213 є незалежно заміщеною глутаміновою кислотою (E) або аспарагіною кислотою (D) (нумерація відповідно до індексу EU за Kabat).

10. Антитіло за будь-яким із пп. 1-9, в якому перший і другий антигензв'язувальні домени є злитими один із одним, необов'язково за допомогою пептидного лінкера.

11. Антитіло за будь-яким із пп. 1-10, в якому кожен із першого та другого антигензв'язувальних доменів являє собою молекулу Fab, і або (i) другий антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем важкого ланцюга Fab першого антигензв'язувального домену, або (ii) перший антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем важкого ланцюга Fab другого антигензв'язувального домену.

12. Антитіло за будь-яким із пп. 1-11, в якому кожен із першого, другого та, за наявності, третього антигензв'язувальних доменів являє собою молекулу Fab, і антитіло містить Fc-домен, що складається з першої та другої субодиниць; і при цьому або (i) другий антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем важкого ланцюга Fab першого антигензв'язувального домену, а перший антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем першої субодиниці Fc-домену, або (ii) перший антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем важкого ланцюга Fab другого антигензв'язува-

льного домену, а другий антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем першої субодиниці Fc-домену; і третій антигензв'язувальний домен, за наявності, є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab із N-кінцем другої субодиниці Fc-домену.

13. Антитіло за п. 12, де антитіло складається з першого, другого і третього антигензв'язувального домену, Fc-домену, і необов'язково одного або більше пептидних лінкерів, де другий антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab з N-кінцем важкого ланцюга Fab першого антигензв'язувального домену, і перший антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab з N-кінцем першої субодиниці Fc-домену, і де третій антигензв'язувальний домен є злитим на С-кінці важкого ланцюга Fab з N-кінцем другої субодиниці Fc-домену.

14. Антитіло за будь-яким із пп. 5-13, в якому Fc-домен являє собою Fc-домен IgG, зокрема IgG1.

15. Антитіло за будь-яким із пп. 5-14, в якому Fc-домен являє собою Fc-домен людини.

16. Антитіло за будь-яким із пп. 5-15, в якому Fc-домен являє собою Fc-домен IgG1 людини.

17. Антитіло за будь-яким із пп. 5-16, в якому Fc містить модифікацію, що сприяє асоціації першої та другої субодиниць Fc-домену.

18. Антитіло за будь-яким із пп. 5-17, де в домені СН3 першої субодиниці Fc-домену амінокислотний залишок замінений на амінокислотний залишок, що має більший об'єм бічного ланцюга, таким чином утворюючи виступ в домені СН3 першої субодиниці, який може розташовуватися в порожнині в домені СН3 другої субодиниці, і в домені СН3 другої субодиниці Fc-домену амінокислотний залишок замінений на амінокислотний залишок, що має менший об'єм бічного ланцюга, таким чином утворюючи порожнину в домені СН3 другої субодиниці, всередині якої може розташовуватися виступ у домені СН3 першої субодиниці.

19. Антитіло за будь-яким із пп. 5-18, де в першій субодиниці Fc-домену залишок треоніну в позиції 366 замінений на залишок триптофану (Т366W), а в другій субодиниці Fc-домену залишок тирозину в позиції 407 замінений на залишок валіну (Y407V); і де необов'язково:

(а) в другій субодиниці Fc-домену додатково залишок треоніну в позиції 366 замінений на залишок серину (Т366S) і залишок лейцину в позиції 368 замінений на залишок аланіну (L368A); та/або

(б) в першій субодиниці Fc-домену додатково залишок серину в позиції 354 замінений на залишок цистеїну (S354C) або залишок глютамінової кислоти в позиції 356 замінений на залишок цистеїну (E356C), а в другій субодиниці Fc-домену додатково залишок тирозину у позиції 349 замінений на залишок цистеїну (Y349C) (нумерація відповідно до індексу EU за Kabat).

20. Антитіло за будь-яким із пп. 5-19, де перша субодиниця Fc-домену містить амінокислотні заміни S354C і T366W, і друга субодиниця Fc-домену містить амінокислотні заміни Y349C, T366S, L368A і Y407V (нумерація відповідно до індексу EU за Kabat).

21. Антитіло за будь-яким із пп. 5-20, в якому Fc-домен містить одну або більше амінокислотних замін,

які зменшують зв'язування з Fc-рецептором і/або ефекторну функцію.

22. Антитіло за будь-яким із пп. 5-21, де Fc-домен містить амінокислотну заміну в позиції, вибраній із групи E233, L234, L235, N297, P331 і P329, зокрема, в позиції, вибраній із групи L234, L235 і P329 (нумерація відповідно до індексу EU за Kabat).

23. Антитіло за будь-яким із пп. 5-22, де кожна субодиниця Fc-домену містить амінокислотні заміни L234A, L235A і P329G (нумерація відповідно до індексу EU за Kabat).

24. Антитіло за будь-яким із пп. 1-23, в якому другий і, за наявності, третій антигензв'язувальний домен містить VH, що містить HCDR 1 із SEQ ID NO: 15, HCDR 2 із SEQ ID NO: 16 і HCDR 3 із SEQ ID NO: 17, і VL, що містить LCDR 1 із SEQ ID NO: 19, LCDR 2 із SEQ ID NO: 20 і LCDR 3 із SEQ ID NO: 21.

25. Антитіло за будь-яким із пп. 1-24, в якому другий і, за наявності, третій антигензв'язувальний домен містить VH, що містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на приблизно 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 18, і/або VL, що містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на приблизно 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 22.

26. Антитіло за будь-яким із пп. 1-25, де антитіло містить поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з послідовністю SEQ ID NO: 23, поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з послідовністю SEQ ID NO: 24, поліпептид (зокрема два поліпептиди), що містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з послідовністю SEQ ID NO: 25, і поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною з послідовністю SEQ ID NO: 27.

27. Виділений поліпептид, який кодує антитіло за будь-яким із пп. 1-26.

28. Клітина-хазяїн, яка містить виділений поліпептид за п. 27.

29. Спосіб отримання антитіла, що зв'язується з CD3 та TYRP-1, який включає етапи (а) культивування клітини-хазяїна за п. 28 в умовах, придатних для експресії антитіла, та, необов'язково, (б) виділення антитіла.

30. Антитіло, яке зв'язується з CD3 та TYRP-1, отримане способом за п. 29.

31. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло за будь-яким із пп. 1-26 або 30 і фармацевтично прийнятний носій.

32. Застосування антитіла за будь-яким із пп. 1-26 або 30 як лікарського засобу.

33. Застосування за п. 32 для лікування раку.

34. Застосування за п. 33, де рак являє собою рак з експресією TYRP-1, та/або де рак являє собою рак шкіри, зокрема меланому.

35. Застосування фармацевтичної композиції за п. 31 як лікарського засобу.

36. Застосування за п. 35 для лікування раку.

37. Застосування за п. 36, де рак являє собою рак з експресією TYRP-1, та/або де рак являє собою рак шкіри, зокрема меланому.

38. Застосування антитіла за будь-яким із пп. 1-26 або 30 у виробництві лікарського засобу.

39. Застосування за п. 38 у виробництві лікарського засобу для лікування раку.

40. Застосування за п. 39, де рак являє собою рак з експресією TYRP-1, та/або де рак являє собою рак шкіри, зокрема меланому.

41. Застосування фармацевтичної композиції за п. 31 у виробництві лікарського засобу.

42. Застосування за п. 41 у виробництві лікарського засобу для лікування раку.

43. Застосування за п. 42, де рак являє собою рак з експресією TYRP-1, та/або де рак являє собою рак шкіри, зокрема меланому.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 01**

(21) а 2022 04885 (51) МПК (2023.01)
(22) 09.07.2021 B01D 11/04 (2006.01)
B01J 14/00

(31) 63/050,546
(32) 10.07.2020
(33) US
(31) 63/084,856
(32) 29.09.2020
(33) US

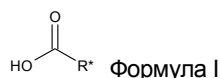
(85) 13.01.2023
(86) PCT/NZ2021/050106, 09.07.2021
(71) АКВАФОРТУС ТЕКНОЛОДЖІЗ ЛІМІТЕД (NZ)

(72) Пракаш Чаїтра (NZ), Танг Хаїмінг (NZ), Маддокс Кріс-тал (NZ)

(54) РОЗЧИН ДЛЯ ОСУШУВАННЯ РОЗЧИННИКІВ ТА СПОСОБИ, ПОВ'ЯЗАНІ З НИМ

- (57) 1. Розчин для осушування розчинників, який містить:
а) щонайменше один С₃-С₉-алкіламін або сполуку, яка містить четвертинний амоній; або
б) щонайменше одну сполуку, яка містить карбонову кислоту, або алкілсульфонову кислоту; або
с) щонайменше один нерозгалужений або розгалужений С₃-С₉-алкіл, заміщений -ОН; або
д) комбінацію від а) до с),
у розчиннику, який містить воду та щонайменше два або більше компонентів, незалежно вибраних із будь-якої комбінації цілих чисел 1), 2), 3) та 4), при цьому:
1) являє собою сполуку, яка містить нерозгалужений, розгалужений або необов'язково заміщений циклічний С₄-С₉-етер;
2) являє собою нерозгалужений або розгалужений С₃-С₉-алкіл, заміщений -ОН;
3) являє собою нерозгалужений, розгалужений або циклічний С₄-С₉-кетон або С₄-С₉-дикетон; та
4) являє собою сполуку, яка містить нерозгалужений або розгалужений С₃-С₉-естер;
при цьому щонайменше один компонент розчинника, що містить воду, по суті не змішується з водним розчином 1 молярного хлориду натрію при 20 градусах Цельсія або вище та при 1 атмосфері.
2. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який відрізняється тим, що сполука, яка містить карбонову кислоту, вибрана з одного або більше з наступного:

а) сполука Формули I,



де R* вибраний з -С₁-С₇-алкіл-ОН, -С₁-С₇-алкілу, -С₁-С₇-алкіл-NH₂, -С₁-С₇-алкіл-NHR₃ та -С₁-С₇-алкіл-NR₃R₄, де кожен R₃ і R₄ вибрані з -H, -ОН, -галогену, -С₁-С₇-алкілу, -С₁-С₇-алкіл-ОН, -C(O)OH, -C(O)-H або -C(O)-(С₁-С₇-алкіл); та

б) полімер, що містить одну або декілька груп карбонової кислоти.

3. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить щонайменше один С₁-С₇-алкіламін або сполуку, яка містить четвертинний амоній.

4. Розчин для осушування розчинників за п. 3, який відрізняється тим, що щонайменше один С₁-С₇-алкіламін або сполука, яка містить четвертинний амоній, розчину для осушування розчинника вибрані з одного або більше з бетаїну, карнітину, карбаміду та холіну, кожен з яких необов'язково з протиіоном.

5. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить щонайменше один нерозгалужений або розгалужений С₃-С₉-алкіл, заміщений -ОН.

6. Розчин для осушування розчинників за п. 5, який відрізняється тим, що щонайменше один нерозгалужений або розгалужений С₃-С₉-алкіл, заміщений -ОН, розчину для осушування розчинників містить щонайменше два замісника -ОН.

7. Розчин для осушування розчинників за п. 6, який відрізняється тим, що щонайменше один нерозгалужений або розгалужений С₃-С₉-алкіл, заміщений -ОН, розчину для осушування розчинників вибраний з 1,4-бутандіолу, гліцерину або їх комбінацій.

8. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить щонайменше одну сполуку, яка містить карбонову кислоту.

9. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який відрізняється тим, що розчинник, який містить воду, містить сполуку, яка містить амін, в якості замісника одного з цілих чисел 1), 2), 3) та 4).

10. Розчин для осушування розчинників за п. 9, який відрізняється тим, що амін являє собою вторинний або третинний амін.

11. Розчин для осушування розчинників за п. 9, який відрізняється тим, що амін являє собою третинний амін.

12. Розчин для осушування розчинників за п. 1, 4 або 5, який містить бетаїн.

13. Розчин для осушування розчинників за п. 1, 4 або 5, який містить холіну хлорид.

14. Розчин для осушування розчинників за пп. 1-3, який містить саркозин.

15. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить комбінацію бетаїну та саркозину.

16. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить комбінацію холіну хлориду та 1,4-бутандіолу.

17. Розчин для осушування розчинників за п. 16, який відрізняється тим, що молярне відношення холіну хлориду до 1,4-бутандіолу становить близько 1:2.

18. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить комбінацію холіну хлориду та гліцерину.

19. Розчин для осушування розчинників за п. 18, який відрізняється тим, що молярне відношення холіну хлориду до гліцерину становить близько 1:2.

20. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить комбінацію холіну хлориду та саркозину.

21. Розчин для осушування розчинників за п. 20, який відрізняється тим, що молярне відношення холіну хлориду до саркозину становить близько 1:2.

22. Розчин для осушування розчинників за п. 1, який містить комбінацію холіну хлориду та карбаміду.

23. Розчин для осушування розчинників за п. 22, який відрізняється тим, що молярне відношення холіну хлориду до карбаміду становить близько 1:2.

- а) щонайменше одним С₁-С₇-алкіламіном або сполукою, яка містить четвертинний амоній, і
- б) щонайменше однією сполукою, яка містить карбонову кислоту, або алкілсульфоновою кислотою;
- в) щонайменше одним нерозгалуженим або розгалуженим С₃-С₉-алкілом, заміщеним -ОН; або
- г) комбінацією від а) до в).

при цьому при контактуванні вода виділяється з розчинника, який містить воду, з утворенням водного шару з незмішуваним розчинником, збідненим водою.

38. Спосіб за п. 37, який включає протитоковий процес.

39. Спосіб за п. 37 або 38, який включає етап відділення виділеної води від незмішуваного шару розчинника, збідненого водою.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 37-39, який додатково включає етап відновлення розчинника.

41. Спосіб за п. 40, який **відрізняється** тим, що відновлений розчин для осушування розчинників рециркулюють для використання в подальшому процесі осушування розчинників.

42. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що етап відновлення розчину для осушування розчинників є безперервним процесом відновлення.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що етап відновлення розчину для осушування розчинників здійснюється за допомогою одного або більше із наступних методик: мембранна дистиляція, випаровування через напівпроникну мембрану, осмос, керовані тиском мембранні процеси, керовані осмосом мембранні процеси, керовані тиском мембранні процеси з допомогою осмосу, керовані осмосом мембранні процеси з допомогою тиску, фільтрація, механічне повторне стиснення пари, процеси на основі випаровування, реагенти, специфічні для води, або методи кристалізації тощо.

44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що етап відновлення розчину для осушування розчинників здійснюється за допомогою методики осмосу з допомогою тиску.

Fig. 1

Здатність до осушування різних розчинів для осушування розчинників на основі % води у вологому розчиннику MeTHF-1-бутанол до та після введення розчину для осушування розчинників

Розчин	% води до введення розчину	% води після введення розчину
Етанол	10.5	8.0
Середній	10.5	7.8
Холодний гексан (0.5-1мм)	10.5	6.5
Бензол, олефіни	10.5	6.8
Холодний гексан 1, 1,4-біфеніловий	10.5	8.5
Холодний гексан 1, 1,4-біфеніловий (1:1)	10.5	8.8
Холодний гексан, діетиловий	10.5	8.0
Холодний гексан, діетиловий (1:1)	10.5	7.5
Холодний гексан, діетиловий	10.5	8.0
1-гексан	10.5	7.5
Діетиловий ефір	10.5	7.5
Тетрагідропіран	10.5	6.5
Тетрагідропіран-фурфур (1:1) ...	10.5	8.8
Тетрагідропіран-фурфур (1:1) ...	10.5	10.5
Аналітична чиста ізооктанова кислота	10.5	7.0

Розчин для осушування розчинників

■ до введення розчину ▨ після введення розчину

B 21

(21) a 2022 02711
(22) 02.07.2021

(51) МПК (2023.01)
B21B 45/00

B21B 45/04 (2006.01)

B21B 1/46 (2006.01)

(31) 102020000016120

(32) 03.07.2020

(33) IT

(85) 11.08.2022

(86) PCT/IB2021/055952, 02.07.2021

(71) АРВЕДІ СТИЛ ІНДЖИНІРІНГ С.П.А. (ІТ)

(72) Арведі Джованні (ІТ), Бьянкі Андреа Теодоро (ІТ), Мантова Альдо (ІТ), Вентуріні Роберто (ІТ)

(54) УСТАНОВКА ТА СПОСІБ БЕЗПЕРЕРВНОГО ВИРОБНИЦТВА ГАРЯЧЕКАТАНИХ НАДТОНКИХ СТАЛЕВИХ ШТАБ

(57) 1. Установа безперервного виробництва гарячекатаних сталевих штаб мінімальною товщиною 0,3 мм, що включає в себе послідовно, у напрямку руху матеріалу, що обробляється:

- пристрій (1) безперервного лиття тонких або середніх слябів товщиною від 40 до 150 мм та максимальною шириною не менше 2100 мм,
- чорновий стан (2), що складається не менше ніж з трьох клітей,
- першу індукційну піч (6.1),
- пристрій для гідрозбивання окалини (8),
- другу індукційну піч (6.2),
- чистовий стан (3), що складається з п'яти - семи клітей,
- ділянку охолодження (12),
- ділянку різання (10), та
- ділянку намотування, принаймні, з однією парою карусельних намотувачів (9) або одиночних намотувачів (11),

а також систему подачі захисної атмосфери, що містить 3 % об. кисню, принаймні, від входу зазначеної другої індукційної печі (6.2) до третьої кліті зазначеного чистового стану (3),

яка **відрізняється** тим, що вона також включає між зазначеним пристроєм безперервного лиття (1) і зазначеним чорновим станом (2) початкову ділянку (4) термічного кондиціонування та збивання окалини, що містить послідовно індукційний кромковий нагрівач (4.1), індукційний нагрівач (4.2) для решти поверхні сляба та перший пристрій для гідрозбивання окалини (5).

2. Установа за п.1, яка **відрізняється** тим, що зазначений перший пристрій для гідрозбивання окалини (5) містить тягнучий валок (5.1) на стороні у напрямку індукційного нагрівача (4.2), за яким слідує безпосередньо пристрій для збивання окалини (5.2), оснащений на вході парою рухомих у поперечному напрямку заслінок (20), які упираються безпосередньо в край сляба, причому кожна із зазначених заслінок (20) переважно встановлена на опорі у вигляді паралелограма, утвореній парою паралельних важелів (21), що повертаються між заслінкою (20) і конструкцією пристрою для збивання окалини (5.2) і приводяться у рух приводом (22).

3. Установа за п.1, яка **відрізняється** тим, що зазначена початкова ділянка (4) термічного кондиціонування та збивання окалини має довжину 3-5 метрів.

4. Установа за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що кромковий нагрівач (4.1) виконаний для роботи з поперечним потоком з використанням бічних котушок (4.1а) у "канальній" конфі-

гурації з концентраторами потоку, причому кожна із зазначених бічних котушок (4.1а) переважно оснащена своїм власним частотним перетворювачем, щоб кромковий нагрівач (4.1) міг по-різному нагрівати правий та лівий край сляба.

5. Установа за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір кромкового нагрівача (4.1) дозволяє нагрівати бічну зону сляба на відстані до 150 мм від кожного краю та/або забезпечувати підвищення температури у зазначеній бічній зоні до 120 °С.

6. Установа за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що кромковий нагрівач (4.1) оснащений системою подачі, яка здійснює поперечне переміщення для пристосування кромкового нагрівача (4.1) до ширини сляба, для встановлення ширини бічної зони обігріву і відведення та, за необхідності, підйому шляхом обертання індукційних котушок від країв сляба, причому зазначена система подачі переважно виконана шляхом розміщення кожної індукційної котушки на полозках, що рухаються уздовж поперечної направляючої під дією приводу, переважно, електродвигуна, який приводить у рух гвинтовий домкрат.

7. Установа за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що перший пристрій для збивання окалини (5) включає:

- ряд (23) верхніх водяних сопел та ряд (24) нижніх водяних сопел, розташованих поперечно до сляба, причому сопла мають нахил для подачі струменя в напрямку, протилежному напрямку руху сляба,
- верхній равлик (25) і нижній равлик (26), розташовані дзеркально перед зазначеними рядами (23, 24) сопел, і звернені до них своїми отворами, причому кожен із зазначених равликів (25, 26) забезпечений кінцевими зливами для видалення води, зібраної через зливний носок, що контактує зі слябом,
- ряд (27) верхніх повітряних сопел і ряд (28) нижніх повітряних сопел, розташованих поперечно до сляба перед равликами (25, 26), і які мають нахил сопел для подачі струменя в напрямку руху сляба, зазначені ряди (23, 24) водяних сопел переважно розташовані в протилежних положеннях, причому сопла вирівняні по вертикалі і знаходяться під тим самим кутом нахилу, і переважно мають діаметр <3 мм.

8. Установа за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що другий пристрій для гідрозбивання окалини (8), розташований між двома індукційними печами (6.1, 6.2), містить перший тягнучий валок (8.1) на стороні у напрямку першої індукційної печі (6.1), безпосередньо пристрій для збивання окалини (8.2) та другий тягнучий валок (8.1') на стороні у напрямку другої індукційної печі (6.2).

9. Установа за попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що другий пристрій для гідрозбивання окалини (8) містить:

- перший ряд (33) і другий ряд (33') верхніх водяних сопел і перший ряд (34) і другий ряд (34') нижніх водяних сопел, причому всі зазначені ряди розташовані поперечно до розкатоного сляба, із соплами, нахиленими для подачі струменя у напрямку, протилежному напрямку руху сляба, причому зазначені ряди (33', 34') переважно зміщені в поперечному напрямку на половину кроку по відношенню до зазначених перших рядів (33, 34),

- кожному з двох рядів (33, 33') верхніх водяних сопел передують верхній равлик (35, 35') та рухомий зливний носок (32, 32'), який в робочому положенні вступає в контакт із верхньою поверхнею розкاتаного сляба і суміщений із відповідним равликом (35, 35'),

- перший ряд (37) і другий ряд (37') верхніх повітряних сопел, розташованих поперек розкатаного сляба із соплами переважно перпендикулярно верхній поверхні сляба, причому зазначений перший ряд (37) розташований перед зазначеним рухомим зливним носком (32), а зазначений другий ряд (37') розташований після другого ряду (33') верхніх водяних сопел,

ряди (33, 33') верхніх водяних сопел переважно розташовані навпроти рядів (34, 34') нижніх водяних сопел, причому сопла вирівняні по вертикалі і знаходяться під однаковим кутом нахилу, і переважно мають діаметр <3 мм.

10. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що система подачі захисної атмосфери у чистовий стан (3) включає в себе з кожної сторони штаби, у проміжку між двома чистовими клітками (3.1, 3.2,..., 3.7), пару каналів подачі (52, 52'), встановлених на конструкції петлетримача (51), відповідно на його вхідний і вихідний сторони, і від кожного із зазначених каналів подачі (52, 52') відгалужуються два, по суті, горизонтальних ряди сопел, розташованих поздовжньо над (53, 53') і під (54, 54') штабою і паралельно її країв, причому кожен із двох рядів (53, 53') верхніх сопел переважно проходить у напрямку зазначених двох клітей (3.1, 3.2,..., 3.7) майже до вертикальної площини, поперечній штабі, і проходить через центр зазначеного петлетримача (51), тоді як кожен з двох рядів (54, 54') нижніх сопел проходить тільки у напрямку сусідньої кліті (3.1, 3.2,..., 3.7), причому сопла переважно нахилені у вертикальній площині з орієнтацією у напрямку поверхні штаби.

11. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що система подачі захисної атмосфери додатково містить не менше двох паралельних горизонтальних рядів (57, 57', 58, 58') сопел, розташованих поперечно над і під штабою на кожному з поздовжніх рядів (53, 53', 54, 54'), причому захисна атмосфера надходить у кожну пару поперечних рядів (57, 57', 58, 58') через відповідний канал подачі (50, 50', 59, 59'), причому сопла переважно орієнтовані в напрямку, по суті, перпендикулярному верхній і нижній поверхні штаби.

12. Установка за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що система подачі захисної атмосфери у чистовий стан (3) включає в себе, у проміжку між двома чистовими клітками (3.1, 3.2,..., 3.7), не менше двох пар паралельних горизонтальних рядів (63, 63', 64, 64') сопел, розташованих поперечно над і під штабою, до і після петлетримача (51), причому захисна атмосфера надходить у кожну із зазначених пар поперечних рядів (63, 63', 64, 64') через відповідну пару каналів подачі (61, 61', 62, 62'), причому сопла переважно нахилені у вертикальній площині з орієнтацією в напрямку сусідньої чистової кліті (3.1, 3.2,..., 3.7).

13. Установка за будь-яким з пп. 10-12, яка **відрізняється** тим, що ряди сопел поміщені в камеру, у-

ворену парою верхніх ступок (55, 55'; 65, 65') і парою нижніх ступок (56, 56'; 66, 66'), які мають форму, що дозволяє штабі проходити через зазначену камеру, і можуть обертатися навколо кінцевого штифта, що дозволяє камері відкриватися.

14. Установка за попереднім пунктом, залежно від п.11 або 12, яка **відрізняється** тим, що поперечні ряди (57, 57', 58, 58'; 63, 63', 64, 64') сопел встановлені на ступках (55, 55'; 56, 56'; 65, 65'; 66, 66').

15. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що перша кліть (2.1) чорного стана (2) являє собою кліть, розраховану на зменшення товщини сляба $\leq 20\%$.

16. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково включає після чорного стана (2) аварійну систему для виробництва та видалення чорнових листів, яка послідовно включає маятникові ножиці (15), укладальник (16) для вилучення металевих листів, ротаційні ножиці (17) та формувач петлі (18).

17. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково включає між першою індукційною піччю (6.1) і другим пристроєм для гідрозбивання окалини (8) механічний пристрій для руйнування окалини (7), утворений щонайменше трьома валками, розташованими по черзі вище і нижче лінії подачі розкатаного сляба, і на висоті, достатній для пластичного розтягування його поверхні, що спричиняє руйнування жорсткого шару окалини.

18. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково послідовно включає між чистовим прокатним станом (3) і ділянкою охолодження (12) додаткову ділянку охолодження (12'), додаткову ділянку різання (10') та додаткову ділянку намотування (9; 11), причому зазначена додаткова ділянка охолодження (12') переважно здатна виконувати надшвидке охолодження.

19. Установка за попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що вона додатково включає між кожною ділянкою охолодження (12; 12') і кожною ділянкою різання (10; 10') механічний пристрій для збивання окалини (14; 14'), в якому використовуються щітки, що обертаються в протилежних напрямках, або струмені абразивного шламу.

20. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково включає лінію (13) для нанесення антикорозійного покриття, розташовану безпосередньо після ділянки кінцевого намотування (9; 11), так що можна нанести зазначене покриття на штабу без необхідності спочатку намотувати її у рулон.

21. Установка за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково включає систему регулювання та контролю температури оброблюваного матеріалу, функціонально пов'язану з електромагнітним гальмом, вбудованим у виливницю, що входить до складу пристрою безперервного лиття (1), а також з'єднану з термopарами, вбудованими у мідні пластини зазначеної виливниці, та з тепловими сканерами, розташованими вздовж установи, переважно на виході з пристрою безперервного лиття (1), чорного стана (2), першої індукційної печі (6.1), другого пристрою для гідрозбивання окалини (8), другої індукційної печі (6.2), чистового ста-

на (3) і ділянки охолодження (12, 12'), причому зазначена система регулювання функціонально пов'язана також з усіма іншими компонентами установки, що активно впливають на температуру оброблюваного матеріалу, як при нагріванні (4.1, 4.2, 6.1, 6.2), так і при охолодженні (5.2, 7, 8.2, 12, 12', 14, 14').

22. Спосіб безперервного виробництва гарячекатаних сталевих штаб мінімальною товщиною 0,3 мм за допомогою установки за будь-яким із попередніх пунктів, що включає в себе наступну послідовність етапів:

- (а) безперервне лиття (1) тонких або середніх слябів товщиною 40-150 мм;
- (b) чорнова прокатка (2) для отримання розкاتаного сляба за 3-5 проходів;
- (c) перше індукційне нагрівання (6.1) розкатаного сляба;
- (d) гідрозбивання окалини (8.2);
- (e) друге індукційне нагрівання (6.2) розкатаного сляба;
- (f) чистова прокатка (3) для отримання штаби за 5-7 проходів;
- (g) регульоване охолодження (12; 12') штаби; і
- (h) різання (10; 10') штаби і її намотування (9; 11) у рулон,

причому, принаймні, етапи (e) і (f), принаймні, до третього проходу, і переважно також етапи (g) і (h), у частині намотування, виконують у захисній атмосфері, що є слабоокислювальною, інертною або слабо-відновлювальною,

який **відрізняється** тим, що між етапами (a) і (b) передбачені додаткові етапи:

(a'') індукційного нагрівання (4.1) кромки сляба;

(a'') індукційного нагрівання (4.2) решти поверхні сляба;

(a''') гідрозбивання окалини (5.2).

23. Спосіб за попереднім пунктом, який **відрізняється** тим, що етап (h) замінений безпосереднім проходженням штаби до етапу нанесення захисного покриття (13) з подальшим кінцевим намотуванням.

24. Спосіб за п.22 або 23, який **відрізняється** тим, що на етапі (b) перший прохід (2.1) чорнової прокатки (2) призводить до зменшення товщини сляба $\leq 20\%$.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 22-24, який **відрізняється** тим, що між етапами (c) і (d) передбачено додатковий етап (c') механічного руйнування (7) окалини.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 22-25, який **відрізняється** тим, що між етапами (g) і (h) передбачено додатковий етап (g') механічного збивання окалини (14; 14').

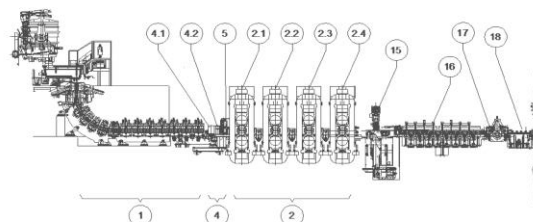
27. Спосіб за будь-яким із пп. 22-26, який **відрізняється** тим, що між етапами (b) і (c) передбачено додатковий етап виготовлення та видалення чорнових листів (15, 16) у випадку виникнення проблем на ділянці установки після чорнової прокатки (2).

28. Спосіб за будь-яким із пп. 22-27, який **відрізняється** тим, що етап (a''') виконують при тиску води менше 150 бар та/або етап (d) виконують при тиску води до 380 бар.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 22-28, який **відрізняється** тим, що етап (e) виконують за такої кінцевої температури, щоб забезпечити виконання етапу (f) повністю в аустенітній області.

30. Спосіб за будь-яким із пп. 22-29, який **відрізняється** тим, що етап (a'') виконують у зоні до 150 мм від кожного краю сляба та/або він призводить до підвищення температури у цій зоні до 120 °C.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 22-30, який **відрізняється** тим, що за етапом (h) слідує етап (i) рідинного охолодження рулону в баку, що містить воду або слабоокислювальний водний розчин.



Фіг. 1а

В 32

(21) а 2023 00361
(22) 13.07.2021

(51) МПК
B32B 27/18 (2006.01)
B32B 27/30 (2006.01)
G21F 1/10 (2006.01)
C08F 212/08 (2006.01)
C08F 220/28 (2006.01)
C08F 220/30 (2006.01)
C08F 220/44 (2006.01)
C08F 230/02 (2006.01)
C08F 2/44 (2006.01)
B32B 7/023 (2019.01)

(31) 2020-122700
(32) 17.07.2020
(33) JP

(31) 2020-133195
(32) 05.08.2020
(33) JP

(85) 17.02.2023
(86) РСТ/JP2021/026295, 13.07.2021
(71) ТОКУЯМА КОРПОРЕЙШН (JP)

(72) Кавасаки Такайосі (JP), Такенака Дзюндзі (JP), Момода Дзюндзі (JP)

(54) ЗДАТНА ДО ТВЕРДІННЯ КОМПОЗИЦІЯ ТА ЇЇ ЗАТВЕРДІЛА ФОРМА

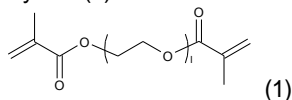
(57) 1. Здатна до твердіння композиція, яка містить: сполуку вісмуту, в якій естер фосфорної кислоти, який має (мет)акрилоїльну групу зв'язується з вісмутом; та нітрильну сполуку, яка має здатний до радикальної полімеризації вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок.

2. Здатна до твердіння композиція за п. 1, яка додатково містить сполуку, яка має один здатний до радикальної полімеризації вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок та яка відрізняється від сполуки вісмуту та нітрильної сполуки.

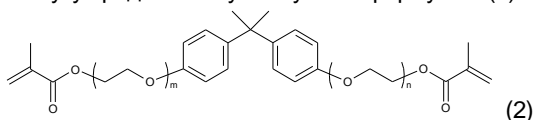
3. Здатна до твердіння композиція за п. 1 або 2, в якій сполука вісмуту містить сполуку вісмуту, в якій саліцилова кислота або (мет)акрилова кислота та

естер фосфорної кислоти, який має (мет)акрилоїльну групу є зв'язаними з вісмутом.

4. Здатна до твердіння композиція за будь-яким одним з пп. 1-3, яка додатково містить щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук, представлених наступною формулою (1):



в якій 1 являє собою ціле число від 7 до 14, та сполуку представлену наступною формулою (2):



в якій n та m кожен незалежно являють собою ціле число від 1 до 15, та $n+m$ від 2 до 30.

5. Здатна до твердіння композиція за будь-яким одним з пп. 1-4, яка додатково містить фотохромну сполуку.

6. Затверділий продукт, отриманий твердінням здатної до твердіння композиції за будь-яким одним з пп. 1-5.

7. Багатошаровий виріб, що містить затверділий продукт, отриманий твердінням здатної до твердіння композиції за будь-яким одним з пп. 1-4, та затверділий продукт, отриманий твердінням фотохромної здатної до твердіння композиції, що містить фотохромну сполуку.

8. Радіаційно-захисний матеріал, що містить затверділий продукт за п. 6 або багатошаровий виріб за п. 7.

(54) СИСТЕМИ, ПРИСТРОЇ І СПОСОБИ ДЛЯ ЗАРЯДЖАННЯ І РОЗРЯДЖАННЯ МОДУЛЬНИХ КАСКАДНИХ ЕНЕРГЕТИЧНИХ СИСТЕМ

(57) 1. Модульна енергетична система, керована таким чином, щоб подавати потужність в навантаження, що містить:

- три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач;

- порт заряду, виконаний з можливістю проводити сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму; і

- схему маршрутизації, з'єднану між портом заряду і трьома матрицями, при цьому схема маршрутизації є керованою таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму в кожну з трьох матриць.

2. Система за п. 1, яка додатково містить систему керування, з'єднану з можливістю зв'язку зі схемою маршрутизації, при цьому система керування виконана з можливістю керувати схемою маршрутизації таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму в кожну з трьох матриць.

3. Система за п. 2, в якій система керування з'єднана з можливістю зв'язку з кожним модулем трьох матриць і виконана з можливістю керувати перетворювачем кожного модуля таким чином, щоб заряджати кожний модуль.

4. Система за п. 3, в якій система керування виконана з можливістю керувати перетворювачами кожного модуля згідно з технологією широтно-імпульсної модуляції або гістерезису.

5. Система за п. 3, в якій кожний модуль містить схему моніторингу, виконану з можливістю відстежувати інформацію стану модуля, при цьому кожний модуль виконаний з можливістю виводити інформацію стану в систему керування, і при цьому система керування виконана з можливістю керувати перетворювачем кожного модуля на основі інформації стану.

6. Система за п. 5, в якій інформація стану пов'язана з температурою і станом заряду модуля, і при цьому система керування виконана з можливістю керувати перетворювачем кожного модуля таким чином, щоб балансувати температуру і стан заряду всіх модулів матриць.

7. Система за п. 2, в якій схема маршрутизації містить множину односпрямованих твердотільних реле, керованих за допомогою системи керування таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму в кожну з трьох матриць.

8. Система за п. 7, в якій односпрямовані твердотільні реле являють собою тиристори.

9. Система за п. 2, в якій схема маршрутизації містить перший порт, з'єднаний з лінією DC+, другий порт, з'єднаний з лінією DC-, третій порт, з'єднаний з першою матрицею, четвертий порт, з'єднаний з другою матрицею, і п'ятий порт, з'єднаний з третьою матрицею, і містить:

- перший тиристор, з'єднаний між першим портом і третім портом;

В 60

(21) а 2023 01366 (51) МПК
(22) 13.04.2021

B60L 53/10 (2019.01)
H02M 1/42 (2007.01)
H02M 7/219 (2006.01)
H02M 7/66 (2006.01)
H02M 7/68 (2006.01)
H02M 7/86 (2006.01)

(31) 63/009,996
(32) 14.04.2020
(33) US

(31) 63/043,731
(32) 24.06.2020
(33) US

(31) 63/069,369
(32) 24.08.2020
(33) US

(31) 63/084,300
(32) 28.09.2021
(33) US

(85) 14.11.2022

(86) PCT/US2021/027154, 13.04.2021

(71) ТАС ТЕКНОЛОДЖИЗ, ІНК. (US)

(72) Слепченков Міхаїл (US), Надері Рузбех (US), Бхакта Мілан (US), Кадрі Помі С. (US)

- другий тиристор, з'єднаний між першим портом і четвертим портом;
- третій тиристор, з'єднаний між четвертим портом і другим портом; і
- четвертий тиристор, з'єднаний між п'ятим портом і другим портом,

при цьому тиристиори є керованими за допомогою системи керування таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму на першому порту в третій або четвертий порт і вибірково маршрутизувати сигнал на четвертому або п'ятому порту у другий порт.

10. Система за п. 9, в якій схема маршрутизації містить шостий порт, з'єднаний з першою лінією змінного струму, сьомий порт, з'єднаний з другою лінією змінного струму, і містить:

- перший діод, з'єднаний між сьомим портом і першим і другим тиристорами;
- другий діод, з'єднаний між шостим портом і першим і другим тиристорами;
- третій діод, з'єднаний з третього і четвертого тиристорів з шостим портом; і
- четвертий діод, з'єднаний з третього і четвертого тиристорів з сьомим портом.

11. Система за п. 2, в якій схема маршрутизації містить множину двоспрямованих твердотільних реле, керованих за допомогою системи керування таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму в кожну з трьох матриць.

12. Система за п. 11, в якій двоспрямовані твердотільні реле являють собою симістори.

13. Система за п. 2, в якій схема маршрутизації містить перший порт, виконаний з можливістю з'єднуватися з сигналом заряду DC+ або сигналом заряду лінії однофазного змінного струму, другий порт, виконаний з можливістю з'єднуватися з сигналом заряду DC- або сигналом нейтралі однофазного змінного струму, третій порт, з'єднаний з першою матрицею, четвертий порт, з'єднаний з другою матрицею, і п'ятий порт, з'єднаний з третьою матрицею, і містить:

- перший симістор, з'єднаний між першим портом і третім портом;
- другий симістор, з'єднаний між першим портом і четвертим портом;
- третій симістор, з'єднаний між четвертим портом і другим портом; і
- четвертий симістор, з'єднаний між п'ятим портом і другим портом.

14. Система за п. 13, в якій симістори є керованими за допомогою системи керування таким чином, щоб, при роботі в стані заряду постійного струму, вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму на першому порту в третій або четвертий порт і вибірково маршрутизувати сигнал на четвертому або п'ятому порту у другий порт, і

при цьому симістори є керованими за допомогою системи керування таким чином, щоб, при роботі в позитивному стані заряду однофазного змінного струму, вибірково маршрутизувати сигнал заряду лінії змінного струму на першому порту в третій або четвертий порт і вибірково маршрутизувати сигнал на четвертому або п'ятому порту у другий порт, і, при роботі в негативному стані заряду однофазного змін-

ного струму, вибірково маршрутизувати сигнал на другому порту в четвертий або п'ятий порт і вибірково маршрутизувати сигнал на третьому або четвертому порту в перший порт.

15. Система за п. 2, в якій порт заряду виконаний з можливістю проводити сигнал заряду трифазного змінного струму, і схема маршрутизації містить множину двоспрямованих твердотільних реле, керованих за допомогою системи керування таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму в кожну з трьох матриць.

16. Система за п. 15, в якій множина двоспрямованих твердотільних реле містять симістори.

17. Система за п. 15, в якій схема маршрутизації містить перший порт, виконаний з можливістю приймати сигнал заряду постійного струму або змінного струму, другий порт, виконаний з можливістю приймати сигнал заряду змінного струму, і третій порт, виконаний з можливістю приймати сигнал заряду постійного струму або змінного струму, і додатково містить:

- перший симістор, з'єднаний між першим портом і першою лінією, що з'єднується з першою матрицею з трьох матриць;
- другий симістор, з'єднаний між другим портом і другою лінією, що з'єднується з другою матрицею з трьох матриць;
- третій симістор, з'єднаний між третім портом і третьою лінією, що з'єднується з третьою матрицею з трьох матриць;
- четвертий симістор, з'єднаний між першою і другою лініями; і
- п'ятий симістор, з'єднаний між другою і третьою лініями.

18. Система за будь-яким з пп. 7-17, яка додатково виконана з можливістю вибірково від'єднувати всі модулі і мотори від джерела заряду.

19. Система за будь-яким з пп. 1-18, в якій три матриці взаємно з'єднані за допомогою щонайменше одного модуля міжз'єднання.

20. Система за п. 19, в якій система керування виконана з можливістю керувати щонайменше одним модулем міжз'єднання таким чином, щоб подавати напругу для щонайменше одного допоміжного навантаження, коли система знаходиться в стані заряду.

21. Система за будь-яким з пп. 1-18, в якій три матриці взаємно з'єднані в послідовній дельта-конфігурації.

22. Система за будь-яким з пп. 1-18, в якій навантаження являє собою шестифазне навантаження, три матриці являють собою перший набір матриць, і система додатково містить другий набір матриць, що містять додаткові три матриці модулів, при цьому система виконана з можливістю заряджати перший і другий набір матриць паралельно.

23. Система за будь-яким з пп. 1-14, в якій порт заряду являє собою перший порт заряду, при цьому система додатково містить другий порт заряду, виконаний з можливістю приймати трифазний сигнал заряду.

24. Система за п. 23, в якій перший і другий порти заряду інтегровані в ідентичному доступному для користувача місцеположенні.

25. Система за п. 23, в якій схема маршрутизації з'єднана з лініями з другого порту заряду.

26. Система за будь-яким з пп. 1-25, що містить множину перемикачів, з'єднаних між першим модулем кожної матриці і навантаженням, при цьому множина перемикачів є керованими таким чином, щоб від'єднувати навантаження від трьох матриць.

27. Система за будь-яким з пп. 1-26, в якій три матриці належать першій підсистемі системи, виконаній з можливістю надавати трифазну потужність в перше навантаження, при цьому система додатково містить другу підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність у друге навантаження, при цьому друга підсистема містить три матриці, кожна з яких містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів другої підсистеми містить джерело енергії і перетворювач, при цьому перша і друга підсистеми з'єднані між собою за допомогою першої множини перемикачів таким чином, що перша і друга підсистеми є електрично з'єднуваними паралельно для заряджання.

28. Система за п. 27, яка додатково містить третю підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність в третє навантаження, при цьому третя підсистема містить три матриці, кожна з яких містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів третьої підсистеми містить джерело енергії і перетворювач, при цьому перша і третя підсистеми з'єднані між собою за допомогою другої множини перемикачів таким чином, що перша і третя підсистеми є електрично з'єднуваними паралельно для заряджання.

29. Спосіб заряджання модульної енергетичної системи, сконфігурованої за будь-яким з пп. 1-28, який включає етап, на якому:

- керують модульною енергетичною системою в той час, коли сигнал заряду застосовується для того, щоб заряджати модульну енергетичну систему і балансувати щонайменше одну робочу характеристику системи.

30. Спосіб за п. 29, в якому згадана щонайменше одна робоча характеристика являє собою температуру.

31. Спосіб за п. 29, в якому сигнал заряду являє собою трифазний сигнал заряду, однофазний сигнал заряду або сигнал заряду постійного струму (DC).

32. Спосіб за п. 29, в якому модульна енергетична система керується таким чином, щоб підтримувати коефіцієнт потужності системи в межах порогового значення в одиницю.

33. Спосіб за п. 29, в якому керування модульною енергетичною системою включає етап, на якому керують перетворювачами модулів енергетичної системи.

34. Система керування для модульної енергетичної системи, сконфігурованої за будь-яким з пп. 1-28.

35. Комп'ютерозчитуваний носій, що містить множинну інструкцій, які, при виконанні за допомогою схеми обробки, наказують схемі обробки керувати заряд-

кою для модульної енергетичної системи, сконфігурованої за будь-яким з пп. 1-28.

36. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), що містить:

- першу підсистему, виконану з можливістю подавати потужність в перший мотор EV, причому перша підсистема містить три матриці, кожна з яких містить щонайменше два перших модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох перших модулів, при цьому кожний з перших модулів містить джерело енергії і перетворювач;

- другу підсистему, виконану з можливістю подавати потужність у другий мотор EV, причому друга підсистема містить три матриці, кожна з яких містить щонайменше два других модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох других модулів, при цьому кожний з других модулів містить джерело енергії і перетворювач; і

- множину перемикачів, виконаних з можливістю вибірково з'єднувати першу і другу підсистеми для заряджання,

при цьому номінальна вихідна напруга першої підсистеми більша номінальної вихідної напруги другої підсистеми.

37. Система за п. 36, в якій кожна матриця першої підсистеми містить більшу кількість модулів, ніж кожна матриця другої підсистеми.

38. Система за п. 36, в якій номінальна напруга кожного першого модуля більша номінальної напруги кожного другого модуля.

39. Система за п. 36, в якій джерело енергії кожного першого модуля являє собою акумулятор першого типу, і джерело енергії кожного другого модуля являє собою акумулятор другого типу, при цьому перший тип відрізняється від другого типу.

40. Система за п. 39, в якій перший тип має відносно більшу густину енергії, ніж другий тип.

41. Система за п. 40, в якій другий тип має відносно більше значення C-rate (ступінь заряджання або розряджання акумуляторної батареї відносно її повної електричної ємності), ніж перший тип.

42. Система за будь-яким з пп. 36-41, в якій множина перемикачів виконані з можливістю з'єднувати першу матрицю першої підсистеми паралельно з першою матрицею другої підсистеми, другу матрицю першої підсистеми паралельно з другою матрицею другої підсистеми і третю матрицю першої підсистеми паралельно з третьою матрицею другої підсистеми.

43. Система за п. 42, яка додатково містить:

- порт заряду, виконаний з можливістю проводити сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму; і

- схему маршрутизації, з'єднану між портом заряду і підсистемами, при цьому схема маршрутизації є керованою таким чином, щоб вибірково маршрутизувати сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму в кожне паралельне з'єднання матриць підсистеми.

44. Система за п. 43, яка додатково містить систему керування, з'єднану з можливістю зв'язку зі схемою

маршрутизації і множиною перемикачів, при цьому система керування виконана з можливістю керувати вибірковою маршрутизацією схеми маршрутизації.

45. Система за п. 44, в якій система керування з'єднана з можливістю зв'язку з перетворювачами кожного першого модуля і кожного другого модуля і виконана з можливістю керувати перетворювачами таким чином, щоб заряджати кожний перший і другий модуль.

46. Система за будь-яким з пп. 36-45, яка додатково містить третю підсистему, виконану з можливістю подавати потужність в третій мотор EV, причому третя підсистема містить три матриці, кожна з яких містить щонайменше два треті модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох третіх модулів, при цьому кожний з третіх модулів містить джерело енергії і перетворювач.

47. Система за п. 46, в якій множина перемикачів являють собою першу множину перемикачів, при цьому система додатково містить другу множину перемикачів, виконаних з можливістю вибірково з'єднувати другу і третю підсистеми для заряджання.

48. Система за п. 47, в якій максимальна вихідна напруга першої підсистеми більша максимальної вихідної напруги третьої підсистеми.

49. Система за п. 47, в якій перший мотор виконаний з можливістю забезпечувати потужністю задні колеса EV, другий мотор виконаний з можливістю забезпечувати потужністю перше переднє колесо EV, і третій мотор виконаний з можливістю забезпечувати потужністю друге переднє колесо EV.

50. Система за п. 46, яка додатково містить четверту підсистему, виконану з можливістю подавати потужність в четвертий мотор EV, причому четверта підсистема містить три матриці, кожна з яких містить щонайменше два четверті модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох четвертих модулів, при цьому кожний з четвертих модулів містить джерело енергії і перетворювач.

51. Система за будь-яким з пп. 36-50, в якій номінальна вихідна напруга першої підсистеми являє собою номінальну міжлінійну пікову вихідну напругу першої підсистеми, і номінальну вихідну напругу другої підсистеми являє собою номінальну міжлінійну пікову вихідну напругу другої підсистеми.

52. Модульна енергетична система, керована з можливістю подавати потужність в мотор із замкненими обмотками, що містить:

- три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач; і

- зарядний рознім, що містить перший порт і другий порт і виконаний з можливістю проводити сигнал заряду постійного струму або однофазного змінного струму,

при цьому перший тракт заряду простягається з першого порту через першу і другу обмотку мотора,

через першу матрицю і закінчується на другому порту,

при цьому другий тракт заряду простягається з першого порту через першу обмотку і третю обмотку мотора, через другу матрицю і закінчується на другому порту, і

при цьому третій тракт заряду простягається з першого порту розніму, обходить мотор і проходить через третю матрицю і закінчується на другому порту.

53. Система за п. 52, яка додатково містить систему керування, з'єднану з можливістю зв'язку з модулями трьох матриць, при цьому система керування виконана з можливістю керувати перетворювачем кожного модуля таким чином, щоб заряджати кожний модуль.

54. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати кожну з трьох матриць одночасно сигналом заряду постійного струму.

55. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати дві з трьох матриць одночасно сигналом заряду постійного струму.

56. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати кожну з трьох матриць послідовно сигналом заряду постійного струму.

57. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати кожну з трьох матриць одночасно сигналом заряду однофазного змінного струму.

58. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати дві з трьох матриць одночасно сигналом заряду однофазного змінного струму.

59. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати кожну з трьох матриць послідовно сигналом заряду однофазного змінного струму.

60. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю заряджати по першому тракту заряду і другому тракту заряду паралельно таким чином, що потоки, сформовані на першій, другій і третій обмотках мотора, нейтралізувалися.

61. Система за п. 53, яка додатково містить трифазний зарядний рознім, з'єднаний з множиною перемикачів, при цьому перемикачі є керованими за допомогою системи керування таким чином, щоб вибірково з'єднувати трифазний зарядний рознім з трьома матрицями.

62. Система за п. 53, в якій система керування виконана з можливістю керувати перетворювачами кожного модуля згідно з технологією широтно-імпульсної модуляції або гістерезису.

63. Система за п. 62, в якій кожний модуль містить схему моніторингу, виконану з можливістю відстежувати інформацію стану модуля, при цьому кожний модуль виконаний з можливістю виводити інформацію стану в систему керування, і при цьому система керування виконана з можливістю керувати перетворювачем кожного модуля на основі інформації стану.

64. Система за п. 63, в якій інформація стану пов'язана з температурою і станом заряду модуля, і при цьому система керування виконана з можливістю керувати перетворювачем кожного модуля таким чином, щоб балансувати температуру і стан заряду всіх модулів матриць.

65. Система за будь-яким з пп. 52-64, в якій три матриці взаємно з'єднані за допомогою щонайменше одного модуля міжз'єднання.

66. Система за п. 65, в якій система керування виконана з можливістю керувати щонайменше одним модулем міжз'єднання таким чином, щоб подавати напругу для щонайменше одного допоміжного навантаження, коли система знаходиться в стані заряду.

67. Джерело заряду, виконане з можливістю заряджати електричний транспортний засіб (EV), що містить:

- модульну енергетичну систему, що містить три матриці, виконані з можливістю виробляти потужність щонайменше в трьох фазах, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач.

68. Джерело заряду за п. 67, при цьому джерело заряду виконане з можливістю з'єднуватися із зовнішнім джерелом потужності, щоб заряджати джерела енергії модульної енергетичної системи.

69. Джерело заряду за п. 68, в якому зовнішнє джерело потужності являє собою комунальну енергомережу або відновлюване джерело енергії.

70. Джерело заряду за п. 68, при цьому джерело заряду виконане з можливістю заряджати EV з першим темпом, при цьому джерело заряду виконане з можливістю заряджатися за допомогою зовнішнього джерела потужності з другим темпом, і при цьому перший темп більший другого темпу.

71. Джерело заряду за п. 68, яке містить:

- схему моніторингу, виконану з можливістю виявляти гармоніку, що виводиться у зовнішнє джерело потужності; і

- систему керування, виконану з можливістю керувати перетворювачами модулів таким чином, щоб формувати компенсаційний струм, щоб придушувати згадану гармоніку.

72. Джерело заряду за п. 71, яке додатково містить перетворювач постійного струму на змінний, що містить множину діодів для випрямлення.

73. Джерело заряду за п. 67, яке виконане з можливістю заряджати EV сигналом заряду постійного струму, сигналом заряду однофазного змінного струму або сигналом заряду трифазного змінного струму.

74. Джерело заряду за п. 67, в якому EV містить акумуляторний блок, що містить:

- модульну енергетичну систему, яка містить три матриці, виконані з можливістю виробляти потужність щонайменше в трьох фазах, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач.

75. Модульна енергетична система, керована з можливістю подавати потужність в мотор з розімкненими обмотками, що містить:

- першу підсистему, що містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі,

електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач, при цьому перша підсистема з'єднана з трифазним зарядним рознімом; і

- другу підсистему, яка містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач,

при цьому перша і друга підсистеми виконані з можливістю з'єднуватися з мотором таким чином, що перша обмотка мотора з'єднана між першою матрицею першої підсистеми і першою матрицею другої підсистеми, друга обмотка мотора з'єднана між другою матрицею першої підсистеми і другою матрицею другої підсистеми, і третя обмотка мотора з'єднана між третьою матрицею першої підсистеми і третьою матрицею другої підсистеми.

76. Система за п. 75, в якій перший порт трифазного зарядного розніму з'єднаний з першою матрицею першої підсистеми, другий порт трифазного зарядного розніму з'єднаний з другою матрицею першої підсистеми, і третій порт трифазного зарядного розніму з'єднаний з третьою матрицею першої підсистеми, при цьому система додатково містить:

- перший перемикач, з'єднаний між першим портом і другим портом;

- другий перемикач, з'єднаний між другим портом і третім портом; і

- рознім заряду постійного струму або однофазного змінного струму, з'єднаний з третім портом і третьою матрицею другої підсистеми.

77. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), яка містить:

- три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два модулі, електрично з'єднані між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач, при цьому три матриці виконані з можливістю надавати трифазну потужність для першого електромотора, виконаного з можливістю надавати рухову силу щонайменше для одного колеса EV, і

при цьому щонайменше один модуль трьох матриць виконаний з можливістю надавати потужність у другий електромотор механізму електричної підвіски або електричного рульового керування EV.

78. Система за п. 77, яка виконана з можливістю надавати потужність для двох других моторів EV.

79. Система за п. 77, яка виконана з можливістю надавати потужність для чотирьох других моторів EV.

80. Система за п. 77, в якій щонайменше один модуль являє собою модуль трьох матриць, ближче усього до другого електромотора.

81. Система за п. 77, в якій щонайменше один модуль сконфігурований як модуль міжз'єднання, з'єднаний щонайменше з двома з трьох матриць.

82. Система за п. 77, яка містить множину модулів міжз'єднання, з'єднаних між трьома матрицями, при

цьому кожний модуль між'єднання містить джерело енергії і перетворювач, і джерела енергії модулів між'єднання з'єднані паралельно.

83. Система за п. 82, в якій щонайменше один модуль являє собою один з множини модулів між'єднання.

84. Система за будь-яким з пп. 77-83, яка додатково містить розв'язувальний перетворювач, при цьому щонайменше один модуль трьох матриць виконаний з можливістю надавати потужність у другий електромотор за допомогою розв'язувального перетворювача.

85. Система за будь-яким з пп. 77-83, в якій перетворювач щонайменше одного модуля являє собою перший перетворювач, і щонайменше один модуль містить розв'язувальний перетворювач, з'єднаний з джерелом енергії щонайменше одного модуля, при цьому щонайменше один модуль виконаний з можливістю надавати потужність у другий електромотор з джерела енергії через розв'язувальний перетворювач.

86. Система за п. 85, в якій розв'язувальний перетворювач містить:

- перший перетворювач постійного струму на змінний, з'єднаний з джерелом енергії щонайменше одного модуля;
- трансформатор, з'єднаний з перетворювачем постійного струму на змінний; і
- другий перетворювач постійного струму на змінний, з'єднаний з трансформатором.

87. Система за будь-яким з пп. 77-86, в якій другий електромотор являє собою електричний актуатор.

88. Система за будь-яким з пп. 77-87, в якій другий електромотор являє собою частину електричної підвіски EV.

89. Система за будь-яким з пп. 77-87, в якій другий електромотор являє собою частину механізму електричного рульового керування EV.

90. Система за будь-яким з пп. 77-89, в якій три матриці належать першій підсистемі системи, і система додатково містить щонайменше одну додаткову підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність для третього електромотора EV, виконаного з можливістю надавати рухову силу щонайменше для одного колеса EV, при цьому щонайменше одна додаткова підсистема містить щонайменше один додатковий модуль, виконаний з можливістю надавати потужність в четвертий електромотор механізму електричної підвіски або електричного рульового керування EV.

91. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), що містить:

- три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач,

при цьому ходова частина EV має першу вісь і перпендикулярну другу вісь в горизонтальній площині EV, при цьому перший розмір ходової частини вздовж першої осі відносно перевищує другий розмір ходової частини вздовж другої осі,

при цьому три матриці розміщені в блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині ходової частини, і

при цьому кожний модуль трьох матриць має перший розмір, суміщений вздовж першої осі, і другий розмір, суміщений вздовж другої осі, при цьому другий розмір кожного модуля відносно перевищує перший розмір.

92. Система за п. 91, в якій для кожної матриці більшість модулів матриці суміщені вздовж першої осі.

93. Система за п. 92, в якій перший рівень матриць розміщений із зсувом на першому кінці блока.

94. Система за п. 93, в якій інші рівні матриць суміщені вздовж другої осі.

95. Система за будь-яким з пп. 93-94, яка додатково містить три модулі між'єднання, що розміщуються із зсувом на другому кінці блока.

96. Система за будь-яким з пп. 91-95, яка виконана з можливістю надавати трифазну потужність в мотор, розташований поруч з першим кінцем блока.

97. Система за п. 91, в якій три матриці належать першій підсистемі, при цьому система додатково містить другу підсистему, що містить три матриці модулів, розміщених симетрично навпаки відносно першої підсистеми.

98. Система за п. 97, яка додатково містить три модулі між'єднання, позиціоновані між першою і другою підсистемами і суміщені вздовж другої осі.

99. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), що містить:

- першу підсистему, яка містить три матриці, виконані з можливістю надавати трифазну потужність в перший мотор EV, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач; і

- другу підсистему, яка містить три матриці, виконані з можливістю надавати трифазну потужність у другий мотор EV, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач,

при цьому ходова частина EV має першу вісь і перпендикулярну другу вісь в горизонтальній площині EV, при цьому перший розмір ходової частини вздовж першої осі відносно перевищує другий розмір ходової частини вздовж другої осі,

при цьому дві підсистеми розміщені в блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині ходової частини, і

при цьому кожний модуль двох підсистем має перший розмір, суміщений вздовж першої осі, і другий розмір, суміщений вздовж другої осі, при цьому другий розмір кожного модуля відносно менше першого розміру.

100. Система за п. 99, в якій для кожної матриці більшість модулів матриці суміщені вздовж першої осі.

101. Система за п. 100, в якій кожний рівень матриць суміщений вздовж другої осі.

102. Система за будь-яким з пп. 99-101, яка додатково містить три модулі між'єднання, розміщені із зсувом на першому кінці блока.

103. Система за будь-яким з пп. 99-102, в якій перша і друга підсистеми виконані з можливістю виводити потужність для першого і другого моторів на другому кінці блока.

104. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), яка містить:

- першу підсистему, що містить три матриці, виконані з можливістю надавати трифазну потужність в перший мотор EV, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач;

- другу підсистему, що містить три матриці, виконані з можливістю надавати трифазну потужність у другий мотор EV, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач;

- третю підсистему, що містить три матриці, виконані з можливістю надавати трифазну потужність в третій мотор EV, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач,

при цьому ходова частина EV має першу вісь і перпендикулярну другу вісь в горизонтальній площині EV, при цьому перший розмір ходової частини вздовж першої осі відносно перевищує другий розмір ходової частини вздовж другої осі,

при цьому три підсистеми розміщені в блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині ходової частини, і

при цьому кожний модуль першої і другої підсистем має перший розмір, суміщений вздовж першої осі, і другий розмір, суміщений вздовж другої осі, при цьому другий розмір кожного модуля відносно перевищує перший розмір.

105. Система за п. 104, в якій кожний модуль третіх підсистем має перший розмір, суміщений вздовж першої осі, і другий розмір, суміщений вздовж другої осі, при цьому другий розмір кожного модуля відносно перевищує перший розмір.

106. Система за п. 104, в якій перша підсистема розташована на лівій стороні EV, і друга підсистема розташована на правій стороні EV.

107. Система за п. 106, в якій третя підсистема знаходиться позаду відносно першої і другої підсистем.

108. Система за п. 107, в якій перша підсистема виконана з можливістю забезпечувати потужністю перший мотор для переднього лівого колеса EV, друга підсистема виконана з можливістю забезпечува-

ти потужністю другий мотор для переднього правого колеса EV, і третя підсистема виконана з можливістю забезпечувати потужністю третій мотор для задніх коліс EV.

109. Система за будь-яким з пп. 104-108, яка додатково містить множину модулів між'єднання, позиціонованих між першою і другою підсистемами.

110. Система за будь-яким з пп. 104-109, в якій кожна матриця першої і другої підсистем суміщена вздовж другої осі.

111. Система за будь-яким з пп. 104-110, в якій кожний рівень модулів першої і другої підсистем суміщений вздовж першої осі.

112. Система за будь-яким з пп. 104-111, в якій більшість модулів кожної матриці підсистем третьої підсистеми суміщені вздовж першої осі.

113. Система за будь-яким з пп. 104-112, в якій більшість рівнів модулів третьої підсистеми суміщені вздовж другої осі.

114. Система за п. 113, в якій перший рівень модулів третьої підсистеми розміщений із зсувом.

115. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), що містить:

- чотири підсистеми, виконані з можливістю надавати трифазну потужність в чотири мотори EV, причому кожна підсистема містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач,

при цьому ходова частина EV має першу вісь і перпендикулярну другу вісь в горизонтальній площині EV, при цьому перший розмір ходової частини вздовж першої осі відносно перевищує другий розмір ходової частини вздовж другої осі,

при цьому чотири підсистеми розміщені в блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині ходової частини, і

при цьому кожний модуль першої і другої підсистем має перший розмір, суміщений вздовж першої осі, і другий розмір, суміщений вздовж другої осі, при цьому другий розмір кожного модуля відносно менше першого розміру.

116. Система за п. 115, яка додатково містить множину модулів між'єднання, суміщених вздовж першої осі.

117. Система за п. 115, в якій чотири підсистеми являють собою першу підсистему, другу підсистему, третю підсистему і четверту підсистему, і при цьому чотири мотори являють собою перший мотор, другий мотор, третій мотор і четвертий мотор, при цьому система додатково містить:

- п'яту підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність в п'ятий мотор EV, причому п'ята підсистема містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач;

- шосту підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність в шостий мотор EV, причому

шоста підсистема містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач.

118. Система за п. 117, в якій ходова частина являє собою першу ходову частину, і блок являє собою перший блок, і п'ята і шоста підсистеми розміщені у другому блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині другої ходової частини EV, з'єднаної з можливістю переміщення з першою ходовою частиною.

119. Модульна енергетична система електричного транспортного засобу (EV), що містить:

- чотири підсистеми, виконані з можливістю надавати трифазну потужність в чотири мотори EV, причому кожна підсистема містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач,

при цьому ходова частина EV має першу вісь і перпендикулярну другу вісь в горизонтальній площині EV, при цьому перший розмір ходової частини вздовж першої осі відносно перевищує другий розмір ходової частини вздовж другої осі,

при цьому чотири підсистеми розміщені в блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині ходової частини, і

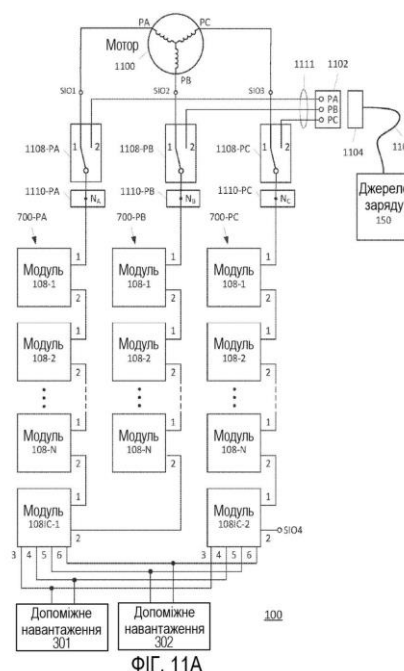
при цьому кожний модуль першої і другої підсистем має перший розмір, суміщений вздовж першої осі, і другий розмір, суміщений вздовж другої осі, при цьому другий розмір кожного модуля відносно перевищує перший розмір.

120. Система за п. 119, яка додатково містить множину модулів міжз'єднання, суміщених вздовж другої осі.

121. Система за п. 119, в якій чотири підсистеми являють собою першу підсистему, другу підсистему, третю підсистему і четверту підсистему, і при цьому чотири мотори являють собою перший мотор, другий мотор, третій мотор і четвертий мотор, при цьому система додатково містить:

- п'яту підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність в п'ятий мотор EV, причому п'ята підсистема містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач; і
- шосту підсистему, виконану з можливістю надавати трифазну потужність в шостий мотор EV, причому шоста підсистема містить три матриці, причому кожна матриця містить щонайменше два рівні модулів, електрично з'єднаних між собою для того, щоб виводити сигнал змінної напруги, що містить накладення вихідних напруг з кожного зі щонайменше двох модулів, при цьому кожний з модулів містить джерело енергії і перетворювач.

122. Система за п. 121, в якій ходова частина являє собою першу ходову частину, і блок являє собою перший блок, і п'ята і шоста підсистеми розміщені у другому блоці, виконаному з можливістю встановлення всередині другої ходової частини EV, з'єднаної з можливістю переміщення з першою ходовою частиною.



ФІГ. 11А

В 61

- (21) а 2022 04847 (51) МПК (2023.01)
(22) 19.12.2022 B61H 15/00
B61H 13/26 (2006.01)
B60T 1/02 (2006.01)

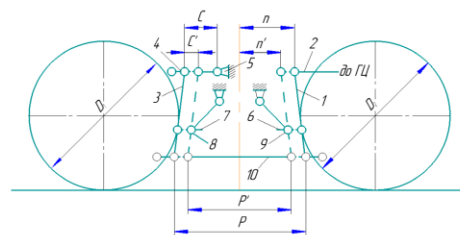
(71) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ (UA)

(72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ватуля Гліб Леонідович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Равлюк Василь Григорович (UA), Нечволода Сергій Іванович (UA)

(54) ГАЛЬМОВА ВАЖІЛЬНА ПЕРЕДАЧА ВІЗКА ВАНТАЖНОГО ВАГОНА З ПРИСТРОЄМ РІВНОМІРНОГО ВІДВЕДЕННЯ ГАЛЬМОВИХ КОЛОДОК ВІД КОЛІС

(57) Гальмова важільна передача візка вантажного вагона з пристроєм рівномірного відведення гальмових колодок від коліс, що містить вертикальні важелі, до одного із них приєднана тяга від гальмового пневмоциліндра, а інший шарнірно сполучений сергою з надресорною балкою візка, триангелі мають балку, струну і розпірку, шарнірно з'єднану із середніми отворами вертикальних важелів, а їх нижні отвори з'єднані між собою затяжкою, маятниковими підвісками важільна передача шарнірно приєднана до бокових рам візка, та має пристрій рівномірного відведення гальмових колодок із перенесеним отво-

ром у розпирці триангеля, розташованим на одній прямій із шарнірами підвішування триангеля та напрямний пристрій у вигляді криволінійного стрижня, яка **відрізняється** тим, що кути нахилу вертикальних важелів гальмової важільної передачі візка відносно розташованих отворів у розпирках триангелів виконано такими, що вони займають перпендикулярне положення до пристрою рівномірного відведення гальмових колодок, що визначається за попереднім розрахунком розмірного ланцюга, а розташування отворів у розпирках триангелів на величину $2L$, зменшує конструктивний розмір довжини затяжки вертикальних важелів на визначену величину P' .



Фиг. 1

Розділ С:**Хімія. Металургія****С 01**

- (21) **а 2023 00341** (51) МПК (2023.01)
 (22) **05.07.2021** *C01B 33/12* (2006.01)
C01B 33/18 (2006.01)
C01B 33/193 (2006.01)
C08K 9/06 (2006.01)
B60C 1/00
C08C 19/20 (2006.01)
- (31) **10 2020 208 510.2**
 (32) **07.07.2020**
 (33) **DE**
 (85) **11.07.2023**
 (86) **РСТ/ЕР2021/068488, 05.07.2021**
 (71) **ЕВОНІК ОПЕРЕЙШНС ГМБХ (DE)**
 (72) Тома Герберт (DE), Машке Домінік (DE), Ламанн Райнер (DE), Крафчик Роланд (DE), Вехмайер Андре (DE), Рьобен Карен (DE), Куфельт Ольга (DE), Блюме Анке (DE)
- (54) **МОДИФІКОВАНИЙ ДІОКСИД КРЕМНІЮ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**
- (57) 1. Модифікований діоксид кремнію, який відрізняється наступними фізико-хімічними параметрами:
 $ЦТАБ_{\text{мод-поверхня}}$: менше $200 \text{ м}^2/\text{г}$,
 $БЕТ_{\text{МР-поверхня}}$: від 50 до $500 \text{ м}^2/\text{г}$,
 $ЦТАБ_{\text{мод-поверхня}}$ - $БЕТ_{\text{МР-поверхня}}$: менше $0 \text{ м}^2/\text{г}$,
 вміст С: більше 0,5 мас. %, $мода_{\text{мод}}$ за даними визначення розміру частинок у центрифугі CPS: більше 50 нм,
 $D_{75, \text{мод}}$ за даними визначення розміру частинок у центрифугі CPS: від 20 до 150 нм,
 R_{min} за даними визначення розміру пор ртутною порометрією, у спресованому стані: менше 10,0 нм, вміст сірки: не більше 1,50 мас. %.
2. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що він являє собою модифікований осаджений діоксид кремнію.
3. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що вміст сірки становить від не менше 0,40 до 1,50 мас. %.
4. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що на частинки розміром більше 300 мкм при ситовому аналізі на просіювальній машині Ro-Tar припадає більше 50 %.
5. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що втрати при сушінні складають менше 4,5 мас. %.
6. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що значення рН становить більше 6,3.
7. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що при випробуванні на приладі TAR значення $TAR_{\text{мод}}$ становить більше 1 %.
8. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що залишок після прожарювання становить від 70 до 95 %.

9. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що ІF-значення за даними визначення розміру пор ртутною порометрією, у спресованому стані, становить менше 170 Å.

10. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що ІS-значення за даними визначення розміру пор ртутною порометрією, у спресованому стані, становить менше 79 мл/(100 г).

11. Модифікований діоксид кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що PV-значення (V80, 3,7-80 нм, 140°) становить менше 0,86 мл/г.

12. Спосіб одержання модифікованого діоксиду кремнію за п. 1, який відрізняється тим, що діоксид кремнію змішують з принаймні однією добавкою, вибраною з групи, що включає водну емульсію сірковмісного алкоксисилану, полісилоксан, суміш з сірковмісного алкоксисилану і полісилоксану, і суміш з сірковмісного алкоксисилану і аніонного простого поліефіру, у завантажувальному органі сушильного агрегату і потім подають у нього.

13. Спосіб одержання модифікованого діоксиду кремнію за п. 11, який відрізняється тим, що як сірковмісний алкоксисилан використовують біс[(3-триетоксисиліл)пропіл]дисульфід або $(\text{EtO})_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_7\text{H}_{15}$.

14. Спосіб одержання модифікованого діоксиду кремнію за п. 11, який відрізняється тим, що як полісилоксан використовують модифікований полідиметилсилоксан з поліефірофосфатними групами, групами складних алкілових ефірів або групами простих поліефірів.

15. Спосіб одержання модифікованого діоксиду кремнію за п. 11, який відрізняється тим, що взаємодію проводять у змішувачі "Хеншель" або вихровій сушарці з миттєвим випаровуванням.

16. Гумова суміш, яка містить
 (А) каучук або суміш каучуків і
 (Б) принаймні один модифікований діоксид кремнію за п. 1.

17. Спосіб приготування гумової суміші за п. 15, який відрізняється тим, що у змішувачі між собою змішують каучук або суміш каучуків, модифікований діоксид кремнію за п. 1 і за необхідності інші інгредієнти гумової суміші.

18. Застосування гумових сумішей за п. 16 для виготовлення пневматичних шин, оболонок кабелів, шлангів, приводних ременів, конвеєрних стрічок, покриттів для різних валків, покришок, взуттєвих підошв, ущільнювальних елементів і амортизаторів, відповідно віброгасильних елементів.

С 02

- (21) **а 2023 00110** (51) МПК
 (22) **09.07.2021** *C02F 1/26* (2023.01)
C02F 103/08 (2006.01)
B01D 11/04 (2006.01)
C01D 3/06 (2006.01)

- (31) **63/050,402**
 (32) **10.07.2020**
 (33) **US**

(85) 12.01.2023

(86) PCT/NZ2021/050105, 09.07.2021

(71) АКВАФОРТУС ТЕКНОЛОДЖІЗ ЛІМІТЕД (NZ)

(72) Пракаш Чаїтра (NZ), Танг Хаїмінг (NZ), Маддокс Крістал (NZ)

(54) РОЗЧИН ДЛЯ ВИЛУЧЕННЯ СОЛІ ТА СПОСОБИ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ

- (57) 1. Розчин для вилучення солі, придатний для вилучення солі з солевмісного водного розчину, при цьому розчин для вилучення солі містить щонайменше два або більше компонентів, незалежно вибраних із будь-якої комбінації цілих чисел а), б), в) і г), де:
- а) являє собою сполуку, що містить лінійний, розгалужений або необов'язково заміщений циклічний C_4 - C_9 етер;
 - б) являє собою лінійний або розгалужений C_3 - C_9 алкіл, заміщений -ОН;
 - в) являє собою лінійний, розгалужений або циклічний C_4 - C_9 кетон або C_4 - C_9 дикетон; і
 - г) являє собою сполуку, що містить лінійний або розгалужений C_3 - C_9 естер;
- при цьому щонайменше один компонент розчину для вилучення солі є таким, що практично не змішується з водним розчином хлориду натрію в концентрації 1 моль за температури 20 градусів Цельсія або вище та за тиску 1 атмосфера.
2. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука, що містить етер, являє собою діетер або поліетер.
3. Розчин для вилучення солі за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що сполука, що містить C_4 - C_9 етер, вибрана з одного або більше з 2-метилтетрагідрофурану, 3-метилтетрагідрофурану, 2-етилтетрагідрофурану, 3-етилтетрагідрофурану, діоксану, 1-етоксипропану та C_4 - C_9 гліколевого етеру або їх комбінацій.
4. Розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що прямолінійний або розгалужений C_3 - C_9 алкіл, заміщений -ОН, вибраний з одного або більше з 1-бутанолу, 2-бутанолу та 1-пентанолу або їх комбінацій.
5. Розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що C_4 - C_9 гліколевий етер вибраний з одного або більше з метилового етеру пропіленгліколю, ацетату метилового етеру дипропіленгліколю, н-пропілового етеру дипропіленгліколю, н-бутилового етеру пропіленгліколю, н-бутилового етеру трипропіленгліколю, фенілового етеру пропіленгліколю, діацетату пропіленгліколю або їх комбінацій.
6. Розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що C_4 - C_9 кетон або дикетон вибраний з одного або більше з ацетонілацетону, 2-бутанону або циклогексанону.
7. Розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що C_3 - C_9 естер являє собою метилацетат або етилацетат.
8. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію 2-метилтетрагідрофурану та ацетонілацетону.
9. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію 2-метилтетрагідрофурану та 1-бутанолу.
10. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію 2-метилтетрагідрофурану та 1-пентанолу.

11. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію етилацетату та 2-бутанону.

12. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію етилацетату та 2-метилтетрагідрофурану.

13. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію етилацетату та 1-бутанолу.

14. Розчин для вилучення солі за п. 1, який **відрізняється** тим, що являє собою комбінацію етилацетату та ацетонілацетону.

15. Розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що солевмісний водний розчин являє собою промисловий сольовий розчин.

16. Спосіб вилучення солі з водного розчину, який включає стадію додавання солевмісного першого водного розчину в розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-15; і забезпечення можливості осадження солі у разі проходження через розчин для вилучення солі.

17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що являє собою спосіб з нульовим скиданням рідини.

18. Спосіб за п. 16 або п. 17, який **відрізняється** тим, що являє собою протиточний спосіб.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 16-18, який **відрізняється** тим, що являє собою немембранний спосіб.

20. Спосіб за будь-яким з пп. 16-18, який **відрізняється** тим, що являє собою неосмотичний спосіб.

21. Спосіб концентрування солевмісного водного розчину, який включає стадії:

(а) додавання солевмісного водного розчину в розчин для вилучення солі за будь-яким з пп. 1-15; і

(б) забезпечення можливості проходження води з солевмісного водного розчину в розчин для вилучення солі.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що являє собою немембранний спосіб.

23. Спосіб за п. 21 або п. 22, який **відрізняється** тим, що являє собою неосмотичний спосіб.

24. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що являє собою немембранний і неосмотичний спосіб.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 21-24, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 20 %.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 21-25, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 30 %.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 21-26, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 40 %.

28. Спосіб за будь-яким з пп. 21-27, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 50 %.

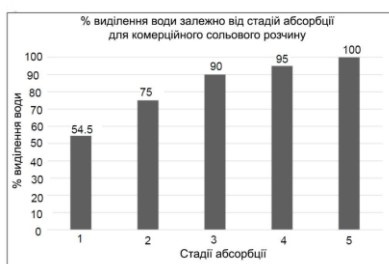
29. Спосіб за будь-яким з пп. 21-28, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 60 %.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 21-29, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 70 %.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 21-30, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 80 %.

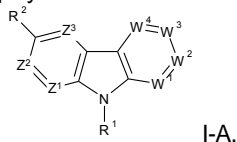
32. Спосіб за будь-яким з пп. 21-31, який **відрізняється** тим, що забезпечує концентрування першого водного розчину щонайменше на 90 %.
33. Спосіб за будь-яким з пп. 21-32, який **відрізняється** тим, що являє собою спосіб з мінімальним скиданням рідини.
34. Спосіб за будь-яким з пп. 21-33, який **відрізняється** тим, що являє собою спосіб з нульовим скиданням рідини.
35. Спосіб за будь-яким з пп. 21-34, який **відрізняється** тим, що водний розчин являє собою промисловий соловий розчин.

Фиг. 1



C 07

- (21) а 2023 00572 (51) МПК (2023.01)
(22) 20.07.2021 C07D 207/22 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 35/00
- (31) 20187542.4
(32) 23.07.2020
(33) EP
(85) 15.02.2023
(86) PCT/EP2021/070238, 20.07.2021
(71) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE), КАНСЕР РІСЬОРЧ ТЕКНОЛОДЖІ ЛТД. (GB)
(72) Хайнріх Тімо (DE), Шлезігер Сара (DE), Гунера Якуб (DE), Кьотцнер Ліза (DE), Карсуелл Емма (GB), Блум Андреас (DE)
(54) ТРИЦИКЛІЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ
(57) 1. Сполука формули I-A



де
W¹ являє собою C-R^{W1} або N;
W² являє собою C-R^{W2} або N;
W³ являє собою C-R^{W3} або N;
W⁴ являє собою C-R^{W4} або N;
де у той же час або жоден з W¹, W², W³ і W⁴ не являє собою N, або тільки один з W¹, W², W³ і W⁴ являє собою N; і
R^{W1} являє собою H, C₁₋₆-аліфатичну групу, галоген;
R^{W2} являє собою H, C₁₋₆-аліфатичну групу; галоген;

R^{W3} являє собою H, C₁₋₆-аліфатичну групу, -O-C₁₋₆-аліфатичну групу, галоген, -CN, -CH₂-Ar^W або -CH₂-CH₂-Ar^W;
R^{W4} являє собою H, C₁₋₆-аліфатичну групу, галоген;
Z¹ означає CH або N;
Z² означає CR^{Z2} або N;
Z³ означає CR^{Z3} або N;
де принаймні два з Z¹, Z² і Z³ не означають N;
R¹ являє собою Ar¹, Hетар¹, Сус¹, Hетсус¹, L¹-Ar¹, L¹-Hетар¹, L²-Сус¹, L²-Hетсус¹, C₁₋₈-аліфатичну групу, яка заміщена 1, 2 або 3 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними;
R² являє собою -C(=O)-OR^{2a}, -C(=O)-NR^{2b}R^{2c}, -(CH₂)_w-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}, -(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}, -S-R^{2f}, -S(=O)-R^{2f}, -S(=O)₂-R^{2g}, -S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ, -S(=O)₂-OH, -S(=O)(=NR^{2j})-OH, -S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}, -S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}, -P(=O)(OR^{2o})(OR^{2p}), -(CH₂)_y-NR^{2q}R^{2r}, -(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}, -N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}, -C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}, -C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t} або Hетсус^x;
Ar^W являє собою феніл, який може бути незаміщеним або моно- або дизаміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{W11} і/або R^{W12};
R²² являє собою H; або разом з R² утворює двовалентний радикал -S(=O)₂-N(H)-C(=O)-;
R²³ являє собою H або галоген;
R^{2a} являє собою H, незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу, арил, гетероарил, насичений або частково ненасичений гетероциклі, або Cat;
Cat являє собою одновалентний катіон;
R^{2b}, R^{2c}, R^{2q}, R^{2r} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу, включаючи C₃₋₇-циклоаліфатичну групу; або R^{2b} разом з R^{2c} і/або R^{2q} разом з R^{2r} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю; де зазначений гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Hетар²; або
один з R^{2b} і R^{2c} являє собою -OH, -O-C₁₋₆-алкіл, -NH₂, -CN або -S(=O)₂-R^{2g}, Ar², Hетар², Сус², Hетсус², у той час як інший являє собою H або незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу;
R^{2d}, R^{2j}, R^{2k}, R^{2o}, R^{2p} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу, гетероарил;
R^{2e} являє собою H, галоген, незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу, арил, гетероарил; насичений або частково ненасичений гетероциклі;
R^{2f}, R^{2g} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу;
R^{2h}, R²ⁱ незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу, арил, гетероциклі, гетероарил; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю;
R^{2l}, R^{2m} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C₁₋₈-аліфатичну групу;

або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю;

R^{2s} , R^{2t} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; або разом утворюють незаміщений або заміщений двовалентний C_{3-6} -алкіленовий радикал;

R^{2u} являє собою водень або незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

Ar^1 означає моно-, бі- або трициклічний арил з 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} і/або R^{B7} , які можуть бути однаковими або різними;

$Hetar^1$ означає моно-, бі- або трициклічний гетероарил з 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} і/або R^{B7} , які можуть бути однаковими або різними;

Suc^1 означає насичений або частково ненасичений, моно-, бі- або трициклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} і/або R^{B13} , які можуть бути однаковими або різними; і де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^X через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^X , і де даний конденсований карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} і/або R^{C6} , які можуть бути однаковими або різними;

$Hetcyc^1$ означає насичений або частково ненасичений, моно-, бі- або трициклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} і/або R^{B13} , які можуть бути однаковими або різними;

L^1 означає двовалентний радикал, вибраний з групи, що складається з $-S(=O)_2-$, незаміщеного або заміщеного, прямоланцюгового або розгалуженого C_{1-6} -алкілену або C_{1-6} -алкенілену, в обох з яких одна з вуглецевих ланок алкіленового або алкеніленового ланцюга може бути замінена на -O-;

L^2 означає двовалентний радикал, вибраний з групи, що складається з незаміщеного або заміщеного, прямоланцюгового або розгалуженого C_{1-6} -алкілену або C_{2-6} -алкенілену, в обох з яких одна з вуглецевих ланок алкіленового або алкеніленового ланцюга може бути замінена на -O-;

R^{W11} , R^{W12} незалежно один від одного являють собою галоген або незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену

C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, $-S-C_{1-6}$ -аліфатичну групу; галоген, $-CN$, $-S(=O)-R^{B1}$, $S(=O)_2-R^{B1}$, $-NR^{B2}R^{B3}$, Ar^2 , $-CH_2-Ar^2$, $Hetar^2$, Suc^2 , $Hetcyc^2$;

і/або два суміжних R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} і/або R^{B7} разом утворюють двовалентний $-C_{2-4}$ -алкіленовий радикал, в якому одна з алкіленових вуглецевих ланок може бути замінена на карбонільну ланку ($-C(=O)-$), або двовалентний $-O-C_{1-3}$ -алкіленовий радикал або двовалентний радикал $-O-C_{1-3}$ -алкілен- $O-$;

R^{B1} являє собою незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу;

R^{B2} , R^{B3} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю;

R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} незалежно один від одного являють собою галоген, незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, Ar^Y і/або

два з R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} , які приєднані до одного й того ж атома вуглецю зазначеного карбоциклу або зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо ($=O$) групу; і/або

два з R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} або чотири з R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} , які приєднані до одного й того ж атома сірки зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо ($=O$) групу, таким чином утворюючи або $-S(=O)-$, або $-S(=O)_2-$ фрагмент;

Ar^2 означає моно- або біциклічний арил з 5, 6, 7, 8, 9, 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} і/або R^{D5} , які можуть бути однаковими або різними;

$Hetar^2$ означає моно- або біциклічний гетероарил з 5, 6, 7, 8, 9, 10 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} і/або R^{D5} , які можуть бути однаковими або різними;

Suc^2 означає насичений або частково ненасичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , які можуть бути однаковими або різними; де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^Z або $Hetar^Z$ через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^Z або $Hetar^Z$, і де даний конденсований карбоцикл додатково може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} і/або R^{C6} , які можуть бути однаковими або різними;

$Hetcyc^2$ означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де

даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , які можуть бути однаковими або різними; де даний гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^Z або $Hetar^Z$ через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^Z або $Hetar^Z$, і де даний конденсований гетероцикл додатково може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} і/або R^{C6} , які можуть бути однаковими або різними;

Ar^X , Ar^Z незалежно один від одного означають незаміщене або заміщене бензо-кільце;

Ar^Y означає незаміщений або моно- або дизаміщений феніл;

$Hetar^{Y1}$ означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, C_{1-4} -алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH;

$Hetar^Z$ означає незаміщене або заміщене 5 або 6 членне гетероарильне кільце, вибране із групи, що складається з піролу, фурану, тіофену, піразолу, імідазолу, оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, оксадіазолу, триазолу, тетразолу, піридину, піримідину, піразину, пірану;

Suc^{Y1} означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, OH, C_{1-4} -алкілу;

$Hetcys^X$ означає насичений, частково ненасичений або ароматичний, моноциклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де зазначений гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} і/або R^{X8} , які можуть бути однаковими або різними, і де даний гетероцикл необов'язково являє собою біозостер карбонової кислоти;

$Hetcys^Y$ означає насичений, частково ненасичений або ароматичний, моноциклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю;

$Hetcys^{Y1}$ означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю; R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , R^{D5} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, незаміщений або заміщений C_{1-6} -аліфатокси, галоген, гідрокси; $Hetar^{Y1}$, $CH_2-Hetar^{Y1}$, Suc^{Y1} , $Hetcys^{Y1}$, $-CH_2-Hetcys^{Y1}$; і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до одного й того ж кільцево-

го атома зазначеного карбоциклу або гетероциклу, можуть утворювати двовалентний C_{2-6} -алкіленовий радикал, де одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) зазначеного алкіленового радикала необов'язково може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, N-H або N- C_{1-4} -алкіл, і де даний алкіленовий радикал необов'язково може бути заміщений за допомогою OH, C_{1-4} -алкілу або -O- C_{1-4} -алкілу; і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до різних кільцевих атомів зазначеного карбоциклу або гетероциклу, можуть утворювати двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал, де одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) зазначеного алкіленового радикала необов'язково може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, N-H або N- C_{1-4} -алкіл;

R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, -OH, -NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}, Hetcys^Y, O-Hetcys^Y; і/або два з R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} , які приєднані до одного й того ж атома вуглецю зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо (=O) групу; і/або два з R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} або чотири з R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} , які приєднані до одного й того ж атома сірки зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо (=O) групу, таким чином утворюючи або -S(=O)-, або -S(=O)₂- фрагмент;

галоген означає F, Cl, Br, I;

w означає 1 або 2;

x означає 0, 1 або 2;

y означає 1 або 2;

z означає 0, 1 або 2;

або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

2. Сполука за пунктом 1, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

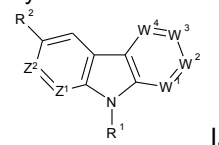
Z^1 означає CH;

Z^2 означає CR^{Z2};

Z^3 означає CH або N;

R^{Z2} означає H; або разом з R^2 утворює двовалентний радикал -S(=O)₂-N(H)-C(=O)-.

3. Сполука формули I



де

W^1 являє собою C- R^{W1} або N;

W^2 являє собою C- R^{W2} або N;

W^3 являє собою C- R^{W3} або N;

W^4 являє собою C- R^{W4} або N;

де у той же час або жоден з W^1 , W^2 , W^3 і W^4 не являє собою N, або тільки один з W^1 , W^2 , W^3 і W^4 являє собою N; і

R^{W1} являє собою H, C_{1-6} -аліфатичну групу, галоген;

R^{W2} являє собою H, C_{1-6} -аліфатичну групу; галоген;

R^{W3} являє собою H, C_{1-6} -аліфатичну групу, $-O-C_{1-6}$ -аліфатичну групу, галоген, $-CN$, $-CH_2-Ar^W$ або $-CH_2-CH_2-Ar^W$;

R^{W4} являє собою H, C_{1-6} -аліфатичну групу, галоген;

Z^1 означає CH або N;

Z^2 означає CR^{Z2} або N;

де принаймні один з Z^1 і Z^2 не означає N;

R^1 являє собою Ar^1 , Hetar¹, Cys¹, Hetcys¹, L^1-Ar^1 , $L^1-Hetar^1$, L^2-Cys^1 , $L^2-Hetcys^1$, C_{1-8} -аліфатичну групу, яка заміщена 1, 2 або 3 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними;

R^2 являє собою $-C(=O)-OR^{2a}$, $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$, $-(CH_2)_w-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$, $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$, $-S-R^{2f}$, $-S(=O)-R^{2f}$, $-S(=O)_2-R^{2g}$, $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$, $-S(=O)_2-OH$, $-S(=O)(=NR^{2j})-OH$, $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$, $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$, $-P(=O)(OR^{2o})(OR^{2p})$, $-(CH_2)_y-NR^{2q}R^{2r}$, $-(CH_2)_z-NR^{2d}S(=O)_2-R^{2g}$, $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$, $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$, $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ або Hetcys^X;

Ar^W являє собою феніл, який може бути незаміщеним або моно- або дизаміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{W11} і/або R^{W12} ;

R^{Z2} являє собою H; або разом з R^2 утворює двовалентний радикал $-S(=O)_2-N(H)-C(=O)-$;

R^{2a} являє собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, арил, гетероарил, насичений або частково ненасичений гетероциклі, або Cat;

Cat являє собою одновалентний катіон;

R^{2b} , R^{2c} , R^{2q} , R^{2r} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, включаючи C_{3-7} -циклоаліфатичну групу; або R^{2b} разом з R^{2c} і/або R^{2q} разом з R^{2r} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю; де зазначений гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Hetar^Z; або

один з R^{2b} і R^{2c} являє собою $-OH$, $-O-C_{1-6}$ -алкіл, $-NH_2$, $-CN$ або $-S(=O)_2-R^{2g}$, Ar^2 , Hetar², Cys², Hetcys², у той час як інший являє собою H або незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу;

R^{2d} , R^{2j} , R^{2k} , R^{2o} , R^{2p} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, гетероарил;

R^{2e} являє собою H, галоген, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, арил, гетероарил; насичений або частково ненасичений гетероциклі;

R^{2f} , R^{2g} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу;

R^{2h} , R^{2i} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, арил, гетероциклі, гетероарил; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю;

R^{2l} , R^{2m} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,

утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю;

R^{2s} , R^{2t} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; або разом утворюють незаміщений або заміщений двовалентний C_{3-6} -алкіленовий радикал;

R^{2u} являє собою водень або незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

Ar^1 означає моно-, бі- або трициклічний арил з 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} і/або R^{B7} , які можуть бути однаковими або різними;

Hetar¹ означає моно-, бі- або трициклічний гетероарил з 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} і/або R^{B7} , які можуть бути однаковими або різними;

Cys¹ означає насичений або частково ненасичений, моно-, бі- або трициклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} і/або R^{B13} , які можуть бути однаковими або різними; і де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^X через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^X , і де даний конденсований карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} і/або R^{C6} , які можуть бути однаковими або різними;

Hetcys¹ означає насичений або частково ненасичений, моно-, бі- або трициклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} і/або R^{B13} , які можуть бути однаковими або різними;

L^1 означає двовалентний радикал, вибраний з групи, що складається з $-S(=O)_2-$, незаміщеного або заміщеного, прямоланцюгового або розгалуженого C_{1-6} -алкілену або C_{1-6} -алкенілену, в обох з яких одна з вуглецевих ланок алкіленового або алкеніленового ланцюга може бути замінена на -O-;

L^2 означає двовалентний радикал, вибраний з групи, що складається з незаміщеного або заміщеного, прямоланцюгового або розгалуженого C_{1-6} -алкілену або C_{2-6} -алкенілену, в обох з яких одна з вуглецевих ланок алкіленового або алкеніленового ланцюга може бути замінена на -O-;

R^{W11} , R^{W12} незалежно один від одного являють собою галоген або незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, $-S-C_{1-6}$ -алі-

фатичну групу; галоген, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{\text{b1}}$, $-\text{NR}^{\text{b2}}\text{R}^{\text{b3}}$, Ar^2 , $-\text{CH}_2-\text{Ar}^2$, Hetar^2 , Cys^2 , Hetcys^2 ; і/або два суміжних R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} і/або R^{B7} разом утворюють двовалентний $-\text{C}_{2-4}$ -алкіленовий радикал, в якому одна з алкіленових вуглецевих ланок може бути заміненена на карбонільну ланку ($-\text{C}(=\text{O})-$), або двовалентний $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -алкіленовий радикал або двовалентний радикал $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -алкілен- $\text{O}-$; R^{b1} являє собою незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу;

R^{b2} , R^{b3} незалежно один від одного являють собою H , незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; або

разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N , O або S , і решта є атомами вуглецю;

R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} незалежно один від одного являють собою галоген, незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, Ar^{Y} ; і/або

два з R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} , які приєднані до одного й того ж атома вуглецю зазначеного карбоциклу або зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо ($=\text{O}$) групу; і/або

два з R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} або чотири з R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} , R^{B12} , R^{B13} , які приєднані до одного й того ж атома сірки зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо ($=\text{O}$) групу, таким чином утворюючи або $-\text{S}(=\text{O})-$, або $-\text{S}(=\text{O})_2-$ фрагмент;

Ar^2 означає моно- або біциклічний арил з 5, 6, 7, 8, 9, 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} і/або R^{D5} , які можуть бути однаковими або різними;

Hetar^2 означає моно- або біциклічний гетероарил з 5, 6, 7, 8, 9, 10 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N , O і/або S , і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} і/або R^{D5} , які можуть бути однаковими або різними;

Cys^2 означає насичений або частково ненасичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , які можуть бути однаковими або різними; де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^2 або Hetar^2 через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^2 або Hetar^2 , і де даний конденсований карбоцикл додатково може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} і/або R^{C6} , які можуть бути однаковими або різними;

Hetcys^2 означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N , O і/або S , і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або за-

міщеним за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , які можуть бути однаковими або різними; де даний гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^2 або Hetar^2 через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^2 або Hetar^2 , і де даний конденсований гетероцикл додатково може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} і/або R^{C6} , які можуть бути однаковими або різними;

Ar^{X} , Ar^{Z} незалежно один від одного означають незаміщене або заміщене бензо-кільце;

Ar^{Y} означає незаміщений або моно- або дизаміщений феніл;

Hetar^{Y1} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N , O і/або S , і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, C_{1-4} -алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH ;

Hetar^{Z} означає незаміщене або заміщене 5 або 6 членне гетероарильне кільце, вибране із групи, що складається з піролу, фурану, тіофену, піразолу, імідазолу, оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, оксадіазолу, триазолу, тетразолу, піридину, піримідину, піразину, пірану;

Cys^{Y1} означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, OH , C_{1-4} -алкілу;

Hetcys^{X} означає насичений, частково ненасичений або ароматичний, моноциклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N , O і/або S , і решта є атомами вуглецю, де зазначений гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} і/або R^{X8} , які можуть бути однаковими або різними, і де даний гетероцикл необов'язково являє собою біоізостер карбонової кислоти;

Hetcys^{Y} означає насичений, частково ненасичений або ароматичний, моноциклічний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N , O і/або S , і решта є атомами вуглецю;

$\text{Hetcys}^{\text{Y1}}$ означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N , O і/або S , і решта є атомами вуглецю;

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , R^{D5} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу; незаміщений або заміщений C_{1-6} -аліфатокси, галоген, гідрокси; Hetar^{Y1} , $\text{CH}_2-\text{Hetar}^{\text{Y1}}$, Cys^{Y1} , $\text{Hetcys}^{\text{Y1}}$, $-\text{CH}_2-\text{Hetcys}^{\text{Y1}}$; і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до одного й того ж кільцевого атома зазначеного карбоциклу або гетеро-

циклу, можуть утворювати двовалентний C_{2-6} -алкіленовий радикал, де одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) зазначеного алкіленового радикала необов'язково може(-уть) бути замінені(-и) незалежно один від одного на O, N-H або N- C_{1-4} -алкіл, і де даний алкіленовий радикал необов'язково може бути заміщений за допомогою OH, C_{1-4} -алкілу або -O- C_{1-4} -алкілу; і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до різних кільцевих атомів зазначеного карбоциклу або гетероциклу, можуть утворювати двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал, де одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) зазначеного алкіленового радикала необов'язково може(-уть) бути замінені(-и) незалежно один від одного на O, N-H або N- C_{1-4} -алкіл;

R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, -OH, -NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}, Hetcys^Y, O-Hetcys^Y; і/або два з R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} , які приєднані до одного й того ж атома вуглецю зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо (=O) групу; і/або два з R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} або чотири з R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} , R^{X7} , R^{X8} , які приєднані до одного й того ж атома сірки зазначеного гетероциклу, утворюють двовалентну оксо (=O) групу, таким чином утворюючи або -S(=O)-, або -S(=O)₂- фрагмент;

галоген означає F, Cl, Br, I;

w означає 1 або 2;

x означає 0, 1 або 2;

y означає 1 або 2;

z означає 0, 1 або 2;

або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

4. Сполука за пунктом 3, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

Z¹ означає CH;

Z² означає CR²²;

R²² означає H; або разом з R² утворює двовалентний радикал -S(=O)₂-N(H)-C(=O)-; переважно означає H.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

у той же час принаймні один з R^{W1}, R^{W2}, R^{W3} і R^{W4} не означає H.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

(a)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою C-R^{W2};

W³ являє собою C-R^{W3};

W⁴ являє собою C-R^{W4};

R^{W1} являє собою H;

R^{W2} являє собою H;

R^{W3} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу, -O- C_{1-6} -аліфатичну групу, галоген, -CN, -CH₂-Ar^W або -CH₂-CH₂-Ar^W;

R^{W4} являє собою H;

Ar^W являє собою феніл, який може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{W11};

R^{W11} являє собою галоген; переважно F;

або

(b)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою C-R^{W2};

W³ являє собою C-R^{W3};

W⁴ являє собою C-R^{W4};

R^{W1} являє собою H;

R^{W2} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{W3} являє собою H;

R^{W4} являє собою H;

або

(c)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою C-R^{W2};

W³ являє собою C-R^{W3};

W⁴ являє собою C-R^{W4};

R^{W1} являє собою H;

R^{W2} являє собою H;

R^{W3} являє собою H;

R^{W4} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;

або

(d)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою N;

W³ являє собою C-R^{W3};

W⁴ являє собою C-R^{W4};

R^{W1} являє собою H;

R^{W3} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу, -O- C_{1-6} -аліфатичну групу, галоген, -CN, -CH₂-Ar^W або -CH₂-CH₂-Ar^W;

R^{W4} являє собою H;

Ar^W являє собою феніл, який може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{W11};

R^{W11} являє собою галоген; переважно F;

або

(e)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою N;

W³ являє собою C-R^{W3};

W⁴ являє собою C-R^{W4};

R^{W1} являє собою H;

R^{W3} являє собою H;

R^{W4} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;

або

(f)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою C-R^{W2};

W³ являє собою N;

W⁴ являє собою C-R^{W4};

R^{W1} являє собою H;

R^{W2} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;

R^{W4} являє собою H;

або

(g)

W¹ являє собою C-R^{W1};

W² являє собою C-R^{W2};

W³ являє собою N;

W^4 являє собою $C-R^{W4}$;
 R^{W1} являє собою H;
 R^{W2} являє собою H;
 R^{W4} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;
 або
 (h)
 W^1 являє собою $C-R^{W1}$;
 W^2 являє собою $C-R^{W2}$;
 W^3 являє собою $C-R^{W3}$;
 W^4 являє собою N;
 R^{W1} являє собою H;
 R^{W2} являє собою H;
 R^{W3} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу, -O- C_{1-6} -аліфатичну групу, галоген, -CN, -CH₂-Ar^W або -CH₂-CH₂-Ar^W;
 Ar^W являє собою феніл, який може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{W11} ;
 R^{W11} являє собою галоген; переважно F;
 або
 (i)
 W^1 являє собою $C-R^{W1}$;
 W^2 являє собою $C-R^{W2}$;
 W^3 являє собою $C-R^{W3}$;
 W^4 являє собою $C-R^{W4}$;
 R^{W1} являє собою H;
 R^{W2} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;
 R^{W3} являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу;
 R^{W4} являє собою N.
 7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де
 (a)
 W^1 являє собою CH;
 W^2 являє собою CH;
 W^3 являє собою $C-R^{W3}$;
 W^4 являє собою CH;
 R^{W3} являє собою метил, етил, 2-пропіл, трифторметил, метокси, трифторметокси, F, -CN, -CH₂-феніл, -CH₂-(2-фторфеніл), -CH₂-(3-фторфеніл), -CH₂-(4-фторфеніл);
 або
 (d)
 W^1 являє собою CH;
 W^2 являє собою N;
 W^3 являє собою $C-R^{W3}$;
 W^4 являє собою CH;
 R^{W3} являє собою метил, 2-пропіл, трифторметил, метокси, трифторметокси, F, -CN, -CH₂-феніл, -CH₂-(2-фторфеніл), -CH₂-(3-фторфеніл), -CH₂-(4-фторфеніл);
 або
 (h)
 W^1 являє собою CH;
 W^2 являє собою CH;
 W^3 являє собою $C-R^{W3}$;
 W^4 являє собою N;
 R^{W3} являє собою метил, 2-пропіл, трифторметил, метокси, трифторметокси, F, -CN, -CH₂-феніл, -CH₂-(2-фторфеніл), -CH₂-(3-фторфеніл), -CH₂-(4-фторфеніл).
 8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R^1 являє собою Ar¹, Hetar¹, Сус¹, Hetсус¹, L¹-Ar¹, L¹-Hetar¹, L²-Сус¹, L²-Hetсус¹, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, який заміщений 1, 2 або 3 атомами F;
 Ar¹ означає моно- або біциклічний арил з 6 або 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1}, R^{B2} і/або R^{B3}, які можуть бути однаковими або різними; переважно феніл або нафталініл, зокрема, феніл, який може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1} і/або R^{B2}, які можуть бути однаковими або різними;
 Hetar¹ означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами або біциклічний гетероарил з 9 або 10 кільцевими атомами, де 1, 2 або 3 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1}, R^{B2} і/або R^{B3}, які можуть бути однаковими або різними; переважно гетероарил є незаміщеним або заміщеним замісниками R^{B1} і/або R^{B2}, які можуть бути однаковими або різними;
 Сус¹ означає насичений або частково ненасичений, моно- або біциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} і/або R^{B9}, які можуть бути однаковими або різними; і де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^x через 2 суміжних кільцевих атоми зазначеного Ar^x, і де даний конденсований карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{C1} і/або R^{C2}, які можуть бути однаковими або різними;
 Hetсус¹ означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} і/або R^{B9}, які можуть бути однаковими або різними, де, якщо один з гетероатомів являє собою S, тоді даний гетероцикл також може бути заміщений за допомогою R^{B8}, R^{B9}, R^{B10} і R^{B11}; переважно насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів являє собою гетероатом, вибраний з O і S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{B8} і/або R^{B9}, які можуть бути однаковими або різними, де, якщо один з гетероатомів являє собою S, тоді даний гетероцикл також може бути заміщений за допомогою R^{B8}, R^{B9}, R^{B10} і R^{B11};
 L¹ означає двовалентний радикал, вибраний з групи, що складається з -S(=O)₂-, незаміщеного або заміщеного, прямоланцюгового або розгалуженого C_{1-6} -алкілену або C_{2-6} -алкенілену, в обох з яких одна з вуглецевих ланок алкіленового або алкеніленового ланцюга може бути замінена на -O-; переважно вибраний з групи, що складається з -S(=O)₂-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)N-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH=CH-;
 L² означає двовалентний радикал, вибраний з групи, що складається з незаміщеного або заміщеного, прямоланцюгового або розгалуженого C_{1-6} -алкілену

або C_{2-6} -алкенілену, в обох з яких одна з вуглецевих ланок алкіленового або алкеніленового ланцюга може бути замінена на -O-; переважно вибраний з групи, що складається з $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$;

R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -CN або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкокси, де зазначений C_{1-4} -алкокси може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, -O- CH_2 -C \equiv CH, прямоланцюговий або розгалужений -S- C_{1-4} -алкіл, де зазначений -S- C_{1-4} -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, F, Cl, Br, -CN, -S(=O)- C_{1-3} -алкіл, S(=O)- C_{1-3} -алкіл, -N(C_{1-3} -алкіл) $_2$, Ar^2 , - CH_2 - Ar^2 , Hetar 2 , Cys 2 , Hetcys 2 ;

або два суміжних R^{B1} , R^{B2} і/або R^{B3} разом утворюють двовалентний $-C_{3-4}$ -алкіленовий радикал, в якому одна з алкіленових вуглецевих ланок може бути замінена на карбонільну ланку (-C(=O)-), або двовалентний -O- C_{2-3} -алкіленовий радикал;

Ar^2 означає феніл;

Hetar 2 означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1, 2, 3, 4, 5 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю; переважно моноциклічний гетероарил з 5 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів являє собою N, і решта є атомами вуглецю, або 1 із зазначених кільцевих атомів являє собою N і 1 із зазначених кільцевих атомів являє собою S, і решта є атомами вуглецю;

Cys 2 означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{D6} або дизаміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{D6} і R^{D7} ; Hetcys 2 означає піролідиніл, піперидиніл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{D6} або дизаміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{D6} і R^{D7} ;

R^{B8} , R^{B9} незалежно один від одного являють собою F, C_{1-2} -алкіл, де зазначений C_{1-2} -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами F, C_{1-2} -алкокси, Ar^Y ; або

R^{B8} і R^{B9} приєднані до одного й того ж атома вуглецю зазначеного карбоциклу Cys 1 або зазначеного гетероциклу Hetcys 1 і утворюють двовалентну оксо (=O) групу; або

R^{B8} і R^{B9} і R^{B10} і R^{B11} приєднані до одного й того ж атома сірки зазначеного гетероциклу і утворюють дві двовалентні оксо (=O) групи, таким чином утворюючи фрагмент -S(=O) $_2$;

Ar^X означає незаміщене бензо-кільце;

Ar^Y означає феніл;

R^{C1} , R^{C2} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкіл, який може бути незалежно один від одного заміщеним 1, 2 або 3 атомами F;

R^{D6} , R^{D7} незалежно один від одного являють собою C_{1-6} -алкіл, який може бути заміщеним 1, 2 або 3 атомами F або 1 гідрокси групою; або гідрокси; галоген означає F, Cl, Br.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль

кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R^2 являє собою -C(=O)-OR 2a або Hetcys X ; переважно -C(=O)-OR 2a ;

R^{2a} являє собою H, прямоланцюговий або розгалужений, незаміщений або заміщений C_{1-4} -алкіл або Cat; переважно H, метил, етил або Cat;

Cat являє собою одновалентний катіон, вибраний з групи, що складається з літію (Li), натрію (Na) і калію (K); переважно натрій;

Hetcys X являє собою 1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл, 2H-1,2,3,4-тетразол-5-іл, 2-метил-2H-1,2,3,4-тетразол-5-іл, 5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл (2H-1,2,4-оксадіазол-5-он-3-іл), 5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл (4H-1,2,4-оксадіазол-5-он-3-іл), 3-бром-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-хлор-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-(піримідин-5-ілокси)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 5-гідрокси-4H-піран-4-он-2-іл, 3,3-дифторпіролідін-2-он-4-іл, 3,3-дифторпіролідін-2-он-5-іл, 3,3-дифтор-2,3-дигідро-1H-пірол-2-он-4-іл, 3,3-дифтор-2,3-дигідро-1H-пірол-2-он-5-іл.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R^2 являє собою -C(=O)-NR 2b R 2c ; і де

R^{2b} являє собою водень,

R^{2c} являє собою водень; прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} і/або R^{E5} , які можуть бути однаковими або різними; Cys 2 або Hetcys 2 , де

R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} і/або R^{E5} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; -NR Ea R Eb , -OH, OR Ec , Ar^E , Hetar E , Cys E , Hetcys E ;

Ar^E означає моно- або біциклічний арил з 6 або 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; переважно феніл або нафталініл, зокрема, феніл;

Hetar E означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами або біциклічний гетероарил з 9 або 10 кільцевими атомами, де 1, 2, 3 або 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, гетероарил являє собою моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами, який може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} і/або R^{F2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно гетероарил вибирають із групи, що складається з імідазолілу, 1H-імідазол-1-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, кожний з яких є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C_{1-4} -алкілу; піридилу, пірид-2-ілу, пірид-3-ілу, пірид-4-ілу, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -F; піримідинілу, піримідин-2-ілу, піримідин-3-ілу, піримідин-4-ілу, піримідин-5-ілу; піразинілу, піразин-2-ілу; піридазинілу, піридазин-3-ілу; фуранілу,

піролілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу; оксадіазолілу, триазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу;
 Cyc^E означає насичений або частково ненасичений, моно- або біциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними, зокрема, насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5 або 6 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно циклопропіл, циклобутил, циклогексеніл;
 HetCyc^E означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 4, 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N і/або O, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{G1} ; переважно тетрагідрофураніл, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піроліндиніл, піроліндин-1-іл, піроліндин-2-іл, піроліндин-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піперидиніл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; морфолініл, морфолін-1-іл, морфолін-2-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою метилу; 1,4-діоксаніл; дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіран-3-іл;
 R^{Ea} , R^{Eb} незалежно один від одного являють собою H, C_{1-4} -алкіл, $-C(=O)-OC_{1-4}$ -алкіл; зокрема, обидва являють собою H або один являє собою H, а інший являє собою $C(=O)-O$ -трет-бутил;
 R^{Ec} являє собою H або C_{1-4} -алкіл, зокрема, H або метил;
 R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -CN, OH, $-O-C_{1-4}$ -алкілу або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкокси, де зазначений C_{1-4} -алкокси може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений $-S-C_{1-4}$ -алкіл, де зазначений $-S-C_{1-4}$ -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, F, Cl, Br, -CN, $-S(=O)-C_{1-3}$ -алкіл, $S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкіл, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ -алкіл), $-N(C_{1-3}$ -алкіл) $_2$, -OH; зокрема, метил, гідроксиметил, метоксиметил, F, циклопропіл, циклобутил; переважно присутній тільки один з R^{F1} , R^{F2} і R^{F3} і являє собою метил або F;
і/або два з R^{F1} , R^{F2} , R^{F3} , які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного арилу або гетероарилу, утворюють двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал,

де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, зокрема, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$;
 R^{G1} і/або R^{G2} незалежно один від одного являють собою галоген, гідрокси, незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, зокрема, C_{1-4} -алкіл, необов'язково заміщений за допомогою OH, C_{1-6} -аліфатокси, зокрема, $-O-C_{1-4}$ -алкіл, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ -алкіл, Hetar^{Y2} , $-CH_2-\text{Hetar}^{Y2}$, HetCyc^{Y2} , зокрема, гідрокси; переважно присутній тільки один з R^{G1} і R^{G2} і являє собою гідрокси;
і/або R^{G1} і R^{G2} , які приєднані до одного й того ж кільцевого атома даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{2-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, і де даний алкіленовий радикал необов'язково може бути заміщений за допомогою OH, C_{1-4} -алкілу або $-O-C_{1-4}$ -алкілу, зокрема, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$;
і/або R^{G1} і R^{G2} , які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, зокрема, $-CH_2-$;
 Cyc^Z означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^Z або Hetar^Z через 2 суміжних кільцевих атоми, і де даний конденсований карбоцикл необов'язково додатково може бути заміщений незалежно один від одного за допомогою R^{C1} , R^{C2} і/або R^{C3} ;
 HetCyc^Z означає насичений моноциклічний гетероцикл з 4, 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , де даний гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^Z або Hetar^Z , і де даний конденсований гетероцикл необов'язково додатково може бути заміщений незалежно один від одного за допомогою R^{C1} , R^{C2} і/або R^{C3} ;
 R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} незалежно один від одного являють собою C_{1-4} -алкіл;
 R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; гідрокси; C_{1-4} -алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -OH і/або галогену, зокрема, метил, гідроксиметил, 2-фторетил, $-O-C_{1-4}$ -алкіл, зокрема, метокси, етокси; Hetar^{Y1} , $-CH_2-\text{Hetar}^{Y1}$, Cyc^{Y1} , HetCyc^{Y1} , $-CH_2-\text{HetCyc}^{Y1}$;
і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до одного й того ж кільцевого атома даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{2-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленово-

го радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, і де даний алкіленовий радикал необов'язково може бути заміщений за допомогою OH, C₁₋₄-алкілу або -O-C₁₋₄-алкілу, зокрема, -(CH₂)₃-, -CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-;

i/або два з R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10}, які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C₁₋₆-алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, зокрема, -CH₂-, -(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-;

Ar^Z означає бензо;

Hetar^{Y1} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O i/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою F, C₁₋₄-алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH; зокрема, піроліл, тіофеніл, піразоліл, метилпіразоліл, імідазоліл, метилімідазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, метилоксадіазоліл, піридиніл, фторпіридиніл, метилпіридиніл, піримідиніл, метилпіримідиніл;

Hetar^{Y2} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O i/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, C₁₋₄-алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH; зокрема, піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, оксазоліл, гідроксиметилксазоліл;

Hetar^Z означає пірол, N-метилпірол, піразол, імідазол, триазол;

Сус^{Y1} означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, OH, C₁₋₄-алкілу, зокрема, циклопропіл;

Hetcyc^{Y1} означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O i/або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, тетрагідрофураніл;

Hetcyc^{Y2} означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O i/або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, тетрагідрофураніл, морфолініл, тетрагідропіраніл; або

(b)

R^{2b} і R^{2c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений або частково ненасичений гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю, причому зазначений гетероцикл необов'язково заміщений незалежно один від одного за допомогою R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4} i/або R^{Y5};

де даний гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Hetar^Z; і де даний гетероцикл переважно вибирають із групи, що складається з азетидину, піролідину, піперидину, піперазину, морфоліну; R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4}, R^{Y5} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; -NH₂, -N(H)-C₁₋₄-алкіл, -N(H)-C(=O)-O-C₁₋₄-алкіл, -N(C₁₋₄-алкіл)₂; -OH; C₁₋₄-алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -OH, -O-C₁₋₄-алкілу, -O-C₃₋₇-циклоалкілу, -O-CH₂-C₃₋₇-циклоалкілу, зокрема, метил, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, циклопропілметокси; -O-C₁₋₄-алкіл, зокрема, метокси; Hetar^{Y2}; -CH₂-Hetar^{Y2}; Hetcyc^{Y2};

i/або два з R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4}, R^{Y5}, які приєднані до одного й того ж кільцевого атома даного гетероциклу, утворюють двовалентний C₂₋₆-алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, зокрема, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-;

i/або два з R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4}, R^{Y5}, які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного гетероциклу, утворюють двовалентний C₁₋₆-алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, зокрема, -(CH₂)₄-;

Hetar^{Y2} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O i/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, C₁₋₄-алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH; зокрема, піроліл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, оксазоліл, гідроксиметилксазоліл, піримідиніл; Hetar^Z означає пірол, N-метилпірол, піразол, імідазол, триазол;

Hetcyc^{Y2} означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O i/або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, тетрагідрофураніл, морфолініл, тетрагідропіраніл; або

(c)

R^{2b} являє собою прямоланцюговий або розгалужений C₁₋₄-алкіл, необов'язково заміщений за допомогою OH; зокрема, метил, 2-гідроксіетіл;

i

R^{2c} являє собою Сус², Hetcyc² або прямоланцюговий або розгалужений C₁₋₈-алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4} i/або R^{E5}, які можуть бути однаковими або різними; і де Сус², Hetcyc², R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4} і R^{E5} є такими, як визначено вище у підпункті (a).

11. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 або 10, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер i/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R² являє собою -C(=O)-NR^{2b}R^{2c}; і де

(a)

 R^{2b} являє собою водень, R^{2c} являє собою водень; прямоланцюговий або розгалужений C_{1-8} -алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} і/або R^{E5} , які можуть бути однаковими або різними; Cyc^2 або $HetCyc^2$, де R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} і/або R^{E5} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; $-NR^{Ea}R^{Eb}$, $-OH$, OR^{Ec} , Ar^E , $Hetar^E$, Cyc^E , $HetCyc^E$; Ar^E означає моно- або біциклічний арил з 6 або 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; переважно феніл або нафталініл, зокрема, феніл; $Hetar^E$ означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами або біциклічний гетероарил з 9 або 10 кільцевими атомами, де 1, 2, 3 або 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, гетероарил являє собою моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами, який може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} і/або R^{F2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно гетероарил вибирають із групи, що складається з імідазолілу, 1H-імідазол-1-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, кожний з яких є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C_{1-4} -алкілу; піридилу, пірид-2-ілу, пірид-3-ілу, пірид-4-ілу, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -F; піримідинілу, піримідин-2-ілу, піримідин-3-ілу, піримідин-4-ілу; Cyc^E означає насичений або частково ненасичений, моно- або біциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними, зокрема, насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5 або 6 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно циклобутил; $HetCyc^E$ означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N і/або O, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{G1} ; переважно тетрагідрофураніл, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піроліндиніл, піроліндин-1-іл, піроліндин-2-іл, піроліндин-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за до-

помогою -OH; піперидиніл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; морфолініл, морфолін-1-іл, морфолін-2-іл;

 R^{Ea} , R^{Eb} незалежно один від одного являють собою H, C_{1-4} -алкіл, $-C(=O)-OC_{1-4}$ -алкіл; зокрема, обидва являють собою H або один являє собою H, а інший являє собою $C(=O)-O$ -трет-бутил; R^{Ec} являє собою H або C_{1-4} -алкіл, зокрема, H або метил; R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -CN, або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкокси, де зазначений C_{1-4} -алкокси може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений -S- C_{1-4} -алкіл, де зазначений -S- C_{1-4} -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, F, Cl, Br, -CN, -S(=O)- C_{1-3} -алкіл, -NH₂, -NH(C_{1-3} -алкіл), -N(C_{1-3} -алкіл)₂, -OH; зокрема, метил, F; переважно присутній тільки один з R^{F1} , R^{F2} і R^{F3} і являє собою метил або F; R^{G1} і/або R^{G2} незалежно один від одного являють собою галоген, гідрокси, незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, зокрема, гідрокси; переважно присутній тільки один з R^{G1} і R^{G2} і являє собою гідрокси; Cyc^2 означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{D6} , де R^{D6} означає C_{1-4} -алкіл, який є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH, зокрема, -CH₂OH; зокрема, Cyc^2 означає циклопропіл, циклобутил або 1-гідроксиметилциклобутил; $HetCyc^2$ означає насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-і) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою гідрокси; зокрема, тетрагідрофураніл або гідрокситетрагідрофураніл; переважно 4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл;

або

(b)

 R^{2b} і R^{2c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне або піперидинільне кільце, кожне з яких є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH або дизаміщеним незалежно один від одного за допомогою C_{1-4} -алкілу і/або -OH; переважно разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-гідроксипіролідинільне, 2-метил-3-гідроксипіролідинільне або 3-гідроксипіперидинільне кільце.

12. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

 R^2 являє собою $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$, $-S-R^{2f}$, $-S(=O)-R^{2f}$, $-S(=O)_2-R^{2g}$, $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$, $-S(=O)_2-OH$, $-S(=O)(=NR^{2j})-$

OH, $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$, $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$, $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$, $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$, $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$, $-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$; зокрема, $-S(=O)-R^{2f}$, $-S(=O)_2-R^{2g}$, $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$, $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$, $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$, $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$, $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$, $-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$; переважно, $-S-CH_3$, $-S(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-NH_2$, $-S(=O)_2-NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)-CH_3$, $S(=O)(=NH)-N(CH_3)_2$, $-NH-S(=O)_2-CH_3$, $-N(CH_3)-S(=O)_2-CH_3$, $-NH-S(=O)_2-CH=CH_2$, $-CH_2-NH-S(=O)_2-CH=CH_2$;

R^{2e} являє собою H, C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -OH або моноциклічного 5- або 6-членного гетероарилу; C_{3-7} -циклоалкіл, моноциклічний 5- або 6-членний гетероарил; зокрема, H, метил, гідроксиметил, метилпіридин-2-іл, метилпіридин-3-іл, метилпіридин-4-іл, циклопропіл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл;

R^{2f} , R^{2g} незалежно один від одного являють собою незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; зокрема, незалежно один від одного C_{1-4} -алкіл або C_{2-4} -алкеніл; переважно незалежно один від одного метил або $-CH=CH_2$;

R^{2h} , R^{2i} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, арил, гетероцикліл, гетероарил; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, незалежно один від одного H або C_{1-4} -алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -OH, піридилу, піримідилу, піразинілу або піридазинілу, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне кільце, причому зазначене кільце необов'язково заміщене за допомогою -OH і/або фенілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піримідин-5-ілу;

R^{2d} , R^{2j} , R^{2k} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; зокрема, H, метил;

R^{2l} , R^{2m} незалежно один від одного являють собою H, незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу; або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений або заміщений насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, C_{1-4} -алкіл; переважно метил;

R^{2s} , R^{2t} незалежно один від одного являють собою C_{1-6} -алкіл, який необов'язково може бути заміщений за допомогою -OH, O- C_{1-4} -алкілу, NH_2 , NHC_{1-4} -алкілу, $N(C_{1-4}$ -алкілу) $_2$, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу; зокрема, метил, етил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-аміноетил, 3-(N, N-диметиламіно)пропіл; або разом утворюють двовалентний C_{3-4} -алкіленовий радикал, який необов'язково може бути заміщеним за допомогою $-NH_2$, -CN або двовалентного C_{2-5} -алкіленового радикала, де необов'язково одна з вуглецевих ланок зазначеного C_{2-5} -алкіленового радикала може бути замінена на

O, NH або N- C_{1-4} -алкіл; зокрема, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(NH_2)H-CH_2-$, $-CH_2-C(CN)H-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_2-NH-CH_2)-CH_2-$, $-(CH_2)_4-$;

R^{2u} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл;

x являє собою 0 або 1;

z являє собою 0 або 1.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

(a)

W^1 являє собою CH;

W^2 являє собою CH;

W^3 являє собою C- R^{W3} ;

W^4 являє собою CH;

R^{W3} являє собою метил, 2-пропіл, трифторметил, метокси, трифторметокси, F, -CN, $-CH_2$ -феніл, $-CH_2$ -(2-фторфеніл), $-CH_2$ -(3-фторфеніл), $-CH_2$ -(4-фторфеніл);

або

(d)

W^1 являє собою CH;

W^2 являє собою N;

W^3 являє собою C- R^{W3} ;

W^4 являє собою CH;

R^{W3} являє собою метил, 2-пропіл, трифторметил, метокси, трифторметокси, F, -CN, $-CH_2$ -феніл, $-CH_2$ -(2-фторфеніл), $-CH_2$ -(3-фторфеніл), $-CH_2$ -(4-фторфеніл);

або

(h)

W^1 являє собою CH;

W^2 являє собою CH;

W^3 являє собою C- R^{W3} ;

W^4 являє собою N;

R^{W3} являє собою метил, 2-пропіл, трифторметил, метокси, трифторметокси, F, -CN, $-CH_2$ -феніл, $-CH_2$ -(2-фторфеніл), $-CH_2$ -(3-фторфеніл), $-CH_2$ -(4-фторфеніл);

і де додатково

Z^1 означає CH;

Z^2 означає CH

Z^3 означає CH;

R^1 являє собою феніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-дифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-(1,1-дифторетил)феніл, 4-(2,2,2-трифторетил)феніл, 4-(1-трифторметилциклопропіл)феніл, 4-циклопентилфеніл, 4-етоксифеніл, 4-дифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 3-(трифторметил)сульфанілфеніл, 4-(трифторметил)сульфанілфеніл, 3-трифторметил-4-метилфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 3-фтор-4-(н-пропіл)феніл, 2,3-диметил-4-метоксифеніл, 6-фторнафт-2-іл; 5-трифторметилфуран-2-іл; 5-трифторметилтіофен-2-іл, 2-трифторметил-1,3-тіазол-4-іл, 3-фторпіридин-2-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 3-етилпіридин-2-іл, 6-етилпіридин-3-іл, 4-дифторметилпіридин-2-іл, 4-трифторметилпіридин-2-іл, 4-трифторметоксипіридин-2-іл, 4-ціанопіридин-2-іл, 5-трифторметилпіридин-2-іл, 6-трифторметилпіридин-2-іл, 6-трифторметилпіридин-3-іл (2-трифторметилпіридин-5-іл), 6-трифторметоксипіридин-3-іл (2-трифторметоксипіридин-5-іл), 5-ціанопіридин-2-іл, 5-ціанометил-

2-іл, 2-(трифторметил)піридин-4-ілметил, 4-метилпіримідин-2-ілметил, 4-трифторметилпіридин-2-ілметил, 6-(фторметил)піридин-2-ілметил, 6-трифторметилпіридин-2-ілметил, 2-(трифторметил)піридин-4-ілметил, 4-метилпіримідин-2-ілметил, 2-(тіофен-3-іл)етил, 5-трифторметилтіофен-2-ілметил, 1-метил-1H-індол-6-ілметил, 1-бензофуран-3-ілметил, 1-бензотіофен-3-ілметил, 4H, 5H, 6H-піроло[1,2-b]піразол-3-ілметил, піразоло[1,5-a]піридин-7-ілметил, піразоло[1,5-a]піридин-3-ілметил, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілметил, 6-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілметил, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілметил, імідазо[1,5-a]піридин-1-ілметил, імідазо[1,5-a]піридин-3-ілметил, імідазо[1,5-a]піридин-5-ілметил, піразоло[1,5-c]піримідин-3-ілметил, 3-(фуран-2-іл)проп-2-ен-1-іл; 3-трифторметилциклобутилметил, 3-фтор-3-фенілциклобутилметил, циклогексилметил, 4-метилциклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4-метоксциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, 4,4-дифторциклогексилметил, 3-трифторметил-біцикло[1.1.1]пентан-1-ілметил, біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметил, біцикло[2.2.2]октан-2-ілметил, біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил, 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ілметил; 3,3-диметилтетрагідрофуран-2-ілметил, 1,1-діоксотіан-4-ілметил, 2-(тіан-4-іл)етил; 2,2-диметил-4,4,4-трифторпентил, 4,4,4-трифторбутил, 4,4,4-трифтор-3-метилбутил, 3,3-диметил-4,4,4-трифторбутил, 3,3,3-трифторпроп-1-ін-1-іл; i

R^2 являє собою -C(=O)-OH, -C(=O)-ONa, -C(=O)-OCH₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NHCH₂CH₃, -C(=O)-NH(CH₂)₂CH₃, -C(=O)-N(H)-циклопропіл, -C(=O)-N(H)-(1-гідроксиметил)циклобутан-1-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OCH₃, -C(=O)-N(H)-CH₂CH(CF₃)-OH, -C(=O)-N(H)-CH(CH₃)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂CH(CH₃)-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂CH(CH₃)₂OH, -C(=O)-N(H)-C(H)(CH₃)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH(CH₂CH₃)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)₂)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂C(CH₃)₂OH, -C(=O)-N(H)-CH(OH)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-CH₂CH₂-O-CH₃, -C(=O)-N(H)-C(CH₃)(CH₂OH)-феніл, -C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)-OH)-феніл, -C(=O)-N(H)-CH₂-1H-1-метилімідазол-2-іл, -C(=O)-N(H)-(CH₂)₂-1H-імідазол-1-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-піридин-2-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-піридин-3-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-піридин-4-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-1,3-піримідин-4-іл, -C(=O)-N(H)-циклопропіл, -C(=O)-N(H)-(1-гідроксиметил)циклобутан-1-іл, -C(=O)-N(H)-(4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл), -C(=O)-3-гідроксипіролідин-1-іл, -C(=O)-3-гідроксипіперидин-1-іл, -NH-C(=O)-CH=CH₂, -NH-C(=O)-CH₂Cl, -CH₂-NH-C(=O)-CH=CH₂, -CH₂-NH-C(=O)-CH₂Cl, -S(=O)-CH₃, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-OH, -S(=O)₂-NH₂, -S(=O)(=NH)-N(CH₃)₂, -S(=O)(=N-CH₃)-N(CH₃)₂, -S(=O)(=N-CH₃)-OH, -S(=O)(=NH)-CH₃, -P(=O)(OH)₂, F, -CN; зокрема, -C(=O)-OH, -C(=O)-ONa, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂CH(CF₃)-OH, -C(=O)-N(H)-CH(CH₃)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂CH(CH₃)-OH, -C(=O)-N(H)-CH(CH₂CH₃)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)₂)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-CH₂C(CH₃)₂OH, -C(=O)-N(H)-CH(OH)CH₂-OH, -C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-CH₂CH₂-O-CH₃, -C(=O)-N(H)-C(CH₃)(CH₂OH)-феніл, -C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)-OH)-феніл, -C(=O)-N(H)-CH₂-1H-1-метилімідазол-2-іл, -C(=O)-N(H)-(CH₂)₂-1H-імідазол-1-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-піридин-2-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-піридин-3-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-піридин-4-іл, -C(=O)-N(H)-CH₂-1,3-піримідин-4-іл, -C(=O)-N(H)-

циклопропіл, $-C(=O)-N(H)-(1\text{-гідроксиметил})\text{циклобу-}$
тан-1-іл, $-C(=O)-N(H)-(4\text{-гідрокситетрагідрофуран-}3\text{-іл})$, $-C(=O)-3\text{-гідроксипіролідін-}1\text{-іл}$, $-C(=O)-3\text{-гідроксипіридин-}1\text{-іл}$; переважно $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-ONa$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-N(H)\text{-циклопропіл}$.

14. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

W^1 являє собою CH або N;

W^2 являє собою CH або N;

W^3 являє собою CH або N;

W^4 являє собою CH або N;

де у той же час або жоден з W^1 , W^2 , W^3 і W^4 не являє собою N, або тільки один з W^1 , W^2 , W^3 і W^4 являє собою N;

R^1 являє собою Ar^1 , Heter¹ або L^1-Ar^1 ; переважно Ar^1 ;

Ar^1 означає моно- або біциклічний арил з 6 або 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил несе принаймні один замісник R^{B1} і необов'язково додаткові замісники R^{B2} і/або R^{B3} ; переважно феніл, який монозаміщений за допомогою R^{B1} ;

Heter¹ означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами або біциклічний гетероарил з 9 або 10 кільцевими атомами, де 1, 2 або 3 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил несе принаймні один замісник R^{B1} і необов'язково додаткові замісники R^{B2} і/або R^{B3} ; переважно гетероарил являє собою піридил і монозаміщений за допомогою R^{B1} ;

L^1 означає $-CH_2-$;

R^{B1} являє собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, який заміщений незалежно один від одного 1, 2 або 3 атомами галогену; переважно трифторметил;

R^{B2} , R^{B3} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою $-CN$ або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкокси, де зазначений C_{1-4} -алкокси може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, $-O-CH_2-C\equiv CH$, прямоланцюговий або розгалужений $-S-C_{1-4}$ -алкіл, де зазначений $-S-C_{1-4}$ -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, F, Cl, Br, $-CN$, $-N(C_{1-3}\text{-алкіл})_2$.

15. Сполука за пунктом 14, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R^2 являє собою $-C(=O)-OR^{2a}$ або Hetcys^X; переважно $-C(=O)-OR^{2a}$;

R^{2a} являє собою H, прямоланцюговий або розгалужений, незаміщений або заміщений C_{1-4} -алкіл або Cat; переважно H, метил, етил або Cat;

Cat являє собою одновалентний катіон, вибраний з групи, що складається з літію (Li), натрію (Na) і калію (K); переважно натрій;

Hetcys^X являє собою 1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл, 2H-1,2,3,4-тетразол-5-іл, 2-метил-2H-1,2,3,4-тетразол-5-іл, 5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл (2H-1,2,4-

оксадіазол-5-он-3-іл), 5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл (4H-1,2,4-оксадіазол-5-он-3-іл), 3-бром-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-хлор-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-(піримідин-5-ілокси)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 5-гідрокси-4H-піран-4-он-2-іл, 3,3-дифторпіролідін-2-он-4-іл, 3,3-дифторпіролідін-2-он-5-іл, 3,3-дифтор-2,3-дигідро-1H-пірол-2-он-4-іл, 3,3-дифтор-2,3-дигідро-1H-пірол-2-он-5-іл.

16. Сполука за пунктом 14, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R^2 являє собою $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$; і де

(a)

R^{2b} являє собою водень,

R^{2c} являє собою водень; прямоланцюговий або розгалужений C_{1-8} -алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} і/або R^{E5} , які можуть бути однаковими або різними; Cys² або Hetcys², де

R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} і/або R^{E5} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; $-NR^{Ea}R^{Eb}$, $-OH$, OR^{Ec} , Ar^E , Heter^E, Cys^E, Hetcys^E;

Ar^E означає моно- або біциклічний арил з 6 або 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; переважно феніл або нафталініл, зокрема, феніл;

Heter^E означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами або біциклічний гетероарил з 9 або 10 кільцевими атомами, де 1, 2, 3 або 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, гетероарил являє собою моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами, який може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} і/або R^{F2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно гетероарил вибирають із групи, що складається з імідазолілу, 1H-імідазол-1-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, кожний з яких є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C_{1-4} -алкілу; піридилу, пірид-2-ілу, пірид-3-ілу, пірид-4-ілу, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою $-F$; піримідинілу, піримідин-2-ілу, піримідин-3-ілу, піримідин-4-ілу; піразинілу, піразин-2-ілу, піримідин-5-ілу; піразинілу, піразин-2-ілу; піридазинілу, піридазин-3-ілу; фуранілу, піролілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу; оксадіазолілу, триазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу;

Cys^E означає насичений або частково ненасичений, моно- або біциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними, зокрема, насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5 або 6 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або за-

міщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно циклопропіл, циклобутил, циклогексеніл;
 $HetCyc^E$ означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 4, 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N і/або O, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{G1} ; переважно тетрагідрофураніл, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піроліндиніл, піроліндин-1-іл, піроліндин-2-іл, піроліндин-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піперидиніл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; морфолініл, морфолін-1-іл, морфолін-2-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою метилу; 1,4-діоксаніл; дигідро-піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіран-3-іл;
 R^{Ea} , R^{Eb} незалежно один від одного являють собою H, C_{1-4} -алкіл, $-C(=O)-OC_{1-4}$ -алкіл; зокрема, обидва являють собою H або один являє собою H, а інший являє собою $C(=O)-O$ -трет-бутил;
 R^{Ec} являє собою H або C_{1-4} -алкіл, зокрема, H або метил;
 R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -CN, OH, $-O-C_{1-4}$ -алкілу або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкокси, де зазначений C_{1-4} -алкокси може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений $-S-C_{1-4}$ -алкіл, де зазначений $-S-C_{1-4}$ -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, F, Cl, Br, -CN, $-S(=O)-C_{1-3}$ -алкіл, $S(=O)_2-C_{1-3}$ -алкіл, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ -алкіл), $-N(C_{1-3}$ -алкіл) $_2$, -OH; зокрема, метил, гідроксиметил, метоксиметил, F, циклопропіл, циклобутил; переважно присутній тільки один з R^{F1} , R^{F2} і R^{F3} і являє собою метил або F;
і/або два з R^{F1} , R^{F2} , R^{F3} , які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного арилу або гетероарилу, утворюють двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінені(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, зокрема, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$;
 R^{G1} і/або R^{G2} незалежно один від одного являють собою галоген, гідрокси, незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, зокрема, C_{1-4} -алкіл, необов'язково заміщений за допомогою OH, C_{1-6} -аліфатокси, зокрема, $-O-C_{1-4}$ -алкіл, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ -алкіл, $Hetar^{Y2}$, $-CH_2-Hetar^{Y2}$, $HetCyc^{Y2}$, зокрема, гідрокси; переважно

присутній тільки один з R^{G1} і R^{G2} і являє собою гідрокси;
і/або R^{G1} і R^{G2} , які приєднані до одного й того ж кільцевого атома даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{2-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінені(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, і де даний алкіленовий радикал необов'язково може бути заміщений за допомогою OH, C_{1-4} -алкілу або $-O-C_{1-4}$ -алкілу, зокрема, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$;
і/або R^{G1} і R^{G2} , які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінені(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, зокрема, $-CH_2-$;
 Cyc^2 означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , де даний карбоцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^Z або $Hetar^Z$ через 2 суміжних кільцевих атоми, і де даний конденсований карбоцикл необов'язково додатково може бути заміщений незалежно один від одного за допомогою R^{C1} , R^{C2} і/або R^{C3} ;
 $HetCyc^2$ означає насичений моноциклічний гетероцикл з 4, 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} і/або R^{D10} , де даний гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Ar^Z або $Hetar^Z$, і де даний конденсований гетероцикл необов'язково додатково може бути заміщений незалежно один від одного за допомогою R^{C1} , R^{C2} і/або R^{C3} ;
 R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} незалежно один від одного являють собою C_{1-4} -алкіл;
 R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; гідрокси; C_{1-4} -алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -OH і/або галогену, зокрема, метил, гідроксиметил, 2-фторетил; $-O-C_{1-4}$ -алкіл, зокрема, метокси, етокси; $Hetar^{Y1}$, $-CH_2-Hetar^{Y1}$, Cyc^{Y1} , $HetCyc^{Y1}$, $-CH_2-HetCyc^{Y1}$;
і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до одного й того ж кільцевого атома даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{2-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінені(-и) незалежно один від одного на O, NH, $N-C_{1-4}$ -алкіл, і де даний алкіленовий радикал необов'язково може бути заміщений за допомогою OH, C_{1-4} -алкілу або $-O-C_{1-4}$ -алкілу, зокрема, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(OC_2H_5)-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$;
і/або два з R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного карбоциклу або гетероциклу, утворюють двовалентний C_{1-6} -алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового

радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, зокрема, -CH₂-, -(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃;

Ar^Z означає бензо;

Hetar^{Y1} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою F, C₁₋₄-алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH; зокрема, піроліл, тіофеніл, піразоліл, метилпіразоліл, імідазоліл, метилімідазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, метилоксадіазоліл, піридиніл, фторпіридиніл, метилпіридиніл, піримідиніл, метилпіримідиніл;

Hetar^{Y2} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, C₁₋₄-алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH; зокрема, піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, оксазоліл, гідроксиметилкоксазоліл;

Hetar^Z означає пірол, N-метилпірол, піразол, імідазол, триазол;

Cyc^{Y1} означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, OH, C₁₋₄-алкілу, зокрема, циклопропіл;

Hetcyc^{Y1} означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, тетрагідрофураніл, морфолініл, тетрагідропіраніл;

Hetcyc^{Y2} означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, тетрагідрофураніл, морфолініл, тетрагідропіраніл; або

(b)

R^{2b} і R^{2c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений або частково ненасичений гетероцикл з 3, 4, 5, 6, 7 кільцевими атомами, де 1 із зазначених кільцевих атомів є зазначеним атомом азоту і 0 або 1 додатковий кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний з N, O або S, і решта є атомами вуглецю, причому зазначений гетероцикл необов'язково заміщений незалежно один від одного за допомогою R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4} і/або R^{Y5}; де даний гетероцикл необов'язково може бути конденсованим з Hetar^Z; і де даний гетероцикл переважно вибирають із групи, що складається з азетидину, піролідину, піперидину, піперазину, морфоліну; R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4}, R^{Y5} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; -NH₂, -N(H)-C₁₋₄-алкіл, -N(H)-C(=O)-O-C₁₋₄-алкіл, -N(C₁₋₄-алкіл)₂; -OH; C₁₋₄-алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -OH, -O-C₁₋₄-алкілу, -O-C₃₋₇-циклоалкілу, -O-CH₂-C₃₋₇-циклоалкілу, зокрема, метил, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, циклопропілме-

токси; -O-C₁₋₄-алкіл, зокрема, метокси; Hetar^{Y2}; -CH₂-Hetar^{Y2}; Hetcyc^{Y2};

і/або два з R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4}, R^{Y5}, які приєднані до одного й того ж кільцевого атома даного гетероциклу, утворюють двовалентний C₂₋₆-алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, зокрема, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃;

і/або два з R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4}, R^{Y5}, які приєднані до двох різних кільцевих атомів даного гетероциклу, утворюють двовалентний C₁₋₆-алкіленовий радикал, де необов'язково одна або дві несуміжні вуглецева(-и) ланка(-и) даного алкіленового радикала може(-уть) бути замінена(-и) незалежно один від одного на O, NH, N-C₁₋₄-алкіл, зокрема, -(CH₂)₄;

Hetar^{Y2} означає 5 або 6 членний моноциклічний гетероарил, де 1, 2, 3, 4 кільцевий(-их) атом(-и) являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою галогену, C₁₋₄-алкілу, який необов'язково може бути заміщений за допомогою OH; зокрема, піроліл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, оксазоліл, гідроксиметилкоксазоліл, піримідиніл; Hetar^Z означає пірол, N-метилпірол, піразол, імідазол, триазол;

Hetcyc^{Y2} означає насичений або частково ненасичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю; зокрема, тетрагідрофураніл, морфолініл, тетрагідропіраніл; або

(c)

R^{2b} являє собою прямоланцюговий або розгалужений C₁₋₄-алкіл, необов'язково заміщений за допомогою OH; зокрема, метил, 2-гідроксietіл;

і

R^{2c} являє собою Cyc², Hetcyc² або прямоланцюговий або розгалужений C₁₋₈-алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним незалежно один від одного за допомогою R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4} і/або R^{E5}, які можуть бути однаковими або різними; і де Cyc², Hetcyc², R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4} і R^{E5} є такими, як визначено вище у підпункті (a).

17. Сполука за пунктом 14 або 16, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де

R² являє собою -C(=O)-NR^{2b}R^{2c}; і де

(a)

R^{2b} являє собою водень,

R^{2c} являє собою водень; прямоланцюговий або розгалужений C₁₋₈-алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4} і/або R^{E5}, які можуть бути однаковими або різними; Cyc² або Hetcyc², де

R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4} і/або R^{E5} незалежно один від одного являють собою галоген, зокрема, F; -NR^{Ea}R^{Eb}, -OH, OR^{Ec}, Ar^E, Hetar^E, Cyc^E, Hetcyc^E;

Ar^E означає моно- або біциклічний арил з 6 або 10 кільцевими атомами вуглецю, де даний арил може

бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; переважно феніл або нафталініл, зокрема, феніл;

Hetar^E означає моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами або біциклічний гетероарил з 9 або 10 кільцевими атомами, де 1, 2, 3 або 4 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, гетероарил являє собою моноциклічний гетероарил з 5 або 6 кільцевими атомами, який може бути незаміщеним або заміщеним замісниками R^{F1} і/або R^{F2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно гетероарил вибирають із групи, що складається з імідазолілу, 1H-імідазол-1-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, кожний з яких є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C_{1-4} -алкілу; піридили, пірид-2-ілу, пірид-3-ілу, пірид-4-ілу, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -F; піримідинілу, піримідин-2-ілу, піримідин-3-ілу, піримідин-4-ілу; піразинілу, піразин-2-ілу;

Suc^E означає насичений або частково ненасичений, моно- або біциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними, зокрема, насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5 або 6 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; переважно циклобутил; Hetcyc^E означає насичений або частково ненасичений, моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним за допомогою R^{G1} і/або R^{G2} , які можуть бути однаковими або різними; зокрема, насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N і/або O, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{G1} ; переважно тетрагідрофураніл, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піроліндиніл, піроліндин-1-іл, піроліндин-2-іл, піроліндин-3-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; піперидиніл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, кожний з яких може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH; морфолініл, морфолін-1-іл, морфолін-2-іл;

R^{Ea} , R^{Eb} незалежно один від одного являють собою H, C_{1-4} -алкіл, $-C(=O)-OC_{1-4}$ -алкіл; зокрема, обидва являють собою H або один являє собою H, а інший являє собою $C(=O)-O$ -трет-бутил;

R^{Ec} являє собою H або C_{1-4} -алкіл, зокрема, H або метил;

R^{F1} , R^{F2} і/або R^{F3} незалежно один від одного являють собою прямоланцюговий або розгалужений C_{1-6} -ал-

кіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -CN або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений C_{1-4} -алкокси, де зазначений C_{1-4} -алкокси може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, прямоланцюговий або розгалужений -S- C_{1-4} -алкіл, де зазначений -S- C_{1-4} -алкіл може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 атомами галогену, F, Cl, Br, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} -алкіл), -N(C_{1-3} -алкіл)₂, -OH; зокрема, метил, F; переважно присутній тільки один з R^{F1} , R^{F2} і R^{F3} і являє собою метил або F;

R^{G1} і/або R^{G2} незалежно один від одного являють собою галоген, гідрокси, незаміщену або заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу, C_{1-6} -аліфатокси, зокрема, гідрокси; переважно присутній тільки один з R^{G1} і R^{G2} і являє собою гідрокси;

Suc^c означає насичений моноциклічний карбоцикл з 3, 4, 5, 6 або 7 кільцевими атомами вуглецю, де даний карбоцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою R^{D6} , де

R^{D6} означає C_{1-4} -алкіл, який є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою -OH, зокрема, -CH₂OH; зокрема, Suc^c означає циклопропіл, циклобутил або 1-гідроксиметилциклобутил;

Hetcyc^c означає насичений моноциклічний гетероцикл з 5 або 6 кільцевими атомами, де 1 або 2 із зазначених кільцевих атомів являє(-ють) собою гетероатом(-и), вибраний(-и) з N, O і/або S, і решта є атомами вуглецю, де даний гетероцикл може бути незаміщеним або монозаміщеним за допомогою гідрокси; зокрема, тетрагідрофураніл або гідрокситетрагідрофураніл; переважно 4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл;

або

(b)

R^{2b} і R^{2c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-гідроксипіролідиніл, 2-метил-3-гідроксипіролідиніл або 3-гідроксипіперидинільне кільце.

18. Сполука, яку вибирають із групи, що складається з сполук Таблиці 1, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або будь-яка фармацевтично прийнятна сіль кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

19. Сполука за будь-яким з пунктів 1-18, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або фармацевтично прийнятні солі кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування як лікарський засіб.

20. Сполука за будь-яким з пунктів 1-18, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або фармацевтично прийнятні солі кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування для попередження і/або лікування медичного стану або захворювання, на яке впливає інгібування взаємодії YAP-TEAD і/або TAZ-TEAD.

21. Сполука за будь-яким з пунктів 1-18, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або фармацевтично прийнятні солі кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування для попередження і/або лікування медичного стану або захворювання, виб-

раного з групи, що складається з злжякісного новоутворення, зокрема, пухлин, включаючи солідні пухлини, раку молочної залози, раку легені, раку печінки, раку яєчників, плоскоклітинного раку, раку нирки, раку шлунку, медулобластоми, раку ободової кишки, раку підшлункової залози; серцево-судинних захворювань і фіброзу, зокрема, фіброзу печінки.

22. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку за будь-яким з пунктів 1-18, або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або фармацевтично прийнятні солі кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, як активний компонент, разом з фармацевтично прийнятним носієм.

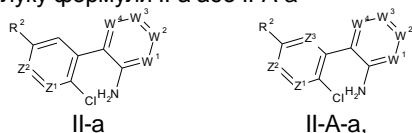
23. Фармацевтична композиція за пунктом 22, яка додатково містить другий активний компонент або будь-який її N-оксид, сольват, таутомер або стереоізомер і/або фармацевтично прийнятні солі кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де даний другий активний компонент є іншим, ніж сполука формули I або I-A за будь-яким із пунктів 1-18.

24. Комплект (набір), що містить окремі упаковки а) ефективної кількості сполуки формули I або I-A за будь-яким із пунктів 1-18, або будь-якого її N-оксиду, сольвату, таутомера або стереоізомера і/або фармацевтично прийнятних солей кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях; і

б) ефективної кількості додаткового активного компонента, причому додатковий активний компонент не являє собою сполуку формули I або I-A за будь-яким із пунктів 1-18.

25. Спосіб одержання сполуки за будь-яким із пунктів 1-18, або будь-якого її N-оксиду, сольвату, таутомера або стереоізомера і/або фармацевтично прийнятних солей кожного з перелічених вище, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, який **відрізняється** тим, що або

(а) сполуку формули II-a або II-A-a



де Z^1 , Z^2 , Z^3 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 і R^2 є такими, як визначено для сполуки формули I або I-A у будь-якому з пунктів 1-18, де R^2 не означає $-C(=O)-OH$ або $-C(=O)-OCat$;

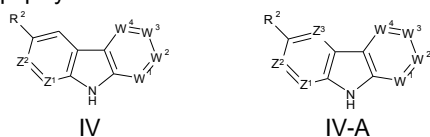
(а) (1) піддають реакції зі сполукою формули III R^1-Hal III,

де R^1 є таким, як визначено для сполуки формули I або I-A у будь-якому з пунктів 1-18, і Hal являє собою Cl , Br або I ,

у реакції C-N крос-сполучення у придатних умовах реакції;

або

(а) (2) спочатку перетворюють на трициклічну сполуку формули IV або IV-A



у реакції C-N крос-сполучення у придатних умовах реакції; і

потім піддають реакції зі сполукою формули III R^1-Hal III,

в іншій реакції C-N крос-сполучення у придатних умовах реакції;

із забезпеченням

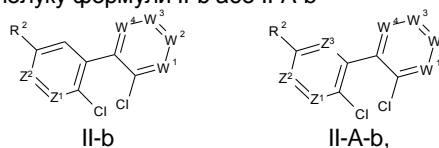
(а) (3) сполуки формули I або I-A, за будь-яким із пунктів 1-18; і

необов'язково

(а) (4) якщо у сполуці формули I або I-A R^2 означає $-C(=O)-OR^{2a}$, де R^{2a} означає незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, то дану сполуку формули I або I-A піддають реакції омилення у придатних умовах із забезпеченням відповідної сполуки формули I або I-A, де R^2 означає $-C(=O)-OH$ або $-C(=O)-OCat$;

або

(б) сполуку формули II-b або II-A-b



де Z^1 , Z^2 , Z^3 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 і R^2 є такими, як визначено для сполуки формули I або I-A у будь-якому з пунктів 1-18, де R^2 не означає $-C(=O)-OH$ або $-C(=O)-OCat$;

(б) (1) піддають реакції зі сполукою формули V R^1-NH_2 V,

де R^1 є таким, як визначено для сполуки формули I або I-A у будь-якому з пунктів 1-18,

у реакції C-N крос-сполучення у придатних умовах реакції із забезпеченням сполуки формули I або I-A за будь-яким із пунктів 1-18; і

необов'язково

(б) (2) якщо у сполуці формули I або I-A R^2 означає $-C(=O)-OR^{2a}$, де R^{2a} означає незаміщену або заміщену C_{1-8} -аліфатичну групу, то дану сполуку формули I або I-A піддають реакції омилення у придатних умовах із забезпеченням відповідної сполуки формули I або I-A, де R^2 означає $-C(=O)-OH$ або $-C(=O)-OCat$.

(21) а 2022 03806
(22) 03.05.2021

(51) МПК (2023.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 1/00
A61K 31/4468 (2006.01)

(31) 63/019,829

(32) 04.05.2020

(33) US

(85) 02.12.2022

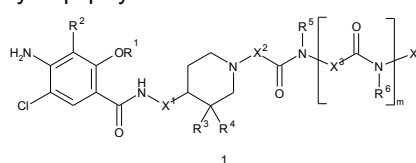
(86) РСТ/US2021/030493, 03.05.2021

(71) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД (JP)

(72) Гібсон Тоні С. (US), Свонн Стів (US)

(54) ВНУТРІШНЬОПРОСВІТНІ N-(ПІПЕРИДИН-4-ІЛ)БЕНЗАМІДНІ ПОХІДНІ

(57) 1. Сполука формули 1



або її фармацевтично прийнятна сіль, де: m являє собою ціле число, вибране з 0 і 1;

R^1 являє собою метил, а R^2 являє собою водень, або R^1 і R^2 разом утворюють етан-1,2-дііл, який зв'язує атоми кисню і вуглецю, до яких R^1 і R^2 відповідно приєднані;

R^3 і R^4 кожен незалежно вибраний з водню, галогену, C_{1-4} алкілу і C_{1-3} алкокси;

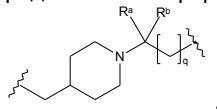
R^5 і R^6 кожен незалежно вибраний з водню і C_{1-4} алкілу, який є незаміщеним або заміщеним необов'язковим замісником, вибраним з гідрокси, фосфоно, сульфо і аміно, причому необов'язковий аміно-замісник є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з C_{1-3} алкілу;

X^1 вибраний зі зв'язку і метан-1,1-діїлу;

X^2 вибраний з

(а) пентану-1,5-діїлу, який є незаміщеним або заміщеним 1-5 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену і C_{1-3} алкілу, причому один із атомів вуглецю пентан-1,5-діїльного замісника може бути необов'язково замінений одним атомом кисню, за умови що атом кисню безпосередньо зв'язаний з двома атомами вуглецю в пентан-1,5-діїльному заміснику; і

(б) фрагменту, представленого формулою



де

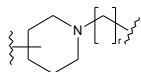
R^a і R^b кожен являє собою водень або разом являють собою оксо; і

q являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і 10;

X^3 вибраний з

(а) C_{1-11} алкандіїлу, причому від 0 до 3 атомів вуглецю алкандіїльного замісника можуть бути необов'язково замінені один до одного атомами кисню, за умови що кожен замінюючий атом кисню безпосередньо зв'язаний з двома атомами вуглецю в алкандіїльному заміснику і будь-які два замінюючих атоми кисню розділені щонайменше одним атомом вуглецю; і

(б) фрагменту, представленого формулою,



де g являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7; і

X^4 вибраний з

(а) C_{3-6} алкілу, який заміщений 3-6 гідрокси-замісниками;

(б) C_{1-3} алкілу, який заміщений фосфоно- або сульфо-замісниками; і

(с) циклогексила, який заміщений 3-6 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси і гідроксиметилу; причому взяті в дужки фрагменти у формулі 1 і в формулах для X^2 і X^3 присутні m , q або g кількість разів, відповідно, і кожен \sim являє собою точку приєднання в формулах для X^2 і X^3 .

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 являє собою метил, а R^2 являє собою водень.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 і R^2 разом утворюють етан-1,2-дііл,

який зв'язує атоми кисню і вуглецю, до яких R^1 і R^2 відповідно приєднані.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-3, в якій X^1 являє собою зв'язок.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-3, в якій X^1 являє собою метан-1,1-дііл.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, в якій R^3 і R^4 кожен незалежно вибраний з водню і метокси.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, в якій R^3 і R^4 кожен являє собою водень.

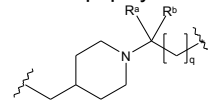
8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7, в якій X_2 являє собою пентан-1,5-дііл, який є незаміщеним або заміщеним 1-5 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену і C_{1-3} алкілу, причому один із атомів вуглецю пентан-1,5-діїльного замісника може бути необов'язково замінений одним атомом кисню, за умови що атом кисню безпосередньо зв'язаний з двома атомами вуглецю в пентан-1,5-діїльному заміснику.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7, в якій X_2 являє собою пентан-1,5-дііл, який є незаміщеним або заміщеним 1-5 необов'язковими замісниками, вибраними з метилу, причому один із атомів вуглецю пентан-1,5-діїльного замісника може бути необов'язково замінений одним атомом кисню, за умови що атом кисню безпосередньо зв'язаний з двома атомами вуглецю в пентан-1,5-діїльному заміснику.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7, в якій X_2 являє собою пентан-1,5-дііл, який є незаміщеним, і причому один із атомів вуглецю пентан-1,5-діїльного замісника може бути необов'язково замінений одним атомом кисню, за умови що атом кисню безпосередньо зв'язаний з двома атомами вуглецю в пентан-1,5-діїльному заміснику.

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 8-10, в якій X_2 являє собою пентан-1,5-дііл, в якому жоден із атомів вуглецю пентан-1,5-діїльного замісника не є необов'язково замінений атомом кисню.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-11, в якій X^2 являє собою фрагмент, представлений формулою



де

R^a і R^b кожен являє собою водень або разом являють собою оксо; і

q являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і 10.

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12, в якій R^a і R^b кожен являє собою водень.

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12, в якій R^a і R^b разом являють собою оксо.

15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 12-14, в якій q являє собою ціле число, вибране з 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і 10.

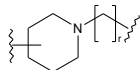
16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-14, в якій R^5 вибраний з водню і метилу.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-14, в якій R^5 являє собою гідроген.

18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-17, в якій X^3 являє собою C_{1-11} алкандиїл, причому від 0 до 3 атомів вуглецю алкандиїльного замісника можуть бути необов'язково замінені один до одного атомами кисню, за умови що кожен замінюючий атом кисню безпосередньо зв'язаний з двома атомами вуглецю в алкандиїльному заміснику і будь-які два замінюючих атоми кисню розділені щонайменше одним атомом вуглецю.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-17, в якій X^3 являє собою C_{1-7} алкандиїл, в якому жоден із атомів вуглецю алкандиїльного замісника не є заміненим атомами кисню.

20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-17, в якій X^3 являє собою фрагмент, представлений формулою,



де g являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7.

21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 20, в якій g являє собою ціле число, вибране з 3, 4, 5, 6 і 7.

22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-21, в якій R^6 вибраний з водню, метилу, гідроксиетилу, фосфоноетилу, сульфоетилу і диметиламінопропілу.

23. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-22, в якій X^4 являє собою C_{3-6} алкіл, який заміщений 3-6 гідрокси-замісниками.

24. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-22, в якій X^4 являє собою (2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил або його стереоізомер.

25. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-22, в якій X^4 являє собою C_{1-3} алкіл, який заміщений фосфоно- або сульфо-замісниками.

26. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-22, в якій X^4 являє собою циклогексил, який заміщений 3-6 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси і гідроксиметилу.

27. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-22, в якій X^4 являє собою (2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5-тетрагідрокси-5-(гідроксиметил)циклогексил або його стереоізомер.

28. Сполука за п. 1, вибрана з таких сполук:

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((6-оксо-6-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((4-оксо-4-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)бутил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((2-оксо-2-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)етил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-((22S,23R,24R,25R)-22,23,24,25,26-пентагідрокси-6,19-діоксо-10,13,16-триокса-7,20-діазазекакозил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-((19S,20R,21R,22R)-19,20,21,22,23-пентагідрокси-6,16-діоксо-10,13-діокса-7,17-діазатрикозил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((1-(8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-4-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((1-(6-оксо-6-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-метил(1-(8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-4-іл)аміно)-6-оксогексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-метил(1-(6-оксо-6-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)аміно)-6-оксогексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((R)-1-(8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-3-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((R)-1-(6-оксо-6-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-3-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-метил((R)-1-(8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-3-іл)аміно)-6-оксогексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-метил((R)-1-(6-оксо-6-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-3-іл)аміно)-6-оксогексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-метил(8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)-6-оксогексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(2-(3-оксо-3-(((8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)пропокси)етил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(7-оксо-7-(((8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гептан-2-іл)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(2-метил-6-оксо-6-(((8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;

4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(3-метил-6-оксо-6-(((8-оксо-8-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-

пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;
 4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(4-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-1-(6-((8-((2-гідроксигетил)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)-8-оксооктил)аміно)-6-оксогексил)-3-метоксипіперидин-4-іл)-2-метоксибензамід;
 2-(8-(6-((3S,4R)-4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензамідо)-3-метоксипіперидин-1-іл)гексанамідо)октанамідо)етан-1-сульфонова кислота;
 4-аміно-5-хлор-2-метокси-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-((1S,2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5-тетрагідрокси-5-(гідроксиметил)циклогексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)бензамід;
 (2-(8-(6-((3S,4R)-4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензамідо)-3-метоксипіперидин-1-іл)гексанамідо)октанамідо)етил)фосфонова кислота;
 (2-(8-(6-((3S,4R)-4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензамідо)-3-метоксипіперидин-1-іл)гексанамідо)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)октанамідо)етил)фосфонова кислота;
 2-(8-(6-((3S,4R)-4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензамідо)-3-метоксипіперидин-1-іл)гексанамідо)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)октанамідо)етан-1-сульфонова кислота;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((R)-1-(8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-3-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((R)-1-(6-оксо-6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-3-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((1-(8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-4-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((1-(6-оксо-6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)піперидин-4-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((1-(6-оксо-6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((6-оксо-6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-(1-(6-оксо-6-(((4-оксо-4-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)бутил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((1-((1-(9-оксо-9-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)ноніл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((1-((1-(11-оксо-11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)ундецил)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((1-((1-(7-оксо-7-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гептил)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;

дин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((1-((1-(12-оксо-12-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)додеканоїл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((1-((1-(10-оксо-10-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)деканойл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((1-((1-(8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октаноїл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-3-метокси-1-((1-(9-оксо-9-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)нонаноїл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-3-метокси-1-((1-(7-оксо-7-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гептаноїл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-3-метокси-1-((1-(5-оксо-5-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пентаноїл)піперидин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)октил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((6-оксо-6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід;
 4-аміно-5-хлор-N-((3S,4R)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((4-оксо-4-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)бутил)аміно)гексил)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензофуран-7-карбоксамід; і
 фармацевтично прийнятна сіль будь-якої зі згаданих вище сполук.

29. Фармацевтична композиція, яка містить: сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-28; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

30. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-28, для застосування в якості лікарського препарату.

31. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-28, для застосування при лікуванні захворювання, порушення або патологічного стану, вибраного з такого: хронічний ідіопатичний запор, атонічний запор, опіоїд-індукований запор, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт, непереносимість ентерального харчування, післяопераційна кишкова непрохідність, післяопераційна дисфункція шлунково-кишкового тракту, діабетичний гастропарез, ідіопатичний гастропарез, функціональний біль у шлунку, хронічна псевдонепрохідність кишечника, хвороба Гіршпрунга, целіакія та синдром короткої кишки.

32. Спосіб активації 5-HT₄R у суб'єкта, що включає введення суб'єкту сполуки або фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому з пп. 1-28.

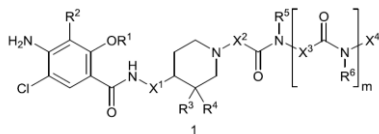
33. Спосіб лікування захворювання, порушення або патологічного стану у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки або фармацевтично

прийнятної солі, як визначено в будь-якому із пп. 1-28, при цьому захворювання, порушення або патологічний стан пов'язані з 5-HT₄R.

34. Спосіб лікування захворювання, порушення або патологічного стану у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки або фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому із пп. 1-28, при цьому захворювання, порушення або патологічний стан вибрані з розладів перистальтики ШКТ.

35. Спосіб лікування захворювання, порушення або патологічного стану у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки або фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому із пп. 1-28, при цьому захворювання, порушення або патологічний стан вибрані з такого: хронічний ідіопатичний запор, атонічний запор, опіоїд-індукований запор, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт, непереносимість ентерального харчування, післяопераційна кишкова непрохідність, післяопераційна дисфункція шлунково-кишкового тракту, діабетичний гастропарез, ідіопатичний гастропарез, функціональний біль у шлунку, хронічна псевдонепрохідність кишечника, хвороба Гршлпрунга, целиакія та синдром короткої кишки.

36. Комбінація, яка містить сполуку або фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-28, та щонайменше один додатковий фармакологічно активний агент.



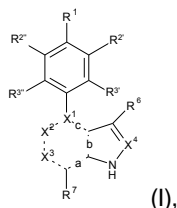
(21) а 2023 00171 (51) МПК (2023.01)
(22) 21.06.2021 C07D 231/56 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/416 (2006.01)

(31) 20181363.1
(32) 22.06.2020
(33) EP
(85) 18.01.2023
(86) PCT/EP2021/066767, 21.06.2021
(71) Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)

(72) Белл Ендрю Саймон (GB), Беснард Джеремі (GB), Бредлі Ентоні Річард (GB), Грін Люк (СН), Хаап Вольфганг (СН), Коцер Бюлент (СН), Кулстаттер Андреас (СН), Лукас Ксав'є (СН), Маттей Патріціо (СН), Мазунін Дмитрій (СН), Рімер Клаус (СН), ван Хоорн Віллем Поль (GB)

(54) ПОХІДНІ СУЛЬФОНУ

(57) 1. Сполука формули I



(I),

де

X¹ являє собою або N, або C,

X² являє собою або N, або CR⁴,

X³ являє собою або N, або CR⁵,

X⁴ являє собою або N, або CH,

за умови, що не більше двох із X¹, X² і X³ являють собою N;

пунктирні лінії позначають одинарний або подвійний зв'язок, даючи можливість шестичленним кільцям бути ароматичними за умови, що коли X¹ являє собою N, і X² являє собою C=O, тоді зв'язок між X¹ і X², зв'язок між X² і X³, зв'язки а і с являють собою одинарні зв'язки, і зв'язок між X³ і CR⁷ і b являють собою подвійні зв'язки; і за умови, що коли X¹ являє собою N, і X² не являє собою C=O, то зв'язок між X¹ і X², зв'язок між X³ і CR⁷, зв'язки b і с являють собою одинарні зв'язки, і зв'язок між X² і X³ і зв'язок а являють собою подвійні зв'язки;

R¹ являє собою -SO₂R^{1a} або -SOR^{1b};

R^{1a} і R^{1b} є незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкокси, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкілу, NR^{1a} R^{1b}, оксетанілу, фуранілу та піранілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C₁-C₆)алкіл, та інший являє собою H або (C₁-C₆)алкіл; або

R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл або галоген(C₁-C₆)алкокси;

R^{2'} являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл або галоген(C₁-C₆)алкокси;

R³ являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл або галоген(C₁-C₆)алкокси;

R^{3'} являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл або галоген(C₁-C₆)алкокси;

R⁴ являє собою гідроген, ціано, оксо, гідрокси, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл, -CO₂R^{4a}, -CONR^{4b}R^{4c}, -SO₂R^{4d}, -SOR^{4e}, -SR^{4f}, -SO(NR^{4h})R^{4g} або -SO₂(NR⁴ⁱ)R^{4j};

R^{4a}, R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R^{4d}, R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R⁴ⁱ і R^{4j} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R⁵ являє собою гідроген, галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл або галоген(C₁-C₆)алкокси;

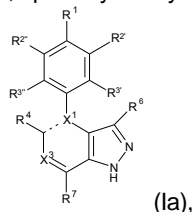
R⁶ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, ціано, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл, оксетаніл або тіофеніл, або -SO₂R^{6a};

R^{6a} являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R^7 являє собою гідроген, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл, галоген- (C_1-C_6) алкокси або NR^{7a} R^{7b} , де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген, а інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- $NHCO-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- NH_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHCO-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ алкіл- NH_2 ;

та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, причому сполука має формулу Ia



(Ia),

де

X^1 являє собою або N, або C,

X^3 являє собою або N, або CR^5 ,

пунктирна лінія позначає подвійний зв'язок, даючи можливість шестичленним кільцям бути ароматичними за умови, що коли X^1 являє собою N, і R^4 являє собою оксо, тоді зв'язок являє собою одинарний зв'язок;

R^1 являє собою $-SO_2R^{1a}$ або $-SOR^{1b}$;

R^{1a} і R^{1b} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкокси, гідроксі- (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкілу, NR^{1a} R^{1b} , оксетанілу, фуранілу та піранілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, та інший являє собою H або (C_1-C_6) алкіл; або

R^2 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

$R^{2'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

R^3 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

$R^{3'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

R^4 являє собою гідроген, ціано, оксо, гідрокси, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл, галоген- (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіл, $-CO_2R^{4a}$, $-CONR^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^{4d}$, $-SOR^{4e}$, $-SR^{4f}$, $-SO(NR^{4h})R^{4g}$ або $-SO_2(NR^{4i})R^{4j}$;

R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4d} , R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4i} і R^{4j} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^5 являє собою галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, ціано, галоген- (C_1-C_6) алкіл, галоген- (C_1-C_6) алко-

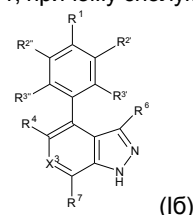
кси, (C_3-C_6) циклоалкіл, оксетаніл або тіофеніл, або $-SO_2R^{6a}$;

R^{6a} являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл або галоген- (C_1-C_6) алкіл;

R^7 являє собою гідроген, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл, галоген- (C_1-C_6) алкокси або NR^{7a} R^{7b} , де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген, та інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- $NHCO-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- NH_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHCO-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ алкіл- NH_2 ;

та її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 1, причому сполука має формулу Ib



(Ib),

де

X^3 являє собою або N, або CR^5 ,

R^1 являє собою $-SO_2R^{1a}$ або $-SOR^{1b}$;

R^{1a} і R^{1b} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкокси, гідроксі- (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкілу, NR^{1a} R^{1b} , оксетанілу, фуранілу та піранілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, та інший являє собою H або (C_1-C_6) алкіл; або

R^2 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

$R^{2'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

R^3 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

$R^{3'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

R^4 являє собою гідроген, ціано, оксо, гідрокси, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл, галоген- (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіл, $-CO_2R^{4a}$, $-CONR^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^{4d}$, $-SOR^{4e}$, $-SR^{4f}$, $-SO(NR^{4h})R^{4g}$ або $-SO_2(NR^{4i})R^{4j}$;

R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4d} , R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4i} і R^{4j} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген- (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^5 являє собою гідроген, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл або галоген- (C_1-C_6) алкокси;

R^{1a} і R^{1b} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкокси, гідроксі (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкілу, NR^{1a} R^{1b} , оксетанілу, фуранілу та піранілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, та інший являє собою H або (C_1-C_6) алкіл; або

R^2 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл або галоген (C_1-C_6) алкокси;

$R^{2'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл або галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^3 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл або галоген (C_1-C_6) алкокси;

$R^{3'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл або галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^4 являє собою гідроген, ціано, оксо, гідрокси, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіл, $-CO_2R^{4a}$, $-CONR^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^{4d}$, $-SOR^{4e}$, $-SO(NR^{4h})R^{4g}$ або $-SO_2(NR^{4h})R^{4j}$;

R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4d} , R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^{4i} і R^{4j} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу й оксетанілу;

R^6 являє собою галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, ціано, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіл, оксетаніл або тіофеніл, або $-SO_2R^{6a}$;

R^{6a} являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл або галоген (C_1-C_6) алкіл;

R^7 являє собою гідроген, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкіл, галоген- (C_1-C_6) алкокси або NR^{7a} R^{7b} , де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген, та інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- $NHCO$ - (C_1-C_6) алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- NH_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHCO$ - (C_1-C_6) алкіл або $-(C_1-C_6)$ алкіл- NH_2 ;

та її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 1, де X^4 являє собою N.

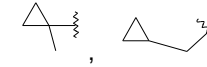
8. Сполука за п. 1, де X^1 являє собою N або C, X^2 являє собою N або CR^4 , і X^3 являє собою N або CR^5 .

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R^1 являє собою $-SO_2R^{1a}$.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R^{1a} і R^{1b} є незалежно вибраними з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкокси, гідроксі (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкілу, NR^{1a} R^{1b} , оксетанілу, фуранілу та піранілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, та інший являє собою H або (C_1-C_6) алкіл.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R^{1a} є вибраним з (C_1-C_3) алкілу, (C_3-C_4) циклоалкілу, (C_3-C_4) циклоалкіл- (C_1-C_3) алкілу, галоген (C_1-C_3) алкілу, гідроксі (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкокси- (C_1-C_3) алкілу, NR^{1a} R^{1b} й оксетанілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C_1-C_3) алкіл, та інший являє собою H або (C_1-C_3) алкіл.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R^{1a} є вибраним з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу,

циклопропілу, , флуорметилу, дифлуорметилу, флуоретилу, дифлуоретилу, 1,2-дифлуоретилу, 1,1,2-трифлуоретилу, 1,2,2-трифлуоретилу, гідроксиметилу, гідроксіетилу, метоксиметилу, метиламіно ($-NHCH_3$), диметиламіно ($-N(CH_3)_2$) й оксетанілу.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R^{1a} є вибраним з етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілу, флуорметилу, дифлуорметилу, флуоретилу, дифлуоретилу, 1,2-дифлуоретилу, 1,1,2-трифлуоретилу та 1,2,2-трифлуоретилу

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де R^{1a} є вибраним з метилу, етилу, циклопропілу та дифлуорметилу.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де R^{1b} являє собою (C_1-C_6) алкіл, зокрема являє собою (C_1-C_3) алкіл, а саме - метил.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, в якій, якщо R^2 є відмінним від гідрогену, як визначається в будь-якому з пп. 1-6, то R^3 являє собою гідроген, $R^{2'}$ являє собою гідроген, і $R^{3'}$ є таким, як визначається в будь-якому з пп. 1-6.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де один з R^2 і $R^{2'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_2) алкіл, (C_1-C_2) алкокси або галоген (C_1-C_2) алкіл, тоді як інший являє собою гідроген.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де R^2 являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, метил, етил, метокси, флуорметил, дифлуорметил, флуоретил, дифлуоретил або 1,2-дифлуоретил, і $R^{2'}$ являє собою гідроген.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де R^2 являє собою метил, етил, флуорметил, дифлуорметил, флуоретил, дифлуоретил, 1,2-дифлуоретил, і $R^{2'}$ являє собою гідроген.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, де R^2 являє собою метил або дифлуорметил, і $R^{2'}$ являє собою гідроген.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де один з R^3 і $R^{3'}$ являє собою гідроген, галоген, $-NH_2$, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкокси або галоген (C_1-C_3) алкіл, тоді як інший являє собою гідроген.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, де $R^{3'}$ являє собою гідроген, галоген або (C_1-C_3) алкіл, і R^3 являє собою гідроген.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22, де $R^{3'}$ являє собою гідроген або флуор, R^3 являє собою гідроген.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де обидва R^3 і $R^{3'}$ являють собою гідроген.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-24, де R^4 являє собою ціано, оксо, гідрокси, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкокси, галоген (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) алкокси- (C_1-C_3) алкіл, (C_3-C_4) циклоалкіл, $-CO_2R^{4a}$, $-CONR^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^{4d}$, $-SOR^{4e}$, $-SR^{4f}$ або $-SO(NR^{4h})R^{4g}$.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^4 являє собою ціано, оксо, гідрокси, (C_1-C_2) алкокси, галоген (C_1-C_2) алкіл, галоген (C_1-C_2) алкокси, (C_1-C_2) алкокси- (C_1-C_2) алкіл, циклопропіл, $-CO_2H$, $-CONR^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^{4d}$, $-SOR^{4e}$, $-SR^{4f}$, $-SO(NH)CH_3$ або $-SO_2(NH)CH_3$.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-26, де R^4 являє собою ціано, оксо, гідрокси, метокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, метилметокси, циклопропіл, $-CO_2H$, $-CONR^{4b}R^{4c}$, $-SO_2R^{4d}$, $-SOR^{4e}$ або $-SR^{4f}$.

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-27, де R^4 являє собою ціано, оксо, $-CONHR^{4c}$ або $-SO_2R^{4d}$.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, де R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_3-C_4) циклоалкілу та оксетанілу.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-29, де R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_3) алкілу, циклопропілу та оксетанілу.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-30, де R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C_1-C_3) алкілу та циклопропілу.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-31, де R^{4a} являє собою гідроген.

33. Сполука за будь-яким з пп. 1-32, де R^{4b} являє собою гідроген, та R^{4c} являє собою гідроген або метил.

34. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, де R^{4d} , R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C_1-C_3) алкілу, (C_3-C_4) циклоалкілу та оксетанілу.

35. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, де R^{4d} , R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C_1-C_3) алкілу, циклопропілу та оксетанілу.

36. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, де R^{4d} , R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C_1-C_3) алкілу та циклопропілу, а саме - R^{4d} являє собою метил або циклопропіл.

37. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, де R^{4d} являє собою метил або циклопропіл.

38. Сполука за будь-яким з пп. 1-37, де R^{4d} являє собою метил.

39. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену та (C_1-C_6) алкілу.

40. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену та (C_1-C_3) алкілу.

41. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4h} являє собою гідроген, та R^{4g} являє собою (C_1-C_3) алкіл.

42. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4h} являє собою гідроген, та R^{4g} являє собою метил.

43. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4i} і R^{4j} є незалежно вибраними з гідрогену та (C_1-C_6) алкілу.

44. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4i} і R^{4j} є незалежно вибраними з гідрогену та (C_1-C_3) алкілу.

45. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4i} являє собою гідроген, та R^{4j} являє собою (C_1-C_3) алкіл.

46. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4i} являє собою гідроген, та R^{4j} являє собою метил.

47. Сполука за будь-яким з пп. 1-46, де R^5 являє собою гідроген, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або (C_3-C_6) циклоалкіл.

48. Сполука за будь-яким з пп. 1-47, де R^5 являє собою гідроген, галоген, (C_1-C_2) алкіл, (C_1-C_2) алкокси або (C_3-C_4) циклоалкіл.

49. Сполука за будь-яким з пп. 1-48, де R^5 являє собою гідроген, флуор, хлор, циклопропіл, метил або метокси.

50. Сполука за будь-яким з пп. 1-49, де R^5 являє собою гідроген.

51. Сполука за будь-яким з пп. 1-50, де R^6 являє собою галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, ціано, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіл, тіофеніл, оксетаніл або $-SO_2R^{6a}$.

52. Сполука за будь-яким з пп. 1-51, де R^6 являє собою бром, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкокси, ціано, галоген (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_3) алкокси, (C_3-C_4) циклоалкіл, тіофеніл, оксетаніл або $-SO_2R^{6a}$.

53. Сполука за будь-яким з пп. 1-52, де R^6 являє собою галоген (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_3) алкокси або (C_3-C_4) циклоалкіл.

54. Сполука за будь-яким з пп. 1-52, де R^6 являє собою трифлуорметил, трифлуорметокси, дифлуорметокси або циклопропіл.

55. Сполука за будь-яким з пп. 1-54, де R^{6a} являє собою (C_1-C_6) алкіл.

56. Сполука за будь-яким з пп. 1-55, де R^{6a} являє собою метил.

57. Сполука за будь-яким з пп. 1-56, де R^7 являє собою гідроген, галоген, гідрокси або (C_1-C_6) алкіл.

58. Сполука за будь-яким з пп. 1-57, де R^7 являє собою гідроген, галоген або гідрокси.

59. Сполука за будь-яким з пп. 1-58, де R^7 являє собою гідроген.

60. Сполука за будь-яким з пп. 1-56, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген, та інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-(C_1-C_3)$ алкіл-О- (C_1-C_3) алкіл- $NHCO$ - (C_1-C_3) алкіл, $-(C_1-C_3)$ алкіл-О- (C_1-C_3) алкіл- NH_2 , $-(C_1-C_3)$ алкіл- $NHCO$ - (C_1-C_3) алкіл або $-(C_1-C_3)$ алкіл- NH_2 .

61. Сполука за будь-яким з пп. 1-56, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген, та інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси.

62. Сполука за будь-яким з пп. 1-56, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген, та інший являє собою гідроген, (C_1-C_3) алкіл або (C_1-C_3) алкокси.

63. Сполука за будь-яким з пп. 1-62, вибрана з групи, що складається з:
 3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 3-циклопропіл-4-(3-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 4-(3-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 3-циклопропіл-4-(4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 4-(3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-N,N,2-триметилбензолсульфонамід;
 3-циклопропіл-5-метокси-4-(4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
 3-циклопропіл-4-(4-(циклопропілсульфоніл)-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 4-(3-хлор-4-(циклопропілсульфоніл)феніл)-3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 2-хлор-4-(3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-N,N-диметилбензолсульфонамід;
 4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[3,4-б]піридину;
 4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 3-циклопропіл-4-(3-(дифлуорметил)-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 3-циклопропіл-4-(3-(флуорметил)-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
 3-бром-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;

6-хлор-3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфоніл-феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-[3-метил-4-(оксетан-3-ілсульфоніл)феніл]-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
2-[4-[3-(дифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл]-2-метилфеніл]сульфонілетанолу;
3-циклопропіл-6-метокси-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин 2,2,2-трифлуороцтової кислоти;
3-(дифлуорметокси)-4-[3-метил-4-(1-метилциклопропіл)сульфонілфеніл]-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-циклопропіл-N-метил-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піридазину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилтіро)-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфініл)-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-індазолу;
3-(дифлуорметокси)-4-[4-(метоксиметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1Н-піразоло[4,3-с]піридинмурашиної кислоти;
5-метокси-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-піроло[3,2-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-b]піридин-5-ону;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-5-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
3-циклопропіл-6-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-b]піридин-5-ону;
3,6-дициклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-b]піридин-5-ону;
3-циклопропіл-5-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
3-циклопропіл-N,N-диметил-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-циклопропіл-5-(метоксиметил)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-N-(оксетан-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3,5-дициклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
N,3-дициклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-циклопропіл-6-флуор-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-індазол-5-карбонітрилу;
3-циклопропіл-4-(4-етилсульфоніл-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
3-циклопропіл-4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індол-5-карбонітрилу;
3-циклопропіл-4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-N-метил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;

3-циклопропіл-6-флуор-N-метил-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-індазол-5-карбоксаміду;
 3-циклопропіл-6-флуор-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-хлор-3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-індазол-5-карбонітрилу;
 3-циклопропіл-4-(2-флуор-5-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-3-(трифлуорметокси)-1H-піразоло[4,3-б]піридин-5-ону;
 3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піроло[3,2-б]піридин-5-ону;
 4-[3-(дифлуорметокси)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл]-2-(дифлуорметил)-N,N-диметилбензолсульфонаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-1H-індазолу;
 3-циклопропіл-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметокси)-1H-індазолу;
 3-циклопропіл-4-[3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл]-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 3-(дифлуорметокси)-4-[5-(дифлуорметил)-2-метил-4-метилсульфонілфеніл]-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 4-[3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл]-5-метокси-3-(трифлуорметил)-1H-піразоло[3,4-с]піридину;
 3-циклопропіл-4-(3-(дифлуорметил)-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-1H-індазолу;
 3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-циклопропіл-4-(4-циклопропілсульфоніл-2-флуор-5-метилфеніл)-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-5-метилсульфоніл-1H-індазолу;
 3-циклопропіл-4-(2-флуор-5-метил-4-метилсульфонілфеніл)-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-(оксетан-3-іл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-(2-метоксietил)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-5-(оксетан-3-ілсульфоніл)-1H-індазолу;

[3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-індазол-5-іл]-імінометилкоксосульфону;
 [3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-індазол-5-іл]-метилметилтіооксо-λ⁶-сульфану;
 3-циклопропіл-N,N-диметил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-індазол-5-сульфонаміду;
 3-циклопропіл-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-індазол-5-сульфонаміду;
 4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл)-5-(метилсульфоніл)-1H-індазолу;
 5-циклопропілсульфоніл-3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-індазолу;
 3-(дифлуорметокси)-4-(2-флуор-5-метил-4-метилсульфонілфеніл)-5-метилсульфоніл-1H-індазолу;
 або
 4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду.

та її фармацевтично прийнятні солі.

64. Сполука за будь-яким з пп. 1-63, вибрана з групи, що складається з:

3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-індазол-5-карбонітрилу;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[4,3-б]піридин-5-ону;
 3-циклопропіл-4-(4-етилсульфоніл-3-метилфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)-1H-індазолу;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-1H-індазолу;
 3-циклопропіл-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметокси)-1H-індазолу;
 3-циклопропіл-4-[3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл]-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
 3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-(оксетан-3-іл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-(2-метоксietил)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
 3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-5-(оксетан-3-ілсульфоніл)-1H-індазолу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

65. Сполука за будь-яким з пп. 1-64 для застосування як терапевтично активної речовини.

66. Фармацевтична композиція, яка містить сполуки формули I за будь-яким одним з пп. 1-64 або її фармацевтично прийнятні солі, та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

67. Сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-64 або її фармацевтично прийнятні солі, вказані вище, для застосування як терапевтично активних речовин.

68. Сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-64 або її фармацевтично прийнятні солі для застосування в лікуванні, профілактиці та/або вповільненні прогресу-

вання аденокарциноми легені, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легені, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.

69. Сполуки за п. 68 для застосування в лікуванні, профілактиці та/або вповільненні прогресування аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми легені, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.

70. Спосіб лікування або профілактики аденокарциноми легені, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легені, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми, причому спосіб включає введення суб'єкту сполук формули I за будь-яким одним з пп. 1-64 або або їхніх фармацевтично прийнятних солей, визначених вище.

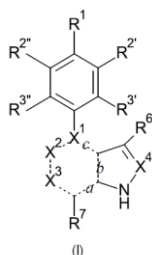
71. Спосіб за п. 70 лікування або профілактики аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми легені, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.

72. Застосування сполук формули I за будь-яким одним з пп. 1-64 або їхніх фармацевтично прийнятних солей в лікуванні, профілактиці та/або вповільненні прогресування аденокарциноми легені, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легені, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.

73. Застосування сполук за п. 72 для лікування, профілактики та/або вповільнення прогресування аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми легені, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.

74. Застосування сполук формули I за будь-яким одним з пп. 1-64 або їхніх фармацевтично прийнятних солей для отримання лікарських засобів для лікування або профілактики аденокарциноми легені, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легені, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.

75. Застосування сполук за п. 74 для лікування, профілактики та/або вповільнення прогресування аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми легені, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.



(21) а 2023 00100
(22) 21.06.2021

(51) МПК (2023.01)
C07D 239/95 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/04 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/00

(31) 20181341.7

(32) 22.06.2020

(33) EP

(85) 10.01.2023

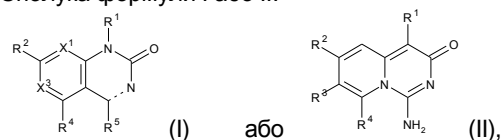
(86) PCT/EP2021/066725, 21.06.2021

(71) Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Белл Ендрю Саймон (GB), Беснард Джереми (GB), Бредлі Ентоні Річард (GB), Грін Люк (CH), Хаап Вольфганг (CH), Коцер Бюлент (CH), Куллстаттер Андреас (CH), Лукас Ксав'є (CH), Маттей Патріціо (CH), Мазунін Дмитрій (CH), Ратні Хасан (CH), Рімер Клаус (CH), ван Хоорн Віллем Поль (GB)

(54) ПОХІДНІ АМІДОПІРИМІДОНУ

(57) 1. Сполука формули I або II:



де

X¹ являє собою або N, або CH;

X³ являє собою або N, або CR³;

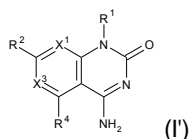
пунктирна лінія являє собою одинарний зв'язок, коли R⁵ являє собою оксо, або подвійний зв'язок, коли R⁵ являє собою -NH₂,

R¹ являє собою (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1a}, (C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1b}, галоген(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1a}, галоген(C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1b}, (C₃-C₈)циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1c}, гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1d}, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1e}, або феніл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1f};

кожен із R^{1a} та R^{1b} є незалежно вибраним з (C₃-C₆)циклоалкілу, гідроксилу, гетероарилу, гетероциклоалкілу та фенілу, причому гетероарил, гетероциклоалкіл або феніл є необов'язково заміщеним одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{1g};

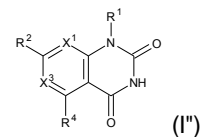
(C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2c}, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2d}, або феніл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2e}; кожен із R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} та R^{2e} є незалежно вибраним з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкілу та галоген(C₁-C₆)алкокси; R³ являє собою водень, галоген, ціано, аміно, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{3a}, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{3b}, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{3c}, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{3d}, або феніл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{3e}; кожен із R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} та R^{3e} є незалежно вибраним з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкілу та галоген(C₁-C₆)алкокси; R⁴ являє собою водень, ціано, гідрокси, галоген, аміно, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{4a}, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{4b}, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{4c}, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{4d}, феніл, необов'язково заміщений одним або більше R^{4e}, -CO₂R^{4a}, -CONR^{4b}R^{4c}, -SO₂R^{4d}, -SOR^{4e}, -SR^{4f} або SO(NR^{4h})R^{4g}; кожен із R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R^{4g} та R^{4h} є незалежно вибраним з галогену та (C₁-C₆)алкілу; R⁵ являє собою -NH₂ або оксо; та їхні фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, причому сполука має формулу I':



де X¹, X³, R¹, R² та R⁴ є такими, як визначається в п. 1 або п. 2.

4. Сполука за п. 1 або п. 2, причому сполука має формулу I'':



де X¹, X³, R¹, R² та R⁴ є такими, як визначається в п. 1 або п. 2.

5. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-4, де X³ являє собою CR³.

6. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-5, де X¹ являє собою N.

7. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-6, де R¹ являє собою (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним R^{1a}, (C₃-C₆)циклоалкіл, необов'язково заміщений одним R^{1c}, гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R^{1d}, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, або феніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1f}.

8. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R¹ являє собою (C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений одним R^{1a}, (C₃-C₆)циклоалкіл, необов'язково заміщений одним R^{1c}, піразоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, індазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, індоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, бензо[d]оксазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, бензо[d]тіазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, бензо[d]імідазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, діоксепаніл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, оксазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, тіазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, піридиніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1d}, піримідиніл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, дигідропіроло[1,2-с]імідазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, оксепаніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, дигідроіндоліл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, 1,4-діоксепаніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, тетрагідрофураніл, заміщений одним R^{1e}, тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, піперидиніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, оксаспіро[2.5]октаніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, дигідробензофураніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, або феніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1f}.

9. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-8, де R¹ являє собою (C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений R^{1a}, циклопентил, необов'язково заміщений одним R^{1c}, індазол-4-іл, піразоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, оксазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, тіазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, піридиніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1d}, піримідиніл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, оксепаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, необов'язково заміщений одним R^{1e}, оксаспіро[2.5]октаніл, 2,3-дигідробензофураніл або феніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1f}.

10. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R¹ являє собою (C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений R^{1a}, циклопентил, необов'язково заміщений одним R^{1c}, піразоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, оксазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, тіазоліл, необов'язково заміщений одним R^{1d}, піридиніл,

необов'язково заміщений одним або двома R^{1d} , піримідиніл, необов'язково заміщений одним R^{1d} , тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, необов'язково заміщений одним R^{1e} , оксаспіро[2.5]октаніл, 2,3-дигідробензофураніл або феніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1f} .

11. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R^1 являє собою гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R^{1d} , гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним R^{1e} , або феніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1f} .

12. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-11, де R^1 являє собою піридиніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1d} , оксаспіро[2.5]октаніл, 2,3-дигідробензофураніл, тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений одним R^{1e} , або феніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{1f} .

13. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-11, де R^1 являє собою оксаспіро[2.5]октаніл або тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений одним (C_1 - C_3)алкілом.

14. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-11, де R^1 являє собою тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений одним (C_1 - C_3)алкілом в альфа-положенні.

15. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R^1 являє собою гетероарил, заміщений одним або двома R^{1d} , де щонайменше один із R^{1d} заміщений в орто-положенні, гетероциклоалкіл, заміщений одним із R^{1e} , заміщеним в альфа-положенні, або феніл, заміщений одним або двома R^{1f} , де щонайменше один R^{1f} заміщений в орто-положенні.

16. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R^1 являє собою піридиніл, заміщений одним або двома R^{1d} , де щонайменше один із R^{1d} є заміщеним в орто-положенні, тетрагідрофураніл, заміщений одним R^{1e} , заміщеним в альфа-положенні, тетрагідропіраніл, заміщений одним R^{1e} , заміщеним в альфа-положенні, оксаспіро[2.5]октаніл або 2,3-дигідробензофураніл, заміщений одним R^{1e} .

17. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R^1 являє собою тетрагідрофураніл, заміщений одним R^{1e} , заміщеним в альфа-положенні, тетрагідропіраніл, заміщений одним R^{1e} , заміщеним в альфа-положенні, оксаспіро[2.5]октаніл або 2,3-дигідробензофураніл, заміщений одним R^{1e} .

18. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-7, де R^1 являє собою тетрагідропіраніл, заміщений одним R^{1e} , заміщеним в альфа-положенні.

19. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-10, де кожен із R^{1a} та R^{1b} є незалежно вибраним з гетероарилу, гетероциклоалкілу та фенілу.

20. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-10, де R^{1a} є вибраним із тетрагідрофуранілу, піридинілу, оксетанілу або оксазолілу.

21. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-18, де кожен із R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} та R^{1f} є незалежно вибраним з галогену, оксо, ціано, гідрокси, (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкокси, галоген(C_1 - C_6)алкілу та галоген(C_1 - C_6)алкокси.

22. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-18, де кожен із R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} та R^{1f} є незалежно вибраним із хлору, фтору, оксо, ціано, гідрокси, (C_1 - C_3)алкілу, (C_1 - C_3)алкокси та галоген(C_1 - C_3)алкілу.

23. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-18, де кожен із R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} та R^{1f} є незалежно вибраним з ціано, хлору та (C_1 - C_3)алкілу.

24. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-18, де кожен із R^{1d} є незалежно вибраним з ціано, хлору та метилу.

25. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-12, де R^1 являє собою 2,3-дигідробензофураніл, 2-гідроксициклопентил, 3-гідроксициклопентил, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)етил, 1-тетрагідрофуран-3-іл-етил, 1-піридин-2-іл-етил, оксепан-3-іл, 1,4-діоксепан-6-іл, дигідро-1H-індол-4-іл, 1-(оксетан-3-іл)етил, 1-(оксазол-5-іл)етил, індазол-4-іл, оксаспіро[2.5]октаніл, 4-метилоксазол-5-іл, 2-метоксифеніл, 3-метилфеніл, 2-метилфеніл, 3-фтор-2-метоксифеніл, 2-метилбензонітрил, 2-метоксибензонітрил, 2-етоксибензонітрил, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-фтор-2-метилфеніл, 3-фтор-2-метилфеніл, 3-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,3-диметилфеніл, феніл, 2,3-дифторфеніл, 2-фтор-3-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-(фторметил)-2-метилфеніл, 3-етилфеніл, 3-хлор-2-фторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, бензо[d]оксазол-4-іл, бензо[d]імідазоліл, бензо[d]тіазол-7-іл, 2-оксопіридин-4-іл, 2-метилпіразол-3-іл, 1-етил-1H-піразол-5-іл, 2-метилпіридин-3-іл, піколінонітрил, 2-метоксипіридин-3-іл, 2-(трифторметил)піридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 4-фтор-2-метоксипіридин-3-іл, індоліл, 2-хлорпіридин-3-іл, 6-метоксипіридин-2-іл, 4-метилпіримідин-5-іл, трифторметоксипіридин-2-іл, дигідробензофураніл, тетрагідрофураніл, 4-метилтетрагідрофуран-3-іл, метилтетрагідро-2H-піран-3-іл, 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-c]імідазол-7-іл, тетрагідро-2H-піран-3-іл, тетрагідро-2H-піран-4-іл або 4-метилтіазол-5-іл.

26. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-12, де R^1 являє собою 2,3-дигідробензофураніл, 2-гідроксициклопентил, 3-гідроксициклопентил, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)етил, 1-тетрагідрофуран-3-іл-етил, 1-піридин-2-іл-етил, 1-(оксетан-3-іл)етил, 1-(оксазол-5-іл)етил, оксаспіро[2.5]октаніл, 4-метилоксазол-5-іл, 2-метоксифеніл, 3-метилфеніл, 2-метилфеніл, 3-фтор-2-метоксифеніл, 2-метилбензонітрил, 2-метоксибензонітрил, 2-етоксибензонітрил, 2-хлорфеніл, 4-фтор-2-метилфеніл, 3-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2,6-дифторфеніл, феніл, 2,3-дифторфеніл, 3-метоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-етилфеніл, 2-оксопіридин-4-іл, 2-метилпіразол-3-іл, 1-етил-1H-піразол-5-іл, 2-метилпіридин-3-іл, піколінонітрил, 2-метоксипіридин-3-іл, 2-(трифторметил)піридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 4-фтор-2-метоксипіридин-3-іл, 2-хлорпіридин-3-іл, 6-метоксипіридин-2-іл, 4-метилпіримідин-5-іл, тетрагідрофураніл, 4-метилтетрагідрофуран-3-іл, тетрагідро-2H-піран-3-іл, тетрагідро-2H-піран-4-іл або 4-метилтіазол-5-іл.

27. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-12, де R^1 являє собою 2,3-дигідробензофураніл, оксаспіро[2.5]октаніл, оксепан-3-іл, 3-метилфеніл, 2-метилфеніл, 2-метилбензонітрил, 2-хлорфеніл, феніл, 2-метилпіридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 4,2-хлорпіридин-3-іл, метилтетрагідро-2H-піран-3-іл або 4-метилпіримідин-5-іл.

28. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-12, де R^1 являє собою 2,3-дигідробензофураніл, оксаспіро[2.5]октаніл, 3-метилфеніл, 2-метилфеніл, 2-метилбензонітрил, 2-хлорфеніл, феніл, 2-метилпіридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 4,2-хлорпіридин-3-іл або 4-метилпіримідин-5-іл.

29. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-28, де R^2 являє собою водень, галоген, аміно, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2a} , (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2b} , (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2c} , гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2d} , або феніл, необов'язково заміщений одним або більше, зокрема, від одного до трьох, більш конкретно одним або двома замісниками R^{2e} ; та

кожен із R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} та R^{2e} є незалежно вибраним з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкілу та галоген (C_1-C_6) алкокси.

30. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-29, де R^2 являє собою галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіл, необов'язково заміщений одним R^{2a} , (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкокси або гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома R^{2d} , або феніл.

31. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-30, де R^2 являє собою галоген, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкокси, галоген (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_3) алкокси, циклопропіл, необов'язково заміщений одним R^{2a} , циклобутил, необов'язково заміщений одним R^{2a} , циклопентил, необов'язково заміщений одним R^{2a} , (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_3) алкокси, 4,5-дигідрофуран-3-іл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл, 3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або азетидиніл, необов'язково заміщений одним або двома R^{2d} , або феніл.

32. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-31, де R^2 являє собою галоген, (C_1-C_3) алкіл, (C_1-C_3) алкокси, галоген (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_3) алкокси, циклопропіл, необов'язково заміщений галогеном, або (C_1-C_3) алкіл, циклобутил, циклопентил, циклопропілоксид, 4,5-дигідрофуран-3-іл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл, 3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або азетидиніл, необов'язково заміщений одним або двома (C_1-C_3) алкілами.

33. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-32, де R^2 являє собою галоген (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_3) алкокси або циклопропіл, необов'язково заміщений галогеном, або (C_1-C_3) алкіл.

34. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-33, де R^2 являє собою трифторметил, диформетокси, трифторметокси або циклопропіл.

35. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-33, де кожен із R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} та R^{2e} є незалежно вибраним з галогену та (C_1-C_6) алкілу.

36. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-35, де кожен із R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} та R^{2e} є незалежно вибраним з галогену та (C_1-C_3) алкілу.

37. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-36, де кожен із R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} та R^{2e} є незалежно вибраним з хлору, фтору та метилу.

38. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-33, де кожен із R^{2f} та R^{2g} є незалежно вибраним з водню або (C_1-C_3) алкілу, зокрема, де один із R^{2f} та R^{2g} являє собою водень, тоді як інший являє собою (C_1-C_3) алкіл.

39. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-37, де R^3 являє собою водень, галоген або ціано.

40. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-39, де R^3 являє собою водень, хлор, фтор або ціано.

41. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-40, де R^3 являє собою водень.

42. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-37, де кожен із R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} та R^{3e} є незалежно вибраним з галогену та (C_1-C_3) алкілу.

43. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-41, де R^4 являє собою водень, ціано, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або $-CONR^{4b}R^{4c}$.

44. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-43, де R^4 являє собою водень, ціано, хлор, фтор або (C_1-C_3) алкіл.

45. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-44, де R^4 являє собою водень.

46. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-43, де R^{4b} або R^{4c} являє собою водень.

47. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-46, де R^5 являє собою $-NH_2$.

48. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-47, вибрана з групи, що складається з:

4-аміно-7-циклопропіл-1-(о-толіл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метоксифеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-(трет-бутил)-1-(о-толіл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-1-(2-метоксифеніл)-7-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-1-(о-толіл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-оксопіперидин-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-((цис)-2-метилтетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(о-толіл)піридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилфеніл)хіназолін-2-ону,

7-циклопропіл-1-(2-метилфеніл)хіназолін-2,4-діону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(о-толіл)піримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону,

7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2,4-діону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метоксипіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-6-фтор-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

7-циклопропіл-1-(2-метилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2,4-діону,

3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)піколінонітрилу,

4-аміно-7-циклопропіл-1-(оксан-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[1-(оксолан-3-іл)етил]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-фтор-2-метоксифеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 4-аміно-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-пропан-2-ілпіридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-6-хлор-7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метоксибензонітрилу,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-етоксибензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)етил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(оксетан-3-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2,4-діону,
 4-аміно-7-((1R,2RS)-2-метилциклопропіл)-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопентил-1-(2-метил-3-піридил)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-((1SR,2RS)-2-гідроксициклопентил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-2-циклопентил-7-(о-толіл)піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону; мурашиної кислоти,
 4-аміно-7-циклопентил-1-(4-метилпіримідин-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-фтор-2-метилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(3R)-оксан-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(3S)-оксан-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-метилтетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-2-оксо-1-(о-толіл)-1,2-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-5-карбоксаміду,
 4-аміно-1-(2-метокси-3-піридил)-7-тетрагідропіран-2-іл-піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-[(1S,4R)-3-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]-1-(2-метилпіразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону; мурашиної кислоти,
 4-аміно-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(трифторметил)хіназолін-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[рац-(2R,3S)-2-метилоксолан-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклобутил-1-(2-метил-3-піридил)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону; мурашиної кислоти,
 4-аміно-7-циклопропілокси-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2-ону,
 4-аміно-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(трифторметил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)-1-(4-метилтіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону; мурашиної кислоти,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-гідроксициклопентил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(дифторметокси)-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2(1H)-ону,

4-аміно-7-(дифторметил)-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-[(1R,2S)-2-фторциклопропіл]-1-(2-метил-3-піридил)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу,
 3-(4-аміно-7-ізопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метоксибензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-2-оксо-1-(о-толіл)-1,2-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу,
 4-аміно-7-метокси-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(трифторметокси)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(4,5-дигідрофуран-3-іл)-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-метилтіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-метилпіримідин-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-(трифторметил)піридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпіразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 (R)-4-аміно-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-7-(трифторметил)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-етил-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-[(1S,2R)-2-фторциклопропіл]-1-[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-метилоксазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 3-(4-аміно-6-хлор-7-ізопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метоксибензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-((R)-1-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-((R)-1-((R)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(2-фторпропан-2-іл)-1-(2-метилпіридин-3-іл)хіназолін-2-ону,
 4-аміно-5-метокси-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(трифторметил)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-5-фтор-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(трифторметил)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1-етил-1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-хлор-1-(о-толіл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 1-аміно-4-(2-метоксифеніл)-6-(трифторметил)-3H-піридо[1,2-c]піримідин-3-ону,
 4-аміно-1-(2-хлорфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2-ону,

4-аміно-7-циклопропіл-1-[(1R)-1-[(3S)-оксолан-3-іл]етил]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(1R)-1-[(3R)-оксолан-3-іл]етил]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 3-(4-аміно-6-хлор-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метоксибензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-6-хлор-7-циклопропіл-1-(2-метоксипіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-фтор-2-метилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-етилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(м-толіл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3,5-дифторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(6-метоксипіридин-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-метоксифеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дифторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1-(оксазол-5-іл)етил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-2-оксо-7-(трифторметил)хіназолін-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 3-(4-аміно-2-оксо-7-(трифторметил)піридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,6-дифторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-фторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-фторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[1-(оксетан-3-іл)етил]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-(диформетокси)-1-(2-метилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1-піридин-2-ілетил)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(2-метил-3-піридил)-7-(2,2,2-трифторетил)хіназолін-2-ону гідрохлориду,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлорпіридин-3-іл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-2-циклопентил-7-(2-метил-3-піридил)піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону,
 4-аміно-5-хлор-1-(2-метилпіридин-3-іл)-7-(трифторметил)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(3-фтор-2-метилфеніл)-7-(трифторметил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1H-індол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[6-(трифторметокси)піридин-2-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-7-(трифторметил)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(3-хлор-2-фторфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(2,3-дигідро-1-бензофуран-4-іл)-7-(трифторметокси)хіназолін-2-ону,

4-аміно-1-(3-фтор-2-метилфеніл)-7-(трифторметокси)хіназолін-2-ону,
 3-[4-аміно-2-оксо-7-(трифторметокси)хіназолін-1-іл]-2-метилбензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідро-1H-індол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(2-хлор-5-фторфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(2-хлор-4-фторфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,5-дифторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7(етиламіно)-1-(о-толіл)хіназолін-2-ону,
 4-аміно-1-(3-хлорфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)бензонітрилу,
 4-аміно-7-(диформетокси)-1-(4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 1-аміно-4-(2-хлорфеніл)-6-(трифторметил)піридо[1,2-c]піримідин-3-ону,
 4-аміно-1-(бензо[d]оксазол-4-іл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3,4-дифторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 4-аміно-7-(диформетокси)-1-(о-толіл)хіназолін-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіридо[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-хлорбензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(8S)-4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(8R)-4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл]піридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(1H-бензо[d]імідазол-4-іл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1H-індазол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-диметилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлорпіридин-3-іл)-7-(диформетокси)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлорпіридин-3-іл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлорпіридин-3-іл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(диформетокси)-1-(м-толіл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(диформетокси)-1-(2-фтор-3-метилфеніл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-(трифторметил)феніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-(фторметил)-2-метилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлор-3-метилфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-1-(3-хлор-2-метилфеніл)-7-циклопропілпіридо[2,3-d]піримідин-2-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-фтор-3-метилфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

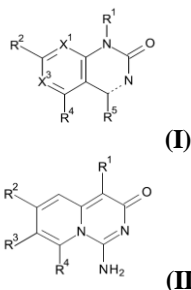
3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіrido[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-фторбензонітрилу,
 (S)-4-аміно-7-циклопропіл-1-(оксепан-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 (R)-4-аміно-7-циклопропіл-1-(оксепан-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-гідрокси-2-метилфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(дифторметокси)-1-(3-фтор-2-метилфеніл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[рац-(2S,3S)-2-метилтетрагідропіран-3-іл]піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(бензо[d]іазол-7-іл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-((2S,3R)-2-метилтетрагідро-2H-піран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-((2R,3S)-2-метилтетрагідро-2H-піран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 (-)-4-аміно-1-(2-хлор-3-фторфеніл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 (+)-4-аміно-1-(2-хлор-3-фторфеніл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 (-)-4-аміно-1-(2-хлорфеніл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 (+)-4-аміно-1-(2-хлорфеніл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-6-(дифторметокси)-1-(о-толіл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-c]імідазол-7-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону; мурашиної кислоти,
 4-(2-хлорфеніл)-6-циклопропіл-1-імінопіrido[1,2-c]піримідин-3-ону; мурашиної кислоти,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[2-(трифторметокси)феніл]піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлор-3-пиридил)-7-(трифторметокси)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(6-(дифторметокси)пиридин-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(1,4-діоксепан-6-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-фтор-2-метилфеніл)хіназолін-2(1H)-ону.
 49. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-47, вибрана з групи, що складається з:
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(о-толіл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2-метилпиридин-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-7-циклопропіл-2-оксопіrido[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(3-фтор-2-метилфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(оксан-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(дифторметокси)-1-(2-метилпиридин-3-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-метилпиридин-3-іл)-7-(трифторметокси)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)хіназолін-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,

4-аміно-1-(2-хлорфеніл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-1-(2-хлорпиридин-3-іл)-7-циклопропілпіrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-(дифторметокси)-1-(2-метилфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 3-(4-аміно-2-оксо-7-(трифторметил)піrido[2,3-d]піримідин-1(2H)-іл)-2-метилбензонітрилу,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-(м-толіл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(8S)-4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл]піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-[(8R)-4-оксаспіро[2.5]октан-8-іл]піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 (R)-4-аміно-7-циклопропіл-1-(оксепан-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 4-аміно-7-циклопропіл-1-((2S,3R)-2-метилтетрагідро-2H-піран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону,
 50. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-49 для застосування як терапевтично активної речовини.
 51. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули I або II за будь-яким одним із пп. 1-49 або їхні фармацевтично прийнятні солі та одну або більше з фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
 52. Сполуки формули I або II за будь-яким одним із пп. 1-49 або їхні фармацевтично прийнятні солі, зазначені вище, для застосування як терапевтично активних речовин.
 53. Сполуки формули I або II за будь-яким одним із пп. 1-49 або їхні фармацевтично прийнятні солі для застосування в лікуванні, попередженні та/або уповільненні прогресування аденокарциноми легень, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легень, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.
 54. Сполуки за п. 53 для застосування в лікуванні, попередженні та/або уповільненні прогресування аденокарциноми легень, плоскоклітинної карциноми легень, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.
 55. Спосіб лікування або попередження аденокарциноми легень, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легень, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми, причому спосіб включає введення суб'єкту сполук формули I за будь-яким одним із пп. 1-49 або їхніх фармацевтично прийнятних солей, як зазначено вище.
 56. Спосіб за п. 55 для лікування або попередження аденокарциноми легень, плоскоклітинної карциноми легень, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.
 57. Застосування сполук формули I за будь-яким одним із пп. 1-49 або їхніх фармацевтично прийнятних солей для лікування, попередження та/або уповільнення прогресування аденокарциноми легень, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легень, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.

58. Застосування за п. 57 для лікування, попередження та/або уповільнення прогресування аденокарциноми легень, плоскоклітинної карциноми легень, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.

59. Застосування сполук формули I за будь-яким одним із пп. 1-49 або їхніх фармацевтично прийнятних солей для отримання лікарських препаратів для лікування або попередження аденокарциноми легень, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легень, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.

60. Застосування за п. 59 для лікування, попередження та/або уповільнення прогресування аденокарциноми легень, плоскоклітинної карциноми легень, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.



(21) а 2022 04384
(22) 21.04.2021

(51) МПК
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(31) 63/014,001

(32) 22.04.2020

(33) US

(85) 22.11.2022

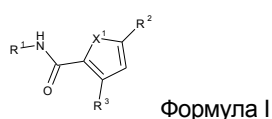
(86) PCT/US2021/028323, 21.04.2021

(71) АСЕМБЛІ БАЙОСАЙЕНСИЗ, ІНК. (US)

(72) Гекродт Тайло (US), Волкер Майкл (US), Чжун Мін (US)

(54) 5-ЧЛЕННІ ГЕТЕРОАРИЛКАРБОКСАМІДНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ В

(57) 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
L являє собою C₁₋₄алкілен або галогенC₁₋₄алкілен;

L¹ і L² незалежно являють собою зв'язок, C₁₋₆алкілен, O, NR^c, C(O), C(O)O, C(O)NR^c, S(O)_t або S(O)_tNR^c; X¹ являє собою NR^{x1};

X³ являє собою CR⁴R⁸;

X⁴ і X⁶ незалежно являють собою O або S;

X⁵ являє собою O, S або NR⁰;

R^a, R^b і R^c у кожному випадку незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C₁₋₆алкілу, галогенC₁₋₆алкілу і C₃₋₆моноциклоалкілу;

R^d являє собою водень, OH, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси;

R^{x1} являє собою водень, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкеніл, C₁₋₄алкініл, галогенC₁₋₄алкіл або C₃₋₆моноциклоалкіл; або R^{x1} і R² разом утворюють групу CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂-NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂NH- або -CH₂CH₂NHCH₂;

R^{0a} у кожному випадку незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, OH, CN, NO₂, R^aR^bN-, C₁₋₄алкілу і галогенC₁₋₄алкілу;

R^{4a} і R^{6a} незалежно являють собою водень або C₁₋₄алкіл;

R⁰, R⁶ і R¹¹ у кожному випадку незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, OH, CN, NO₂, оксо-, R^dN=, гідазино, формілу, азида, силілу, силокси, HOC(O)-, R^aR^bN-, R^aR^bNS(O)_t-, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, галогенC₁₋₆алкілу, гідроксисC₁₋₆алкілу-, R^aR^bNC₁₋₆алкілу-, HOC(O)C₁₋₆алкілу-, R^aR^bNC₁₋₆алкіл-NR^c-, C₁₋₆алкілNR^aC₁₋₆алкіл-NR^c-, C₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси, гідроксисC₁₋₆алкокси-, R^aR^bNC₁₋₆алкокси-, C₁₋₆алкоксисC₁₋₆алкілу-, галогенC₁₋₆алкоксисC₁₋₆алкілу-, R^aR^bNC(O)-, C₁₋₆алкілC(O)-, C₁₋₆алкоксисC(O)-, C₁₋₆алкілC(O)O-, C₁₋₆алкілS(O)_q-, C₁₋₆алкілS(O)_tNR^c-, C₁₋₆алкілS(O)_tC₁₋₆алкілу-, C₁₋₆алкілS(O)_tNR^aC₁₋₆алкілу-, C₃₋₆циклоалкілS(O)_tC₁₋₆алкілу-, C₁₋₆алкілC(O)C₁₋₆алкілу- і C₁₋₆алкілC(O) °C₁₋₆алкілу-;

R¹ являє собою феніл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, причому феніл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил необов'язково заміщений однією, двома або трьома незалежно вибраними групами R¹¹;

R² і R⁸ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, CN, OH, R^aR^bN-, C₁₋₄алкілу, галогенC₁₋₄алкілу, C₃₋₅моноциклоалкілу, C₁₋₄алкокси і галогенC₁₋₄алкокси;

R³ являє собою ;
R⁴ являє собою R⁵-L¹-, R⁶ або R⁹;

R⁵ являє собою ;
R⁹ являє собою R¹⁴S(O)_q-L-, R¹⁴S(O)_q NH-L- або R¹⁴C(O)NH-L-;

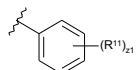
R¹⁴ являє собою R^aR^bN-, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або R⁵-L¹;

q, r, t і w у кожному випадку незалежно вибирають із 0, 1 і 2; i

v у кожному випадку незалежно вибирають із 0, 1, 2 і 3.

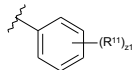
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{x1} являє собою водень або метил.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{x1} являє собою метил.
 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де g являє собою 0.
 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою водень.
 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де: R^1 являє собою

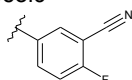


; R^{11} у кожному випадку незалежно вибирають із групи, яка складається з галогену, CN, C_{1-6} алкілу і галоген C_{1-6} алкілу; і $z1$ являє собою 0, 1, 2 або 3.

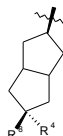
7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де у кожному випадку R^{11} незалежно вибирають із групи, яка складається з CN, F, Cl, Br і I.
 8. Сполука за п. 7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою



9. Сполука за п. 7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою



10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою



11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою R^6 .
 12. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою R^5-L^1 .
 13. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L^1 являє собою зв'язок.
 14. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою R^9 .
 15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою водень, OH або C_{1-6} алкокси.
 16. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою OH.
 17. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
 18. Спосіб лікування інфекції гепатиту В (HBV) у пацієнта, який потребує цього, що включає: введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
 19. Спосіб лікування інфекції гепатиту В (HBV) у пацієнта, який потребує цього, що включає: введення пацієнту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 17.

(21) а 2022 04778
 (22) 27.05.2021

(51) МПК (2023.01)
 C07D 413/12 (2006.01)
 A61K 31/422 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01)
 A61P 35/00
 A61P 25/00
 A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 3/00
 A61P 3/10 (2006.01)
 A61P 9/00
 A61P 9/10 (2006.01)
 A61P 11/00

(31) 2008051.1
 (32) 28.05.2020
 (33) GB
 (31) 2016709.4
 (32) 21.10.2020
 (33) GB

(85) 27.12.2022

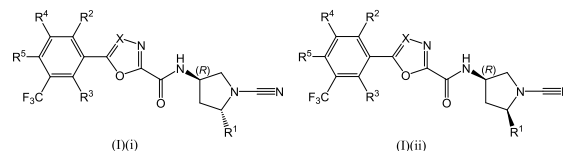
(86) PCT/EP2021/064166, 27.05.2021

(71) МІШН ТЕРАП'ЮТІКС ЛІМІТЕД (GB)

(72) Лакерст Крістофер Ендрю (GB), Кемп Марк Ян (GB), Томпсон Пол Вільям (GB)

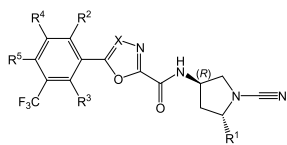
(54) ПОХІДНІ N-(1-ЦІАНОПІРОЛІДИН-3-ІЛ)-5-(3-(ТРИФЛУОРЕТИЛ)ФЕНІЛ)ОКСАЗОЛ-2-КАРБОКСАМІДУ ТА ВІДПОВІДНІ ПОХІДНІ ОКСАДІАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ USP30 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(57) 1. Сполука формули (I), яка є вибраною з формули (I)(i) та формули (I)(ii):



її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або таутомера, в якій:

- X являє собою CH або N;
 R^1 є вибраним з (C_{1-4})алкілу, (C_{1-4})флуоралкілу, CH_2OCH_3 , $CH_2SO_2CH_3$ та CH_2-N -зв'язаного триазолу;
 R^2 є вибраним з гідрогену, галогену, (C_{1-4})алкокси та циклопропокси; та
 R^3 , R^4 та R^5 кожен незалежно є вибраним з гідрогену та галогену.
 2. Сполука за п. 1, в якій X являє собою CH.
 3. Сполука за п. 1, в якій X являє собою N.
 4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, в якій R^1 є вибраним з метилу, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2OCH_3 , $CH_2SO_2CH_3$ та CH_2-N -зв'язаний триазол.
 5. Сполука за п. 4, в якій R^1 являє собою CH_2OCH_3 .
 6. Сполука за будь-яким одним з п. 1-5, в якій R^2 є вибраним з гідрогену, хлору, флуору, метокси та циклопропокси.
 7. Сполука за п. 6, в якій R^2 являє собою гідроген.
 8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-7, в якій R^3 , R^4 та R^5 кожен незалежно є вибраним з гідрогену, хлору та флуору.
 9. Сполука за п. 8, в якій R^3 , R^4 та R^5 кожен являє собою гідроген.
 10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, яка має формулу (I)(i):



(I)(i)

її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або таутомера.

11. Сполука за п. 10, яка є вибраною з:

N-((3R,5S)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-метилпіролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-((метилсульфоніл)метил)піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)-оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1-ціано-піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл) оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(2-циклопропокси-5-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-метилпіролідін-3-іл)-5-(2-циклопропокси-5-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-метилпіролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

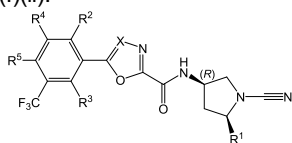
N-((3R,5S)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(2-циклопропокси-5-(трифлуорметил)феніл)-оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(2-метокси-5-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду; та

5-(2-хлор-5-(трифлуорметил)феніл)-N-((3R,5S)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, яка має формулу (I)(ii):



(I)(ii)

її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або таутомера.

13. Сполука за п. 12, яка є вибраною з:

N-((3R,5R)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-метилпіролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-((метилсульфоніл)метил)піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)-оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1-ціано-піролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл) оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(2-циклопропокси-5-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-метилпіролідін-3-іл)-5-(2-циклопропокси-5-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5S)-1-ціано-5-метилпіролідін-3-іл)-5-(3-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(2-циклопропокси-5-(трифлуорметил)феніл)-оксазол-2-карбоксаміду;

N-((3R,5R)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-5-(2-метокси-5-(трифлуорметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду; та

5-(2-хлор-5-(трифлуорметил)феніл)-N-((3R,5R)-1-ціано-5-(метоксиметил)піролідін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксаміду;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-13, її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або таутомера, для застосування як лікарського засобу.

15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-13, її таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або таутомера, для застосування в лікуванні або профілактиці стану, що включає мітохондріальну дисфункцію, захворювання на рак або фіброз.

16. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13, її таутомера, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або таутомера, у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні або профілактиці стану, що включає мітохондріальну дисфункцію, захворювання на рак або фіброз.

17. Спосіб лікування або профілактики стану, що включає мітохондріальну дисфункцію, захворювання на рак або фіброз, який включає стадію введення ефективної кількості сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13, її таутомера, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або таутомера, пацієнту, який цього потребує.

18. Сполука, застосування або спосіб за пп. 15-17, де стан, що включає мітохондріальну дисфункцію, є вибраним з розладу ЦНС; нейродегенеративного захворювання; хвороби Паркінсона; хвороби Альцгеймера; бічного аміотрофічного склерозу; хвороби Гентінгтона; ішемії; інсульту; деменції з тільцями Леві; лобно-скроневій деменції; розсіяного склерозу; мітохондріальної енцефалопатії, лактоацидозу та синдрому інсультподібних епізодів; матеріально-спадкового діабету та глухоти; спадкової невропатії зорового нерва Лебера; нейропатії, атаксії, пігментного ретиніту-успадкованого по матері синдрому Лея; хвороби Данона; діабету; діабетичної нефропатії; метаболічних розладів; серцевої недостатності; ішемічної хвороби серця, що призводить до інфаркту міокарда; психічних захворювань, шизофренії; множинного дефіциту сульфатази; муколіпідозу II; муколіпідозу III; муколіпідозу IV; GML-гангліозидозу; нейрональних цероїд-ліпофусцинозів; хвороби Альперса; синдрому Барта; дефектів бета-окислення; дефіциту карнітин-ацил-карнітину; дефіциту карнітину; синдромів дефіциту креатину; дефіциту коферменту Q10; дефіциту комплексу I; дефіциту комплексу II; дефіциту комплексу III; дефіциту комплексу IV; дефіциту комплексу V; дефіциту COX; синдрому хронічної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії; Дефіциту CPT I; дефіциту CPT II; глутарової ацидурії II типу; синдрому Кернса-

Сейра; лактоацидозу; дефіциту довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; хвороби або синдрому Лея; франко-канадського варіанту синдрому Лея; летальної дитячої кардіоміопатії; хвороби Люфта; дефіциту середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; міоклонічної епілепсії та синдрому рваних червоних волокон; мітохондріальної цитопатії; синдрому мітохондріальної рецесивної атаксії; синдрому виснаження мітохондріальної ДНК; міонейро-шлунково-кишкового розладу та енцефалопатії; синдрому Пірсона; дефіциту піруватдегідрогенази; дефіциту піруваткарбоксилази; POLG мутацій; дефіциту середньої/коротколанцюгової 3-гідроксацил-КоА-дегідрогенази; дефіциту дуже довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; пероксисомних розладів; метилмалонової ацидемії; дефіциту мевалонаткінази; залежного від віку зниження когнітивних функцій та м'язової сили; та когнітивних порушень, пов'язаних з нейродегенеративними та нейропсихічними розладами.

19. Сполука, застосування або спосіб за п. 18, де нейродегенеративне захворювання є вибраним з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної дегенерації, лобно-скроневі деменції; та хвороби Паркінсона, пов'язаної з мутаціями в α -синуклеїні, паркіні, PINK1, GBA, та LRRK2, та аутосомно-рецесивної ювенільної хвороби Паркінсона або хвороби Паркінсона з раннім початком (EOPD), в якій паркін або PINK1 є мутованим, усіченим або видаленим.

20. Сполука, застосування або спосіб за п. 18, де нейродегенеративне захворювання являє собою синдром або хворобу Лея, Х-зв'язану хворобу Лея, франко-канадський варіант синдрому Лея та/або симптоми, пов'язані з хворобою Лея.

21. Сполука, застосування або спосіб за пп. 15-17, де захворювання на рак є вибраним з раку молочної залози, раку яєчників, раку передміхурової залози, раку легень, раку нирок, раку шлунку, раку товстої кишки, раку яєчок, раку голови та шиї, раку підшлункової залози, раку мозку, меланоми, раку кісток, раку печінки, раку м'яких тканин, видів раку тканинних органів, видів раку клітин крові, CML, AML, мантиклітинної лімфоми, нейробластоми, меланоми, саркоми м'яких тканин, ліпосаркоми, фібробластичної саркоми, лейоміосаркоми, гепатоцелюлярної карциноми, остеосаркоми, раку стравоходу, лейкемії, лімфоми, множинної мієломи, метастатичної карциноми, остеосаркоми, хондросаркоми, саркоми Юінга, карциноми носоглотки, колоректального раку, раку товстої та прямої кишки, недрібноклітинної карциноми легень, захворювання на рак, при якому порушуються шляхи апоптозу, та захворювання на рак, при якому протеїни родини BCL-2 є мутованими, або надмірно або недостатньо експресуються.

22. Сполука, застосування або спосіб за пп. 15-17, де фіброз є вибраним з фіброзу або фіброзних розладів, пов'язаних із накопиченням складових позаклітинного матриксу, яке виникає після травми, запалення, відновлення тканин, імунологічних реакцій, клітинної гіперплазії та неоплазії.

23. Сполука, застосування або спосіб за п. 22, де фіброз є вибраним з фіброзу або фіброзного розладу,

пов'язаного із захворюваннями основних органів, фіброзно-проліферативних розладів та рубців, пов'язаних з травмою.

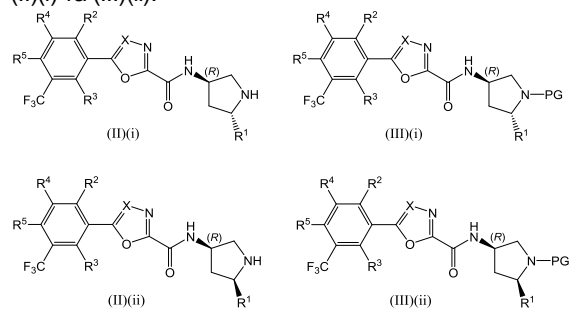
24. Сполука, застосування або спосіб за п. 23, де фіброз є вибраним з фіброзу або фіброзного розладу, пов'язаного із інтерстиціальним захворюванням легень, цирозом печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольним стеатогепатитом, захворюванням нирок, гострим захворюванням нирок, гострим ураженням нирок, хронічним захворюванням нирок, затримкою функції ниркового трансплантата, захворюванням серця або судин, захворюванням очей, системною та локальною склеродермією, келоїдами, гіпертрофічними рубцями, атеросклерозом, рестенозом, контрактурою Дюпюїтрена, хірургічними ускладненнями, індукованим хімотерапевтичним лікарським засобом фіброзом, індукованим радіацією фіброзом, випадковими травмами та опіками, ретроперитонеальним фіброзом та фіброзом очеревини/рубцюванням.

25. Сполука, застосування або спосіб за п. 24, де фіброз, пов'язаний із інтерстиціальним захворюванням легень, є вибраним з саркоїдозу, силікозу, реакцій на лікарський засіб, інфекцій, колагеносудних захворювань, ревматоїдного артриту, системного склерозу, склеродермії, легеневого фіброзу, ідіопатичного легеневого фіброзу, звичайного інтерстиціального пневмоніту, інтерстиціального захворювання легень, криптогенного фіброзуючого альвеоліту, облітеруючого бронхіоліту та бронхоектази.

26. Сполука, застосування або спосіб за п. 24, де захворювання нирки являє собою гостре захворювання нирок, гостре ураження нирок або хронічне захворювання нирок.

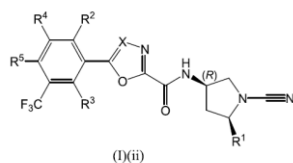
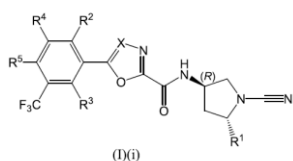
27. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), як визначається в будь-якому одному з пп. 1-13, її таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки або таутомера, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

28. Сполука, яка є вибраною з формул (II)(i), (III)(i), (II)(ii) та (III)(ii):



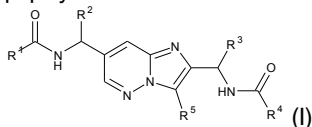
її таутомер, або сіль зазначеної сполуки або таутомера;

в якій R¹, R², R³, R⁴ та R⁵ є такими, як визначається для сполуки формули (I) в будь-якому одному з пп. 1-13; та PG являє собою захисну групу, яка переважно є вибраною з трет-бутилоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, п-метоксибензилкарбонілу, 9 флуоренілметилоксикарбонілу, ацетилю, бензоїлу, бензилу, карбамату, п-метоксибензилу, 3,4-диметоксибензилу, п-метоксифенілу, тозилу, трихлоретоксикарбонілу, 4-нітробензолсульфонілу та 2 нітрофенілсульфенілу.



(21) а 2022 04427 (51) МПК (2023.01)
(22) 28.04.2021 C07D 487/04 (2006.01)
A61P 11/00
A61K 31/5025 (2006.01)

(31) 63/017,682
(32) 30.04.2020
(33) US
(85) 25.11.2022
(86) PCT/US2021/029641, 28.04.2021
(71) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (ВЕ)
(72) Бехенна Дуглас (US), Декхат Шарлотта (US), Ровира Александер (US), Голдберг Стівен (US), Куммер Девід (US), Кіт Джон (US), Вудс Крейг (US), Рорер Тімоті (US), Таніс Вірджинія (US), Мартін Коннор (US), Медуна Стівен (US), МакКарвер Стефан (US), Вальдес Александер (US), Лоскот Стівен (US), Сюе Сяохуа (US)
(54) ІМІДАЗОПІРИДАЗИНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ IL-17
(57) 1. Сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
R¹ являє собою -C₍₁₋₆₎алкіл, -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклі, що містить 1-2 атоми азоту;
де -C₍₁₋₆₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a};
де -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1b}; та
де 5-6-членний гетероциклі є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{1c};
R² являє собою H, -C₍₃₋₅₎циклоалкіл або -C₍₁₋₄₎алкіл;
де -C₍₁₋₄₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{2a};
R^{1a}, R^{1b} і R^{2a} кожен незалежно являє собою фтор, -C₍₃₋₅₎циклоалкіл, -CN, -ОН, -OC₍₁₋₃₎алкіл або -OC₍₃₋₄₎циклоалкіл, де -OC₍₁₋₃₎алкільні та -OC₍₃₋₄₎циклоалкільні групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;
кожен R^{1c} незалежно являє собою -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ або -C₍₁₋₄₎алкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-шістьма атомами фтору;
R³ являє собою -C₍₀₋₁₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -C₍₃₋₆₎алкіл або -C₍₁₋₂₎алкіл-O-C₍₁₋₃₎алкіл, де -C₍₀₋₁₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -C₍₃₋₆₎алкіл і -C₍₁₋₂₎алкіл-O-C₍₁₋₃₎алкіл є неза-

міщеними або заміщеними однією-п'ятьма групами R^{3a}, кожна з яких незалежно вибрана з фтору, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, ОН та =О;

R⁴ являє собою -C₍₃₋₆₎циклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, О та S;

де C₍₃₋₆₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4a}, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, -OC₍₁₋₃₎алкілу та -C₍₁₋₄₎алкілу, де -OC₍₁₋₃₎алкіл та -C₍₁₋₄₎алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

в альтернативному варіанті дві групи R^{4a}, приєднані до одного й того ж атома кільця, можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням C₍₃₋₆₎циклоалкілу;

де феніл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4b}, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, -CN, -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₄₎циклоалкілу, -OC₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₄₎циклоалкілу, -OC₍₁₋₃₎алкілу, -C₍₁₋₄₎алкілу та 3-6-членного гетероциклілу, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та О, де -OC₍₁₋₃₎алкіл, -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₄₎циклоалкіл та -C₍₁₋₄₎алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору і де гетероциклі є незаміщеним або заміщеним 1 оксо;

де 5-6-членний гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{4c};
кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, -CN, -ОН, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -OC₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₄₎циклоалкіл, -C₍₁₋₄₎алкіл, -OC₍₁₋₃₎алкіл або 3-6-членний гетероциклі, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та О, де -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкільні, -C₍₁₋₄₎алкільні, -OC₍₁₋₃₎алкільні та гетероциклічні групи є незаміщеними або заміщеними однією-шістьма групами R^{4d};

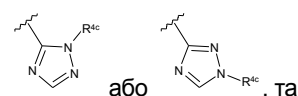
в альтернативному варіанті дві групи R^{4c}, приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням C₍₄₋₆₎циклоалкілу;

кожен R^{4d} незалежно являє собою фтор, -CN, -ОН, оксо, -C₍₁₋₃₎алкіл, -OC₍₁₋₃₎алкіл, -OC₍₃₋₄₎циклоалкіл, -C₍₀₋₂₎алкілN(R^{4d1})(R^{4d2}), -C₍₀₋₂₎алкілN(C₍₁₋₄₎алкіл)C(O)(C₍₁₋₄₎алкіл) або 3-6-членний гетероциклі, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та О, де -C₍₁₋₃₎алкільні, -OC₍₁₋₃₎алкільні, -OC₍₃₋₄₎циклоалкільні та гетероциклічні групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} і R^{4d2} кожен незалежно являє собою H- або -C₍₁₋₃₎алкіл, де -C₍₁₋₃₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами, вибраними з фтору і хлору;

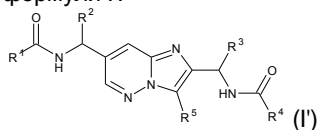
в альтернативному варіанті R^{4d1} і R^{4d2} можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-6-членного гетероциклілу, що має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, О і S, де гетероциклі є незаміщеним або заміщеним 1-4 атомами фтору; та R⁵ являє собою водень або галоген;

де коли R⁴ являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R⁴ являє собою



коли R⁴ являє собою заміщений 6-членний гетероарил, то цей заміщений гетероарил є незаміщеним у пара-положенні.

2. Сполука формули I':



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою -C₍₁₋₆₎алкіл, -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -C₍₀₋₂₎алкіл-циклопропіл-C₍₁₋₃₎перфторалкіл або 5-6-членний гетероцикл, що містить від 1 до 2 атомів азоту;

де -C₍₁₋₆₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a};

де -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1b}; та

де 5-6-членний гетероцикл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1c};

R² являє собою H, -C₍₃₋₅₎циклоалкіл, -C₍₁₋₄₎алкіл або 6-членний гетероцикл, що має від 1 до 2 атомів кисню; де -C₍₁₋₄₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{2a}; і де -C₍₃₋₅₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним -CN;

R^{1a}, R^{1b} і R^{2a} кожен незалежно являє собою фтор, -C₍₃₋₅₎циклоалкіл, -CN, -OH, -OC₍₁₋₃₎алкіл або -OC₍₃₋₄₎циклоалкіл, де -OC₍₁₋₃₎алкіл та -OC₍₃₋₄₎циклоалкіл групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

кожен R^{1c} незалежно являє собою -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ або -C₍₁₋₄₎алкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-шістьма атомами фтору;

R³ являє собою -C₍₀₋₁₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -C₍₃₋₆₎алкіл або -C₍₁₋₂₎алкіл-O-C₍₁₋₃₎алкіл, де -C₍₀₋₁₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -C₍₃₋₆₎алкіл і -C₍₁₋₂₎алкіл-O-C₍₁₋₃₎алкіл є незаміщеними або заміщеними однією-п'ятьма групами R^{3a}, кожна з яких незалежно вибрана з фтору, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, OH та =O;

R⁴ являє собою -C₍₃₋₆₎циклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатомів, вибрані з N, O та S;

де C₍₃₋₆₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4a}, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, -OC₍₁₋₃₎алкілу та -C₍₁₋₄₎алкілу, де -OC₍₁₋₃₎алкіл та -C₍₁₋₄₎алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

в альтернативному варіанті дві групи R^{4a}, приєднані до одного й того ж атома кільця, можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням C₍₃₋₆₎циклоалкілу;

де феніл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4b}, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, -CN, -C₍₀₋₂₎алкіл-C₍₃₋₄₎циклоалкілу, -OC₍₀₋₂₎алкіл-C₍₃₋₄₎циклоалкілу, -OC₍₁₋₃₎алкілу, -C₍₁₋₄₎алкілу та 3-6-членного гетероциклу, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де -OC₍₁₋₃₎алкіл, -C₍₀₋₂₎алкіл-C₍₃₋₄₎циклоалкіл та -C₍₁₋₄₎алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору і де гетероцикл є незаміщеним або заміщеним 1 оксо; де 5-6-членний гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{4c};

кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -OC₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₄₎циклоалкіл, -C₍₁₋₄₎алкіл, -OC₍₁₋₃₎алкіл або 3-6-членний гетероцикл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл, -C₍₁₋₄₎алкіл, -OC₍₁₋₃₎алкіл та гетероцикл групи є незаміщеними або заміщеними однією-шістьма групами R^{4d};

в альтернативному варіанті дві групи R^{4c}, приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням C₍₄₋₆₎циклоалкілу;

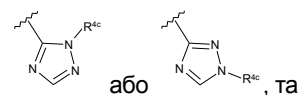
кожен R^{4d} незалежно являє собою фтор, -CN, -OH, оксо, -C₍₁₋₃₎алкіл, -OC₍₁₋₃₎алкіл, -OC₍₃₋₄₎циклоалкіл, -C₍₀₋₂₎алкіл-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -C₍₀₋₂₎алкіл-N(C₍₁₋₄₎алкіл)C(O)(C₍₁₋₄₎алкіл) або 3-6-членний гетероцикл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де -C₍₁₋₃₎алкіл, -OC₍₁₋₃₎алкіл, -OC₍₃₋₄₎циклоалкіл та гетероцикл групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} і R^{4d2} кожен незалежно являє собою H- або -C₍₁₋₃₎алкіл, де -C₍₁₋₃₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами, вибраними з фтору і хлору;

в альтернативному варіанті R^{4d1} і R^{4d2} можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-6-членного гетероциклу, що має 1-3 гетероатомів, вибрані з N, O і S, де гетероцикл є незаміщеним або заміщеним 1-4 атомами фтору; та R⁵ являє собою водень або галоген;

де

коли R⁴ являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R⁴ являє собою



коли R⁴ являє собою заміщений 6-членний гетероарил, то цей заміщений гетероарил є незаміщеним у пара-положенні.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою -C₍₁₋₆₎алкіл, -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл або піперидиніл;

де -C₍₁₋₆₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a};

де -C₍₀₋₂₎алкілC₍₃₋₆₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1b}; та

де піперидиніл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{1c};

R^{1a} і R^{1b} кожен незалежно являє собою -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ або фтор;

кожен R^{1c} незалежно являє собою -C₍₁₋₂₎алкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

R² являє собою H, -C₍₃₋₅₎циклоалкіл або -C₍₁₋₄₎алкіл;

R³ являє собою -C₍₅₋₆₎циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору;

R⁴ являє собою -C₍₃₋₄₎циклоалкіл, феніл або 5-членний гетероарил, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S;

де C₍₃₋₆₎циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4a}, кожна з яких незалежно вибрана з галогену та C₍₁₋₄₎алкілу, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; в альтернативному варіанті дві групи R^{4a}, приєднані до одного й того ж атома кільця, можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням C₍₃₋₆₎циклоалкілу;

де феніл є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{4b}, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, -CN, -C₍₀₋₂₎алкіл-C₍₃₋₄₎циклоалкілу, -OC₍₀₋₂₎алкіл-C₍₃₋₄₎циклоалкілу, -OC₍₁₋₃₎алкілу, -C₍₁₋₄₎алкілу та 3-6-членного гетероциклу, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де -OC₍₁₋₃₎алкіл, -C₍₀₋₂₎ал-

кіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкіл та $-C_{(1-4)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору і де гетероциклі є незаміщеним або заміщеним 1 оксо; де 5-членний гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{4c} ; кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-OC_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або 3-6-членний гетероциклі, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкільні, $-C_{(1-4)}$ алкільні, $-OC_{(1-3)}$ алкільні та гетероциклічні групи є незаміщеними або заміщеними однією-шістьма групами R^{4d} ;

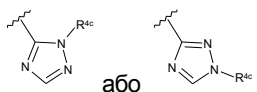
кожен R^{4d} незалежно являє собою фтор, $-CN$, оксо, $-C_{(1-3)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $N(R^{4d1})(R^{4d2})$ або $-C_{(0-2)}$ алкіл- $N(C_{(1-4)}$ алкіл) $C(O)(C_{(1-4)}$ алкіл), де $-C_{(1-3)}$ алкільна, $-OC_{(1-3)}$ алкільна і $-OC_{(3-4)}$ циклоалкільна групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

R^{4d1} і R^{4d2} кожен незалежно являє собою H- або $-C_{(1-3)}$ алкіл, де $-C_{(1-3)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами, вибраними з фтору і хлору;

в альтернативному варіанті R^{4d1} і R^{4d2} можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-6-членного гетероциклі, що має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, де гетероциклі є незаміщеним або заміщеним 1-4 атомами фтору; та R^5 являє собою водень або фтор;

де:

коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



4. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою $-C_{(1-6)}$ алкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл-циклопропіл- $C_{(1-3)}$ перфторалкіл, піролідиніл або піперидиніл;

де $-C_{(1-6)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

де $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1b} ; та

де піролідиніл і піперидиніл є незаміщеними або заміщеними однією-трьома групами R^{1c} ;

R^{1a} і R^{1b} кожен незалежно являє собою $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ або фтор;

кожен R^{1c} незалежно являє собою $-C_{(1-2)}$ алкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

R^2 являє собою H, $-C_{(3-5)}$ циклоалкіл або $-C_{(1-4)}$ алкіл; де $-C_{(3-5)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним $-CN$;

R^3 являє собою $-C_{(5-6)}$ циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору;

R^4 являє собою $-C_{(3-4)}$ циклоалкіл, феніл або 5-членний гетероарил, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S;

де $C_{(3-6)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4a} , кожна з яких незалежно вибрана з галогену та $C_{(1-4)}$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; в альтернативному варіанті дві групи R^{4a} , приєднані до одного й того ж атома кільця, можуть бути об'єд-

нані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням $C_{(3-6)}$ циклоалкілу;

де феніл є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{4b} , кожна з яких незалежно вибрана з галогену, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкілу, $-OC_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкілу, $-OC_{(1-3)}$ алкілу, $-C_{(1-4)}$ алкілу та 3-6-членного гетероциклі, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкіл та $-C_{(1-4)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору і де гетероциклі є незаміщеним або заміщеним 1 оксо; де 5-членний гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією-двома групами R^{4c} ;

кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-OC_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або 3-6-членний гетероциклі, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкільні, $-C_{(1-4)}$ алкільні, $-OC_{(1-3)}$ алкільні та гетероциклічні групи є незаміщеними або заміщеними однією-шістьма групами R^{4d} ;

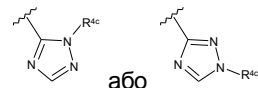
кожен R^{4d} незалежно являє собою фтор, $-CN$, оксо, $-C_{(1-3)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $N(R^{4d1})(R^{4d2})$ або $-C_{(0-2)}$ алкіл- $N(C_{(1-4)}$ алкіл) $C(O)(C_{(1-4)}$ алкіл), де $-C_{(1-3)}$ алкільна, $-OC_{(1-3)}$ алкільна і $-OC_{(3-4)}$ циклоалкільна групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

R^{4d1} і R^{4d2} кожен незалежно являє собою H- або $-C_{(1-3)}$ алкіл, де $-C_{(1-3)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами, вибраними з фтору і хлору;

в альтернативному варіанті R^{4d1} і R^{4d2} можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-6-членного гетероциклі, що має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, де гетероциклі є незаміщеним або заміщеним 1-4 атомами фтору; та R^5 являє собою водень або фтор;

де

коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою $-C_{(1-6)}$ алкіл, $-CH_2C_{(3-6)}$ циклоалкіл або піперидиніл;

де $-C_{(1-6)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

де $-CH_2C_{(3-6)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору; та

де піперидиніл є незаміщеним або заміщеним $-C_{(1-2)}$ алкілом, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

кожен R^{1a} незалежно являє собою $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ або фтор;

R^2 являє собою H, $-C_{(3-5)}$ циклоалкіл або $-C_{(1-3)}$ алкіл;

R^3 являє собою циклогексил, який є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору;

R^4 являє собою $-C_{(3-4)}$ циклоалкіл, спіропентаніл, спірогексаніл, спірогептаніл, спірооктаніл, феніл, піроліділ, піразоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл або тіадіазоліл; де $-C_{(3-4)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами,

вибраними з галогену та $C_{(1-2)}$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; де феніл є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами, вибраними з галогену, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкілу, $-OC_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкілу, $-OC_{(1-3)}$ алкілу, $-C_{(1-4)}$ алкілу та 3-6-членного гетероциклілу, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкіл та $-C_{(1-4)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору і де гетероцикл є незаміщеним або заміщеним 1 оксо;

де піразоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл і тіадіазоліл є заміщеними однією або двома групами R^{4c} ;

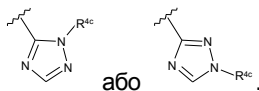
кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-OC_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або 3-6-членний гетероцикл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл та гетероциклічні групи, є незаміщеними або заміщеними однією-чотирма групами R^{4d} ;

кожен R^{4d} незалежно являє собою $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ або фтор; та

R^5 являє собою водень або фтор;

де

коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



6. Сполука за п. 2 або 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою $-C_{(1-6)}$ алкіл, $-C_{(1-2)}$ алкіл- $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл-циклопропіл- CF_3 , піролідиніл або піперидиніл;

де $-C_{(1-6)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

де $-C_{(1-2)}$ алкіл- $C_{(3-6)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору; та

де піролідиніл і піперидиніл є незаміщеними або заміщеними $-C_{(1-2)}$ алкілом, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

кожен R^{1a} незалежно являє собою $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ або фтор;

R^2 являє собою H, $-C_{(3-5)}$ циклоалкіл або $-C_{(1-3)}$ алкіл;

де $-C_{(3-5)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним $-CN$;

R^3 являє собою циклогексил, який є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору;

R^4 являє собою $-C_{(3-4)}$ циклоалкіл, спіропентаніл, спірогексаніл, спірогептаніл, спірооктаніл, феніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл або тіадіазоліл; де $-C_{(3-4)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами, вибраними з галогену та $C_{(1-2)}$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; де феніл є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами, вибраними з галогену, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкілу, $-OC_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкілу, $-OC_{(1-3)}$ алкілу, $-C_{(1-4)}$ алкілу та 3-6-членного гетероциклілу, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкіл та

$-C_{(1-4)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору і де гетероцикл є незаміщеним або заміщеним 1 оксо;

де піразоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл і тіадіазоліл є заміщеними однією або двома групами R^{4c} ;

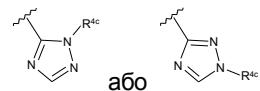
кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-OC_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або 3-6-членний гетероцикл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-C_{(0-2)}$ алкіл- $C_{(3-6)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл та гетероциклічні групи, є незаміщеними або заміщеними однією-чотирма групами R^{4d} ;

кожен R^{4d} незалежно являє собою $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ або фтор; та

R^5 являє собою водень або фтор;

де

коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою $-C_{3-5}$ алкіл, або



де $-C_{(3-5)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

де є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору;

де є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору; та

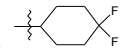


де є незаміщеним або заміщеним $-C_{(1-2)}$ алкілом, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

кожен R^{1a} незалежно являє собою $-OH$ або фтор;

R^2 являє собою H, метил, ізопропіл або циклопропіл;

R^3 являє собою циклогексил або



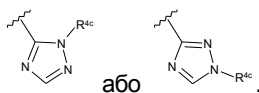
R^4 являє собою циклопропіл, спіропентаніл, спірогексаніл, феніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл;

де циклопропіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами, вибраними з фтору та $C_{(1-2)}$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

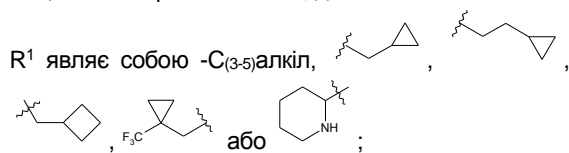
де феніл є незаміщеним або заміщеним однією-двома групами, вибраними з хлору та $C_{(1-2)}$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

де 1,2,3-тіадіазоліл є незаміщеним або заміщеним $C_{(1-3)}$ алкілом, де $C_{(1-3)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

де піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл є незаміщеними або заміщеними однією або двома групами R^{4c} ; кожен R^{4c} незалежно являє собою $-C_{(0-1)}\text{алкіл}C_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ або $-C_{(1-4)}\text{алкіл}$, де $-C_{(0-1)}\text{алкіл}C_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ та $-C_{(1-4)}\text{алкіл}$ групи є незаміщеними або заміщеними однією-чотирма групами R^{4d} ; кожен R^{4d} незалежно являє собою $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ або фтор; та R^5 являє собою водень або фтор; де коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



8. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4 або 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



де $-C_{(3-5)}\text{алкіл}$ є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

де є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору;

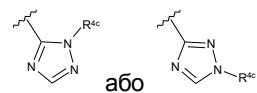
де є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору;

де є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору; та

де є незаміщеним або заміщеним $-C_{(1-2)}\text{алкілом}$, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; кожен R^{1a} незалежно являє собою $-\text{OH}$ або фтор; R^2 являє собою H , метил, ізопропіл, циклопропіл або циклобутил; де циклопропіл і циклобутил є незаміщеними або заміщеними $-\text{CN}$;

R^3 являє собою циклогексил або ; R^4 являє собою циклопропіл, спіропентаніл, спірогексаніл, феніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл; де циклопропіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами, вибраними з фтору та $C_{(1-2)}\text{алкілу}$, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; де феніл є незаміщеним або заміщеним однією-двома групами, вибраними з хлору та $C_{(1-2)}\text{алкілу}$, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору; де 1,2,3-тіадіазоліл є незаміщеним або заміщеним $C_{(1-3)}\text{алкілом}$, де $C_{(1-3)}\text{алкіл}$ є незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору;

де піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл є незаміщеними або заміщеними однією або двома групами R^{4c} ; кожен R^{4c} незалежно являє собою $-C_{(0-1)}\text{алкіл}C_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ або $-C_{(1-4)}\text{алкіл}$, де $-C_{(0-1)}\text{алкіл}C_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ та $-C_{(1-4)}\text{алкіл}$ групи є незаміщеними або заміщеними однією-чотирма групами R^{4d} ; кожен R^{4d} незалежно являє собою $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ або фтор; та R^5 являє собою водень або фтор; де коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою $-C_{(3-5)}\text{алкіл}$, , або ;

де $-C_{(3-5)}\text{алкіл}$ є заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

де є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору;

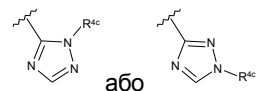
де є заміщеним двома атомами фтору; та

де є заміщеним $-\text{CF}_3$; кожен R^{1a} незалежно являє собою $-\text{OH}$ або фтор; R^2 являє собою H , метил, ізопропіл або циклопропіл;

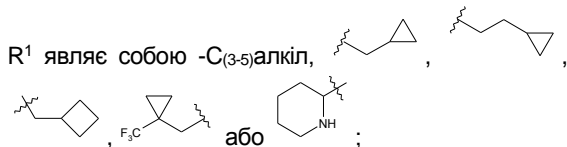
R^3 являє собою циклогексил або ; R^4 являє собою циклопропіл, спіропентаніл, спірогексаніл, феніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл; де циклопропіл є заміщеним однією-двома групами, вибраними з фтору та $C_{(1)}\text{алкілу}$, який є незаміщеним або заміщеним трьома атомами фтору; де феніл є незаміщеним або заміщеним $-\text{хлором}$ або $-C_{(1-2)}\text{алкілом}$;

де 1,2,3-тіадіазоліл і 1,2,5-тіадіазоліл є заміщеними $C_{(2-3)}\text{алкілом}$; де піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл та імідазоліл є заміщеними однією або двома групами R^{4c} ; кожен R^{4c} незалежно являє собою $-C_{(0-1)}\text{алкіл}C_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ або $-C_{(1-3)}\text{алкіл}$, де $-C_{(0-1)}\text{алкіл}C_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ та $-C_{(1-3)}\text{алкіл}$ групи є незаміщеними або заміщеними однією-чотирма групами R^{4d} ; кожен R^{4d} незалежно являє собою $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ або фтор; та R^5 являє собою водень;


де коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою

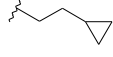



10. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6 або 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:




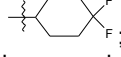
де $-C_{(3-5)}$ алкіл є заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

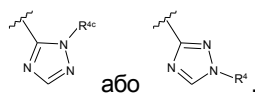
де  є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору;

де  є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма атомами фтору;

де  є заміщеним двома атомами фтору; та

де  є заміщеним $-CF_3$;
 кожен R^{1a} незалежно являє собою $-OH$ або фтор;
 R^2 являє собою H , метил, ізопропіл, циклопропіл або циклобутил; де циклопропіл і циклобутил є незаміщеними або заміщеними $-CN$;

R^3 являє собою циклогексил або ;
 R^4 являє собою циклопропіл, спіропентаніл, спірогексаніл, феніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл;
 де циклопропіл є заміщеним однією-двома групами, вибраними з фтору та $C_{(1)}$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним трьома атомами фтору;
 де феніл є незаміщеним або заміщеним $-Cl$ ом або $-C_{(1-2)}$ алкілом;
 де 1,2,3-тіадіазоліл і 1,2,5-тіадіазоліл є заміщеними $C_{(2-3)}$ алкілом;
 де піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл та імідазоліл є заміщеними однією або двома групами R^{4c} ;
 кожен R^{4c} незалежно являє собою $-C_{(0-1)}$ алкіл $C_{(3-4)}$ циклоалкіл або $-C_{(1-3)}$ алкіл, де $-C_{(0-1)}$ алкіл $C_{(3-4)}$ циклоалкільні та $-C_{(1-3)}$ алкільні групи є незаміщеними або заміщеними однією-чотирма групами R^{4d} ;
 кожен R^{4d} незалежно являє собою $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ або фтор; та
 R^5 являє собою водень;
 де
 коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



11. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою R^1 являє собою $-C_{(3-6)}$ алкіл, $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл або 6-членний гетероциклі, що містить 1-2 атоми азоту;
 де $-C_{(1-6)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;
 де $-C_{(0-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{1b} ; та
 де 6-членний гетероциклі є заміщеним однією групою R^{1c} ;

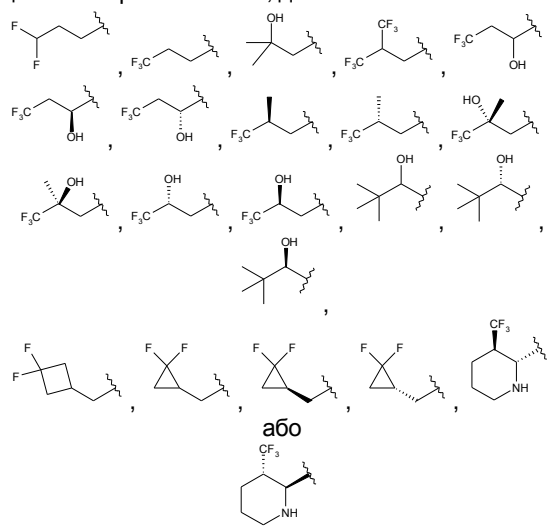
кожен R^{1a} незалежно являє собою фтор або $-OH$;
 кожен R^{1b} незалежно являє собою фтор;
 R^{1c} являє собою $-C_{(1-4)}$ алкіл, який є заміщеним одним-трьома атомами фтору.

12. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

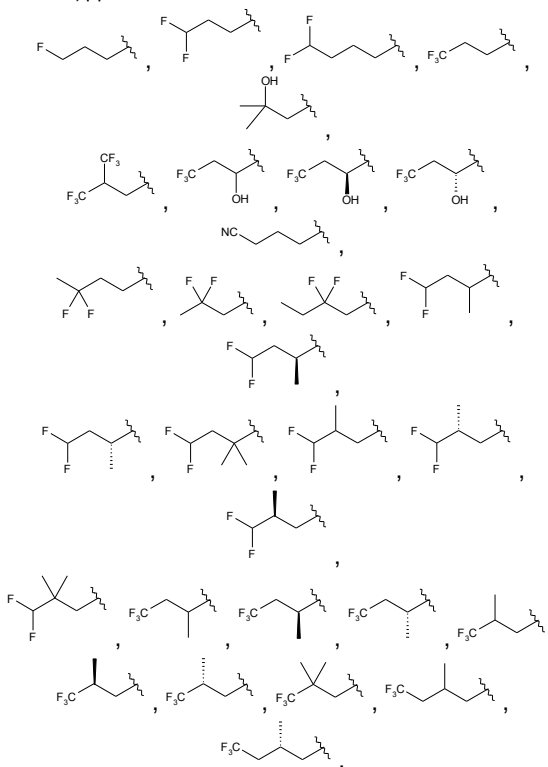
R^1 являє собою $-C_{(3-6)}$ алкіл, $-C_{(1-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл або $-C_{(1-2)}$ алкіл-циклопропіл- CF_3 ;
 де $-C_{(1-6)}$ алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами R^{1a} ;

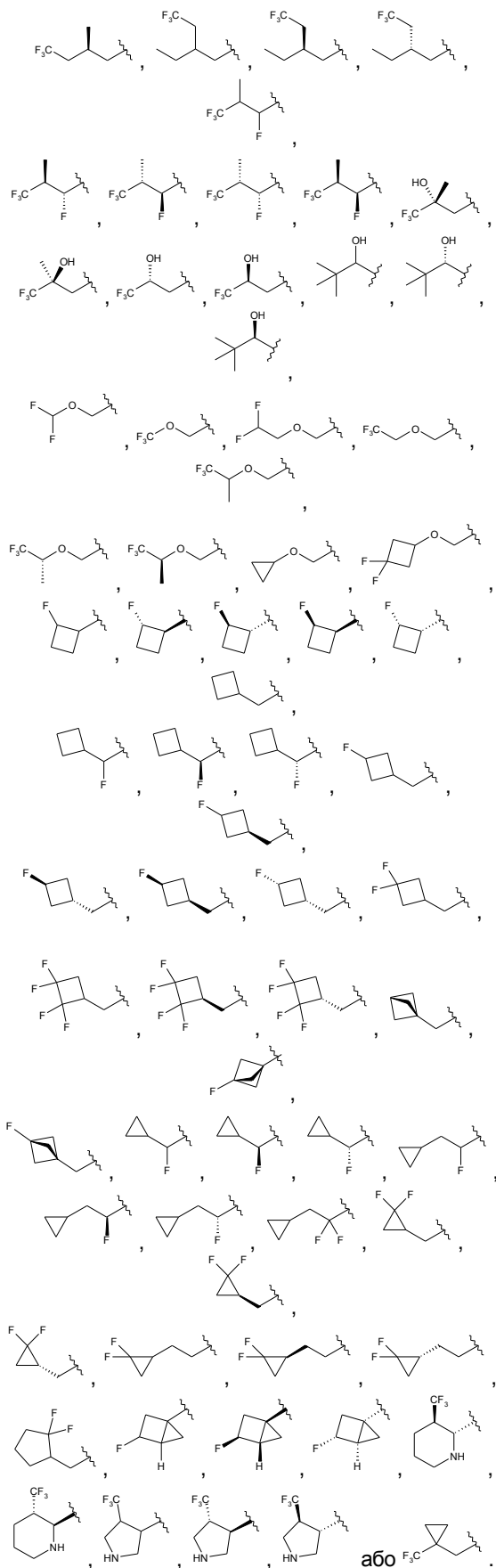
де $-C_{(1-2)}$ алкіл $C_{(3-6)}$ циклоалкіл є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{1b} ;
 кожен R^{1a} незалежно являє собою фтор;
 кожен R^{1b} незалежно являє собою фтор.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою:

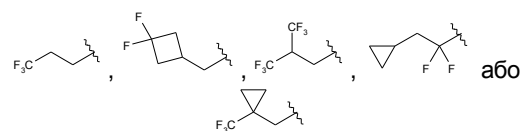


14. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою:

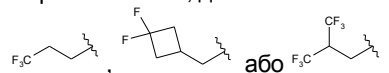




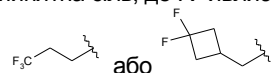
15. Сполука за п. 2, 12 або 14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою:



16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою:



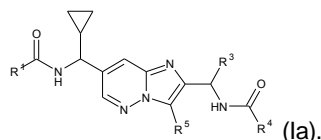
17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою



18. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або 11-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою Н, метил, ізопропіл або циклопропіл.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою незаміщений циклопропіл.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули Ia:



21. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 12, 14 або 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою Н, метил, ізопропіл, циклопропіл або циклобутил; де циклопропіл і циклобутил є незаміщеними або заміщеними -CN.

22. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15 або 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою циклопропіл, заміщений -CN.

23. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 21 або 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою

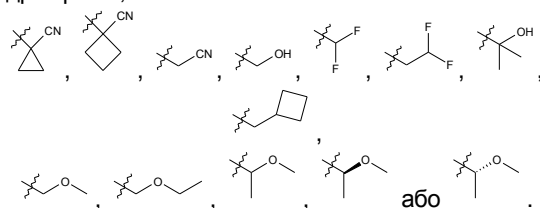


24. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15 або 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою циклобутил, заміщений -CN.

25. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 21 або 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою:



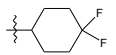
26. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою Н, метил, етил, ізопропіл, трифторметил, циклопропіл, циклобутил, тетрагідропіраніл,



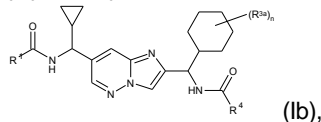
27. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 або 11-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою -(0-1)алкілС(3-6)циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або 11-27 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою циклогексил, який є незаміщеним або заміщеним одним-двома атомами фтору.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою

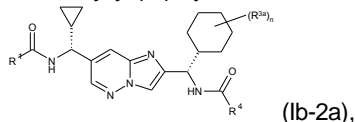


30. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, 11-19, 27 або 28 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули Ib:



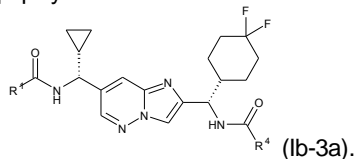
де R^{3a} являє собою фтор, а n дорівнює 0, 1 або 2.

31. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, 11-19, 27, 28 або 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули Ib-2a:

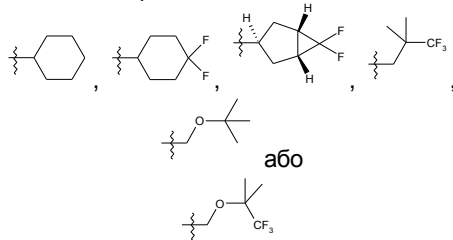


де R^{3a} являє собою фтор, а n дорівнює 2.

32. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або 27-31 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули Ib-3a:



33. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 або 11-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою



34. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^4 являє собою $-C_{(3-6)}$ циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами R^{4a} ; та кожен R^{4a} незалежно вибраний з галогену, $-OC_{(1-3)}$ алкілу та $-C_{(1-4)}$ алкілу, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл та $-C_{(1-4)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору;

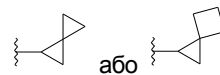
в альтернативному варіанті дві групи R^{4a} , приєднані до одного й того ж атома кільця, можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням $C_{(3-6)}$ циклоалкілу.

35. Сполука за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожна група R^{4a} являє собою фтор, метил або $-CF_3$, або дві групи R^{4a} , приєднані до одного й того ж атома кільця, можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням циклопропілу, циклобутилу або цикlopентилу.

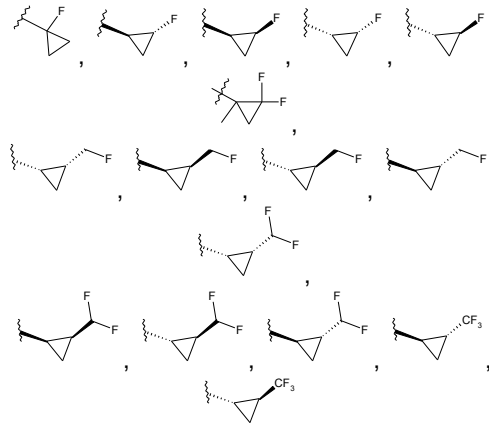
36. Сполука за будь-яким із пп. 1-35 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою цикло-

пропіл, який є незаміщеним або заміщеним однією-трьома групами, вибраними з фтору, CH_3 і CF_3 .

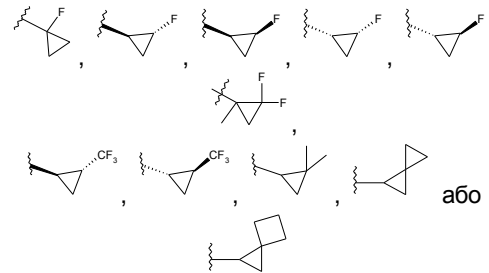
37. Сполука за будь-яким із пп. 1-35 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою



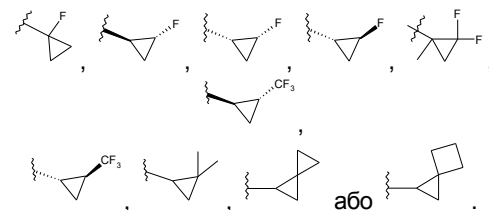
38. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 або 11-33 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



39. Сполука за будь-яким із пп. 1-35 або 38 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:

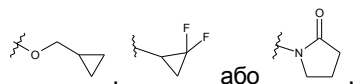


40. Сполука за будь-яким із пп. 1-35, 38 або 39 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



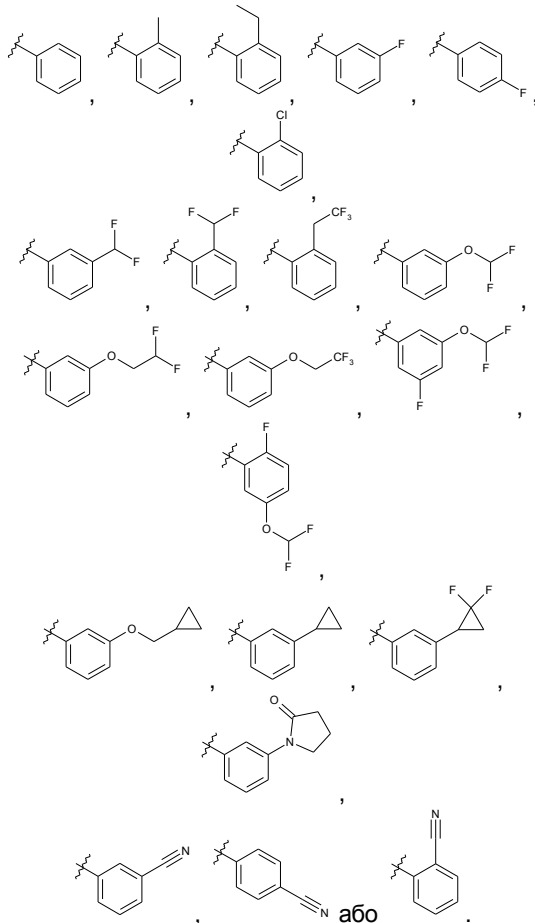
41. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним однією-двома групами R^{4b} ; та кожен R^{4b} незалежно вибраний з хлору, фтору, $-CN$, циклопропілу, $-OCH_2$ -циклопропілу, $-OC_{(1-2)}$ алкілу, $-C_{(1-2)}$ алкілу та піролідин-2-ону, де циклопропіл, $-OC_{(1-2)}$ алкіл і $C_{(1-2)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору.

42. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 41 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожна група R^{4b} незалежно являє собою H, фтор, хлор, $-CH$, метил, етил, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, циклопропіл,

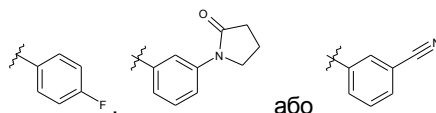
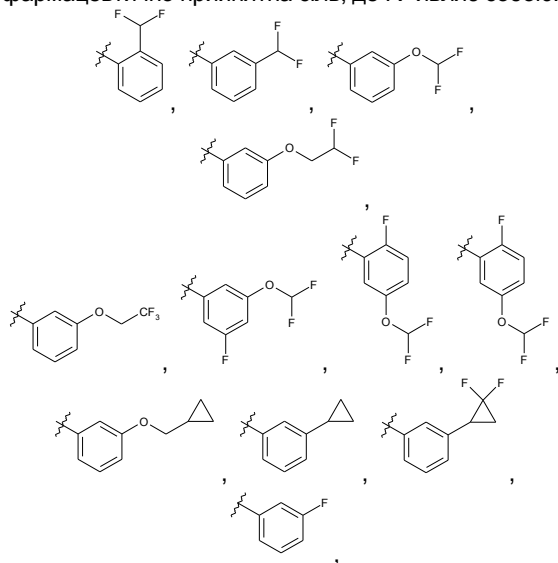


43. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 41 або 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщеним хлором, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

44. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 41-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



45. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 41-44 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



46. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 або 11-33 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою 5-6-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O та S, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} ;

кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкілC}_{(3-6)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{OC}_{(0-2)}\text{алкілC}_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$ або 3-6-членний гетероцикліл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкілC}_{(3-6)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$ та гетероциклічні групи є незаміщеними або заміщеними однією-шістьма групами R^{4d} ;

в альтернативному варіанті дві групи R^{4c} , приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{(4-6)}\text{циклоалкілу}$;

кожен R^{4d} незалежно являє собою фтор, $-\text{CN}$, оксо, $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкіл-N}(R^{4d1})(R^{4d2})$ або $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкіл-N}(\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})(\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл})$, де $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$ та $-\text{OC}_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ групи є незаміщеними або заміщеними одним-трьома атомами фтору; та

R^{4d1} і R^{4d2} кожен незалежно являє собою H- або $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$, де $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$ є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами, вибраними з фтору і хлору;

в альтернативному варіанті R^{4d1} і R^{4d2} можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-6-членного гетероциклілу, що має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, де гетероцикліл є незаміщеним або заміщеним 1-4 атомами фтору;

де

коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою 1H-1,2,4-триазоліл, і

коли R^4 являє собою 6-членний гетероарил, тоді гетероарил є незаміщеним у пара-положенні.

47. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 або 11-33 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^4 являє собою 5-6-членний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O та S, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} ;

кожен R^{4c} незалежно являє собою галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкілC}_{(3-6)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{OC}_{(0-2)}\text{алкілC}_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$ або 3-6-членний гетероцикліл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкілC}_{(3-6)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$ та гетероциклічні групи є незаміщеними або заміщеними однією-шістьма групами R^{4d} ;

в альтернативному варіанті дві групи R^{4c} , приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{(4-6)}\text{циклоалкілу}$;

кожен R^{4d} незалежно являє собою фтор, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, оксо, $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$, $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкіл-N}(R^{4d1})(R^{4d2})$, $-\text{C}_{(0-2)}\text{алкіл-N}(\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})(\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл})$ або 3-6-членний гетероцикліл, що має від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та O, де $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(1-3)}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{(3-4)}\text{циклоалкіл}$ та гетероциклічні групи незаміщені або заміщені одним-трьома атомами фтору; та

R^{4d1} і R^{4d2} кожен незалежно являє собою H- або -C₍₁₋₃₎алкіл, де -C₍₁₋₃₎алкіл є незаміщеним або заміщеним однією-шістьма групами, вибраними з фтору і хлору;

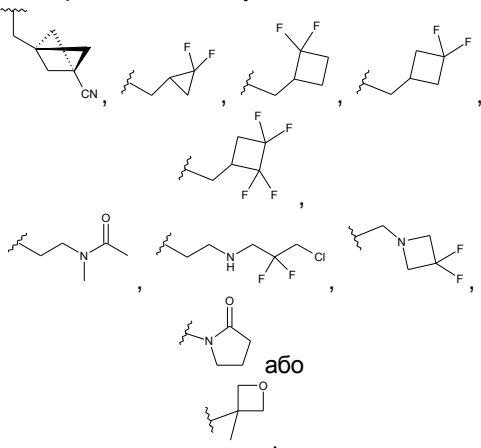
в альтернативному варіанті R^{4d1} і R^{4d2} можуть бути об'єднані з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-6-членного гетероциклілу, що має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, де гетероцикліл є незаміщеним або заміщеним 1-4 атомами фтору;

де

коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою 1H-1,2,4-триазоліл, і

коли R^4 являє собою 6-членний гетероарил, тоді гетероарил є незаміщеним у пара-положенні.

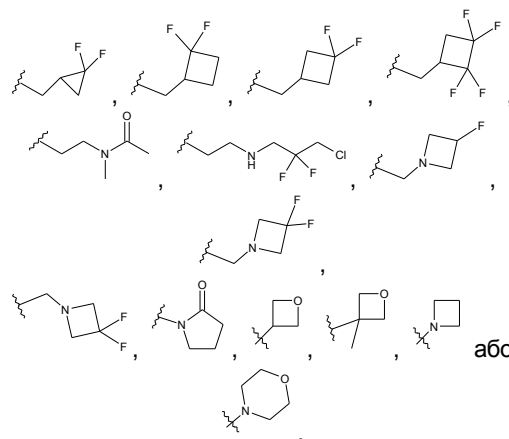
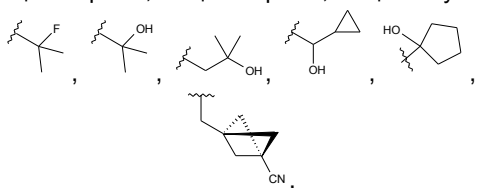
48. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, 11-33, 46 або 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^{4c} незалежно являє собою фтор, -CN, метил, етил, ізопропіл, -CD₂CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, -CH₂-циклопропіл, -O-циклопропіл, -O-циклобутил,



в альтернативному варіанті дві групи R^{4c} , приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням групи:



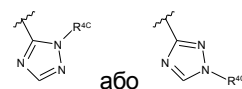
49. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33 або 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^{4c} незалежно являє собою фтор, -CN, -NH₂, N(CH₃)₂, метил, етил, ізопропіл, -CD₃, -CD₂CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, CH(CH₃)OH, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CH₂CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂OCHF₂, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CF₃, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, -CH₂-циклопропіл, -O-циклопропіл, -O-циклобутил,



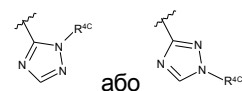
в альтернативному варіанті дві групи R^{4c} , приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням групи:



50. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, 11-33 або 46-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою 5-членне гетероарильне кільце, що має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O та S, яке є заміщеним однією або двома групами R^{4c} , де коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



51. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, 11-33 або 46-50 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл або тіадіазоліл, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} , де коли R^4 являє собою 1,2,4-триазоліл, тоді R^4 являє собою



52. Сполука будь-яким із пп. 1-6, 11-33 або 46-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піроліл, піразоліл, імідазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл, 1H-1,2,4-триазоліл, тетразоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл або 1,3,4-тіадіазоліл, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} .

53. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, 11-33 або 46-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піразоліл, імідазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл, 1H-1,2,4-триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл або 1,2,5-тіадіазоліл, який є заміщеним одним або двома групами R^{4c} .

54. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою оксазоліл, ізоксазоліл або оксадіазоліл, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} ,

де кожен R^{4c} незалежно являє собою $C_{(3-5)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-3)}$ алкіл або



де $C_{(3-5)}$ циклоалкільні та $-C_{(1-3)}$ алкільні групи є незаміщеними або заміщеними $-OCH_3$ або одним-трьома атомами фтору.

55. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-51 або 54 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою

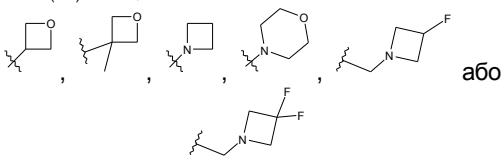
ізоксазоліл, заміщений однією або двома групами R^{4c} , кожна з яких незалежно являє собою метил, етил, ізопропіл, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, циклопропіл, циклопентил або



оксазоліл, заміщений одним ізопропілом, або оксадіазоліл, заміщений одним метилом або етилом.

56. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 47 або 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою

оксазоліл, ізоксазоліл або оксадіазоліл, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} , де кожен R^{4c} незалежно являє собою $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C_{(0-1)}$ алкіл $C_{(3-5)}$ циклоалкіл, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-C_{(1-3)}$ алкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл,



де $-C_{(0-1)}$ алкіл $C_{(3-5)}$ циклоалкільні, $-C_{(1-3)}$ алкільні та $-OC_{(1-3)}$ алкільні групи є незаміщеними або заміщеними однією-трьома групами, вибраними з $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_3$ та фтору.

57. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 47, 49-51 або 56 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою

ізоксазоліл, заміщений однією або двома групами R^{4c} , кожна з яких незалежно являє собою метил, етил, ізопропіл, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$, циклопропіл, циклопентил або

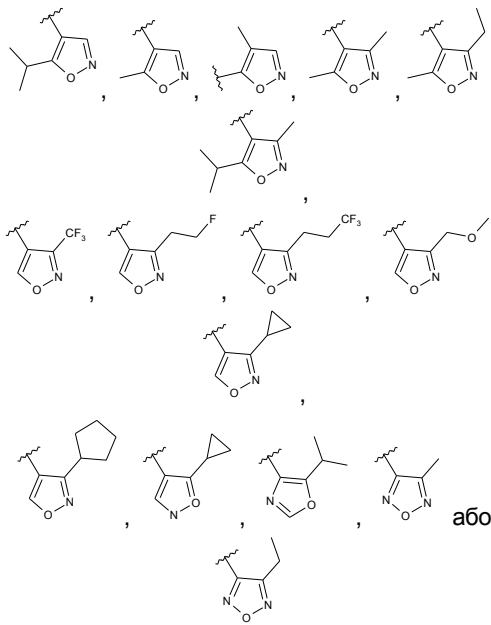
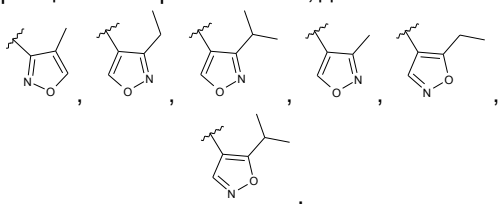


оксазоліл, заміщений одним ізопропілом, або оксадіазоліл, заміщений одним метилом, етилом, $-OCH_2CHF_2$ або циклопропілом.

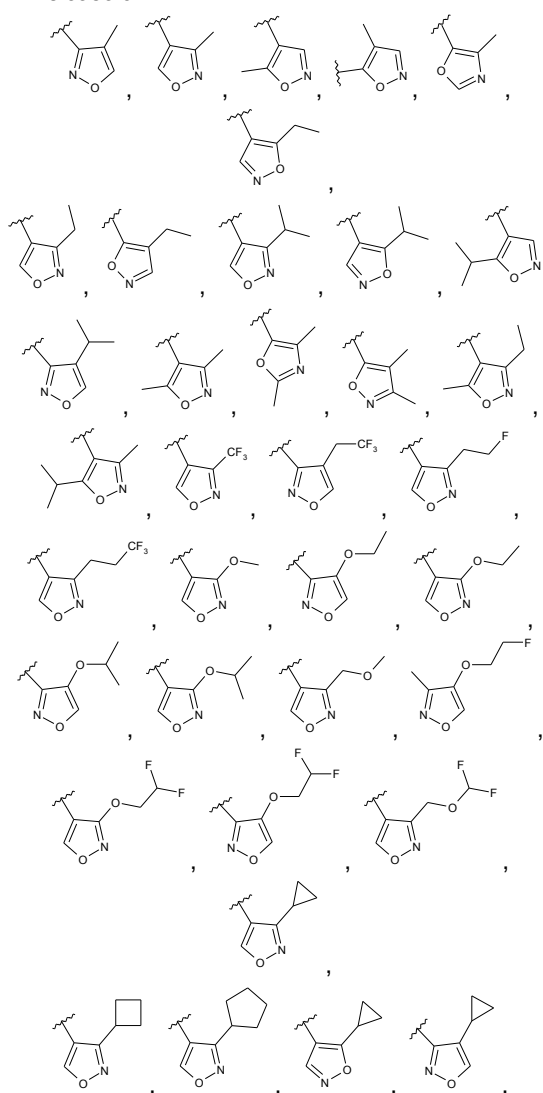
58. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-51 або 54-57 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою оксадіазоліл, заміщений одним $-C_{(1-3)}$ алкілом.

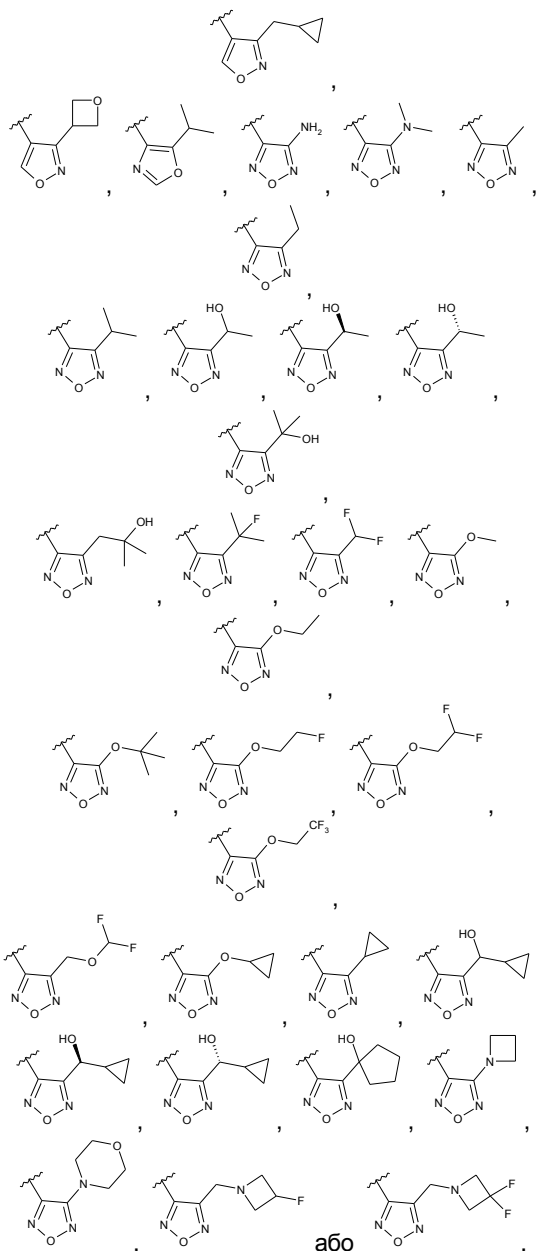
59. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, або 46-54, 56, або 57 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою 1,2,5-оксадіазоліл, заміщений циклопропілом.

60. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-56 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:

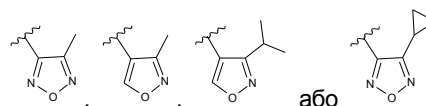
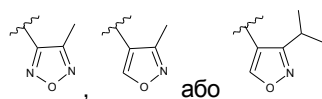
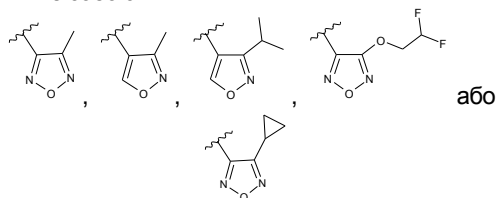


61. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 47, 49 або 56 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:

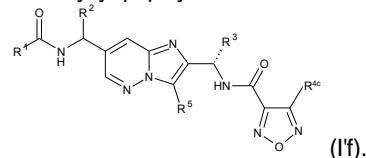




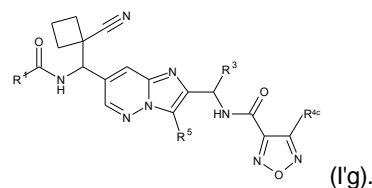
63. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-57 або 60-62 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



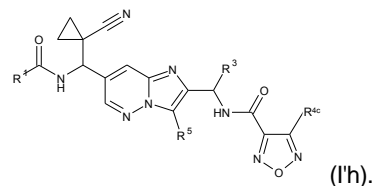
65. Сполука за будь-яким із пп. 1-19, 21-29, 33 або 46-59 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули I'f:



66. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 21, 24, 25, 27-29, 33 або 46-59 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули I'g:



67. Сполука за будь-яким із пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 21-23, 27-29, 33 або 46-59 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули I'h:



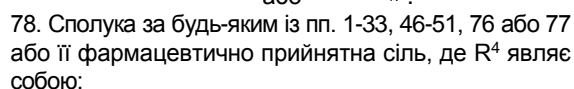
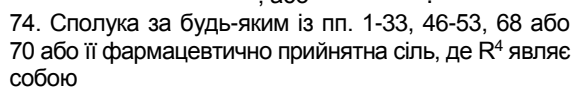
68. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-53 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піразоліл або імідазоліл, який є незаміщеним або заміщеним однією або двома групами R^{4c} , де кожен R^{4c} незалежно являє собою фтор або $-C_{(1-3)}\text{алкіл}$, який є незаміщеним або заміщеним однією-трьма групами, вибраними з $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$ та фтору.

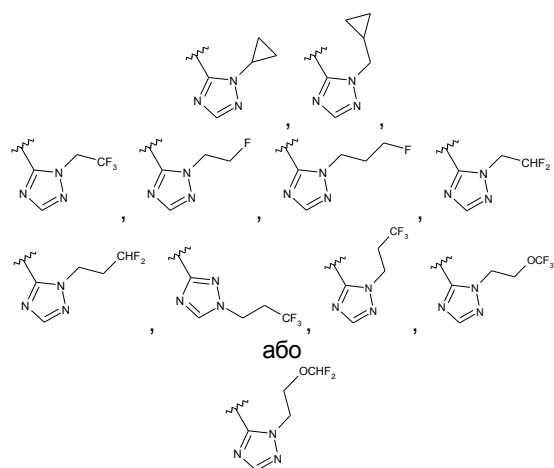
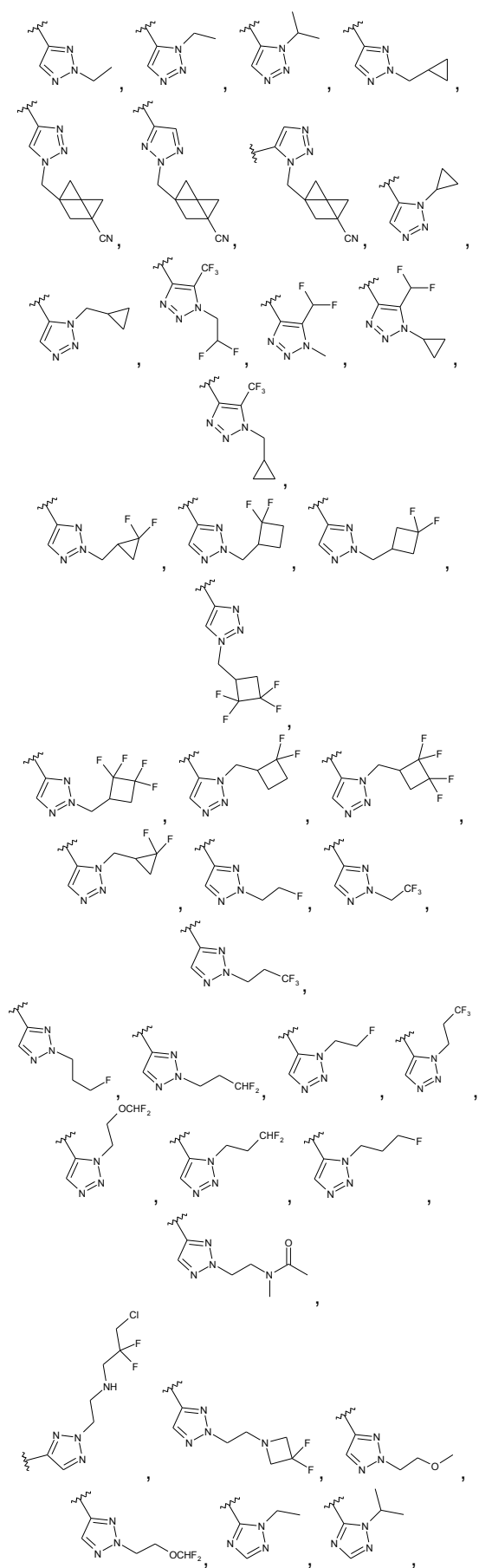
69. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-53 або 68 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піразоліл, заміщений однією або двома групами R^{4c} , кожна з яких незалежно являє собою метил, етил, ізопропіл, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, фтор, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, або імідазоліл, заміщений одним ізопропілом.

70. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-53 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піразоліл, заміщений однією або двома групами R^{4c} , кожна з яких незалежно являє собою циклопропіл, метил, етил, ізопропіл, $-\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, фтор, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, або імідазоліл, заміщений одним метилом або ізопропілом.

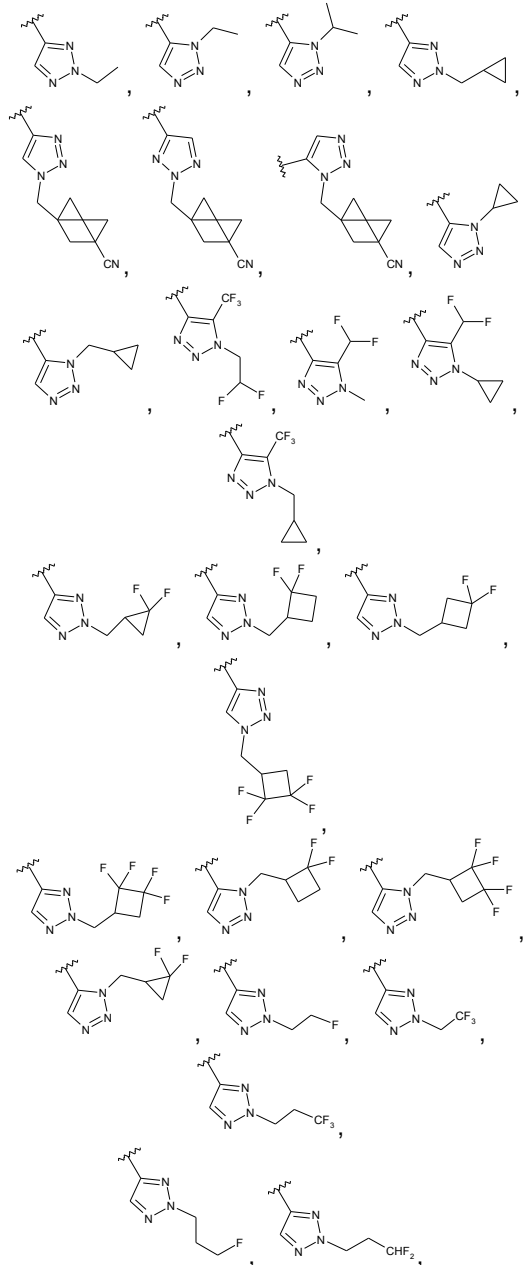
71. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-53 або 68-70 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піразоліл, заміщений одним $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкілом}$.

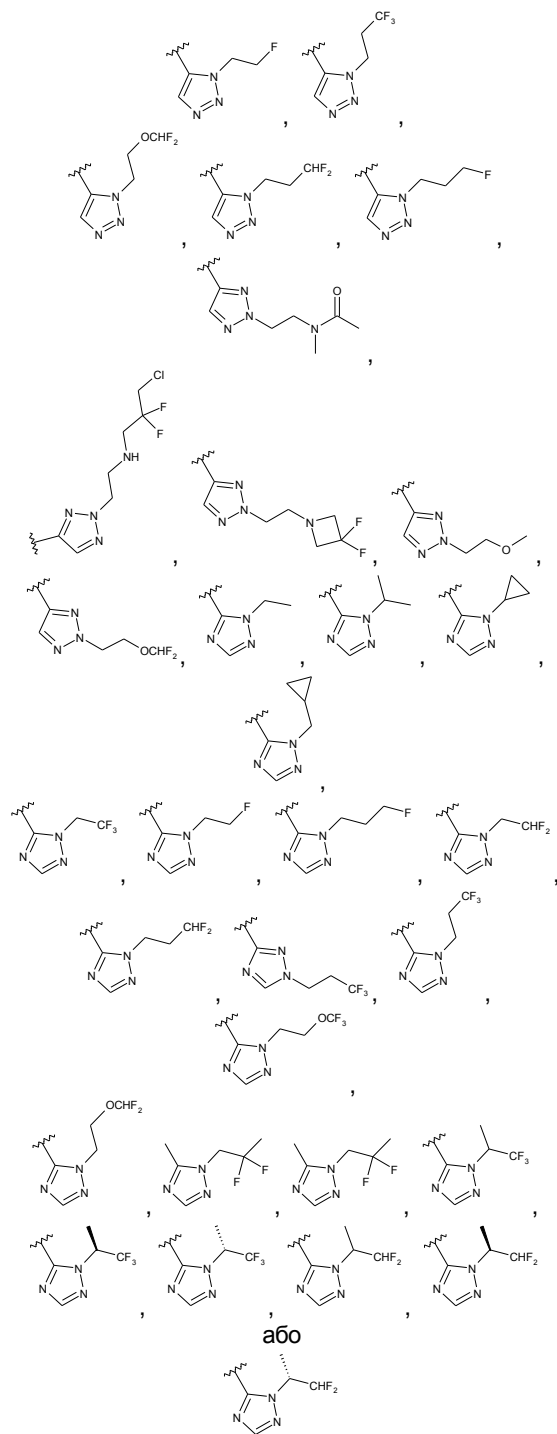
72. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-53 або 68-71 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:

CC(C)N(C)C(=O)OCC



79. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою

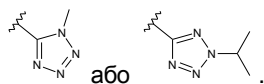




80. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-53 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою тетразоліл, заміщений $-C_{(1-4)}$ алкілом.

81. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-53 або 80 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою тетразоліл, заміщений метилом або ізопропілом.

82. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-53, 80 або 81 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



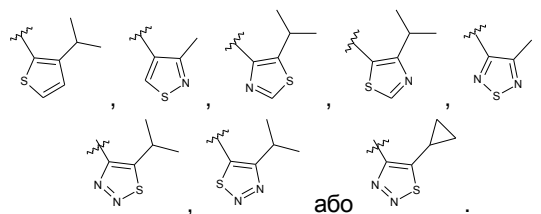
83. Сполука за будь-яким із пп. 1-33 або 46-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл або тіадіазоліл, кожен з яких заміщений $-C_{(1-3)}$ алкілом або $-C_{(3-6)}$ циклоалкілом.

84. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-51 або 83 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою тієніл, тiazоліл, ізотіазоліл або тіадіазоліл, кожен з яких заміщений метилом, ізопропілом або циклопропілом.

85. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-51, 83 або 84 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою

тієніл, заміщений ізопропілом, ізотіазоліл, заміщений метилом, тiazоліл, заміщений ізопропілом, або тіадіазоліл, заміщений метилом, ізопропілом або циклопропілом.

86. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, 46-51 або 83-85 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



87. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33 або 46-49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^4 являє собою 6-членний гетероарил, що має 1-2 гетероатоми, вибрані з N, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} ; та

кожна група R^{4c} незалежно являє собою фтор, $-CN$, піролідін-2-он, $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або $C_{(1-3)}$ алкіл, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл та $C_{(1-3)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними $-OCH_3$ або одним-трьома атомами фтору,

в альтернативному варіанті дві групи R^{4c} , приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням $C_{(4-6)}$ циклоалкілу;

де гетероарил є незаміщеним у пара-положенні.

88. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 46-49 або 87, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піридиніл, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл, який є заміщеним однією або двома групами R^{4c} ; та

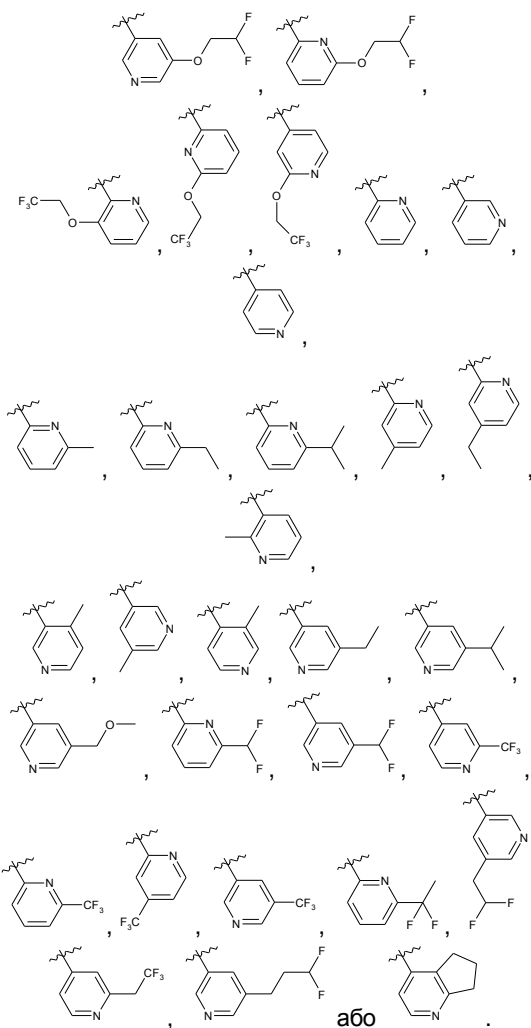
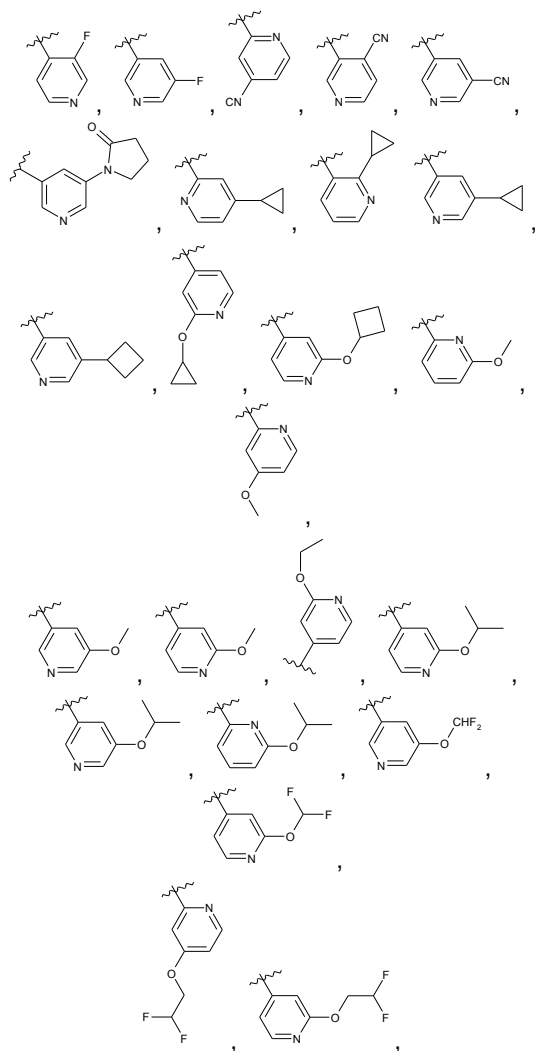
кожна група R^{4c} незалежно являє собою фтор, $-CN$, піролідін-2-он, $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або $C_{(1-3)}$ алкіл, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл та $C_{(1-3)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними $-OCH_3$ або одним-трьома атомами фтору;

в альтернативному варіанті дві групи R^{4c} , приєднані до сусідніх атомів кільця, можуть бути об'єднані з утворенням $C_{(4-6)}$ циклоалкілу;

де гетероарил є незаміщеним у пара-положенні.

89. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 46-49, 87 або 88 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою піридил, який є незаміщеним або заміщеним 1-2 групами R^{4c} ; та

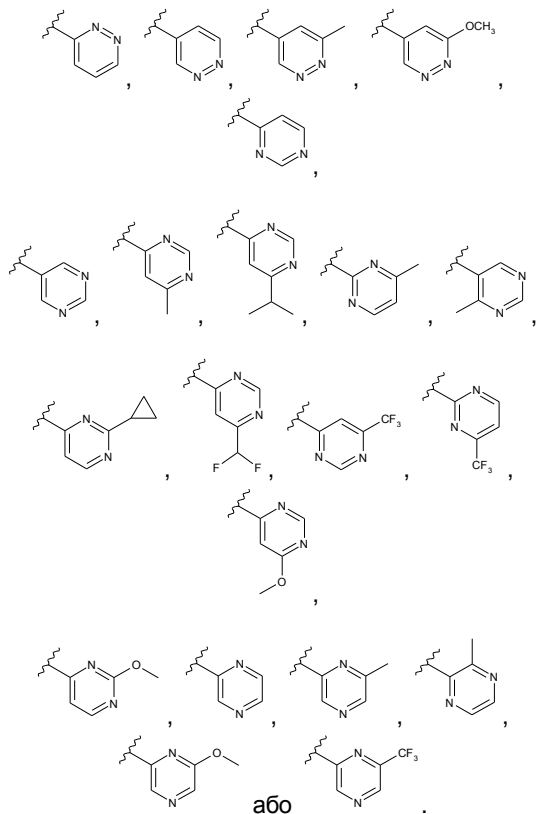
кожна група R^{4c} незалежно являє собою фтор, $-CN$, піролідін-2-он, $C_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкіл, $-OC_{(1-3)}$ алкіл або $C_{(1-3)}$ алкіл, де $-OC_{(1-3)}$ алкіл та $C_{(1-3)}$ алкіл є незаміщеними або заміщеними $-OCH_3$ або одним-трьома атомами фтору;



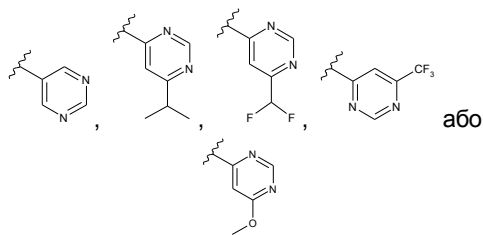
піримідиніл, незаміщений або заміщений метилом, ізопропілом, $-OCH_3$ або циклопропілом, де метил є

незаміщеним або заміщеним одним-трьома атомами фтору, або піразиніл, незаміщений або заміщений $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CF}_3$, де піридазиніл, піримідиніл та піразиніл є незаміщеними в пара-положенні.

96. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 46-49, 87, 88 або 93-95 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:

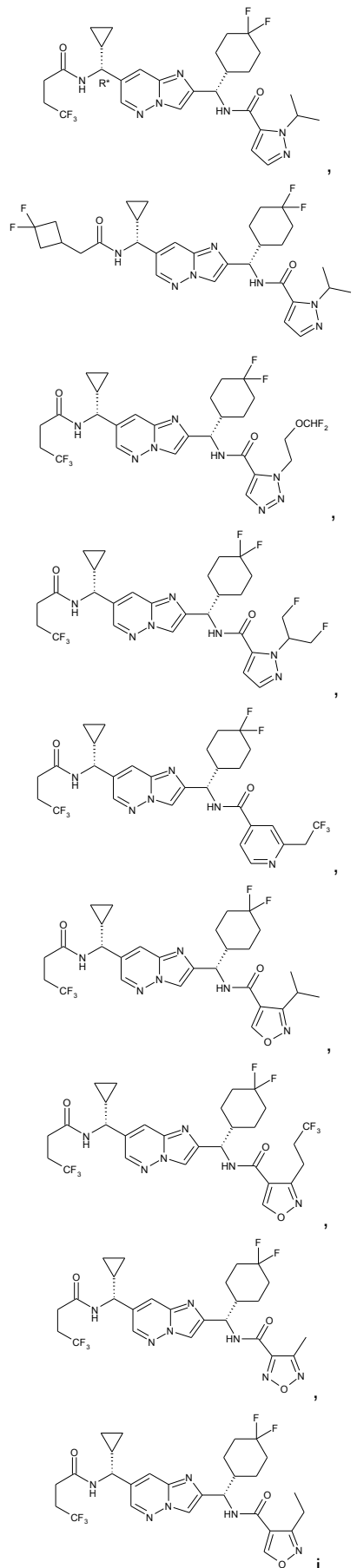
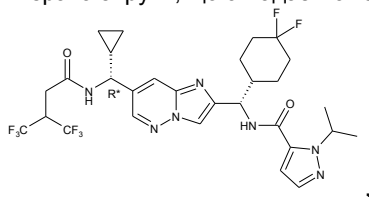


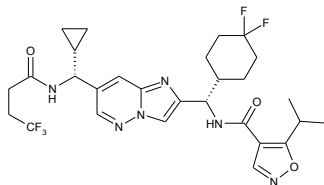
97. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 11-33, 46-49, 87, 88 або 93-96 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою:



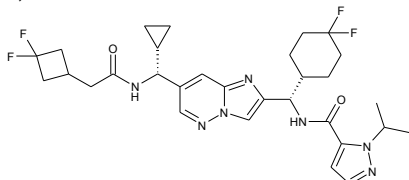
98. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається зі сполук, наведених у таблиці 1A, таблиці 1B, таблиці 1C, таблиці 1D, таблиці 1E, таблиці 1F, таблиці 1G, таблиці 1H, таблиці 1I і таблиці 1J.

99. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається з:

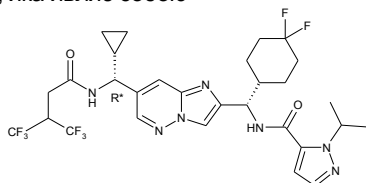




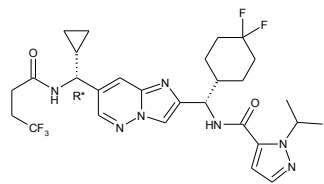
100. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



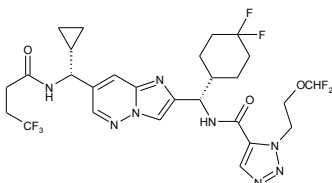
101. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



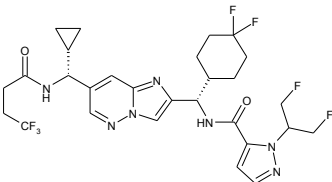
102. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



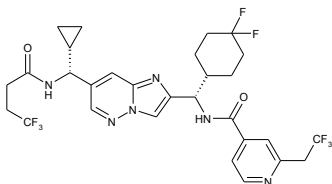
103. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



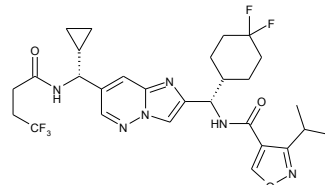
104. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



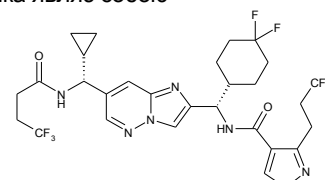
105. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



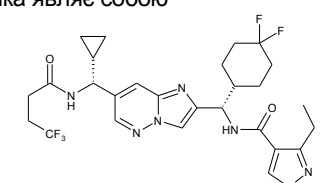
106. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



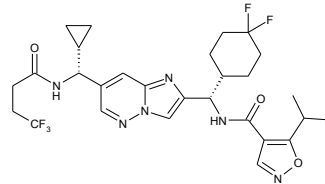
107. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



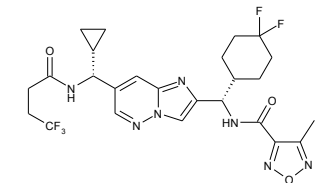
108. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



109. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою

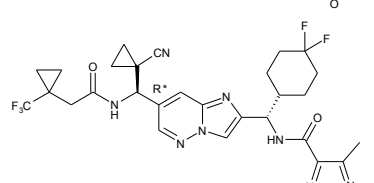
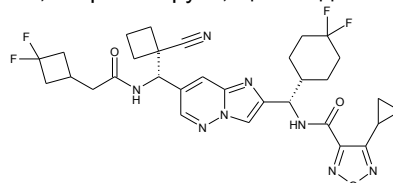


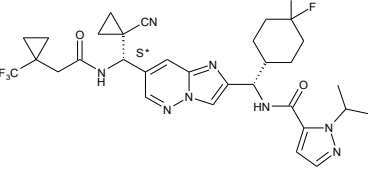
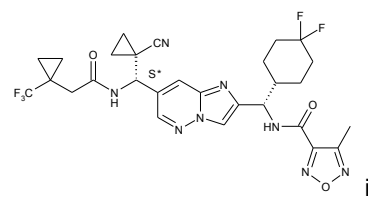
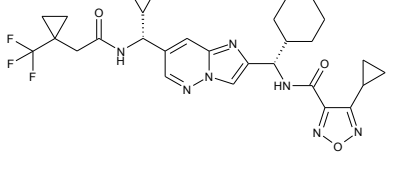
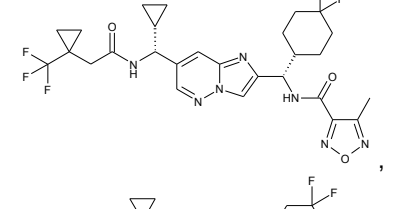
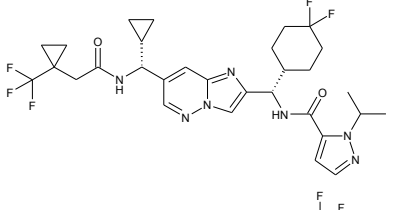
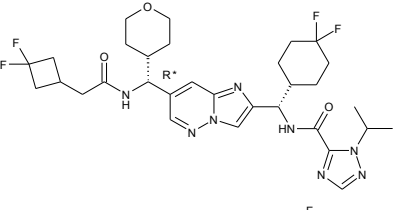
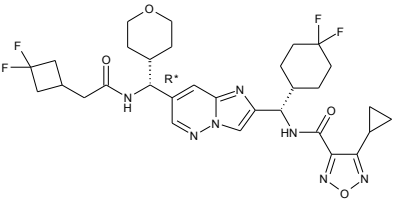
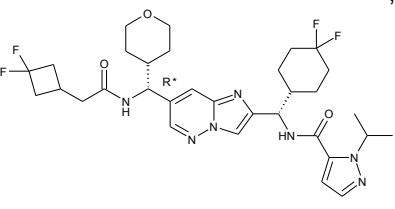
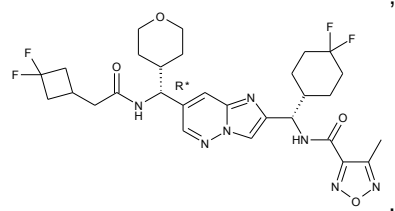
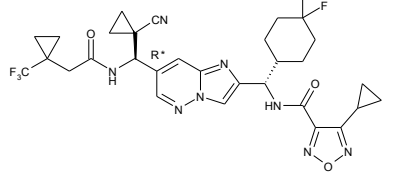
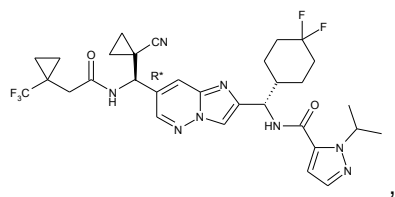
110. Сполука за п. 98 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



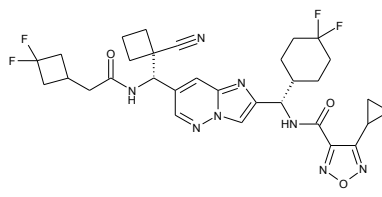
111. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається зі сполук, наведених у таблиці 2A, таблиці 2B, таблиці 2C, таблиці 2D, таблиці 2E, таблиці 2F, таблиці 2G, таблиці 2H, таблиці 2I, таблиці 2J, таблиці 2K і таблиці 2M.

112. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається з:

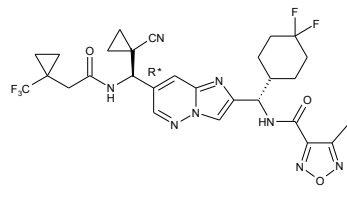




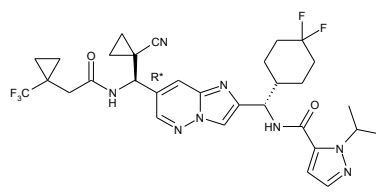
113. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



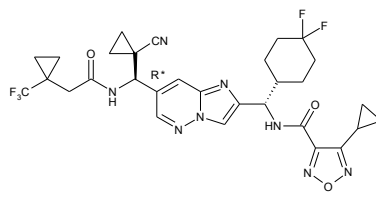
114. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



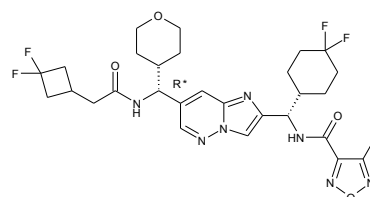
115. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



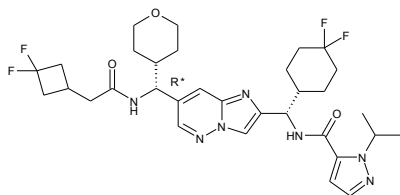
116. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



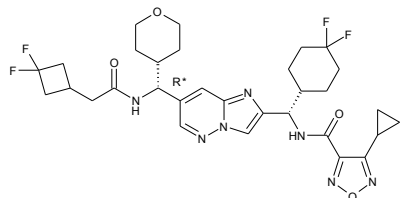
117. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



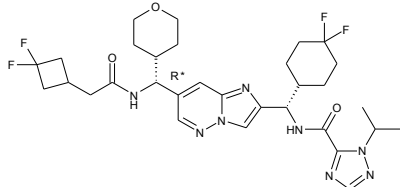
118. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



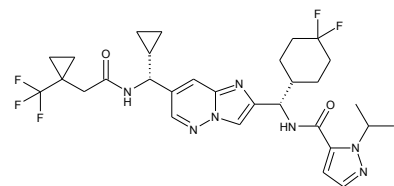
119. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



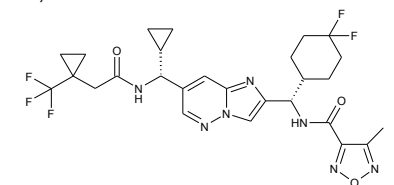
120. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



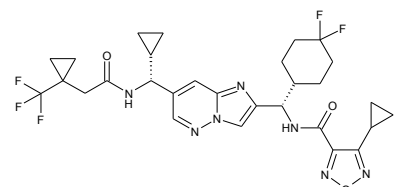
121. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



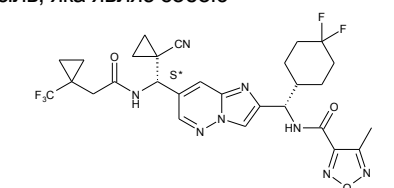
122. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



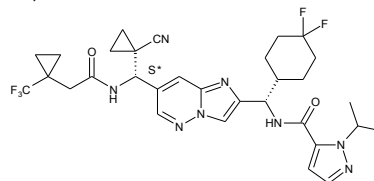
123. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



124. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



125. Сполука за п. 111 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою



126. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-125 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

127. Фармацевтична композиція, виготовлена шляхом змішування сполуки за будь-яким із пп. 1-125 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятного носія.

128. Фармацевтична композиція за п. 126 або 127, яка вводиться перорально.

129. Фармацевтична композиція за п. 128, яка вводиться у вигляді таблетки або капсули.

130. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування сполуки за будь-яким із пп. 1-125 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятного носія.

131. Спосіб лікування та/або полегшення опосередкованого IL-17A запального синдрому, розладу або захворювання, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-125 або її фармацевтично прийнятної солі.

132. Спосіб за п. 131, де опосередкований IL-17A запальний синдром, розлад або захворювання вибирають з групи, що складається з: псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, гнійного гідраденіту, бульозного пемфігоїду, atopічного дерматиту, вітиліго, розсіяного склерозу, астми, увеїту, хронічного обструктивного захворювання легень, множинної мієломи та системного червоного вовчка.

133. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є псоріаз.

134. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є псоріатичний артрит.

135. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є ревматоїдний артрит.

136. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є анкілозуючий спондиліт.

137. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є гнійний гідраденіт.

138. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є бульозний пемфігоїд.

139. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є atopічний дерматит.

140. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є вітиліго.

141. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є розсіяний склероз.

142. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є системний червоний вовчак.

143. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є астма.

144. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є увеїт.

145. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є хронічне обструктивне захворювання легень.

146. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є множинна мієлома.

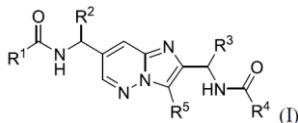
147. Спосіб за п. 132, де опосередкованим IL-17A запальним синдромом, розладом або захворюванням є системний червоний вовчак.

148. Спосіб за будь-яким із пп. 132-147, де сполуку за будь-яким із пп. 1-125 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.

149. Спосіб за будь-яким із пп. 132-148, де сполуку за будь-яким із пп. 1-125 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у вигляді таблетки або капсули.

150. Сполука, описана в цьому документі.

151. Спосіб, описаний в цьому документі.



(21) а 2022 05046
(22) 07.06.2021

(51) МПК (2023.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 25/00
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/00
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00

(31) 2008598.1

(32) 08.06.2020

(33) GB

(31) 2016758.1

(32) 22.10.2020

(33) GB

(85) 06.01.2023

(86) РСТ/ЕР2021/065112, 07.06.2021

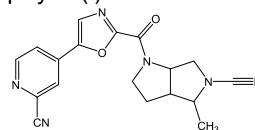
(71) МІШН ТЕРАП'ЮТІКС ЛІМІТЕД (GB)

(72) Лакерст Крістофер Ендрю (GB), Кемп Марк Ян (GB), Томпсон Пол Вільям (GB), Стоклі Мартін Лі (GB)

(54) 1-(5-(2-ЦІАНОПІРИДИН-4-ІЛ)ОКСАЗОЛ-2-КАРБОНІЛ)-4-МЕТИЛГЕКСАГІДРОПІРОЛО[3,4-В]ПІРОЛ-

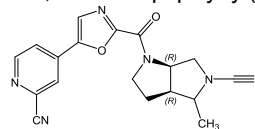
5(1H)-КАРБОНІТРИЛ ЯК ІНГІБІТОР USP30 ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ЗАХВОРЮВАННЯ НА РАК ТА ФІБРОЗУ

(57) 1. Сполука формули (I):



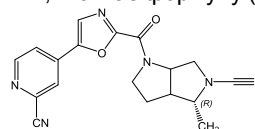
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка має формулу (IA):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, яка має формулу (IB):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, яка являє собою:

(3aR,4R,6aR)-1-(5-(2-ціанопіридин-4-іл)оксазол-2-карбоніл)-4-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1H)-карбонітрил;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування як лікарського засобу.

6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування в лікуванні або профілактиці стану, що включає мітохондріальну дисфункцію, захворювання на рак або фіброз.

7. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятної солі, у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні або профілактиці стану, що включає мітохондріальну дисфункцію, захворювання на рак або фіброз.

8. Спосіб лікування або профілактики стану, що включає мітохондріальну дисфункцію, захворювання на рак або фіброз, який включає стадію введення ефективною кількістю сполуки за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятної солі пацієнту, який цього потребує.

9. Сполука, застосування або спосіб за пп. 6-8, де стан, що включає мітохондріальну дисфункцію, є вибраним з розладу ЦНС; нейродегенеративного захворювання; хвороби Паркінсона; хвороби Альцгеймера; бічного аміотрофічного склерозу; хвороби Гентінгтона; ішемії; інсульту; деменції з тільцями Леві; лобно-скроневі деменції; розсіяного склерозу; мітохондріальної енцефалопатії, лактоацидозу та синдрому інсультподібних епізодів; матеріально-спадкового діабету та глухоти; спадкової невропатії зорового нерва Лебера; нейропатії, атаксії, пігментного ретиніту-успадкованого по матері синдрому Лея; хвороби Данона; діабету; діабетичної нефропатії; метаболічних розладів; серцевої недостатності; ішемічної хвороби серця, що призводить до інфаркту міокарда; психічних захворювань, шизофренії; множинного дефіциту сульфатази; муколіпідозу II; муколіпідозу III; муколіпідозу IV; GMI-гангліозидозу; нейрональних

цери́д-ліпофусцино́зів; хвороби Альперса; синдрому Барта; дефектів бета-окислення; дефіциту карнітин-ацил-карнітину; дефіциту карнітину; синдромів дефіциту креатину; дефіциту коферменту Q10; дефіциту комплексу I; дефіциту комплексу II; дефіциту комплексу III; дефіциту комплексу IV; дефіциту комплексу V; дефіциту COX; синдрому хронічної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії; Дефіциту CPT I; дефіциту CPT II; глутарової ацидурії II типу; синдрому Кернса-Сейра; лактоацидозу; дефіциту довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; хвороби або синдрому Лея; франко-канадського варіанту синдрому Лея; летальної дитячої кардіоміопатії; хвороби Люфта; дефіциту середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; міоклонічної епілепсії та синдрому рваних червоних волокон; мітохондріальної цитопатії; синдрому мітохондріальної рецесивної атаксії; синдрому виснаження мітохондріальної ДНК; міонейро-шлунково-кишкового розладу та енцефалопатії; синдрому Пірсона; дефіциту піруватдегідрогенази; дефіциту піруваткарбоксилази; POLG мутацій; дефіциту середньої/коротколанцюгової 3-гідроксіацил-КоА-дегідрогенази; дефіциту дуже довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; пероксисомних розладів; метилмалонової ацидемії; дефіциту мевалонаткінази; залежного від віку зниження когнітивних функцій та м'язової сили; та когнітивних порушень, пов'язаних з всіма нейродегенеративними та нейропсихічними розладами.

10. Сполука, застосування або спосіб за п. 9, де нейродегенеративне захворювання є вибраним з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної дегенерації, лобно-скроневі деменції; та хвороби Паркінсона, пов'язаної з мутаціями в α -синуклеїні, паркіні, PINK1, GBA, та LRRK2, та аутосомно-рецесивної ювенільної хвороби Паркінсона або хвороби Паркінсона з раннім початком (EOPD), в якій паркін або PINK1 є мутованим, усиченим або видаленим.

11. Сполука, застосування або спосіб за п. 9, де нейродегенеративне захворювання являє собою синдром або хворобу Лея, X-зв'язану хворобу Лея, франко-канадський варіант синдрому Лея та/або симптоми, пов'язані з хворобою Лея.

12. Сполука, застосування або спосіб за п. 6-8, де захворювання на рак є вибраним з раку молочної залози, раку яєчників, раку передміхурової залози, раку легенів, раку нирок, раку шлунку, раку товстої кишки, раку яєчок, раку голови та шиї, раку підшлункової залози, раку мозку, меланоми, раку кісток, раку печінки, раку м'яких тканин, видів раку тканинних органів, видів раку клітин крові, CML, AML, мантийклітинної лімфоми, нейробластоми, меланоми, саркоми м'яких тканин, ліпосаркоми, фібробластичної саркоми, лейоміосаркоми, гепатоцелюлярної карциноми, остеосаркоми, раку стравоходу, лейкомії, лімфоми, множинної мієломи, метастатичної карциноми, остеосаркоми, хондросаркоми, саркоми Юінга, карциноми носоглотки, колоректального раку, раку товстої та прямої кишки, недрібноклітинної карциноми легені, захворювання на рак, при якому порушуються шляхи апоптозу, та захворювання на рак, при якому протеїни родини BCL-2 є мутованими, або надмірно або недостатньо експресуються.

13. Сполука, застосування або спосіб за п. 6-8, де фіброз є вибраним з фіброзу або фіброзних розладів, пов'язаних із накопиченням складових позаклітинного матриксу, яке виникає після травми, запалення, відновлення тканин, імунологічних реакцій, клітинної гіперплазії та неоплазії.

14. Сполука, застосування або спосіб за п. 13, де фіброз є вибраним з фіброзу або фіброзного розладу, пов'язаного із захворюваннями основних органів, фіброзно-проліферативних розладів та рубців, пов'язаних з травмою.

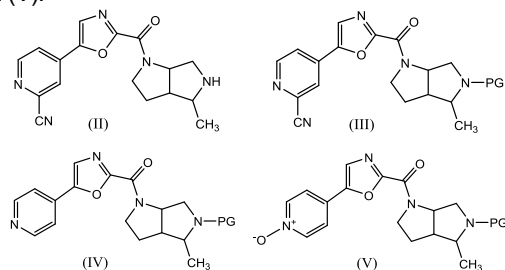
15. Сполука, застосування або спосіб за п. 14, де фіброз є вибраним з фіброзу або фіброзного розладу, пов'язаного із інтерстиціальним захворюванням легень, цирозом печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольним стеатогепатитом, захворюванням нирок, гострим захворюванням нирок, гострим ураженням нирок, хронічним захворюванням нирок, затримкою функції ниркового трансплантата, захворюванням серця або судин, захворюванням очей, системною та локальною склеродермією, келоїдами, гіпертрофічними рубцями, атеросклерозом, рестенозом, контрактурою Дююїтрена, хірургічними ускладненнями, індукованим хіміотерапевтичним лікарським засобом фіброзом, індукованим радіацією фіброзом, випадковими травмами та опіками, ретроперитонеальним фіброзом та фіброзом очеревини/рубцюванням.

16. Сполука, застосування або спосіб за п. 15, де фіброз, пов'язаний із інтерстиціальним захворюванням легень, є вибраним з саркоїдозу, силікозу, реакції на лікарський засіб, інфекції, колагеновсудних захворювань, ревматоїдного артриту, системного склерозу, склеродермії, легеневого фіброзу, ідіопатичного легеневого фіброзу, звичайного інтерстиціального пневмоніту, інтерстиціального захворювання легенів, криптогенного фіброзуючого альвеоліту, облітеруючого бронхіоліту та бронхоектази.

17. Сполука, застосування або спосіб за п. 15, де захворювання нирки являє собою гостре захворювання нирок, гостре ураження нирок або хронічне захворювання нирок.

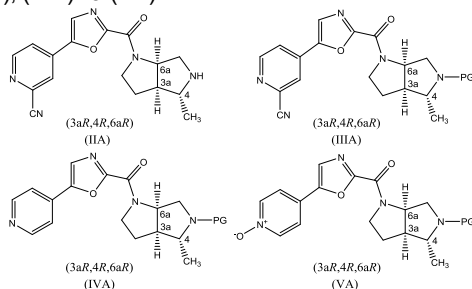
18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-4, або її фармацевтично прийнятну сіль, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

19. Сполука, яка є вибраною з формул (II), (III), (IV) та (V):

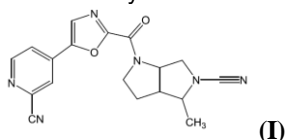


або сіль зазначеної сполуки; та де PG являє собою захисну групу, яка переважно є вибраною з трет-бутилоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, п-метоксибензилкарбонілу, 9-флуоренілметилоксикарбонілу, ацетилу, бензоїлу, бензилу, карбамату, п-метоксибензилу, 3,4-диметоксибензилу, п-метоксифенілу, тозилу, трихлоретоксикарбонілу, 4-нітробензолсульфонілу та 2-нітрофенілсульфенілу.

20. Сполука за п. 19, яка є вибраною з формул (IIA), (IIIA), (IVA) та (VA):

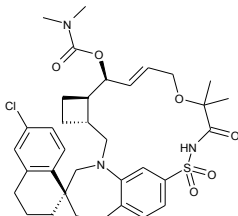


або сіль зазначеної сполуки.



(21) а 2022 04659 (51) МПК (2023.01)
(22) 13.05.2021 C07D 515/04 (2006.01)
A61P 35/00

(31) 63/024,110
(32) 13.05.2020
(33) US
(85) 13.12.2022
(86) PCT/US2021/032263, 13.05.2021
(71) ПРЕЛ'ЮД ТЕРАП'ЮТИКС, ІНКОРПОРЕЙТІД (US)
(72) Чжо Цзіньцун (US), Цао Ганьфен (US), Комбз Енд-рю Пол (US), Лі Цюнь (US), Чжан Хуапін (US)
(54) ПОХІДНІ СПІРОСУЛЬФОНАМІДУ ЯК ІНГІБІТОРИ БІЛКА МІЕЛОЇДНОГО КЛІТИННОГО ЛЕЙКОЗУ-1 (MCL-1)
(57) 1. Кристалічна форма сполуки формули I:



2. Кристалічна форма за п. 1, де кристалічна форма являє собою формулу I-форма 1.
3. Кристалічна форма за п. 1 або за п. 2, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 1.
4. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 11,2, 13,9, 17,1, 17,7 та 20,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).
5. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 13,9, 17,1, 17,7, 20,8 та 21,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).
6. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 11,2,

13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9 та 25,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

7. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 і 27,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

8. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при трьох або більше з 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 та 27,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

9. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 2, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

10. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 81 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

11. Кристалічна форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 3, при нагріванні зі швидкістю 20 °C/хв.

12. Кристалічна форма за п. 1, де кристалічна форма являє собою формулу I-форма II.

13. Кристалічна форма за п. 1 або за п. 12, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 6.

14. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-13, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,2, 21,7 та 30,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

15. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-14, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 17,4, 18,1, 19,3, 19,8 та 30,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

16. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-15, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6 та 30,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

17. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-16, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,2, 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 і 34,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

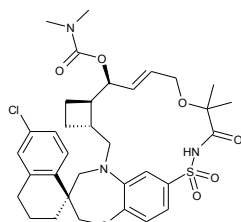
18. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-17, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 9,2, 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 та 34,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

19. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-18, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 7, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

20. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-19, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 68 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

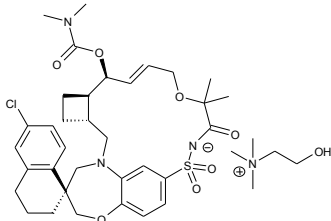
21. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 1 або 12-20, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 92 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

22. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I



(I).

23. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль холіну, що має формулу IA



(IA).

24. Кристалічна форма фармацевтично прийнятної солі за п. 23.

25. Кристалічна форма за п. 24, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 8.

26. Кристалічна форма за п. 24 або за п. 25, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 19,4 та 20,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

27. Кристалічна форма за п. 24 або за п. 25, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 18,5, 19,4, 20,0 та 22,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

28. Кристалічна форма за п. 24 або за п. 25, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 і 24,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

29. Кристалічна форма за п. 24 або за п. 25, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 і 24,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

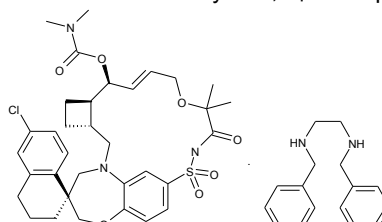
30. Кристалічна форма за п. 24 або за п. 25, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 і 24,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

31. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 24-30, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 9, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

32. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 24-31, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 158 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

33. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 24-32, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 10, при нагріванні зі швидкістю 20 °C/хв.

34. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою бензатинову сіль, що має формулу IB



(IB).

35. Кристалічна форма фармацевтично прийнятної солі за п. 34.

36. Кристалічна форма за п. 35, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 12.

37. Кристалічна форма за п. 35 або за п. 36, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 5,8 та 18,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

38. Кристалічна форма за п. 35 або за п. 36, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 5,8, 16,6, 18,2 та 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

39. Кристалічна форма за п. 35 або за п. 36, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2 і 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

40. Кристалічна форма за п. 35 або за п. 36, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 і 22,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

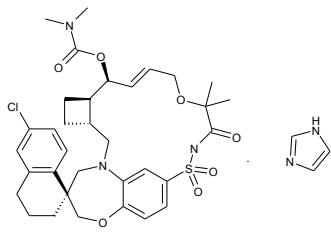
41. Кристалічна форма за п. 35 або за п. 36, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 і 22,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

42. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 35-41, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 13, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

43. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 35-42, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 112 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

44. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 35-43, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 14, при нагріванні зі швидкістю 20 °C/хв.

45. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль імідазолу, що має формулу IC



46. Кристалічна форма фармацевтично прийнятної солі за п. 45.

47. Кристалічна форма за п. 46, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 16.

48. Кристалічна форма за п. 46 або за п. 47, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 14,1 та 17,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

49. Кристалічна форма за п. 46 або за п. 47, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8 і 20,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

50. Кристалічна форма за п. 46 або за п. 47, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9 і 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

51. Кристалічна форма за п. 46 або за п. 47, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9 і 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

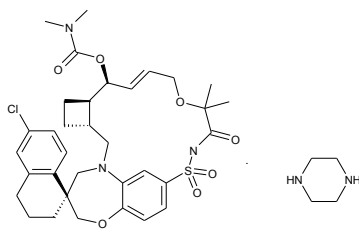
52. Кристалічна форма за п. 46 або за п. 47, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9, 23,8, 24,4 і 26,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

53. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 46-52, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 17, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

54. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 46-53, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 135 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

55. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 46-54, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 18, при нагріванні зі швидкістю 20 °C/хв.

56. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль піперазину, що має формулу ID



57. Кристалічна форма фармацевтично прийнятної солі за п. 56.

58. Кристалічна форма за п. 57, де вказана форма являє собою кристалічну форму 1.

59. Кристалічна форма за п. 58, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 20.

60. Кристалічна форма за п. 58 або за п. 59, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,1, 12,2 та 14,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

61. Кристалічна форма за п. 58 або за п. 59, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9 і 19,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

62. Кристалічна форма за п. 58 або за п. 59, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7 і 20,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

63. Кристалічна форма за п. 58 або за п. 59, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 і 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

64. Кристалічна форма за п. 58 або за п. 59, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 і 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

65. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 58-64, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 21, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

66. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 58-65, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 160 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

67. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 58-66, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 22, при нагріванні зі швидкістю 20 °C/хв.

68. Кристалічна форма за п. 57, де вказана форма являє собою кристалічну форму 2.

69. Кристалічна форма за п. 68, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 20A.

70. Кристалічна форма за п. 68 або за п. 69, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 16,5 та 17,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

71. Кристалічна форма за п. 68 або за п. 69, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5 і 17,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

72. Кристалічна форма за п. 68 або за п. 69, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 16,5, 17,8, 19,1,

20,5, 22,1 і 23,0 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

73. Кристалічна форма за п. 68 або за п. 69, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 і 23,0 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

74. Кристалічна форма за п. 68 або за п. 69, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 і 23,0 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

75. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 68-74, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 21А, при нагріванні зі швидкістю 10 °С/хв.

76. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 68-75, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 143 °С при нагріванні зі швидкістю 10 °С/хв.

77. Кристалічна форма за п. 57, де вказана форма являє собою кристалічну форму 3.

78. Кристалічна форма за п. 77, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 20В.

79. Кристалічна форма за п. 77 або за п. 78, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 18,5, 19,4 та 19,9 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

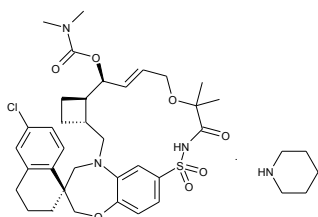
80. Кристалічна форма за п. 77 або за п. 78, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 і 22,7 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

81. Кристалічна форма за п. 77 або за п. 78, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 і 22,7 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

82. Кристалічна форма за п. 77 або за п. 78, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 6,3, 6,7, 11,0, 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 і 22,7 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

83. Кристалічна форма за п. 77 або за п. 78, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 6,3, 6,7, 11,0, 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 і 22,7 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

84. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль піперидину, що має формулу ІЕ



(ІЕ).

85. Кристалічна форма фармацевтично прийнятної солі за п. 84.

86. Кристалічна форма за п. 85, де вказана форма являє собою кристалічну форму 1.

87. Кристалічна форма за п. 86, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 24.

88. Кристалічна форма за п. 86 або за п. 87, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3 та 17,9 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

89. Кристалічна форма за п. 86 або за п. 87, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3, 12,2, 16,1 та 17,9 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

90. Кристалічна форма за п. 86 або за п. 87, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9 і 19,8 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

91. Кристалічна форма за п. 86 або за п. 87, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 і 22,9 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

92. Кристалічна форма за п. 86 або за п. 87, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 і 22,9 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

93. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 86-92, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 25, при нагріванні зі швидкістю 10 °С/хв.

94. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 86-93, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 174 °С при нагріванні зі швидкістю 10 °С/хв.

95. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 86-94, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 26, при нагріванні зі швидкістю 20 °С/хв.

96. Кристалічна форма за п. 85, де вказана форма являє собою кристалічну форму 2.

97. Кристалічна форма за п. 96, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 24А.

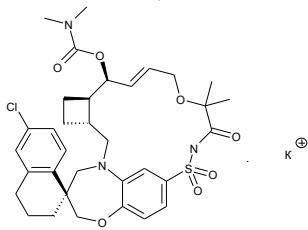
98. Кристалічна форма за п. 96 або за п. 97, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 18,3 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

99. Кристалічна форма за п. 96 або за п. 97, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить пік при 10,9, 16,8 та 18,3 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

100. Кристалічна форма за п. 96 або за п. 97, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або біль-

ше з 16,8, 18,3 та 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

101. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою калієву сіль, що має формулу IF



(IF).

102. Кристалічна форма фармацевтично прийнятої солі за п. 101.

103. Кристалічна форма за п. 102, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 28.

104. Кристалічна форма за п. 102 або за п. 103, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,1, 10,4, 18,0 та 19,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

105. Кристалічна форма за п. 102 або за п. 103, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,1, 10,4, 19,3 та 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

106. Кристалічна форма за п. 102 або за п. 103, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,1, 10,4, 18,0, 19,3, 22,8 і 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

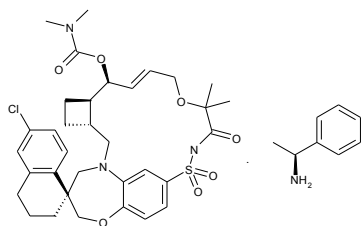
107. Кристалічна форма за п. 102 або за п. 103, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,1, 10,4, 12,5, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 і 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

108. Кристалічна форма за п. 102 або за п. 103, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 9,1, 10,4, 12,5, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 і 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

109. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 102-108, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 29, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

110. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 102-109, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 150 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

111. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль (S)-(-)- α -метилбензиламіну, що має формулу IG



(IG).

112. Кристалічна форма фармацевтично прийнятої солі за п. 111.

113. Кристалічна форма за п. 112, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 30.

114. Кристалічна форма за п. 112 або за п. 113, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить пік при 19,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

115. Кристалічна форма за п. 112 або за п. 113, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить пік при 18,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

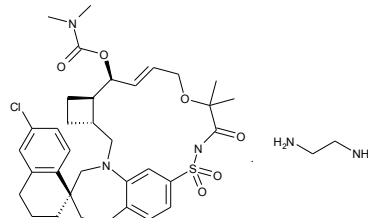
116. Кристалічна форма за п. 112 або за п. 113, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 18,2 та 19,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

117. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 112-116, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 31, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

118. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 112-117, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 75 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

119. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 112-118, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 114 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

120. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль етилендіаміну, що має формулу IH



(IH).

121. Кристалічна форма фармацевтично прийнятої солі за п. 120.

122. Кристалічна форма за п. 121, де вказана кристалічна форма являє собою кристалічну форму 1.

123. Кристалічна форма за п. 122, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 32.

124. Кристалічна форма за п. 122 або за п. 123, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,4, 10,6, 17,7 та 18,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

125. Кристалічна форма за п. 122 або за п. 123, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7 і 18,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

126. Кристалічна форма за п. 122 або за п. 123, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,4, 10,6, 15,4,

17,7, 18,3, 19,6 і 22,0 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

127. Кристалічна форма за п. 122 або за п. 123, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0, 23,1 і 24,8 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

128. Кристалічна форма за п. 122 або за п. 123, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0, 23,1 і 24,8 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

129. Кристалічна форма за п. 121, де вказана кристалічна форма являє собою кристалічну форму 2.

130. Кристалічна форма за п. 129, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 32A.

131. Кристалічна форма за п. 129 або за п. 130, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 17,8 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

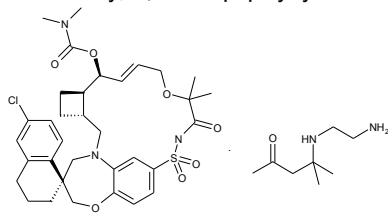
132. Кристалічна форма за п. 129 або за п. 130, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 17,8, 21,8, 22,7 та 25,9 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

133. Кристалічна форма за п. 129 або за п. 130, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9 і 29,5 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

134. Кристалічна форма за п. 129 або за п. 130, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9, 29,5 і 35,7 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

135. Кристалічна форма за п. 129 або за п. 130, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 17,8, 21,8, 22,7, 25,9, 29,5 і 35,7 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

136. Фармацевтично прийнятна сіль за п. 22, де сіль являє собою сіль 4-((2-аміноетил)аміно)-4-метилпентан-2-ону, що має формулу IK



(IK).

137. Кристалічна форма фармацевтично прийнятої солі за п. 136.

138. Кристалічна форма за п. 137, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, по суті, як показано на Фіг. 34.

139. Кристалічна форма за п. 137 або за п. 138, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 16,3, 17,2 та 18,0 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

140. Кристалічна форма за п. 137 або за п. 138, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3 і 17,2 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

141. Кристалічна форма за п. 137 або за п. 138, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8 і 23,2 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

142. Кристалічна форма за п. 137 або за п. 138, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 і 26,6 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

143. Кристалічна форма за п. 137 або за п. 138, яка **відрізняється** моделлю рентгенівської порошкової дифрактометрії, що містить піки при одному або більше з 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 і 26,6 градуса \pm 0,2 градуса 2-тета за шкалою 2-тета з лямбда = 1,54 ангстрема (Cu K α).

144. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 137-143, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), по суті, як показано на Фіг. 35, при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

145. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 137-144, яка **відрізняється** термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що містить ендотермічний пік приблизно при 170 °C при нагріванні зі швидкістю 10 °C/хв.

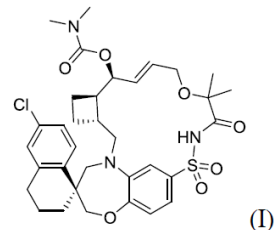
146. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 137-145, яка **відрізняється** профілем термогравіметричного аналізу, по суті, як показано на Фіг. 36, при нагріванні зі швидкістю 20 °C/хв.

147. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-146 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

148. Спосіб інгібування ферменту MCL-1, який включає приведення в контакт ферменту MCL-1 з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-146.

149. Спосіб лікування захворювання або порушення, пов'язаного з аберантною активністю MCL-1 у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за будь-яким із пп. 1-146.

150. Спосіб за п. 149, де захворювання або порушення, пов'язане з аберантною активністю MCL-1, являє собою рак товстої кишки, рак молочної залози, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень, рак сечового міхура, рак яєчників, рак передміхурової залози, хронічний лімфоїдний лейкоз, лімфому, мієлому, гострий мієлоїдний лейкоз або рак підшлункової залози.



(I)

- (21) **a 2022 05003** (51) МПК (2023.01)
(22) **22.09.2017** **C07K 16/12** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 39/395 (2006.01)
- (62) **a201902889, 22.09.2017**
(71) **МЕРУС Н.В. (NL)**
(72) Гьоін Сесілія Анна Вільгельміна (NL), Тросбі Марк (NL), де Крьойф Корнеліс Адріан (NL), Клостер Рінсе (NL), Таккен Паулус Йоханнес (NL), Логгенберг Тон (NL)
- (54) **ЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ, ЯКІ МОДУЛЮЮТЬ БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ КЛІТИНОЮ**
- (57) 1. Спосіб стимулювання активності представника надродини рецепторів фактора некрозу пухлини (ФНП) на клітині, який включає забезпечення першої клітини та другої клітини, де вказана перша клітина має вказаного представника на клітинній мембрані й вказана друга клітина має другий мембранний білок на клітинній мембрані, причому спосіб включає контактування вказаних клітин із біспецифічним антитілом, яке містить два варіабельні домени, де один варіабельний домен містить перший антигензв'язувальний сайт, що може зв'язувати позаклітинну частину вказаного представника, і де інший варіабельний домен містить другий антигензв'язувальний сайт, що може зв'язувати позаклітинну частину вказаного другого мембранного білка, таким чином стимулюючи активність вказаного представника на вказаній першій клітині.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок не є представником надродини рецепторів ФНП.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що вказане біспецифічне антитіло містить два антигензв'язувальні сайти.
4. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що антигензв'язувальні сайти вказаного біспецифічного антитіла складаються з одного варіабельного домену імуноглобуліну, який може зв'язувати позаклітинну частину вказаного представника надродини рецепторів ФНП, і одного варіабельного домену імуноглобуліну, який може зв'язувати вказаний другий мембранний білок.
5. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що вказане біспецифічне антитіло являє собою повнорозмірне антитіло.
6. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що вказане біспецифічне антитіло являє собою IgG.
7. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що вказана перша клітина не демонструє суттєвої експресії вказаного другого мембранного білка на клітинній мембрані.
8. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок являє собою мембранний білок, що присутній у одній або більше зонах на клітинній мембрані.
9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що зона являє собою кластер, домен, мікродомен або компартмент на клітинній мембрані, переважно імунологічний синапс.

10. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що другий мембранний білок присутній на клітинній мембрані як частина мультимерного мембранного білка, що містить два або більше екземплярів вказаного другого мембранного білка.
11. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок присутній на клітинній мембрані як частина гомодимера або гомотримера.
12. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок є представником родини В7.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що другий мембранний білок являє собою PD-L1 або PD-L2, переважно PD-L1.
14. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що варіабельний домен, який зв'язує представника надродини рецепторів ФНП, блокує зв'язування ліганду з представником.
15. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину вказаного представника надродини рецепторів ФНП, визначають як варіабельний домен, який, коли він у формі бівалентного моноспецифічного антитіла, що містить два вказані варіабельні домени, які зв'язують вказаного представника надродини рецепторів ФНП, не стимулює активність вказаного представника надродини рецепторів ФНП на клітині.
16. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-15, який додатково включає забезпечення додаткового біспецифічного антитіла, яке містить антигензв'язувальний сайт, що може зв'язувати позаклітинну частину вказаного представника надродини рецепторів ФНП, і антигензв'язувальний сайт, що може зв'язувати позаклітинну частину вказаного другого мембранного білка, де вказане перше й друге біспецифічні антитіла зв'язують:
- різні епітопи на вказаному першому мембранному білку;
 - різні епітопи на вказаному другому мембранному білку; або
 - різні епітопи на вказаному першому мембранному білку й різні епітопи на вказаному другому мембранному білку;
- причому спосіб додатково включає інкубування вказаної першої та другої клітини з вказаним першим і другим біспецифічними антитілами, таким чином стимулюючи активність вказаного представника надродини рецепторів ФНП на вказаній першій клітині.
17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що кожне з вказаного першого й вказаного другого біспецифічного антитіла містить один антигензв'язувальний сайт, який може зв'язувати вказаного представника надродини рецепторів ФНП.
18. Спосіб за п. 16 або 17, який **відрізняється** тим, що антигензв'язувальні сайти першого та другого біспецифічного антитіла, що можуть зв'язувати вказаний другий мембранний білок, зв'язують різні епітопи на позаклітинній частині вказаного мембранного другого мембранного білка.
19. Спосіб за будь-яким одним із пп. 16-18, який **відрізняється** тим, що вказані різні епітопи на позаклітинній частині вказаного другого мембранного білка є неконкуруючими епітопами.

20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, який **відрізняється** тим, що представник надродини рецепторів ФНП є CD137 або OX40.

21. Біспецифічне антитіло, що містить антигензв'язувальний сайт, який може зв'язувати позаклітинну частину CD137, і антигензв'язувальний сайт, який може зв'язувати позаклітинну частину другого мембранного білка.

22. Біспецифічне антитіло за п. 21, у якому вказаний другий мембранний білок не є представником надродини рецепторів ФНП.

23. Біспецифічне антитіло за п. 21 або 22, у якому вказане біспецифічне антитіло містить два антигензв'язувальні сайти.

24. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-23, яке **відрізняється** тим, що антигензв'язувальні сайти вказаного біспецифічного антитіла складаються з одного варіабельного домену імуноглобуліну, який може зв'язувати позаклітинну частину вказаного представника надродини рецепторів ФНП, і одного варіабельного домену імуноглобуліну, який може зв'язувати вказаний другий мембранний білок.

25. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-24, яке **відрізняється** тим, що вказане біспецифічне антитіло є повнорозмірним антитілом.

26. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-25, яке **відрізняється** тим, що вказане біспецифічне антитіло є IgG.

27. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-26, яке містить один антигензв'язувальний сайт, який може зв'язувати вказаний CD137.

28. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-27, яке **відрізняється** тим, що другий мембранний білок не експресується Т-клітиною значною мірою.

29. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-28, яке **відрізняється** тим, що другий мембранний білок експресується на антигенпрезентуючій клітині, пухлинній клітині, інфікованій вірусом клітині або інфікованій паразитом клітині.

30. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-29, яке **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок є мембранним білком, що присутній у одній або більше зонах на клітинній мембрані.

31. Біспецифічне антитіло за п. 30, яке **відрізняється** тим, що вказана зона є кластером, доменом, мікродоменом або компартментом на клітинній мембрані, переважно імунологічним синапсом.

32. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-31, яке **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок присутній на клітинній мембрані як частина мультимерного мембранного білка, що містить два або більше вказаних других мембранних білків.

33. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-32, яке **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок присутній на клітинній мембрані як частина гомодимера або гомотримера.

34. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-33, яке **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок є представником родини B7.

35. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-34, яке **відрізняється** тим, що другий мембранний білок є PD-L1 або PD-L2, переважно PD-L1.

36. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-35, яке **відрізняється** тим, що варіабельний домен, який зв'язує CD137, блокує зв'язування ліганду з указаним CD137.

37. Біспецифічне антитіло за будь-яким одним із пп. 21-36, яке **відрізняється** тим, що варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину CD137, визначають як варіабельний домен, який, коли він у формі бівалентного моноспецифічного антитіла, що містить два з вказаних варіабельних доменів, які зв'язують CD137, не стимулює активність CD137 на клітині.

38. Композиція або комплект частин, що містить одне або більше біспецифічних антитіл за будь-яким одним із пп. 21-37.

39. Композиція або комплект частин, що містить два або більше біспецифічних антитіл за будь-яким одним із пп. 21-37, де антигензв'язувальні сайти, які можуть зв'язувати CD137 або OX40 першого та другого біспецифічного антитіла, зв'язують різні епітопи на вказаних CD137 або OX40.

40. Спосіб стимулювання активності CD137 на клітині, який включає забезпечення першої клітини та другої клітини, де вказана перша клітина має вказаний CD137 (перший мембранний білок) на клітинній мембрані, а вказана друга клітина має другий мембранний білок на клітинній мембрані, причому спосіб включає контактування вказаних клітин із біспецифічним антитілом (першим біспецифічним антитілом), яке містить два варіабельні домени, де один варіабельний домен містить перший антигензв'язувальний сайт, що може зв'язувати позаклітинну частину вказаного першого мембранного білка, а інший варіабельний домен містить другий антигензв'язувальний сайт, що може зв'язувати позаклітинну частину вказаного другого мембранного білка, таким чином стимулюючи активність вказаного першого мембранного білка на вказаній першій клітині.

41. Спосіб за п. 40, який додатково включає забезпечення додаткового біспецифічного антитіла (другого біспецифічного антитіла), яке містить варіабельний домен, що містить антигензв'язувальний сайт, який може зв'язувати позаклітинну частину вказаного першого мембранного білка; і варіабельний домен, що містить антигензв'язувальний сайт, який може зв'язувати позаклітинну частину вказаного другого мембранного білка, де вказане перше та друге біспецифічне антитіло зв'язують:

- різні епітопи на вказаному першому мембранному білку;

- різні епітопи на вказаному другому мембранному білку; або

- різні епітопи на вказаному першому мембранному білку; і різні епітопи на вказаному другому мембранному білку;

причому спосіб додатково включає інкубування вказаної першої та другої клітини зі вказаним першим і другим біспецифічним антитілом, таким чином стимулюючи активність CD137 на вказаній першій клітині.

42. Спосіб за п. 40 або п. 41, який **відрізняється** тим, що вказаний другий мембранний білок є представником родини B7.

43. Антитіло або його функціональна частина, похідне й/або аналог, яке здатне до зв'язування CD137 і PD-L1.

44. Антитіло або функціональна частина, або похідне, або аналог за п. 43, що є біспецифічним антитілом.

- (21) **a 2022 04965** (51) МПК (2023.01)
(22) **11.06.2021** **C07K 16/28** (2006.01)
A61P 35/00
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
- (31) **2008860.5**
(32) **11.06.2020**
(33) **GB**
(85) **09.01.2023**
(86) **PCT/GB2021/051452, 11.06.2021**
(71) **ОКСФОРД ЮНІВЕРСІТІ ІННОВЕЙШН ЛІМІТЕД (GB), МІРОБАЙО ЛІМІТЕД (GB)**
(72) Девіс Саймон Джон (GB), Корналл Річард Джон (GB), Палух Крістофер Дуглас (GB)
(54) **АНТИТІЛА ДО ВТЛА**
(57) 1. Виділене антитіло, яке специфічно зв'язується з В- і Т-лімфоцитарним аттенуатором (ВТЛА), що містить важкий ланцюг і легкий ланцюг, при цьому (а) важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить три CDR: CDRH1, CDRH2 і CDRH3, при цьому CDRH1, CDRH2, CDRH3 мають амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 1, SEQ ID №: 17 і SEQ ID №: 3, відповідно, і (b) легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить три CDR: CDRL1, CDRL2 і CDRL3, при цьому CDRL1 має амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 4, CDRL2 має амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 12, і CDRL3 має амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 6.
2. Виділене антитіло за п. 1, в якому (i) вказаний важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 18; і (ii) вказаний легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 14.
3. Виділене антитіло за п. 1, в якому (i) вказаний важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 19; і (ii) вказаний легкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, як наведено в SEQ ID №: 16.
4. Виділене антитіло за будь-яким з пп. 1-3, в якому вказаний важкий ланцюг містить ділянку Fc, яка містить одну або більше з наступних амінокислот: аланін (A) в положенні 234, аланін (A) в положенні 235, аспарагінову кислоту (D) в положенні 236, аспарагінову кислоту (D) в положенні 237, аспарагінову кислоту (D) в положенні 238, аланін (A) в положенні 265, глутамінову кислоту (E) в положенні 267, гліцин (G) в положенні 271, аргінін (R) в положенні 330, аланін (A) в положенні 332 або аланін (A) в положенні 297 (пронумеровано відповідно до нумерації EU).
5. Виділене антитіло за п. 4, в якому вказаний важкий ланцюг містить ділянку Fc, яка містить аспарагінову кислоту в положенні 238 (нумерація EU).
6. Виділене антитіло за п. 5, в якому (i) вказана ділянка Fc зв'язується з FcγR2B з більшою афінністю

по відношенню до контрольного антитіла для порівняння, яке містить ділянку Fc з проліном у положенні 238 (нумерація EU); або (ii) вказане антитіло зв'язується з FcγR2B з афінністю від близько 5 мкМ до 0,1 мкМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR); або (iii) вказана ділянка Fc зв'язується з FcγR2B (алотип 131R) з меншою або рівною афінністю по відношенню до контрольного антитіла для порівняння, яке містить ділянку Fc, яка містить пролін в положенні 238 (нумерація EU); або (iv) вказане антитіло зв'язується з FcγR2A (алотип 131R) з KD, яка становить щонайменше 20 мкМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR); або (v) вказане антитіло зв'язується з FcγR2B (алотип 131H) з нижчою або рівною афінністю по відношенню до контрольного антитіла для порівняння, яке містить ділянку Fc, яка містить пролін в положенні 238 (нумерація EU); або (vi) вказане антитіло зв'язується з FcγR2A (алотип 131H) з KD, яка становить щонайменше 50 мкМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR); або (vii) вказане антитіло демонструє час напіввиведення in vivo щонайменше 10 днів.

7. Виділене антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке: (i) являє собою антитіло IgG1, IgG2 або IgG4; та/або (ii) вибране з групи, що складається з: антитіла людини, гуманізованого антитіла, химерного антитіла та мультиспецифічного антитіла (такого як біспецифічне антитіло); та/або (iii) є моноклональним.

8. Виділене антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, де:

(i) зазначене антитіло демонструє підвищений агонізм до ВТЛА людини, який експресується на поверхні імунної клітини людини, як виміряно за допомогою аналізу агоніста ВТЛА, обраного з аналізу активації Т-клітин або аналізу активації В-клітин; та/або (ii) зазначене антитіло чинить агоністичну дію на ВТЛА людини, що експресується на поверхні імунної клітини, при цьому вказана імунна клітина необов'язково являє собою Т-клітину; та/або (iii) зв'язування вказаного антитіла з ВТЛА людини, який експресується на поверхні імунної клітини, знижує проліферацію вказаної клітини відносно імунної клітини порівняння, не зв'язаної вказаним антитілом, причому вказана клітина необов'язково являє собою Т-клітину, причому необов'язково вказане зменшення клітинної проліферації становить щонайменше близько 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % або 50 %.

9. Виділене антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, де:

(i) вказане антитіло специфічно зв'язується з В- і Т-лімфоцитарним аттенуатором (ВТЛА) людини з KD менше ніж 10 нМ; і/або (ii) вказане антитіло зв'язується з ВТЛА яванського макака з KD менше ніж 20 нМ; і/або (iii) вказане антитіло не інгібує зв'язування ВТЛА з медіатором входження вірусу герпесу (HVEM); і/або (iv) вказане антитіло інгібує проліферацію Т-клітин in vitro, як визначено за допомогою аналізу змішаної культури лімфоцитів; і/або (v) вказане антитіло зв'язується з В- і Т-лімфоцитарним аттенуатором (ВТЛА) людини зі швидкістю зв'язування щонайменше $5,0 \times 10^5$ (1/Мс) при 37 °C і/або

зі швидкістю дисоціації менше ніж $3,0 \times 10^{-4}$ (1/с) при 37 °С, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR) при 37 °С.

10. Виділене антитіло за будь-яким з пп. 1-9, яке додатково містить терапевтично ефективну кількість вказаного антитіла та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

11. Нуклеїнова кислота, яка містить одну або більше нуклеотидних послідовностей, які кодують поліпептиди, здатні утворювати антитіло за будь-яким з пп. 1-10.

12. Виділене антитіло за будь-яким з пп. 1-10 для застосування у виготовленні лікарського засобу для лікування або профілактики запального або аутоімунного захворювань та розладів проліферації імунних клітин.

13. Виділене антитіло за п. 12, де запальне або аутоімунне захворювання обране з Аддісонової хвороби, алергії, вогнищевої алопеції, бічного аміотрофічного склерозу, анкілозуючого спондиліту, антифосфоліпідного синдрому, астми (включаючи алергічну астму), аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунного гепатиту, аутоімунного панкреатиту, аутоімунного поліендокринного синдрому, хвороби Бехчета, бульозного пемфігоїду, церебральної малярії, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, целіакії, хвороби Крона, синдрому Кушинга, дерматоміозиту, цукрового діабету 1 типу, еозинофільного грануломатозу з поліангітом, реакції "трансплантат проти хазяїна", хвороби Грейвса, синдрому Гієна-Барре, тироїдиту Хашимото, гнійного гідраденіту, запального фіброзу (наприклад, склеродермії, фіброзу легень та цирозу), ювенільного артриту, хвороби Кавасаки, лейкозу, лімфоми, лімфопроліферативних розладів, розсіяного склерозу, міастенії гравіс, мієломи, оптичного нейромієліту, пемфігусу, полімієозиту, первинного біліарного холангіту, первинного склерозуючого холангіту, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, саркоїдозу, синдрому Шогрена, системного червоного вовчака, артеріїту Такаюсу, скроневого артеріїту, відторгнення трансплантату, поперечного мієліту, виразкового коліту, увеїту, васкуліту, вітіліго і синдрому Фогта-Коїанагі-Харада.

14. Виділене антитіло за будь-яким з пп. 1-10 для лікування захворювання, пов'язаного з BTLA, у пацієнта, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості зазначеного антитіла.

15. Виділене антитіло за п. 14, в якому захворювання, пов'язане з BTLA, являє собою запальне або аутоімунне захворювання або імунопроліферативне захворювання або розлад.

16. Виділене антитіло за п. 15, в якому запальне або аутоімунне захворювання обране з Аддісонової хвороби, алергії, вогнищевої алопеції, бічного аміотрофічного склерозу, анкілозуючого спондиліту, антифосфоліпідного синдрому, астми (включаючи алергічну астму), аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунного гепатиту, аутоімунного панкреатиту, аутоімунного поліендокринного синдрому, хвороби Бехчета, бульозного пемфігоїду, церебральної малярії, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, целіакії, хвороби Крона, синдрому Кушинга, дерматоміозиту, цукрового діабету 1 типу, еозинофільного грануломатозу з поліангітом, реакції "трансплантат проти хазяїна", хвороби Грейвса, синдрому Гієна-Барре, тироїдиту Хашимото, гнійного гідраденіту,

запального фіброзу (наприклад, склеродермії, фіброзу легень та цирозу), ювенільного артриту, хвороби Кавасаки, лейкозу, лімфоми, лімфопроліферативних розладів, розсіяного склерозу, міастенії гравіс, мієломи, оптичного нейромієліту, пемфігусу, полімієозиту, первинного біліарного холангіту, первинного склерозуючого холангіту, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, саркоїдозу, синдрому Шогрена, системного червоного вовчака, артеріїту Такаюсу, скроневого артеріїту, відторгнення трансплантату, поперечного мієліту, виразкового коліту, увеїту, васкуліту, вітіліго і синдрому Фогта-Коїанагі-Харада.

(21) а 2023 00717

(22) 22.06.2016

(51) МПК (2023.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00

A61K 39/395 (2006.01)

(31) 15173508.1

(32) 24.06.2015

(33) EP

(31) 15176084.0

(32) 09.07.2015

(33) EP

(62) a202007290, 22.06.2016

(71) Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)

(72) Денгль Штефан (DE), Жорж Гі (DE), Гьопферт Ульріх (DE), Нівьонер Єнс (DE), Шлотауер Тільман (DE)

(54) АНТИТІЛА ДО РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРИНУ ЗІ СПЕЦІАЛЬНО ПІДБРАНОЮ АФІННІСТЮ

(57) 1. Гуманізоване антитіло, що специфічно зв'язується з рецептором трансферину людини, при цьому антитіло включає

а) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO: 52, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO: 60 або 61 або 62 або 63; або

б) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:53, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63;

в) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:54, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63;

г) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:57, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63.

д) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:58, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63.

2. Гуманізоване антитіло за п. 1, де у гуманізованого антитіла вимкнена ефекторна функція

3. Гуманізоване антитіло за п. 1 або 2, де гуманізоване антитіло специфічно зв'язується з рецептором трансферину людини та рецептором трансферину яванської макаки.

4. Гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 1-3, де гуманізоване антитіло являє собою мультиспецифічне антитіло, що має принаймні одну зв'язувальну специфічність до рецептора трансферину людини і

принаймні одну зв'язувальну специфічність до терапевтичної мішені.

5. Гуманізоване антитіло за п. 4, де гуманізоване антитіло включає перший антигензв'язувальний сайт, що зв'язується з рецептором трансферину людини, і другий антигензв'язувальний сайт, що зв'язується з мозковим антигеном.

6. Гуманізоване антитіло за п. 5, де мозковий антиген вибраний із групи, що складається з Abeta, рецептора епідермального фактору росту (EGFR), людського рецептора епідермального фактору росту 2 (HER2), альфа-синуклеїну, CD20, білка-попередника амілоїду (APP) та глюкоцереброзидази.

7. Гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 4-6, де мультиспецифічне антитіло зв'язується одночасно з I) рецептором трансферину людини та Abeta, або II) рецептором трансферину людини та CD20, або III) рецептором трансферину людини та альфа-синуклеїном, або

IV) рецептором трансферину людини та фосфо-таубітком, або

V) рецептором трансферину людини та глюкоцереброзидазою.

8. Гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 1 to 7, де гуманізоване антитіло є біспецифічним антитілом, яке включає

I) перший сайт зв'язування, що включає

а) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO: 52, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO: 60 або 61 або 62 або 63; або

б) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:53, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63;

в) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:54, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63;

г) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:57, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63.

д) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:58, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:60 або 61 або 62 або 63, та

II) другий сайт зв'язування, що включає

а) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:81, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:82, або

б) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:83, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:84, або

в) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:85, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:86, або

г) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:87, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:88, або

г) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:91, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:92, або

д) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:89, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:90, або

е) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:93, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:94, або

є) варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:79, та

варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:80.

9. Гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 1-8, де гуманізоване антитіло є

а) повнорозмірним антитілом підкласу IgG1 людини, або

б) повнорозмірним антитілом підкласу IgG4 людини, або

в) повнорозмірним антитілом підкласу IgG1 людини з мутаціями L234A, L235A та P329G, або

г) повнорозмірним антитілом підкласу IgG4 людини з мутаціями S228P, L235E та необов'язково P329G, або

г) повнорозмірним антитілом підкласу IgG1 людини з мутаціями L234A, L235A та P329G в обох важких ланцюгах, а також мутаціями T366W і S354C в одному з важких ланцюгів та мутаціями T366S, L368A, Y407V і Y349C у відповідному іншому важкому ланцюзі, або

д) повнорозмірним антитілом підкласу IgG4 людини з мутаціями S228P, L235E і необов'язково P329G в обох важких ланцюгах, а також мутаціями T366W і S354C в одному з важких ланцюгів та мутаціями T366S, L368A, Y407V і Y349C у відповідному іншому важкому ланцюзі.

10. Гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 1-8, де гуманізоване антитіло включає

I) гомодимерну Fc-ділянку підкласу IgG1 людини, необов'язково з мутаціями P329G, L234A та L235A, або

II) гомодимерну Fc-ділянку підкласу IgG4 людини, необов'язково з мутаціями P329G, S228P та L235E, або

III) гетеродимерну Fc-ділянку, в якій

а) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутацію T366W, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A та Y407V, або

б) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутації T366W та Y349C, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A, Y407V та S354C, а

в) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутації T366W та S354C, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A, Y407V та Y349C, або

IV) гетеродимерну Fc-ділянку підкласу IgG4 людини, в якій обидва поліпептиди Fc-ділянки включають мутації P329G, L234A та L235A, та

а) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутацію T366W, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A та Y407V, або

б) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутації T366W та Y349C, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A, Y407V та S354C, або

в) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутації T366W та S354C, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A, Y407V та Y349C, або

V) гетеродимерну Fc-ділянку підкласу IgG4 людини, в якій обидва поліпептиди Fc-ділянки включають мутації P329G, S228P та L235E, та

а) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутацію T366W, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A та Y407V, або

б) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутації T366W та Y349C, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A, Y407V та S354C, або

в) один з поліпептидів Fc-ділянки включає мутації T366W та S354C, а інший поліпептид Fc-ділянки включає мутації T366S, L368A, Y407V та Y349C.

11. Фармацевтичний склад, що містить гуманізоване антитіло за будь-яким з пп. 1-10 та фармацевтично прийнятний носій.

12. Застосування гуманізованого антитіла за будь-яким із пп. 1-10 для виробництва лікарського засобу для лікування неврологічного порушення.

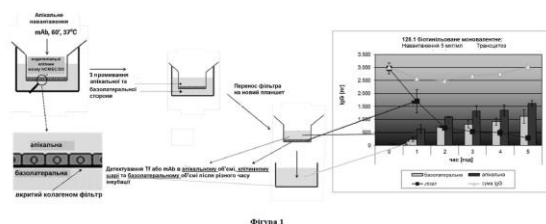
13. Застосування за п. 12, де неврологічне порушення вибрано з групи, яка складається з невропатичного розладу, нейродегенеративного захворювання, раку, захворювання або розладу очей, розладу, що супроводжується судомами, хвороби лізосомного накопичення, амілоїдозу, вірусного або мікробного захворювання, ішемії, поведінкового розладу та запалення ЦНС.

14. Застосування гуманізованого антитіла за будь-яким із пп. 1-10 для лікування неврологічного порушення.

15. Застосування за п. 14, де неврологічне порушення вибрано з групи, яка складається з невропатичного розладу, нейродегенеративного захворювання, раку, захворювання або розладу очей, розладу, що супроводжується судомами, хвороби лізосомного накопичення, амілоїдозу, вірусного або мікробного захворювання, ішемії, поведінкового розладу та запалення ЦНС.

16. Спосіб лікування неврологічного порушення, який включає введення гуманізованого антитіла за будь-яким з пп. 1-10.

17. Спосіб за п. 16, де неврологічне порушення вибрано з групи, яка складається з невропатичного розладу, нейродегенеративного захворювання, раку, захворювання або розладу очей, розладу, що супроводжується судомами, хвороби лізосомного накопичення, амілоїдозу, вірусного або мікробного захворювання, ішемії, поведінкового розладу та запалення ЦНС.



Фігура 1

(21) а 2023 00921

(22) 16.08.2016

(51) МПК (2023.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00

(31) 62/206,246

(32) 17.08.2015

(33) US

(62) а201802674, 16.08.2016

(71) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Пілларісетті Кодандарам (US), Болдуїн Ерік Томас (US), Пауерс Гордон Д. (US), Кардозу Роза Марія Фернандес (US), Атар Рікардо (US), Гіде Франсуа (US)

(54) АНТИТІЛО ДО ВСМА, БІСПЕЦИФІЧНІ АНТИГЕН-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ, ЩО ЗВ'ЯЗУЮТЬ ВСМА І CD3, І ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

(57) 1. Рекombінантне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що імуноспецифічно зв'язується з ВСМА, причому антитіло має важкий ланцюг і легкий ланцюг, при цьому вказаний важкий ланцюг містить:

а. область 1, що визначає комплементарність, важкого ланцюга (CDR1), що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6;

б. CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6;

с. CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6;

д. CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 19;

е. CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6;

ф. CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 19;

г. CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 19.

2. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 1, які відрізняються тим, що вказане антитіло додатково містить CDR1 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 24, CDR2 легкого ланцюга, що має 114

амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 25, і CDR3 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 26.

3. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за п. 1, які **відрізняються** тим, що важкий ланцюг антитіла за п. (a) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27; важкий ланцюг антитіла за п. (b) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 57; важкий ланцюг антитіла за п. (f) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 34; важкий ланцюг антитіла за п. (k) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 39; важкий ланцюг антитіла за п. (l) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; важкий ланцюг антитіла за п. (m) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58 або важкий ланцюг антитіла за п. (n) містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 43.

4. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за п. 2 або п. 3, які **відрізняються** тим, що легкий ланцюг антитіла містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 28.

5. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-4, які **відрізняються** тим, що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язується з позаклітинним доменом BCMA людини.

6. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-5, які **відрізняються** тим, що антитіло або антигензв'язувальний фрагмент являє собою антитіло або антигензв'язувальний фрагмент людини.

7. Антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що антигензв'язувальний фрагмент являє собою Fab-фрагмент, Fab2-фрагмент або одноланцюгове антитіло.

8. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-7, які **відрізняються** тим, що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує взаємодію BCMA і APRIL.

9. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за п. 8, які **відрізняються** тим, що за результатами аналізу ELISA антитіло або антигензв'язувальний фрагмент демонструє значення IC50 для взаємодії BCMA і APRIL на рівні приблизно 5,9 нМ. 115

10. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-9, які **відрізняються** тим, що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент являє собою IgG.

11. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-10, що має ізотип IgG4.

12. Антитіло за п. 11, яке **відрізняється** тим, що IgG4 має у своїй Fc-області заміщення S228P, заміщення L234A і заміщення L235A.

13. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-12, які **відрізняються** тим, що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент імуноспецифічно зв'язує BCMA людини й перекресно реагує з BCMA яванського макака.

14. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-13, які **відрізняються** тим, що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує BCMA на поверхні клітин мієломи людини.

15. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-14, які **відрізняються** тим,

що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує BCMA на поверхні клітин множинної мієломи людини.

16. Рекомбінантна клітина, яка експресує антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 1-15.

17. Клітина за п. 16, яка **відрізняється** тим, що ця клітина являє собою гібридому.

18. Клітина за п. 16, яка **відрізняється** тим, що антитіло отримують рекомбінантним способом.

19. Рекомбінантне біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або його біспецифічний фрагмент, який зв'язує BCMA х CD3, що містить:

a) перший важкий ланцюг (HC1);

b) другий важкий ланцюг (HC2);

c) перший легкий ланцюг (LC1); і

d) другий легкий ланцюг (LC2), 116

де HC1 пов'язаний із LC1, а HC2 пов'язаний із LC2, і де HC1 містить SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60 і SEQ ID NO: 61, а LC1 містить SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63 і SEQ ID NO: 64 з утворенням першого антигензв'язувального сайту, який імуноспецифічно зв'язує CD3, і де HC2 містить SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 і SEQ ID NO: 6 а, а LC2 містить SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 і SEQ ID NO: 26 з утворенням другого антигензв'язувального сайту, який імуноспецифічно зв'язує BCMA.

20. Рекомбінантне біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або його фрагмент за п. 19, що містить HC1, який містить SEQ ID NO: 55, LC1, який містить SEQ ID NO: 56, HC2, який містить SEQ ID NO: 65, і LC2, який містить SEQ ID NO: 76.

21. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за п. 20, які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент являє собою IgG.

22. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за будь-яким із п. 19, п. 20 або п. 21, які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент має ізотип IgG4.

23. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-22, які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент імуноспецифічно зв'язує BCMA людини з афінністю щонайменше 0,22 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

24. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-23, які **відрізняються** тим, що антитіло або його біспецифічний зв'язувальний фрагмент зв'язує BCMA на поверхні клітин мієломи людини.

25. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-24, які **відрізняються** тим, що антитіло або його біспецифічний зв'язувальний фрагмент зв'язує BCMA на поверхні клітин множинної мієломи людини. 117

26. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-25, які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент індукуює in vitro активацію T-клітин з EC50 менше ніж приблизно 0,37 нМ.

27. Біспецифічне антитіло до BCMA х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-26,

які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент індукуює *in vitro* опосередковану Т-клітинами цитотоксичність клітин, що експресують ВСМА, з ЕС50 менше ніж приблизно 0,45 нМ.

28. Біспецифічне антитіло до ВСМА х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-27, які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент не є агоністом ВСМА.

29. Біспецифічне антитіло до ВСМА х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за пп. 19-28, які **відрізняються** тим, що антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент у концентраціях до 10 нМ не впливає на активацію NF-κB.

30. Реконбінантна клітина, яка експресує антитіло або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 19-29.

31. Клітина за п. 30, яка **відрізняється** тим, що ця клітина являє собою гібридому.

32. Спосіб лікування суб'єкта, який має ракове захворювання, причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості біспецифічного антитіла до ВСМА х CD3 або біспецифічного зв'язувального фрагмента за будь-яким одним із пп. 19-29 суб'єктові, який цього потребує, протягом часу, достатнього для лікування раку.

33. Спосіб інгібування росту або проліферації ракових клітин, причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості біспецифічного антитіла до ВСМА х CD3 або біспецифічного зв'язувального фрагмента за будь-яким одним із пп. 19-29 для інгібування росту або проліферації ракових клітин. 118

34. Спосіб перенаправлення Т-клітини до ракової клітини, що експресує ВСМА, причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості біспецифічного антитіла до ВСМА х CD3 або біспецифічного зв'язувального фрагмента за будь-яким одним із пп. 19-29 для перенаправлення Т-клітини до ракового ураження.

35. Спосіб за п. 32, 33 або 34, який **відрізняється** тим, що рак являє собою гематологічний рак.

36. Спосіб за п. 35, який **відрізняється** тим, що гематологічний рак являє собою В-клітинний рак, що експресує ВСМА.

37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що В-клітинний рак, що експресує ВСМА, являє собою множинну мієлому.

38. Спосіб за п. 32, який додатково включає введення другого терапевтичного агента.

39. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що другий терапевтичний агент являє собою хімотерапевтичний агент або націлений протираковий терапевтичний засіб.

40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що хімотерапевтичний агент являє собою цитарабін, антрациклін, дигідрохлорид гістаміну або інтерлейкін 2.

41. Фармацевтична композиція, яка містить біспецифічне антитіло до ВСМА х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент за будь-яким одним із пп. 19-29 і фармацевтично прийнятний носій.

42. Спосіб створення біспецифічного антитіла до ВСМА х CD3 або біспецифічного зв'язувального фрагмента за будь-яким одним із пп. 19-29 шляхом культивування клітини за будь-яким одним із пп. 30-31.

43. Виділений синтетичний полінуклеотид, який кодує HC1, HC2, LC1 або LC2 біспецифічного антитіла до ВСМА х CD3 або біспецифічного зв'язувального фрагмента за будь-яким одним із пп. 19-29.

44. Набір, який містить біспецифічне антитіло до ВСМА х CD3 або біспецифічний зв'язувальний фрагмент, як визначено в будь-якому з пп. 19-29, і/або полінуклеотид, як визначено в п. 44, і упаковку для них.

(21) а 2023 00342
(22) 08.07.2021

(51) МПК (2023.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00

(31) РСТ/ЕР2020/069561

(32) 10.07.2020

(33) ЕР

(31) 21151246.2

(32) 12.01.2021

(33) ЕР

(85) 01.02.2023

(86) РСТ/ЕР2021/069072, 08.07.2021

(71) Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)

(72) Хаас Александер (DE), Імхоф-Юнг Забіне (DE), Кляйн Крістіан (СН), Фрост Софія (СН)

(54) АНТИТІЛА, ЯКІ ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ З РАКОВИМИ КЛІТИНАМИ ТА НАЦІЛЮЮТЬ РАДІОНУКЛІДИ НА ВКАЗАНІ КЛІТИНИ

(57) 1. Набір антитіл, який містить:

i) перше антитіло, що містить фрагмент антитіла, який містить антигензв'язувальний сайт, специфічний для антигена, експресованого на поверхні клітини-мішені, Fc-домен і поліпептид, що містить домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки, причому С-кінець фрагмента антитіла злитий з N-кінцем одного ланцюга Fc-домену, а С-кінець поліпептиду злитий з N-кінцем іншого ланцюга Fc-домену, і при цьому вказане перше антитіло не містить домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки; та

ii) друге антитіло, що містить фрагмент антитіла, який містить антигензв'язувальний сайт, специфічний для антигена, експресованого на поверхні клітини-мішені, Fc-домен і поліпептид, що містить домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки, причому С-кінець фрагмента антитіла злитий з N-кінцем одного ланцюга Fc-домену, а С-кінець поліпептиду злитий з N-кінцем іншого ланцюга Fc-домену, і при цьому друге антитіло не містить домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки; причому вказаний домен VH першого антитіла та вказаний домен VL другого антитіла разом здатні утворювати функціональний антигензв'язувальний сайт для міченої радіоактивним ізотопом сполуки.

2. Набір антитіл за п. 1, в якому фрагмент антитіла вибрано з щонайменше одного фрагмента Fv, scFv, або Fab, або крос-Fab.

3. Набір антитіл за п. 2, в якому фрагмент антитіла являє собою Fab.

4. Набір антитіл за будь-яким із пп. 1-3, в якому Fc-домен є модифікованим для зниження або усунення ефекторної функції.

5. Набір антитіл за будь-яким із пп. 1-4, в якому перше антитіло містить:

i) повний легкий ланцюг;

ii) повний важкий ланцюг;

iii) додатковий Fc-ланцюг; та

iv) поліпептид, що містить або складається з домену VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки;

причому легкий ланцюг (i) і важкий ланцюг (ii) разом утворюють антигензв'язувальний сайт для антигена-мішені; і причому поліпептид, що містить або складається з домену VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки, злитий своїм C-кінцем через лінкер з N-кінцем (iii); і друге антитіло містить:

v) повний легкий ланцюг;

vi) повний важкий ланцюг;

vii) додатковий Fc-ланцюг; та

viii) поліпептид, що містить або складається з домену VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки;

причому легкий ланцюг (v) і важкий ланцюг (vi) разом утворюють антигензв'язувальний сайт для антигена-мішені; і причому поліпептид, що містить або складається з домену VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки, злитий своїм C-кінцем через лінкер з N-кінцем (vii).

6. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому мічена радіоактивним ізотопом сполука містить мічену радіоактивним ізотопом DOTA, або її сіль, або функціональний варіант.

7. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому мічена радіоактивним ізотопом сполука являє собою DOTA, або її сіль, або функціональний варіант, мічений радіоактивним ізотопом Lu або Y.

8. Набір антитіл за п. 6 або п. 7, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить (а) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35; (б) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36; (в) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37.

9. Набір антитіл за будь-яким із пп. 6-8, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:41 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:41.

10. Набір антитіл за будь-яким із пп. 6-9, в якому домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить (г) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38; (д) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39; та (е) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40.

11. Набір антитіл за будь-яким із пп. 6-10, в якому домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:42 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:42.

12. Набір антитіл за будь-яким із пп. 1-5, в якому мічена радіоактивним ізотопом сполука містить Pb-DOTAM.

13. Набір антитіл за п. 12, в якому функціональний зв'язувальний сайт для Pb-DOTAM зв'язується зі значенням K_d афінності зв'язування 100 пМ, 50 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 5 пМ, 1 пМ або менше, наприклад, 0,9 пМ або менше, 0,8 пМ або менше, 0,7 пМ або менше, 0,6 пМ або менше або 0,5 пМ або менше.

14. Набір антитіл за п. 12 або п. 13, в якому функціональний зв'язувальний сайт для Pb-DOTAM зв'язується з Pb-DOTAM та з Bi-DOTAM.

15. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-14, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить:

а) CDR2 важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO:2) або її варіант, що має до 1, 2 або 3 заміни у SEQ ID NO:2, причому ці заміни не включають Phe50, Asp56 та/або Tyr58, і необов'язково також не включають Gly52 та/або Arg54;

б) CDR3 важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO:3) або її варіант, що має до 1, 2 або 3 заміни у SEQ ID NO:3, причому ці заміни не включають Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, і необов'язково також не включають Ala100C, Tyr100D та/або Pro100E та/або необов'язково також не включають Tyr99;

і CDR1 важкого ланцюга, що необов'язково являє собою:

в) CDR1 важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність GFSLSTYSMS (SEQ ID NO:1) або її варіант, що має до 1, 2 або 3 заміни в SEQ ID NO:1.

16. Набір антитіл за п. 15, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить (а) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність GFSLSTYSMS (SEQ ID NO:1); (б) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO:2); та (в) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO:3).

17. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-16, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить:

i) амінокислотну послідовність SEQ ID NO:143; або

ii) варіант SEQ ID NO:143, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:143, в якому необов'язково N-кінцевий залишок Q залишається незмінним або заміщений залишком, вибраним із групи, що складається з E, K, R, S, T, A, L, Y, D, N та V; або

iii) варіант SEQ ID NO:143, що містить амінокислотну послідовність, яка відрізняється від SEQ ID NO:143 лише однією або декількома замінами та має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:143; в якому необов'язково N-кінцевий Q залишок залишається незмінним.

18. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-16, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 %

ідентичності SEQ ID NO:7, в якому необов'язково домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки додатково містить додатковий N-кінцевий залишок, наприклад Q, або залишок, вибраний із групи, що складається з E, K, R, S, T, A, L, Y, D, N та V.

19. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-16, в якому домен VH антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:9, і необов'язково додатково містить N-кінцевий залишок, наприклад Q, або залишок, вибраний із групи, що складається з E, K, R, S, T, A, L, Y, D, N та V.

20. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-19, в якому домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить

г) CDR1 легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO:4) або її варіант, що має до 1, 2 або 3 заміни у SEQ ID NO:4, причому ці заміни не включають Tyr28 та Asp32;

д) CDR3 легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність LGGYDDDESPTYG (SEQ ID NO:6) або її варіант, що має до 1, 2 або 3 заміни у SEQ ID NO:6, причому ці заміни не включають Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c та Tyr96,

і CDR2 легкого ланцюга, який необов'язково являє собою

е) CDR2 легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність QASKLAS (SEQ ID NO:5) або її варіант, що має до 1, 2 або 3 заміни у SEQ ID NO:5, що необов'язково не включають Gln50.

21. Набір антитіл за п. 20, в якому домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить (г) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO:4); (д) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність QASKLAS (SEQ ID NO:5); та (е) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність LGGYDDDESPTYG (SEQ ID NO:6).

22. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-21, в якому домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить

i) амінокислотну послідовність SEQ ID NO:144, або

ii) варіант SEQ ID NO:144, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:144, в якому необов'язково N-кінцевий залишок A залишається незмінним або заміщений іншою амінокислотою, вибраною із групи, що складається з D, N, E, Q, S, A, V, L, T, Y, K та R; або

iii) варіант SEQ ID NO:144, що містить амінокислотну послідовність, яка відрізняється від SEQ ID NO:144 лише однією або декількома замінами та має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:144; в якому необов'язково N-кінцевий залишок A залишається незмінним.

23. Набір антитіл за будь-яким із пп. 12-21, в якому домен VL антигензв'язувального сайту для міченої радіоактивним ізотопом сполуки містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:8, і необов'язково додатково містить додатковий N-кінцевий залишок, такий як A, або залишок, вибраний із групи, що складається з D, N, E, Q, S, A, V, L, T, Y, K та R.

найменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:8, і необов'язково додатково містить додатковий N-кінцевий залишок, такий як A, або залишок, вибраний із групи, що складається з D, N, E, Q, S, A, V, L, T, Y, K та R.

24. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому перше та друге антитіло зв'язуються з тим самим антигеном-мішенню.

25. Набір антитіл за п. 24, в якому перше та друге антитіло зв'язуються з тим самим епітопом антигена-мішені.

26. Набір антитіл за п. 24, в якому перше антитіло зв'язується з епітопом антигена-мішені, відмінним від другого антитіла.

27. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому антиген, що експресується на поверхні клітини-мішені, являє собою антиген, асоційований із пухлиною.

28. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому антиген, що експресується на поверхні клітини-мішені, вибраний із групи, що складається з карциномембранного антигена (CEA), CD20, HER2, EGP-1 (епітеліального глікопротеїну-1, також відомого як трофобласт-2), специфічного антигена-р товстої кишки (CSAp), панкреатичного муцину MUC1, GPRC5D і FAP.

29. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому антиген, що експресується на поверхні клітини-мішені, вибраний із групи, що складається з CEA, GPRC5D і FAP.

30. Набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів, в якому антиген, що експресується на поверхні клітини-мішені, являє собою CEA.

31. Набір антитіл за п. 30, в якому перше антитіло містить антигензв'язувальний сайт, який зв'язується з CEA, що містить:

варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить (а) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:19; (б) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:20; і (в) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:21; та

варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить (г) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:22; (д) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:23; і (е) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:24.

32. Набір антитіл за п. 30 або п. 31, в якому перше антитіло містить антигензв'язувальний сайт для CEA, який містить VH-послідовність, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, до складу якої входить SEQ ID NO:25 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:25.

33. Набір антитіл за будь-яким із пп. 30-32, в якому перше антитіло містить антигензв'язувальний сайт для CEA, який містить VL-послідовність, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, до складу якої входить SEQ ID NO:26 або її варіант, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичності SEQ ID NO:26.

34. Набір антитіл за п. 30, в якому перше антитіло містить антигензв'язувальний сайт, який зв'язується

(д) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:133, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:138, або

H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:117 або 118; (в) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:119; і варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить (г) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:120, 121 або 122; (д) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:123, 124 або 125; і (е) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:126.

59. Набір антитіл за пп. 30-45 або п. 58, в якому друге антитіло містить антигензв'язувальний сайт, який зв'язується з CEA, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO:129, 130, 131, 132, 133 або 134, або послідовність з 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичністю до неї; і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO:135, 136, 137, 138, 139 або 140, або послідовність з 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентичністю до неї.

60. Набір антитіл за пп. 30-45, п. 58 або п. 59, в якому друге антитіло містить антигензв'язувальний сайт, який зв'язується з CEA, що містить:

(а) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:129, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:139, або

(б) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:133, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:139, або

(в) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:130, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:139, або

(г) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:134, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:138, або

(д) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:133, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:138, або

(е) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:131, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:138, або

(ж) домен VH, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:129, і домен VL, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:138.

61. Набір антитіл за п. 30, в якому перше антитіло являє собою антитіло за будь-яким із пп. 31-33, а друге антитіло являє собою антитіло за будь-яким із пп. 46-48.

62. Набір антитіл за п. 1, в якому:

i) перше антитіло містить перший важкий ланцюг SEQ ID NO:112, другий важкий ланцюг SEQ ID NO:146 і легкий ланцюг SEQ ID NO:115; та

ii) друге антитіло містить перший важкий ланцюг SEQ ID NO:112, другий важкий ланцюг SEQ ID NO:145 і легкий ланцюг SEQ ID NO:115.

63. Набір нуклеїнових кислот, які експресують набір антитіл за будь-яким із попередніх пунктів.

64. Вектор експресії або набір векторів експресії, які містять набір нуклеїнових кислот за п. 63.

65. Клітина-хазяїн або набір клітин-хазяїв, які містять вектор експресії або набір векторів експресії за п. 64.

66. Спосіб претаргетної радіоімунотерапії, який включає

i) введення суб'єкту набору антитіл за будь-яким із пп. 1-62, причому перше та друге антитіла вводять одночасно або послідовно в будь-якій послідовності, при цьому антитіла зв'язуються з антигеном-мішенню та локалізуються на поверхні клітини, що експресує антиген-мішень; і при цьому поєднання першого та другого антитіла утворює функціональний зв'язувальний сайт для міченої радіоактивним ізотопом сполуки;

i

ii) подальше введення міченої радіоактивним ізотопом сполуки, при цьому мічена радіоактивним ізотопом сполука зв'язується з функціональним зв'язувальним сайтом для міченої радіоактивним ізотопом сполуки.

67. Спосіб за п. 66, причому спосіб не включає крок введення очищувального або блокувального агента.

68. Спосіб за п. 66 або п. 67, в якому суб'єкт являє собою людину.

69. Спосіб за будь-яким із пп. 66-67, в якому антиген-мішень являє собою антиген, асоційований із раком або пухлиною, а спосіб являє собою спосіб радіоімунотерапії пухлини або раку.

70. Набір антитіл за будь-яким із пп. 1-62 для застосування в способі претаргетної радіоімунотерапії за будь-яким із пп. 66-69.

71. Спосіб націлювання радіоізоотопу на тканину або орган для радіовізуалізації, який включає:

i) введення суб'єкту набору антитіл за будь-яким із пп. 1-62, при цьому перше та друге антитіла вводять одночасно або послідовно в будь-якій послідовності, причому антитіла зв'язуються з антигеном-мішенню та локалізуються на поверхні клітини, що експресує антиген-мішень; при цьому поєднання першого та другого антитіла утворює функціональний зв'язувальний сайт для міченої радіоактивним ізотопом сполуки;

i

ii) подальше введення міченої радіоактивним ізотопом сполуки, при цьому мічена радіоактивним ізотопом сполука зв'язується з функціональним зв'язувальним сайтом для міченої радіоактивним ізотопом сполуки.

72. Спосіб за п. 71, причому спосіб не включає крок введення очищувального або блокувального агента.

73. Спосіб за п. 71 або п. 72, причому спосіб додатково включає крок візуалізації.

74. Спосіб за п. 73, в якому антиген-мішень являє собою антиген, асоційований із раком або пухлиною, а спосіб являє собою спосіб візуалізації пухлини або раку.

75. Пептидний лінкер, який складається з у-послідовних залишків, вибраних із групи, що складається з Gly та Ser, причому у=5-100, 5-70, 5-60, 5-50 або 10-100, 10-70, 10-60 або 10-50, і причому останній серин знаходиться у положенні у-2 або у-3.

76. Пептидний лінкер за п. 75, причому у=10-50.

77. Пептидний лінкер за п. 75, причому у=15-31 або 15-30.

78. Пептидний лінкер за п. 77, причому у=15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 25.

79. Пептидний лінкер за п. 78, причому у=20 або 21.

80. Пептидний лінкер за п. 75, який складається з послідовності (GxS)_n(GGSGG) або

(GxS)_n(GGSGGG), де G = гліцин, S = серин, x=4 і n=1-20, 2-20, 1-10 або 2-10.

81. Пептидний лінкер за п. 80, причому n=2, 3, 4 або 5.

82. Пептидний лінкер за п. 80, причому n=2, 3 або 4.

83. Пептидний лінкер за п. 75, який складається з послідовності GGGSGGGSGGGSGGGSGG (SEQ ID NO:150) або GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG (SEQ ID NO:151).

84. Застосування пептидного лінкера за будь-яким із пп. 75-83 для з'єднання першого та другого доменів багатодоменового білка.

85. Багатодомений білок, що містить щонайменше перший і другий домени, причому вказані перший і другий домени сполучені пептидним лінкером за будь-яким із пп. 75-83.

86. Застосування за п. 84 або багатодомений білок за п. 85, причому багатодомений білок являє собою антитіло.

87. Застосування за п. 84 або багатодомений білок за п. 85, причому багатодомений білок являє собою біспецифічне антитіло.

88. Застосування за п. 84 або багатодомений білок за п. 85, причому перший домен являє собою антигензв'язувальний фрагмент, а другий домен являє собою домен VH або VL.

89. Застосування багатодоменового зв'язувального білка за п. 88, причому антигензв'язувальний фрагмент являє собою фрагмент антитіла.

90. Застосування за п. 84 або багатодомений білок за п. 85, причому перший домен являє собою Fc-домен, а другий домен являє собою домен VH або VL.



C 12

(21) а 2022 04682 (51) МПК (2023.01)
(22) 12.05.2021 C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 5/00

C12N 5/071 (2010.01)

A61K 35/12 (2015.01)

A01N 1/02 (2006.01)

(31) 2006989.4

(32) 12.05.2020

(33) GB

(85) 09.12.2022

(86) PCT/GB2021/051144, 12.05.2021

(71) ГАММАДЕЛЬТА ТЕРАПЬЮТИКС ЛІМІТЕД (GB)

(72) Долзін Меделін (GB), Гаттон Ендрю (GB), О'Фаррелл Шон (GB), Нусбаумер Олівер (GB)

(54) СПОСОБИ ВИДІЛЕННЯ ГАММА-ДЕЛЬТА Т-КЛІТИН

(57) 1. Спосіб виділення лімфоцитів зі зразка негемопоетичної тканини, який включає такі стадії:

(i) культивування зразка негемопоетичної тканини у присутності інтерлейкіну-1β (IL-1β); і

(ii) збір популяції лімфоцитів, що культивуються зі зразка негемопоетичної тканини.

2. Спосіб виділення γδ Т-клітин зі зразка негемопоетичної тканини, який включає стадії:

(i) культивування зразка негемопоетичної тканини у присутності IL-1β; і

(ii) збір популяції γδ Т-клітин, що культивуються зі зразка негемопоетичної тканини.

3. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому стадія (i) додатково включає культивування зразка негемопоетичної тканини в присутності інтерлейкіну-2 (IL-2) та інтерлейкіну-15 (IL-15).

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому стадія (i) додатково включає культивування зразка негемопоетичної тканини в присутності інтерлейкіну-4 (IL-4) та/або інтерферону-γ (IFN-γ).

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому культивування проводять за відсутності інтерлейкіну-21 (IL-21).

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, в якому культивування проводять у присутності інтерлейкіну-21 (IL-21) в концентрації від 15 нг/мл до 25 нг/мл, наприклад, від 18 до 20 нг/мл.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому зразок негемопоетичної тканини культивують у середовищі, що містить сироватку або плазму.

8. Спосіб за п. 7, в якому негемопоетичну тканину культивують в середовищі, що містить 2,5 % плазми людини.

9. Спосіб за п. 7, в якому негемопоетичну тканину культивують в середовищі, що містить 10 % сироватки АВ людини.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому лімфоцити або γδ Т-клітини збирають через щонайменше 7 днів культивування.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому лімфоцити або γδ Т-клітини збирають через щонайменше 14 днів культивування.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому лімфоцити або γδ Т-клітини збирають до 35 дня культивування.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому лімфоцити або γδ Т-клітини збирають через 19 днів культивування.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому лімфоцити або γδ Т-клітини збирають через 21 день культивування.

15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому зразок негемопоетичної тканини являє собою інтактний біоптат.

16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому зразок негемопоетичної тканини являє собою зразок шкіри.

17. Спосіб за п. 16, в якому зразок шкіри включає епідермальний та дермальний шари.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому зразок негемопоетичної тканини являє собою тканину кишечника або шлунково-кишкового тракту.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому зразок негемопоетичної тканини був отриманий від людини.

20. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, причому спосіб здійснюють у посудині, що містить газопроникний матеріал.

21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому виділена популяція лімфоцитів або $\gamma\delta$ Т-клітин містить популяцію V δ 1 Т-клітин.

22. Спосіб за п. 21, в якому менше 80 % виділеної популяції V δ 1 Т-клітин експресують CD45RA, наприклад, менше 30 % виділеної популяції V δ 1 Т-клітин експресують CD45RA.

23. Спосіб за п. 21 або 22, в якому менше 10 % виділеної популяції V δ 1 Т-клітин експресують NKG2A.

24. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який додатково включає експансію виділеної популяції лімфоцитів або $\gamma\delta$ Т-клітин.

25. Спосіб виділення лімфоцитів зі зразка негемопоетичної тканини, який включає такі стадії:

(i) культивування зразка негемопоетичної тканини в середовищі, що містить замітник сироватки, людську плазму та/або сироватку АВ людини; і

(ii) збір популяції лімфоцитів, що культивуються зі зразка негемопоетичної тканини.

26. Спосіб за п. 25, який включає культивування зразка негемопоетичної тканини в середовищі, що містить замітник сироватки.

27. Спосіб за п. 25 або 26, в якому виділена популяція лімфоцитів включає популяцію TCR-негативних клітин.

28. Спосіб за будь-яким із пп. 25-27, в якому стадія (i) додатково включає культивування зразка негемопоетичної тканини у присутності IL-2 та IL-15.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 25-28, в якому стадія (i) додатково включає культивування зразка негемопоетичної тканини у присутності IL-4 та/або IL-1 β .

30. Спосіб за будь-яким із пп. 25-29, в якому культивування проводять за відсутності IFN- γ .

31. Спосіб за будь-яким із пп. 25-30, в якому стадія (i) додатково включає культивування зразка негемопоетичної тканини в присутності IL-21 концентрації від 15 нг/мл до 25 нг/мл.

32. Спосіб за будь-яким із пп. 25-31, в якому лімфоцити збирають через 19 днів культивування.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 25-31, в якому лімфоцити збирають через 21 день культивування.

34. Спосіб виділення та експансії лімфоцитів зі зразка негемопоетичної тканини, який включає такі стадії:

(i) виділення популяції лімфоцитів зі зразка негемопоетичної тканини згідно зі способом за будь-яким із попередніх пунктів; і

(ii) подальше культивування вказаної популяції лімфоцитів протягом щонайменше 5 днів для отримання збільшеної популяції лімфоцитів.

35. Спосіб виділення та експансії $\gamma\delta$ Т-клітин зі зразка негемопоетичної тканини, який включає такі стадії:

(i) виділення популяції $\gamma\delta$ Т-клітин зі зразка негемопоетичної тканини згідно зі способом за будь-яким із попередніх пунктів; і

(ii) подальше культивування вказаної популяції $\gamma\delta$ Т-клітин протягом щонайменше 5 днів для отримання збільшеної популяції $\gamma\delta$ Т-клітин.

36. Спосіб за п. 34 або 35, в якому виділену популяцію лімфоцитів або $\gamma\delta$ Т-клітин заморожують, а потім розморожують перед стадією (ii).

37. Спосіб за п. 35 або 36, в якому стадія експансії включає культивування $\gamma\delta$ Т-клітин у присутності:

(a) IL-2 або IL-9;

(b) IL-15; і необов'язково

(c) IL-21

протягом щонайменше 5 днів у кількостях, ефективних для отримання збільшеної популяції $\gamma\delta$ Т-клітин.

38. Спосіб за п. 37, який додатково включає культивування $\gamma\delta$ Т-клітин у присутності IL-4.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, в якому стадія експансії включає культивування $\gamma\delta$ Т-клітин за відсутності значного контакту зі стромальними клітинами.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 35-39, в якому стадія експансії включає відсутність екзогенних агоністів шляху TCR.

41. Спосіб виділення $\gamma\delta$ Т-клітин зі зразка негемопоетичної тканини, який включає такі стадії:

(i) виділення популяції $\gamma\delta$ Т-клітин зі зразка негемопоетичної тканини; і

(ii) заморожування виділеної популяції $\gamma\delta$ Т-клітин.

42. Спосіб за п. 41, в якому $\gamma\delta$ Т-клітини виділяють шляхом культивування зразка негемопоетичної тканини в присутності IL-2 і IL-15, необов'язково в комбінації з IL-1 β , IL-4 та/або IL-21.

43. Спосіб за п. 42, в якому $\gamma\delta$ Т-клітини виділяють шляхом культивування зразка негемопоетичної тканини в присутності IL-21 в концентрації від 15 нг/мл до 25 нг/мл, наприклад, від 18 до 20 нг/мл.

44. Спосіб за пп. 41-43, в якому $\gamma\delta$ Т-клітини заморожують через 19 днів виділення.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 41-43, в якому $\gamma\delta$ Т-клітини заморожують через 21 день виділення.

46. Спосіб за будь-яким із пп. 41-44, в якому виділену популяцію $\gamma\delta$ Т-клітин заморожують у розчині для заморожування і зберігають у рідкому азоті (пароподібна фаза).

47. Спосіб за будь-яким із пп. 41-45, який додатково включає: (iii) розморожування замороженої популяції $\gamma\delta$ Т-клітин; і (iv) культивування розмороженої популяції $\gamma\delta$ Т-клітин протягом щонайменше 5 днів для отримання збільшеної популяції $\gamma\delta$ Т-клітин.

48. Виділена популяція $\gamma\delta$ -Т-клітин, яку можна отримати за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-24.

49. Виділена популяція $\gamma\delta$ Т-клітин, отримана за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-24.

50. Заморожена виділена популяція $\gamma\delta$ Т-клітин, яку можна отримати за допомогою способу за будь-яким із пп. 41-47.

51. Заморожена виділена популяція $\gamma\delta$ -Т-клітин, отримана за допомогою способу за будь-яким із пп. 41-47.

52. Виділена і збільшена популяція $\gamma\delta$ Т-клітин, яку можна отримати за допомогою способу за будь-яким із пп. 35-40.

53. Виділена і збільшена популяція $\gamma\delta$ Т-клітин, отримана за допомогою способу за будь-яким із пп. 35-40.

(21) а 2022 04925

(22) 17.08.2017

(51) МПК (2023.01)

C12N 9/00

C12N 15/82 (2006.01)

(31) 62/376,298

(32) 17.08.2016

(33) US

(31) 62/442,377

(32) 04.01.2017

(33) US

(31) 62/502,313

(32) 05.05.2017

(33) US

(62) а 2021 06069, 17.08.2017

(71) МОНСАНТО ТЕКНОЛОДЖІ ЕЛЕЛСІ (US)

(72) Аллен Едвардс М. (US), Бодду Джаянанд (US), Дітріх Чарльз Р. (US), Голдсміт Александр (US), Хауелл Мія (US), Косола Кевін Р. (US), Манджунатх Сівалінганна (US), Нілам Аніл (US), Рімаркуїс Лінда (US), Слевінскі Томас Л. (US), Венкатеш Тіамагондлу В. (US), Ван Хуай (US)

(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЗБІЛЬШЕННЯ ВРОЖАЙНОСТІ НИЗЬКОРОСЛИХ РОСЛИН ШЛЯХОМ МАНІПУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ ГІБЕРЕЛІНІВ

(57) 1. Конструкція рекомбінантної ДНК, яка містить послідовність ДНК, що транскрибується, що кодує некодуючу молекулу РНК, при цьому некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 80 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам молекули мРНК, що кодує ендogenous білок оксидази GA в кукурудзяній рослині або клітині рослини, при цьому ендogenous білок оксидази гіберелінів (GA) щонайменше на 80 % ідентичний SEQ ID NO: 30 або 33, і при цьому вказана послідовність ДНК, що транскрибується, функціонально зв'язана з промотором, який експресується в рослині.

2. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 80 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 28 або 29.

3. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 90 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 28 або 29.

4. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 100 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 28 або 29.

5. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 90 % комплементарна щонайменше 21 послідовному нуклеотиду із SEQ ID NO: 28 або 29.

6. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 100 % комплементарна щонайменше 21 послідовному нуклеотиду із SEQ ID NO: 28 або 29.

7. Конструкція рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що ендogenous білок оксидази GA щонайменше на 90 % ідентичний SEQ ID NO: 30.

8. Конструкція рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що ендogenous білок оксидази GA щонайменше на 95 % ідентичний SEQ ID NO: 30.

9. Конструкція рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що ендogenous білок оксидази GA щонайменше на 100 % ідентичний SEQ ID NO: 30.

10. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 80 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 31 або 32.

11. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 90 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 31 або 32.

12. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 100 % комплементарна щонайменше 19 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 31 або 32.

13. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 90 % комплементарна щонайменше 21 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 31 або 32.

14. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК містить послідовність, яка щонайменше на 100 % комплементарна щонайменше 21 послідовним нуклеотидам із SEQ ID NO: 31 або 32.

15. Конструкція рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1 або 10-14, що **відрізняється** тим, що ендogenous білок оксидази GA щонайменше на 90 % ідентичний SEQ ID NO: 33.

16. Конструкція рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1 або 10-14, що **відрізняється** тим, що ендogenous білок оксидази GA щонайменше на 95 % ідентичний SEQ ID NO: 33.

17. Конструкція рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1 або 10-14, що **відрізняється** тим, що ендogenous білок оксидази GA щонайменше на 100 % ідентичний SEQ ID NO: 33.

18. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що промотор, що експресується в рослині, являє собою судинний промотор.

19. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 18, що **відрізняється** тим, що судинний промотор містить один із наступних: промотор сахарозсинтази, промотор транспортера сахарози, промотор Sh1, промотор плямистого вірусу жовтої коммеліни (CoYMV), промотор великого міжгенного регіону (LIR) геміні-вірусу карликової пшениці (WDV), промотор білка оболонки (CP) гемівірусу смуги кукурудзи (MSV), рисовий промотор, подібний жовтій смугі 1 (YS1), або рисовий промотор жовтої смуги 2 (OsYSL2).

20. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що промотор, що експресується в рослині, являє собою промотор палочкоподібного вірусу рису тунгро (RTBV).

21. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 20, що **відрізняється** тим, що промотор RTBV містить послідовність ДНК, яка щонайменше на 80 % ідентична одній або більше із SEQ ID NO: 65 або 66 або її функціональній частині.

22. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що промотор, що експресується в рослині, являє собою листовий промотор.

23. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 22, що **відрізняється** тим, що листовий промотор включає одне із наступного: промотор Рубіско, промотор PPDK, промотор FDA, промотор Nadh-Gogat, промотор гена білка, який зв'язує хлорофіл a/b, промотор фосфоенолпіруваткарбоксилази (ФЕП-карбоксилази) або промотор гена Myb.

24. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що промотор, що експресується в рослині, являє собою конститутивний промотор.

25. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 24, що **відрізняється** тим, що конститутивний промотор вибраний із групи, яка складається із: промотору актину, промотору 35S або 19S CaMV, рослинного промотору убіквітину, рослинного промотору Gos2, промотору FMV, промотору CMV, промотору MMV, промотору PCLSV, промотору Etni, промотору тубуліну, промотору нопалінсинтази, промотору октопінсинтази, промотору манопінсинтази або алкоголдегідрогенази маїсу, або їхньої функціональної частини.

26. Конструкція рекомбінантної ДНК за п. 1, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК, що кодується послідовністю ДНК, що транскрибується, являє собою попередника мікроРНК або міРНК, який процесується або розщеплюється в рослинній клітині з утворенням зрілої мікроРНК або міРНК.

27. Трансгенна кукурудзяна рослина, частина рослини або клітина рослини, що містить конструкцію рекомбінантної ДНК за будь-яким із пп. 1-26.

28. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК знижує рівень експресії молекули мРНК щонайменше в одній тканині трансгенної кукурудзяної рослини порівняно з контрольною рослиною, коли некодуюча молекула РНК експресується в трансгенній кукурудзяній рослині.

29. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що експресія некодуючої молекули РНК в трансгенній кукурудзяній рослині знижує рівень одного або більше активних GA в трансгенній кукурудзяній рослині, порівняно з контрольною рослиною, коли некодуюча молекула РНК експресується в трансгенній кукурудзяній рослині.

30. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що некодуюча молекула РНК знижує рівень експресії ендогенного білка оксидази GA щонайменше в одній тканині трансгенної кукурудзяної рослини, порівняно з контрольною рослиною, коли експресується в трансгенній кукурудзяній рослині.

31. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має меншу висоту рослини порівняно з контрольною рослиною.

32. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 31, що **відрізняється** тим, що висота трансгенної кукурудзяної рослини щонайменше на 10 % нижче, ніж у контрольної рослини.

33. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 31, що **відрізняється** тим, що висота трансгенної кукурудзяної рослини щонайменше на 20 % нижче, ніж у контрольної рослини.

34. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 31, що **відрізняється** тим, що висота трансгенної кукуруд-

зяної рослини щонайменше на 30 % нижче, ніж у контрольної рослини.

35. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 31, що **відрізняється** тим, що висота трансгенної кукурудзяної рослини щонайменше на 40 % нижче, ніж у контрольної рослини.

36. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має підвищену стійкість до вилягання порівняно з контрольною рослиною.

37. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має зменшений злам стебла порівняно з контрольною рослиною.

38. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має підвищений індекс збирання врожаю порівняно з контрольною рослиною.

39. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має більш глибокі корені порівняно з контрольною рослиною.

40. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має одну або більше із наступних ознак порівняно з контрольною рослиною: збільшену площу листка, більш ранню зімкнутість полог, більш високу провідність устя, більш низьку висоту початку, підвищений вміст вологи у листі, підвищену стійкість до засухи і зниження вмісту антоціанів або площі антоціанів у листках.

41. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має одну або більше із наступних ознак порівняно з контрольною рослиною: збільшення маси початку, збільшення врожаю, збільшення кількості зерна і збільшення маси зерна.

42. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що діаметр стебла трансгенної кукурудзяної рослини в одному або більше міжвузлях стебла більше, ніж діаметр стебла на тому ж одному або більше міжвузлях контрольної рослини.

43. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина не має яких-небудь значних відхилень в щонайменше одному жіночому органі або початку.

44. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що діаметр стебла трансгенної кукурудзяної рослини в одному або більше із першого, другого, третього і/або четвертого міжвузля нижче початку щонайменше на 5 % більше, ніж у того ж міжвузля контрольної рослини.

45. Трансгенна кукурудзяна рослина за п. 27, що **відрізняється** тим, що рівень однієї або більше активних GA в щонайменше одній тканині міжвузля стебла трансгенної кукурудзяної рослини нижче, ніж в тій же тканині міжвузля контрольної рослини.

46. Модифікований продукт рослинного походження, отриманий із трансгенної кукурудзяної рослини за будь-яким із пп. 27-45.

47. Модифікований продукт рослинного походження, отриманий із частини трансгенної кукурудзяної рослини за п. 27.

48. Модифікований продукт рослинного походження за п. 47, який **відрізняється** тим, що частина

82. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має більше глибокі корені порівняно з контрольною рослиною.

83. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має одну або більше із наступних ознак порівняно з контрольною рослиною: збільшену площу листка, більш ранню зімкнутість полог, більш високу провідність устя, більш низьку висоту початку, підвищений вміст вологи у листі, підвищену стійкість до засухи і зниження вмісту антоціанів або площі антоціанів у листках.

84. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина має одну або більше із наступних ознак порівняно з контрольною рослиною: збільшення маси початку, збільшення врожаю, збільшення кількості зерна і збільшення маси зерна.

85. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що діаметр стебла трансгенної кукурудзяної рослини в одному або більше міжвузлях стебла більше, ніж діаметр стебла на тому ж одному або більше міжвузлях контрольної рослини.

86. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що трансгенна кукурудзяна рослина не має яких-небудь значних відхилень у щонайменше одному жіночому органі або початку.

87. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що діаметр стебла трансгенної кукурудзяної рослини в одному або більше із першого, другого, третього і/або четвертого міжвузля нижче початку щонайменше на 5 % більше, ніж у того ж міжвузля контрольної рослини.

88. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що рівень однієї або більше активних GA в щонайменше одній тканині міжвузля стебла трансгенної кукурудзяної рослини нижче, ніж у тій же тканині міжвузля контрольної рослини.

(54) СПОСІБ ВІДПАЛЮВАННЯ СТАЛІ

(57) 1. Спосіб виготовлення сталевго листа з покриттям, на який нанесене покриття на основі цинку або алюмінію, який включає:

A) забезпечення сталевго листа, який має наступний хімічний склад у масових відсотках: $0,01 \leq Al \leq 1,0 \%$, $0,07 \leq C \leq 0,50 \%$, $0,3 \leq Mn \leq 5,0 \%$, $V < 0,2 \%$, $0,01 \leq Si \leq 2,45 \%$, $0,35 \leq Si + Al \leq 3,5$, $N \leq 0,01 \%$, $P < 0,02 \%$, $S \leq 0,01 \%$ і необов'язково, щонайменше, один із таких елементів у масових відсотках: $B \leq 0,004 \%$, $Co \leq 0,1 \%$, $Cu \leq 0,5 \%$, $0,001 \leq Cr \leq 1,00 \%$, $0,001 \leq Mo \leq 0,5 \%$, $Nb \leq 0,1 \%$, $Ni \leq 1,0 \%$, $Ti \leq 0,1 \%$, решта складу складається із заліза і неминучих домішок, що виникають в результаті обробки,

B) відпалювання зазначеного сталевго листа, який включає в наступному порядку:

i) стадію попереднього нагрівання, на якій зазначений сталевий лист нагрівають від кімнатної температури до температури T_1 між $550^\circ C$ і $Ac1+50^\circ C$,

ii) стадію нагрівання, на якій зазначений сталевий лист нагрівають від температури T_1 до температури рекристалізації T_2 $720-1000^\circ C$ в атмосфері A_1 , яка містить 0,1-15 % об. H_2 і залишок з інертного газу, H_2O , O_2 і неминучих домішок, яка має точку роси DP_1 від $-10^\circ C$ до $+30^\circ C$,

iii) стадію витримування, на якій зазначений сталевий лист витримують при температурі рекристалізації T_2 в атмосфері A_2 , яка включає 0,1-15 % об. H_2 , і залишок з інертного газу, H_2O , O_2 і неминучих домішок, яка має точку роси DP_2 між $-30^\circ C$ і $0^\circ C$, при цьому зазначена точка роси DP_1 вище зазначеної точки роси DP_2 і,

iv) стадію охолодження,

C) Покриття зазначеного сталевго листа покриттям на основі цинку або алюмінію.

2. Спосіб за п. 1, в якому на зазначеній стадії охолодження зазначений сталевий лист охолоджують до температури T_3 між Ms і $Ms+150^\circ C$ і витримують при температурі T_3 , щонайменше протягом 40 с в атмосфері A_3 , яка містить 1-30 % об. H_2 і інертний газ, яка має точку роси DP_3 не вище $-40^\circ C$.

3. Спосіб за п. 2, в якому після зазначеної стадії охолодження iv) зазначений сталевий лист додатково охолоджують до температури T_{QT} між $(Ms-5^\circ C)$ і $(Ms-170^\circ C)$ і потім піддають стадії повторного нагрівання v) на якій зазначений сталевий лист знову нагрівають до температури T_4 $300-550^\circ C$ протягом 30-300 с.

4. Спосіб за п. 3, в якому зазначений сталевий лист необов'язково витримують при T_{QT} протягом 2-8 с.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який включає після зазначеної стадії охолодження iv) і зазначеної стадії повторного нагрівання v) стадію вирівнювання vi), на якій зазначений сталевий лист нагрівають до температури $300-500^\circ C$ в атмосфері A_4 , яка містить 1-30 % об. H_2 і щонайменше інертний газ, з точкою роси DP_4 не більше $-40^\circ C$.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, в якому DP_1 на $5-40^\circ C$ вище, ніж DP_2 .

7. Спосіб за п. 6, в якому DP_1 на $10-30^\circ C$ вище, ніж DP_2 .

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому на зазначеній стадії C) зазначене покриття наносять методом гарячого занурення, і при температурі зазначеного

C 21

(21) а 2022 04569
(22) 22.04.2021

(51) МПК (2023.01)
C21D 1/74 (2006.01)
C21D 1/76 (2006.01)
C21D 8/02 (2006.01)
C22C 38/02 (2006.01)
C22C 38/04 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/18 (2006.01)
C22C 38/22 (2006.01)
C22C 38/26 (2006.01)
C23C 2/02 (2006.01)
C23C 2/06 (2006.01)
C23C 2/12 (2006.01)
C23C 2/26 (2006.01)
C23C 28/00

(31) PCT/IB2020/054322

(32) 07.05.2020

(33) IB

(85) 07.12.2022

(86) PCT/IB2021/053333, 22.04.2021

(71) APCELOPOMITTA (LU)

(72) Джамвал Ранбір Сін'х (US), Гассемі-Армакі Хасан (US), Чакраборті Анірбан (US), Чалла Венкатасурія Паван (US)

сталевий лист на 5-10 °С вище температури ванни цинкування з вмістом алюмінію 0,15-0,40 % мас., при температурі 450-470 °С.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому на зазначеній стадії С) зазначене покриття наносять методом гарячого занурення, і при температурі зазначеного сталевий лист на 5-10 °С вище температури ванни для цинкування, яка дорівнює 450-470 °С, з вмістом алюмінію 0,09-0,15 % мас., і потім нагрівають до температури 470-550 °С після виходу із зазначеної ванни для цинкування.

10. Оцинкований сталевий лист, одержаний способом за будь-яким з пп. 1-8, який містить:

основну частину сталі (18), яка має склад, описаний вище,

частково зневугльцюваний шар (17) поверх зазначеної основної частини сталі (18), який має товщину 20-40 мкм і вміст вуглецю 5-20 % мас. від вмісту вуглецю в основній частині сталі і має мікроструктуру, яка містить, щонайменше 50 % фериту і, щонайменше один з таких компонентів: бейніт, мартенсит і/або залишковий аустеніт, зневугльцюваний шар (16) поверх зазначеного частково зневугльцюваного шару (17), який має товщину 5-40 мкм і вміст вуглецю менше 5 % мас. від вмісту вуглецю в основній частині сталі і має мікроструктуру, яка містить, щонайменше 90 % відсотків фериту, причому верхня частина зазначеного зневугльцюваного шару (16) містить внутрішній оксидний шар (15) товщиною 2-12 мкм і містить оксиди елементів Mn, Si, Al і Cr, і змішані оксиди Mn, Si, Al і Cr,

інгібуючий шар (14) поверх зазначеного внутрішнього оксидного шару (15) товщиною 100-500 нм, і шар покриття (13) на основі цинку поверх зазначеного інгібуючого шару (14) товщиною 3-30 мкм.

11. Оцинкований відпалений сталевий лист, одержаний способом за п. 9, який містить:

основну частину сталі (18) складу, описаного вище, - частково зневугльцюваний шар 17 поверх зазначеної основної частини сталі 18, який має товщину 20-40 мкм і вміст вуглецю 5-20 %; мас. від вмісту вуглецю в основній частині сталі, яка має мікроструктуру, яка містить, щонайменше 50 % фериту і, щонайменше один з таких компонентів: бейніт, мартенсит і/або залишковий аустеніт, зневугльцюваний шар (16), зовнішній по відношенню до частково зневугльцюваного шару (17), який має товщину 5-40 мкм і вміст вуглецю менше 5 % мас. від вмісту вуглецю в основній частині сталі, і має мікроструктуру, яка містить, щонайменше 90 % фериту, причому верхня частина зазначеного зневугльцюваного шару (16) містить внутрішній оксидний шар (15) товщиною 2-12 мкм, який містить оксиди елементів Mn, Si, Al і Cr і змішані оксиди Mn, Si, Al і Cr,

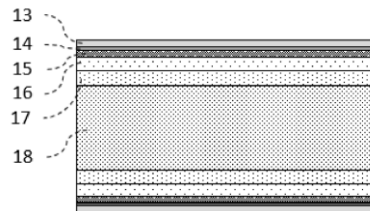
і шар покриття (12) на основі заліза і цинку поверх зазначеного внутрішнього оксидного шару (15), який має товщину 3-30 мкм і містить 10-20 % мас. заліза.

12. Сталевий лист за пп. 10 або 11, в якому товщина зазначеного сталевий лист становить 0,5-3,0 мм.

13. Сталевий лист за пп. 10 або 12, в якому границя міцності на розтяг зазначеного сталевий лист перевищує 900 МПа.

14. Точкове зварне з'єднання, щонайменше двох металічних листів, яке містить, щонайменше сталевий лист за будь-яким з пп. 11-13, причому зазначене з'єднання не містить тріщин розміром більше 100 мкм.

15. Застосування сталевий лист з покриттям за будь-яким з пп. 11-13 або точкового зварного з'єднання за п. 14 для виготовлення автомобільного транспортного засобу.



Фігура 7

(21) а 2023 00379
(22) 01.07.2021

(51) МПК (2023.01)
C21D 8/02 (2006.01)
C22C 38/00
C22C 38/02 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/22 (2006.01)
C22C 38/26 (2006.01)
C22C 38/28 (2006.01)
C22C 38/32 (2006.01)
C22C 38/38 (2006.01)
C21D 6/02 (2006.01)
C21D 1/20 (2006.01)
C23C 2/06 (2006.01)
C23C 2/02 (2006.01)

(31) РСТ/В2020/056330

(32) 06.07.2020

(33) ІВ

(85) 03.02.2023

(86) РСТ/В2021/055898, 01.07.2021

(71) АРСЕЛОРМИТТАЛ (LU)

(72) Фань Дунвей (US), Гіріна Ольга (US)

(54) ТЕРМООБРОБЛЕНИЙ ХОЛОДНОКАТАНИЙ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ І СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) 1. Холоднокатаний сталевий лист, до складу якого входять такі елементи, виражені у масових відсотках:

0,05 % ≤ вуглець ≤ 0,15 %

1,8 % ≤ марганець ≤ 2,7 %

0,1 % ≤ кремній ≤ 1 %

0,01 % ≤ алюміній ≤ 0,8 %

0,1 % ≤ хром ≤ 0,9 %

0 % ≤ фосфор ≤ 0,09 %

0,0001 % ≤ титан ≤ 0,1 %

0,0005 % ≤ бор ≤ 0,003 %

0,01 % ≤ ніобій ≤ 0,1 %

0 % ≤ сірка ≤ 0,09 %

0 % ≤ азот ≤ 0,09 %

і може містити один або кілька наступних необов'язкових елементів

0 % ≤ ванадій ≤ 0,2 %

0 % ≤ молібден ≤ 0,2 %

0 % ≤ нікель ≤ 2 %

0 % ≤ мідь ≤ 2 %

0 % ≤ кальцій ≤ 0,005 %

0 % ≤ церій ≤ 0,1 %

0 % ≤ магній ≤ 0,05 %

0 % ≤ цирконій ≤ 0,05 %

решта складається із заліза і неминучих домішок, мікроструктура зазначеного сталевго листа включає в частках площі 40-60 % мартенситу, 15-40 % міжкритичного фериту, 10-35 % сукупної кількості перетвореного фериту і бейніту і 0-5 % залишкового аустеніту.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому склад містить 0,2-0,9 % кремнію.

3. Сталевий лист за пп. 1 або 2, в якому склад містить 0,07-0,12 % вуглецю.

4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-3, в якому склад містить 0,01-0,7 % алюмінію.

5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, в якому склад містить 1,9-2,5 % марганцю.

6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-5, в якому склад містить 0,2-0,8 % хрому.

7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-6, в якому сукупна кількість кремнію і алюмінію становить понад 0,6 %.

8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, в якому сукупна кількість перетвореного фериту і бейніту становить 15-30 %.

9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, в якому кількість мартенситу становить 42-58 %.

10. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-9, причому зазначений сталевий лист має границю міцності на розтяг не менше 950 МПа і загальне подовження не менше 14 %.

11. Сталевий лист за п. 10, який має границю плинності не менше 540 МПа.

12. Спосіб виготовлення сталевго холоднокатаного листа з покриттям, який включає наступні послідовні стадії:

забезпечення сталі зі складом за будь-яким з пп. 1-7; повторне нагрівання зазначеного напівфабрикату до температури 1000-1280 °C;

гарячу прокатку зазначеного напівфабрикату для одержання сталевго гарячекатаного листа, причому кінцева температура гарячої прокатки вище Ac3; охолодження гарячекатаного сталевго листа зі швидкістю охолодження, щонайменше 30 °C/с до температури змотування, яка становить 475-650 °C, і змотування сталевго гарячекатаного листа в рулон;

охолодження сталевго гарячекатаного листа до кімнатної температури;

необов'язкове виконання процесу видалення окалини зі сталевго гарячекатаного листа;

необов'язкове виконання відпалу гарячекатаного сталевго листа;

необов'язкове виконання процесу видалення окалини зі сталевго гарячекатаного листа;

холодну прокатку зазначеного гарячекатаного сталевго листа зі ступенем обтиснення 0,5-90 % для одержання холоднокатаного сталевго листа;

нагрівання холоднокатаного сталевго листа від кімнатної температури до температури витримування між Ac1+60 °C і Ac3;

потім виконання відпалу при температурі витримування протягом 5-500 с;

потім охолодження холоднокатаного сталевго листа на двох стадіях охолодження, на яких:

перша стадія починається з охолодження від температури витримування до температури T1 550-650 °C при швидкості охолодження CR1, яка становить, щонайменше 3 °C/с,

потім витримування холоднокатаного сталевго листа при T1 протягом 1-20 с,

потім починається друга стадія шляхом подальшого охолодження холоднокатаного сталевго листа від температури T1 до температури перестарювання T2 в діапазоні 400-480 °C при швидкості охолодження CR2, яка становить, щонайменше 3 °C/с,

потім виконання перестарювання при T2 протягом 5-100 с,

потім необов'язково доводять до температури в діапазоні 420-680 °C для полегшення нанесення покриття і необов'язково наносять покриття на холоднокатаний сталевий лист,

після цього охолоджують сталевий холоднокатаний лист до кімнатної температури зі швидкістю охолодження, яка становить, щонайменше 5 °C/с, для одержання холоднокатаного сталевго листа з покриттям.

13. Спосіб за п. 12, в якому температура змотування становить 475-625 °C.

14. Спосіб за пп. 12 або 13, в якому температуру витримування вибирають так, щоб забезпечити наявність, щонайменше 50 % аустеніту наприкінці витримування.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 12-14, в якому температура перестарювання становить 420-475 °C.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 12-15, в якому швидкість охолодження після нанесення покриття становить щонайменше 9 °C/с.

17. Застосування сталевго листа за будь-яким з пп. 1-11 або сталевго листа, одержаного способом за будь-яким з пп. 12-16, для виготовлення конструкції або деталей транспортного засобу, які забезпечують безпеку.

18. Транспортний засіб, який містить деталь, одержану за п. 17.

Розділ D:**Текстиль та папір****D 21**

(21) **а 2022 04975** (51) МПК (2023.01)
(22) 03.07.2020 **D21H 27/00**

D21H 27/02 (2006.01)

D21H 27/30 (2006.01)

D21H 27/40 (2006.01)

(85) 20.04.2023

(86) РСТ/В2020/000583, 03.07.2020

(71) ЕССІТІ ГАЙДЖИН ЕНД ГЕЛТ АКТІЄБОЛАГ' (SE)

(72) Вейзанг Ніколас (FR), Жанно Себастьян (FR)

(54) **БЕЗВТУЛКОВІ РУЛОНИ ВИРОБУ З СЕРВЕТКОВОГО ПАПЕРУ ТА СПОСОБИ ВИГОТОВЛЕННЯ БЕЗВТУЛКОВИХ РУЛОНІВ**

(57) 1. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна паперового виробу, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно серветкового паперового виробу намотане таким чином, щоб визначити внутрішній отвір, що простягається в осьовому напрямку, розташований по центру відносно безвтулкового рулону, і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, та другий кінець розташований у внутрішньому отворі,

де виріб з серветкового паперу складається з двох шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP), загальна кількість шарів виробу з серветкового паперу становить два, принаймні один з шарів є тисненим шаром, і

обидва шари з'єднані між собою, як варіант за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного з'єднання, такого як тиснення по краях,

де маса виробу з серветкового паперу знаходиться в діапазоні від 24 г/м² до 50 г/м², як варіант від 30 г/м² до 45 г/м²,

де рулон без втулки має зовнішній діаметр в діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, і щільність рулону без втулки в діапазоні від 80 до 160 кг/м³,

при цьому коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні від 30 % до 80 %, коефіцієнт каліпера (cs-ct)/ct отримують шляхом

ділення різниці між стандартним каліпером cs виробу з серветкового паперу, як визначено стандартом ISO-12625-3, та теоретичним каліпером ct виробу з серветкового паперу на теоретичний каліпер ct, та теоретичний каліпер ct визначається як відношення між масою виробу з серветкового паперу та щільністю рулону.

2. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 1, в якому калібр виробу з серветкового паперу становить щонайменше 0,35 мм, як варіант 0,40 мм або щонайменше 0,45 мм.

3. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за пунктом 1 або 2, причому два шари є першим шаром і другим шаром,

де перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h1), причому перша висота (h1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

причому клей, такий як клей для ламінування, необов'язково наноситься на кінчики перших тиснень першого шару,

де другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h2), причому друга висота (h2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, і

де перший шар як варіант містить треті тиснення з третьою висотою (h3), меншою за першу висоту (h1) (h1>h3).

4. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 3,

в якому перші тиснення сформовані першим нагрітим роликом для тиснення і, необов'язково, треті тиснення сформовані першим нагрітим роликом для тиснення,

та/або де другі тиснення сформовані другим нагрітим тиснучим роликом,

та/або де треті тиснення сформовані третім нагрітим тиснучим роликом,

та/або в якому, як варіант, перший шар перед тисненням був змочений кількістю рідини, такої як вода, в діапазоні від 2 % до 12 % від основної маси першого шару, або, як варіант, від 4 % до 10 % від основної маси першого шару, причому рідина як варіант містить одну або декілька добавок, або, де, перший шар не був змочений рідиною перед тим, як його було зтиснуто.

5. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна виробу з серветкового паперу, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно виробу з серветкового паперу намотане таким чином, щоб визначити осьовий внутрішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону, і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі,

де виріб з серветкового паперу складається з трьох шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP), загальна кількість шарів виробу з серветкового паперу становить три, принаймні один з шарів є тисненим шаром, і

три шари склеєні між собою, як правило за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного з'єднання, такого як тиснення по краях,

де маса виробу з серветкового паперу знаходиться в діапазоні від 34 г/м² до 65 г/м², як варіант від 40 г/м² до 63 г/м² або від 45 г/м² до 60 г/м²,

де рулон без втулки має зовнішній діаметр в діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність рулону без втулки в діапазоні від 110 до 170 кг/м³,

при цьому коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні від 20 % до 60 %, коефіцієнт каліпера (cs-ct)/ct отримують шляхом ділення

різниці між стандартним каліпером cs виробу з

серветкового паперу, як визначено стандартом ISO-12625-3, та теоретичним каліпером c_t виробу з серветкового паперу на теоретичний каліпер c_t , та теоретичний каліпер c_t визначається як співвідношення між масою виробу з серветкового паперу та щільністю рулону.

6. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 5, в якому калібр виробу з серветкового паперу становить щонайменше 0,40 мм, як варіант щонайменше 0,45 мм або щонайменше 0,50 мм.

7. Рулон безвтулкового виробу з серветкового паперу за п. 5 або 6, де три шари являють собою перший шар, другий шар і третій шар, де третій шар розташований між першим шаром і другим шаром, де перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, де клей, такий як клей для ламінування, як правило наноситься на кінчики перших тиснень першого шару, де другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, і де перший шар як правило містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$).

8. Рулон безвтулкового виробу з серветкового паперу за п. 7, в якому третій шар є нетисненим.

9. Рулон безвтулкового виробу з серветкового паперу за п. 7 або 8, в якому перший шар і третій шар були стиснуті разом для утворення перших тиснень на першому шарі та третьому шарі, і де, як варіант, треті тиснення були сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі, або, де, необов'язково, перший шар і третій шар були стиснені разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі.

10. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 7, в якому третій шар містить четверті тиснення з четвертою висотою (h_4), причому четверта висота (h_4) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, і де третій шар був тиснений окремо від першого шару та другого шару, де, як варіант, четверті тиснення були сформовані четвертим нагрітим роликом для тиснення.

11. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за будь-яким з пп. 7-10,

де перші тиснення сформовані першим нагрітим тисненням роликом, та/або

де другі тиснення утворені другим нагрітим роликом для тиснення, та/або,

де треті тиснення утворені першим нагрітим тиснючим роликом або третім нагрітим тиснючим роликом, та/або

де, як варіант, перший шар перед тисненням був змочений кількістю рідини, такої як вода, в діапазоні від 2 % до 12 % від основної маси першого шару, або, за вибором, від 4 % до 10 % від основної маси першого шару, де рідина, як варіант, забезпечена однією або декількома добавками, або, де перший шар не був змочений рідиною перед тисненням.

12. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна виробу з серветкового паперу, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно виробу з серветкового паперу намотане таким чином, щоб визначити

осьовий внутрішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону, і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, а другий кінець розташований на внутрішньому отворі,

де виріб з серветкового паперу складається з чотирьох шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP), загальна кількість шарів виробу з серветкового паперу становить чотири, принаймні один з шарів є тисненим шаром, і чотири шари з'єднані між собою, як варіант, за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного з'єднання, такого як тиснення по краях,

маса виробу з серветкового паперу знаходиться в діапазоні від 55 г/м² до 95 г/м², або як варіант від 60 г/м² до 80 г/м²,

де рулон без втулки має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, і щільність рулону без втулки в діапазоні від 120 до 160 кг/м³,

при цьому коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні від 12 % до 40 %, коефіцієнт каліпера ($cs-c_t$)/ c_t отримують шляхом

ділення різниці між стандартним каліпером cs виробу з серветкового паперу, як визначено стандартом ISO-12625-3, та теоретичним каліпером c_t виробу з серветкового паперу на теоретичний каліпер c_t , та

теоретичний каліпер визначається як співвідношення між масою виробу з серветкового паперу та щільністю рулону.

13. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 12, в якому калібр виробу з серветкового паперу становить щонайменше 0,55 мм, як варіант щонайменше 0,60 мм або щонайменше 0,65 мм.

14. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 12 або 13, чотири шари якого є першим шаром, другим шаром, третім шаром і четвертим шаром, причому перший шар і другий шар є крайніми шарами виробу з серветкового паперу,

де перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

причому клей, такий як клей для ламінування, необов'язково наноситься на кінчики перших тиснень першого шару,

де другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, і

де перший шар додатково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою, ніж перша висота (h_1) ($h_1 > h_3$).

15. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 14, в якому перший шар і третій шар тиснені разом з утворенням перших тиснень на першому шарі і третьому шарі,

де четвертий шар не є тисненням або був тисненням окремо від першого шару, другого шару і третього шару з утворенням четвертих тиснень, причому четверті тиснення необов'язково були тисненням за допомогою четвертого нагрітого тиснючого ролику, і

де треті тиснення додатково сформовані тільки на першому шарі, але не на третьому шарі, або де пер-

ший шар і третій шар були тиснені разом для формування третіх тиснень на першому шарі і третьому шарі.

16. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за пунктом 14, в якому перший шар, третій шар і четвертий шар були тиснені разом з утворенням перших тиснень на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, і

де, як варіант, перший шар, третій шар і четвертий шар були тиснені разом, щоб сформувати треті тиснення на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, або

де, як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі та третьому шарі, але не на четвертому шарі, або

в якому, як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі, але не на третьому шарі та четвертому шарі.

17. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 14, в якому третій шар і четвертий шар тиснені разом окремо від першого шару і другого шару, або

в якому один з третього та четвертого шарів був тисненням окремо від першого та другого шарів, а інший з третього та четвертого шарів не був тисненням, або

третій шар і четвертий шар не мають тиснення.

18. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 14, в якому перший шар і третій шар були тиснені разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі і третьому шарі,

де четвертий шар і другий шар були тиснені разом, щоб сформувати другі тиснення на четвертому шарі і другому шарі, і

в якому, як варіант, перший шар і третій шар були тиснені разом, щоб сформувати треті тиснення на першому шарі і третьому шарі, або в якому треті тиснення були сформовані тільки на першому шарі, але не на третьому шарі.

19. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за будь-яким з пп. 14-18,

в якому перші тиснення сформовані першим нагрітим тисненням рулоном, та/або.

де другі тиснення утворені другим нагрітим роликом для тиснення, та/або,

де треті тиснення утворені першим нагрітим роликом для тиснення або третім нагрітим роликом для тиснення, та/або, де треті тиснення утворені першим нагрітим роликом для тиснення,

де, як варіант, перший шар перед тисненням був зволожений кількістю рідини, такої як вода, в діапазоні від 2 % до 12 % від основної маси першого шару, або, як варіант, від 4 % до 10 % від основної маси першого шару, де рідина, як варіант, забезпечена однією або декількома добавками, або, як варіант, перший шар не був зволожений рідиною перед тим, як був підданий тисненню.

20. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна паперового виробу, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно паперового виробу намотане таким чином, щоб визначити внутрішній отвір, що простягається в осьовому напрямку і розташований по центру відносно безвтулкового рулону, і

таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, а другий кінець розташований біля внутрішнього отвору,

де виріб з серветкового паперу складається з п'яти або шести шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP), загальна кількість шарів виробу з серветкового паперу становить п'ять або шість, принаймні один з шарів є тисненим шаром, і

п'ять або шість шарів з'єднані між собою, необов'язково за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного з'єднання, такого як тиснення по краях,

де маса виробу з серветкового паперу знаходиться в діапазоні від 65 г/м² до 125 г/м², або як варіант від 65 г/м² до 100 г/м²,

де безвтулковий рулон має зовнішній діаметр в діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, і щільність рулону безвтулки в діапазоні від 130 до 160 кг/м³,

при цьому коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні від 10 % до 25 %,

коефіцієнт каліпера (cs-ct)/ct отримують шляхом ділення різниці між стандартним коефіцієнтом каліпера cs виробу з серветкового паперу, як визначено стандартом ISO-12625-3, та теоретичним коефіцієнтом каліпера ct виробу з серветкового паперу на теоретичний коефіцієнт каліпера ct, та

теоретична щільність визначається як співвідношення між масою виробу з серветкового паперу та щільністю рулону.

21. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 20, в якому калібр виробу з серветкового паперу становить щонайменше 0,65 мм, як варіант щонайменше 0,70 мм або щонайменше 0,75 мм.

22. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за п. 20 або 21, в якому принаймні один з крайніх шарів виробу з серветкового паперу містить перші тиснення з першою висотою (h1), причому перша висота (h1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

причому клей, такий як клей для ламінування, необов'язково наноситься на кінчики перших тиснень першого шару,

при цьому інший із зовнішніх шарів виробу з серветкового паперу містить другі тиснення з другою висотою (h2), причому друга висота (h2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

причому, як варіант, перші тиснення сформовані першим нагрітим тисненням роликом, та/або другі тиснення сформовані другим нагрітим тисненням роликом,

причому перший шар додатково містить треті тиснення з третьою висотою (h3), меншою за першу висоту (h1) (h1>h3).

23. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за будь-яким з попередніх пунктів,

де безвтулковий рулон має міцність на радіальне стиснення 20 Н або більше, необов'язково 25 Н або більше, або 30 Н або більше.

24. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна виробу з серветкового паперу, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно паперового виробу намотане таким чином, щоб визначити осьовий вну-

трішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону, і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі,

де виріб з серветкового паперу складається принаймні з двох шарів, де загальна кількість шарів виробу з серветкового паперу становить від 2 до 6, причому всі шари є шарами звичайного паперу для мокрого пресування (CWP), і де принаймні один з шарів є тисненим шаром,

де шари виробу з серветкового паперу з'єднані між собою, як варіант за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного з'єднання, такого як тиснення по краях, де безвтулковий рулон має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність рулону без втулки в діапазоні від 80 до 160 кг/м³,

причому коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні 30 %-80 %, якщо загальна кількість шарів становить 2, коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні 20 %-60 %, якщо загальна кількість шарів становить 3, коефіцієнт каліпера ролика знаходиться в діапазоні 12 %-30 %, якщо загальна кількість шарів становить 4, і коефіцієнт каліпера рулону знаходиться в діапазоні 10 %-25 %, якщо загальна кількість шарів становить 5 або 6, причому коефіцієнт каліпера (cs-ct)/ct отримують шляхом ділення різниці між стандартним коефіцієнтом каліпера cs виробу з серветкового паперу, визначеним стандартом ISO-12625-3, і теоретичним коефіцієнтом каліпера ct виробу з серветкового паперу, на теоретичний коефіцієнт каліпера ct, причому теоретична щільність виробу з серветкового паперу визначається як співвідношення між масою виробу з серветкового паперу та щільністю рулону,

де рулон без втулки має міцність на радіальне стиснення 20 Н або більше, необов'язково 25 Н або більше, або 30 Н або більше, і

при цьому всі шари виробу з серветкового паперу виготовлені з паперу звичайного мокрого пресування (CWP).

25. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу за будь-яким з попередніх пунктів, в якому принаймні частина внутрішнього витка, необов'язково весь внутрішній виток, абсорбуючого матеріалу безвтулкового рулону на другому кінці містить стабілізуючу покривну композицію.

26. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, причому паперовий виріб складається з двох шарів, причому спосіб включає стадії:

- отримання двох шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP) та тиснення принаймні одного з двох шарів

- пошарове скріплення двох шарів, необов'язково за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного скріплення, такого як тиснення країв, з утворенням виробу з серветкового паперу з масою в діапазоні від 24 г/м² до 50 г/м², як варіант від 30 г/м² до 45 г/м², та співвідношенням коефіцієнту каліперу в діапазоні від 30 % до 80 %;

- спіральне намотування виробу з серветкового паперу на оправку з утворенням рулону без втулки та визначенням осьового внутрішнього отвору, спрямованого до оправки, причому перший кінець виробу з серветкового паперу розташований на зовнішній стороні рулону без втулки, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі; і

- виведення оправки;

причому рулон без втулки має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність рулону без втулки лежить у діапазоні від 80 до 160 кг/м³,

калібр сформованого виробу з серветкового паперу за вибором становить щонайменше 0,35 мм, або щонайменше 0,40 мм, або щонайменше 0,45 мм.

27. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 26, причому два передбачені шари є першим шаром і другим шаром, і спосіб включає стадії, що включають:

- тиснення першого шару за допомогою першого тиснучого ролика з першими тиснучими виступами для формування перших тиснень з першою висотою (h1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм

- тиснення другого шару другим тиснучим роликом з другими тиснучими виступами для формування других тиснень з другою висотою (h2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм; і

- де, за вибором, перший ролик для тиснення також містить треті виступи для тиснення, та стадія тиснення першого шару утворює перше і третє тиснення на третьому шарі,

або, якщо спосіб додатково включає стадію тиснення першого шару третім тиснучим роликом з третіми тиснучими виступами для формування третіх тиснень.

28. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, причому паперовий виріб складається з трьох шарів, причому спосіб включає стадії

- отримання трьох шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP) та тиснення принаймні одного з трьох шарів

- пошарове скріплення трьох шарів, як варіант за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного скріплення, такого як тиснення країв, з утворенням виробу з серветкового паперу з масою в діапазоні від 34 г/м² до 65 г/м², як варіант від 40 г/м² до 63 г/м², або від 45 г/м² до 60 г/м², та коефіцієнтом каліперу в діапазоні від 20 % до 60 %;

- спіральне намотування виробу з серветкового паперу на оправку з утворенням рулону без втулки та визначенням осьового внутрішнього отвору, спрямованого до оправки, причому перший кінець виробу з серветкового паперу розташований на зовнішній стороні рулону без втулки, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі; і

- виведення оправки;

причому рулон без втулки має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм і діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність рулону без втулки лежить у діапазоні від 110 до 170 кг/м³,

калібр сформованого виробу з серветкового паперу необов'язково становить щонайменше 0,40 мм, необов'язково щонайменше 0,45 мм або щонайменше 0,50 мм.

29. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 28, де три передбачені шари є першим шаром, другим шаром і третім шаром, і спосіб включає стадії, що включають:

- тиснення першого шару за допомогою першого тиснучого ролика з першими тиснучими виступами для формування перших тиснень з першою висотою (h_1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм

- тиснення другого шару другим тиснучим роликом з другими тиснучими виступами для формування других тиснень з другою висотою (h_2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- де перший, другий і третій шари з'єднані між собою таким чином, що третій шар розташований між першим шаром і другим шаром; і

- де, як варіант, перший ролик для тиснення також містить треті виступи для тиснення, та стадія тиснення першого шару утворює перше та третє тиснення на третьому шарі, або

де спосіб додатково включає стадію тиснення першого шару третім тиснучим роликом з третіми тиснучими виступами для формування третіх тиснень.

30. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 29, який **відрізняється** тим, що третій шар не є тисненим.

31. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 29, в якому перший шар і третій шар тиснуть разом, використовуючи перший тиснучий вал для формування перших тиснень на першому шарі і третьому шарі,

де треті тиснення необов'язково формуються тільки на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар тиснуть разом для формування третіх тиснень на першому шарі і третьому шарі.

32. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 29, який включає стадію формування четвертого тиснення з четвертою висотою (h_4) на третьому шарі за допомогою четвертого тиснучого ролика, причому четверта висота (h_4) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, і в якому третій шар тиснуть окремо від першого шару і другого шару, причому, як варіант, четверте тиснення утворене четвертим нагрітим тиснучим роликом.

33. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за будь-яким з пп. 28-32, де перші тиснення утворюються першим нагрітим тиснучим роликом, та/або.

де другі тиснення утворені другим нагрітим тиснучим роликом, та/або

де треті тиснення утворені першим нагрітим тиснучим роликом або третім нагрітим тиснучим роликом.

34. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, причому паперовий виріб складається з чотирьох шарів, причому спосіб включає стадії, на яких

- отримання чотирьох шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP) та тиснення принаймні одного з чотирьох шарів

- пошарове скріплення чотирьох шарів, необов'язково за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного скріплення, такого як тиснення країв, з утворенням продукту з виробу з серветкового паперу з масою у діапазоні від 55 г/м² до 95 г/м², як варіант від 60 г/м² до 80 г/м², та співвідношення коефіцієнта каліпера в діапазоні від 12 % до 40 %;

- спіральне намотування виробу з серветкового паперу на оправку з утворенням рулону без втулки та визначенням осьового внутрішнього отвору, спрямованого до оправки, причому перший кінець виробу з серветкового паперу розташований на зовнішній стороні рулону без втулки, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі; і

- виведення оправки;

причому рулон без втулки має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність рулону без втулки лежить у діапазоні від 120 до 160 кг/м³,

калібр сформованого виробу з серветкового паперу як варіант становить щонайменше 0,55 мм, або щонайменше 0,60 мм, або щонайменше 0,65 мм.

35. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 34, де чотири передбачені шари є першим шаром, другим шаром, третім шаром і четвертим шаром, і спосіб включає стадії, що включають:

- тиснення першого шару за допомогою першого тиснучого ролика з першими тиснучими виступами для формування перших тиснень з першою висотою (h_1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- тиснення другого шару другим тиснучим роликом з другими тиснучими виступами для формування других тиснень з другою висотою (h_2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- де перший шар, другий шар, третій шар і четвертий шар з'єднані між собою таким чином, що третій шар і четвертий шар розташовані між першим шаром і другим шаром; і

- в якому, як варіант, перший ролик для тиснення додатково містить треті виступи для тиснення, та стадія тиснення першого шару утворює перше та третє тиснення на третьому шарі; або

де спосіб додатково включає стадію тиснення першого шару третім тиснучим роликом з третіми тиснучими виступами для формування третіх тиснень.

36. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 35, який включає стадію тиснення першого шару та третього шару разом з використанням першого тиснучого ролика для формування перших тиснень на першому шарі та третьому шарі,

причому треті тиснення необов'язково формуються тільки на першому шарі, але не на третьому шарі, або причому перший шар і третій шар необов'язково тиснуть разом, щоб сформувати треті тиснення на першому шарі і третьому шарі.

37. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п.35,

в якому перший шар і третій шар тиснуть разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі і третьому шарі,

де четвертий шар є нетисненим або є тисненим окремо від першого шару, третього шару і другого шару, і

де треті тиснення необов'язково сформовані тільки на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар необов'язково тиснені разом, щоб сформувати треті тиснення на першому шарі і третьому шарі.

38. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 35,

в якому перший шар, третій шар і четвертий шар тиснуть разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, і

де, за вибором, перший шар, третій шар і четвертий шар тиснуть разом, утворюючи треті тиснення на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, або

де, як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі та третьому шарі, але не на четвертому шарі, або

в якому, як варіант, треті тиснення додатково сформовані на першому шарі, але не на третьому шарі та четвертому шарі.

39. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 35,

в якому третій шар і четвертий шар тиснуть разом окремо від першого шару і другого шару, або

де один з третього та четвертого шарів тиснуть окремо від першого та другого шарів, і спосіб не включає стадію тиснення іншого з третього та четвертого шарів, або

де спосіб не включає стадію тиснення третього шару і не включає стадію тиснення четвертого шару.

40. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за пунктом 35,

в якому перший шар і третій шар тиснуть разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі і третьому шарі,

в якому четвертий шар і другий шар тиснуть разом, утворюючи другі тиснення на четвертому шарі і другому шарі, і

в якому, як варіант, перший шар і третій шар тиснуть разом, утворюючи треті тиснення на першому шарі і третьому шарі, або в якому, додатково, треті тиснення утворюють тільки на першому шарі, але не на третьому шарі.

41. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу за п. 35,

де перші тиснення формують першим нагрітим тиснучим роликом, та/або

де другі тиснення формують другим нагрітим тиснучим роликом, та/або,

де треті тиснення утворені першим нагрітим тиснучим роликом або третім нагрітим тиснучим роликом.

42. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з серветкового паперу, такого як туалетний папір, причому паперовий виріб складається з п'яти або шести шарів, причому спосіб включає стадії, на яких:

- отримання п'яти або шести шарів звичайного паперу для мокрого пресування (CWP) та тиснення принаймні одного з п'яти або шести шарів;

- пошарове скріплення п'яти або шести шарів, необов'язково за допомогою клею, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного скріплення, такого як тиснення країв, з утворенням виробу з серветкового паперу з масою в діапазоні від 65 г/м^2 до 125 г/м^2 , необов'язково в діапазоні від 65 г/м^2 до 100 г/м^2 , та коефіцієнтом каліперу в діапазоні від 10 % до 25 %;

- спіральне намотування виробу з серветкового паперу на оправку з утворенням рулону без втулки та визначенням внутрішнього отвору, що простягається в осьовому напрямку до оправки, причому перший кінець виробу з серветкового паперу розташований на зовнішній стороні рулону без втулки, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі; і

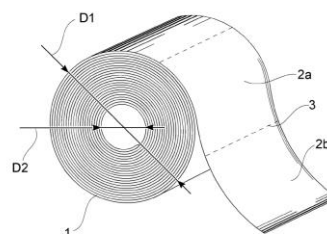
- виведення оправки; причому рулон без втулки має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність рулону без втулки лежить у діапазоні від 130 до 160 кг/м^3 ,

калібр сформованого виробу з серветкового паперу за вибором становить щонайменше 0,65 мм, або щонайменше 0,70 мм, або щонайменше 0,75 мм.

43. Спосіб виготовлення рулону без втулки виробу з серветкового паперу за будь-яким з пп. 26-42,

де спосіб включає стадію покриття принаймні частини внутрішньої окружності, необов'язково всієї внутрішньої окружності виробу з серветкового паперу в безвтулковому рулоні на другому кінці стабілізуючою покривною композицією.

44. Безвтулковий рулон виробу з серветкового паперу, виготовлений за способом за будь-яким з пп. 26-43.



Фиг. 1

(21) а 2023 00375
(22) 03.07.2020

(51) МПК (2023.01)
D21H 27/00
D21H 27/30 (2006.01)
D21H 27/40 (2006.01)
B31F 1/07 (2006.01)

(85) 08.03.2023

(86) РСТ/В2020/000588, 03.07.2020

(71) ЕССІТІ ГАЙДЖИН ЕНД ГЕЛТ АКТІЄБОЛАГ (SE)

(72) Жанно Себастьян (FR)

(54) ВИРОБИ З ПАПЕРУ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ, РУЛОНИ ТА СТОСИ ВИРОБІВ З

ПАПЕРУ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА СПОСОБИ ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ

- (57) 1. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення, наприклад туалетний папір або домашній рушник, де виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить щонайменше три шари, включаючи верхній шар, нижній шар і внутрішній шар, розташований між верхнім шаром і нижнім шаром, при цьому верхній шар і нижній шар є крайніми шарами виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, основна вага виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення знаходиться в діапазоні від 30 до 150, необов'язково від 30 до 100 г/м², або від 35 до 80 г/м², або від 40 до 65 г/м², при цьому верхній шар був тиснений і містить щонайменше два типи тиснень, включаючи перші тиснення з першою висотою та другі тиснення з другою висотою, причому перша висота є більшою за другу висоту, при цьому внутрішній шар не має тиснення, при цьому нижній шар був тиснений, верхній шар, внутрішній шар і нижній шар скріплені за допомогою адгезиву, такого як клей для ламінування, та/або води та/або механічного склеювання, такого як тиснення країв, при цьому щонайменше один з верхнього шару та нижнього шару був тиснений нагрітим валиком для тиснення.
2. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 1, в якому принаймні один із шарів виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, необов'язково всі шари виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, виготовлені з паперу звичайного вологого пресування (CWP).
3. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 1 або 2, в якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить кількість шарів від трьох до шести.
4. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, у якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить рівно три шари.
5. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 1-3, в якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить рівно чотири шари, що включають верхній шар, нижній шар, внутрішній шар і ще один шар, при цьому необов'язково інший шар і верхній шари тиснуться разом, або інший шар і нижній шар тиснуться разом, або інший шар і внутрішній шар поєднуються з верхнім шаром і шар скріплюється з нижнім шаром на кінцях перших тиснень за допомогою адгезивного компонента, наприклад, клею для ламінування.
6. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 1-3, в якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить рівно п'ять або шість шарів.
7. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким із попередніх пунктів, у якому внутрішній шар необов'язково має лише часткове тиснення в місцях, де він з'єднаний шаром із верхнім шаром і нижнім шаром.
8. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким із попередніх пунктів, у якому верхній шар містить рівно два типи тиснень, які є деко-

- ративними тисненнями з висотою тиснення в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, необов'язково від 0,8 мм до 1,4 мм, і мікротиснення з висотою тиснення в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм, де при цьому декоративне тиснення покриває від 1 % до 20 % загальної поверхні верхнього шару, необов'язково від 2 % до 10 % або від 3 % до 6 %, при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить щонайменше одну ділянку, у якій щільність мікротиснень у зоні верхнього шару без декоративних тиснень знаходиться в діапазоні від 25 до 120 точок/см², необов'язково від 40 до 100 точок/см², або від 50 до 80 точок/см², і при цьому, необов'язково, нижній шар містить точно одне або два типи тиснень і де щільність загальної кількості тиснень нижнього шару знаходиться в діапазоні від 25 до 120 точок/см², необов'язково від 40 до 100 точок/см², або від 50 до 80 точок/см².
9. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, у якому внутрішній шар і верхній шар скріплені з нижнім шаром за допомогою адгезивного компонента, нанесеного лише на ділянку, яка включає, необов'язково складається з кінчиків перших тиснень, необов'язково принаймні 95 %, 98 % або навіть принаймні 99 % кінчиків перших тиснень.
10. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким із попередніх пунктів, в якому внутрішній шар є крепованим шаром, що має основну вагу в діапазоні від 13 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 28 г/м² або від 18 до 24 г/м², де крепований шар містить лінії крепування, що простягаються вздовж першого напрямку, і паралельні ребра та западини, що простягаються вздовж другого напрямку, кут між першим напрямком і другим напрямком знаходиться в діапазоні від 80° до 100°, ребра та западини забезпечують середню шорсткість сердечника Rk в діапазоні від 10 до 300 мкм, і кількість піків знаходиться в діапазоні від 4 до 12 на см, як виміряно в першому напрямку.
11. Рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, виготовлений із спірально намотаного безперервного полотна виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення має перший кінець і другий кінець, полотно виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення намотане таким чином, щоб визначити внутрішній отвір, що проходить в осьовому напрямку, розташований по центру відносно рулону і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні рулону, та другий кінець розташований у внутрішньому отворі.
12. Рулон продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 11, в якому діаметр рулону знаходиться в діапазоні від 85 до 200 мм.
13. Стос розгорнутих аркушів або складених аркушів, необов'язково зі складених аркушів, виготовлених паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 1-10.
14. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір або господарський рушник, що містить принаймні три шари, який містить етапи:

- подання щонайменше трьох шарів, включаючи перший шар, другий шар і третій шар, з основною вагою в діапазоні від 13 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 28 г/м² або від 18 до 24 г/м², відповідно;

- тиснення першого шару на першому валику для тиснення з виступами для тиснення з першою висотою h1 для формування перших тиснень на першому шарі;

- тиснення першого шару на другому валику для тиснення з виступами для другого тиснення з другою висотою h2, при цьому перша висота h1 є більшою за другу висоту h2, при цьому тиснення на другому валику для тиснення виконується до або після тиснення на перший валик для тиснення;

- тиснення другого шару на третьому валику для тиснення з виступами для тиснення з третьою висотою h3;

- скріплення першого шару, другого шару та третього шару і необов'язково інших шарів, таким чином, що перший шар та другий шар є крайніми шарами, а третій шар є внутрішнім шаром, за допомогою адгезивного компонента, такого як клей для ламінування, і/або вода, і/або механічне скріплення, таке як тиснення країв;

де внутрішній шар не тиснений, і

при цьому щонайменше один з першого валика для тиснення, другого валика для тиснення та третього валика для тиснення є валиком, що нагрівається.

15. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір або господарський рушник, що містить принаймні три шари, який містить етапи:

- подання щонайменше трьох шарів, включаючи перший шар, другий шар і третій шар, з основною вагою в діапазоні від 13 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 28 г/м² або від 18 до 24 г/м², відповідно;

- тиснення першого шару на першому валику для тиснення з першими виступами для тиснення з першою висотою h1 для формування перших тиснень на першому шарі та з другими виступами для тиснення з другою висотою h2, при цьому перша висота h1 є більшою за другу висоту h2;

- тиснення другого шару на другому валику для тиснення з виступами для тиснення з третьою висотою h3;

- скріплення першого шару, другого шару та третього шару та необов'язково інших шарів, таким чином, що перший шар та другий шар є крайніми шарами, а третій шар є внутрішнім шаром, за допомогою адгезивного компонента, такого як клей для ламінування, і/або вода, і/або механічне скріплення, таке як тиснення країв;

де внутрішній шар не тиснений, і

при цьому щонайменше один з першого валика для тиснення та другого валика для тиснення являє собою валик, що нагрівається.

16. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 14 або 15, у якому щонайменше один валик, що нагрівається, нагрівають зсередини або ззовні за допомогою нагрівального засобу, причому нагрівальний засіб необов'язково містить теплоносії та/або заснований на індукцію та/або інфрачервоному нагріванні до температури поверхні в діапазоні від 80 °C до 170 °C, необов'язково від 100 °C до 165 °C, від

110 °C до 165 °C, від 120 °C до 160 °C або від 130 °C до 155 °C.

17. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 14-16, в якому перший шар або другий шар змочують кількістю рідини в діапазоні від 2 % до 12 % від основної ваги першого шару, або необов'язково від 4 % до 10 % від основної ваги першого шару перед тисненням нагрітим валиком для тиснення.

18. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 14-17, який включає етап нанесення адгезивного компонента, такого як клей для ламінування, на перший шар та/або третій шар.

19. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 14-18, в якому навантаження тиснення під час тиснення першого шару та/або другого шару досягає діапазону від 1 до 50 кг/см² або необов'язково від 5 до 40 кг/см².

20. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 14-19, в якому третій шар являє собою креповане ребристе полотно з основною вагою в діапазоні від 13 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 28 г/м², або від 18 до 24 г/м², при цьому креповане ребристе полотно являє собою полотно, що містить лінії крепування, що простягаються вздовж першого напрямку, і паралельні ребра та западини, що простягаються вздовж другого напрямку,

при цьому кут між першим напрямком і другим напрямком знаходиться в діапазоні від 80° до 100°, ребра та западини забезпечують середню шорсткість серцевини Rk в діапазоні від 10 до 300 мкм, а кількість піків знаходиться в діапазоні від 4 до 12 на см, виміряно в першому напрямку.

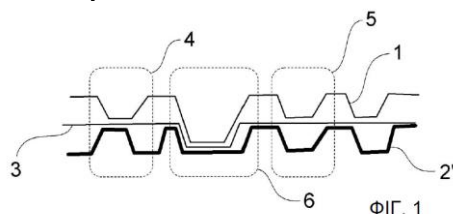
21. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 20, в якому креповане ребристе полотно отримують шляхом виготовлення полотна з використанням крепувального лека, забезпеченого переднім краєм, що містить заглиблення,

передній край необов'язково містить від 4 до 12 заглиблень вздовж довжини переднього краю та/або заглиблення необов'язково мають глибину в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

22. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення, виготовлений згідно зі способом за будь-яким одним із пунктів 14-21.

23. Рулон виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір або побутовий рушник, виготовлений із спірально намотаного безперервного полотна виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення, що має перший кінець і другий кінець, при цьому полотно виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення намотане, наприклад, для утворення внутрішнього отвору, що простягається в аксіальному напрямку, розташованого по центру відносно рулону та такого, що перший кінець розташований на зовнішній стороні рулону, та другий кінець розташований у внутрішньому отворі, виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення є виробом із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 24.

24. Стос розгорнутих аркушів або складених аркушів, необов'язково зі складених аркушів, виготовлений з продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 22.



(21) а 2023 00374

(22) 02.07.2021

(51) МПК (2023.01)

D21H 27/00

D21H 27/02 (2006.01)

D21H 27/30 (2006.01)

B65H 18/20 (2006.01)

(31) PCT/IB2020/000595

(32) 03.07.2020

(33) IB

(85) 08.03.2023

(86) PCT/IB2021/000458, 02.07.2021

(71) ЕССІТІ ГАЙДЖИН ЕНД ГЕЛТ АКТІЄБОЛАГ' (SE)

(72) Жанно Себастьян (FR), Вейзанг Ніколас (FR)

(54) БЕЗВТУЛКОВІ РУЛОНИ ВИРОБУ З ПАПЕРУ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА СПОСОБИ ВИГОТОВЛЕННЯ БЕЗВТУЛКОВИХ РУЛОНІВ

(57) 1. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, наприклад, туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, що має перший кінець і другий кінець, при цьому полотно виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення намотується таким чином, щоб утворювати аксіально подовжений внутрішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, та другий кінець розташований на внутрішньому отворі,

При цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення складається з двох шарів, які є першим шаром і другим шаром, причому перший шар і другий шар скріплені між собою, необов'язково з використанням адгезивного компоненту, такого як клей для ламінування, та/або механічного скріплення, такого як тиснення вздовж країв, для формування виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення та

граматура виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення знаходиться в діапазоні від 24 до 50 г/м², та при цьому

перший шар зроблено з паперу звичайного вологого пресування (CWP), другий шар являє собою шар структурованого паперу, наприклад, шар із TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, та

перший шар був тиснений за допомогою нагрітого валика для тиснення, безвтулковий рулон має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр

внутрішнього отвору знаходиться в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність безвтулкового рулону знаходиться в діапазоні від 80 до 150 кг/м³, а також коефіцієнт каліперу рулону знаходиться в діапазоні від 30 % до 80 %,

при цьому коефіцієнт тиску $(c_s - c_t)/c_t$ отримують діленням різниці між стандартною товщиною c_s виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, як визначено стандартом ISO-12625-3:2014, і теоретичною товщиною c_t виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на теоретичну товщину c_t , та теоретичний каліпер c_t визначається як співвідношення між щільністю/граматурою виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення та щільністю рулону.

2. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 1, в якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення має товщину щонайменше 0,35 мм, необов'язково щонайменше 0,40 мм або щонайменше 0,45 мм.

3. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 1 або 2, де два шари є першим шаром і другим шаром, де перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, де другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, при цьому адгезивний компонент, такий як клей для ламінування, необов'язково наноситься на кінчики перших тиснень першого шару та/або на кінчики других тиснень другого шару, та при цьому перший шар необов'язково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$), причому третя висота (h_3) знаходиться в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

4. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 3, де перші тиснення були сформовані нагрітим валиком для тиснення та, необов'язково, треті тиснення були сформовані нагрітим валиком для тиснення, та/або де другі тиснення були сформовані за допомогою другого нагрітого валика для тиснення, та/або де треті тиснення були сформовані третім нагрітим валиком для тиснення, та/або де, необов'язково, перший шар був зволожений, перед тисненням, кількістю рідини, такої як вода, в діапазоні від 2 % до 12 % від основної ваги першого шару, або необов'язково від 4 % до 10 % основної ваги першого шару, при цьому рідина необов'язково забезпечена однією або декількома добавками, або де перший шар не був зволожений рідиною перед тисненням.

5. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким із попередніх пунктів, в якому середньогометрична міцність на розривання виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення безвтулкового рулону лежить у діапазоні від 70 Н/м до 210 Н/м, необов'язково 90 Н/м до 210 Н/м або від 110 Н/м до 210 Н/м.

6. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна виробу з паперу санітарно-гігієнічного

призначення, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення намотується таким чином, щоб визначити аксіально подовжуючий внутрішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, а другий кінець розташований на внутрішньому отворі, при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення складається з трьох шарів, причому три шари є першим шаром, другим шаром і третім шаром, де перший шар є одним із крайніх шарів виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, та три шари скріплені шарами, необов'язково з використанням адгезивного компоненту, такого як клей для ламінування, та/або механічного склеювання, такого як тиснення країв, для формування продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення, та при цьому вага виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення знаходиться в діапазоні від 34 г/м^2 до 65 г/м^2 , необов'язково від 40 г/м^2 до 63 г/м^2 або від 45 г/м^2 до 60 г/м^2 , та при цьому перший шар зроблено з паперу звичайного вологого пресування (CWP),

другий шар являє собою шар структурованого паперу, такого як шар із TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, та

перший шар був тиснений нагрітим валиком для тиснення,

безвтулковий рулон має зовнішній діаметр від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору - від 20 до 50 мм, щільність безвтулкового рулону - від 90 до 150 кг/м^3 , та

коефіцієнт каліперу рулону знаходиться в діапазоні від 20 % до 60 %,

коефіцієнт каліперу $(c_s - c_t)/c_t$, отриманий діленням різниці між стандартним каліпером c_s виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, як визначено стандартом ISO-12625-3:2014, і теоретичним каліпером c_t виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на теоретичний каліпер c_t , та теоретичний каліпер c_t визначається як співвідношення між вагою виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення та щільністю рулону.

7. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 6, в якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення має товщину щонайменше 0,40 мм, необов'язково щонайменше 0,45 мм або щонайменше 0,50 мм.

8. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 6 або 7, де перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, де другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

при цьому адгезивний компонент, такий як клей для ламінування, необов'язково наноситься на кінчики перших тиснень першого шару та/або кінчики других тиснень другого шару, та

де перший шар необов'язково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$), причому третя висота (h_3) знаходиться в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

9. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 8, в якому третій шар не було тиснено перед скріпленням шарів, причому третій шар, необов'язково, лише частково тиснений у місцях, де він з'єднаний шарами з першим шаром або другим шаром та/або

третій шар виготовляється з паперу звичайного вологого пресування (CWP) або третій шар є структурованим паперовим шаром, таким як шар, виготовлений із TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT.

10. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 8 або 9, в якому перший шар і третій шар були піддані тисненню разом для утворення перших тиснень на першому шарі та третьому шарі, і де, необов'язково, треті тиснення були сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі, або, де, необов'язково, перший шар і третій шар були тиснені разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі.

11. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 8, в якому третій шар містить четверті тиснення з четвертою висотою (h_4), причому четверта висота (h_4) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, та де третя шар був тиснений окремо від першого шару та другого шару, де, необов'язково, четверті тиснення були сформовані четвертим нагрітим валиком для тиснення.

12. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 8-11,

де перші тиснення були сформовані нагрітим валиком для тиснення та/або,

де другі тиснення були сформовані другим нагрітим валиком для тиснення та/або,

при цьому треті тиснення були сформовані нагрітим валиком для тиснення або третім нагрітим валиком для тиснення, та/або

де необов'язково перший шар зволожували перед тисненням кількістю рідини, такої як вода, в діапазоні від 2 % до 12 % від основної ваги першого шару або необов'язково від 4 % до 10 % основної ваги першого шару, де рідина необов'язково забезпечена однією або декількома добавками, або де перший шар не був зволожений рідиною перед тисненням.

13. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного за будь-яким одним із пунктів 6-12, в якому середньгеометрична міцність на розривання безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення лежить в діапазоні від 100 Н/м до 280 Н/м, необов'язково 120 Н/м до 280 Н/м або від 140 Н/м до 280 Н/м.

14. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір, виготовлений із спіралью намотаного безперервного полотна виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, що має перший кінець і другий кінець, при цьому полотно виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення намотується таким чином, щоб визначити аксіально подовжуючий внутрішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, та другий кінець розташований на внутрішньому отворі,

при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення складається з чотирьох шарів, причому чотири шари є першим шаром, другим шаром, третім шаром і четвертим шаром, де перший шар є одним із крайніх шарів виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, та чотири шари скріплені шарами, необов'язково з використанням адгезивного компоненту, такого як клей для ламінування, та/або механічного скріплення, такого як тиснення країв, для формування продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення, та

граматура виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення знаходиться в діапазоні від 55 г/м^2 до 95 г/м^2 або необов'язково від 60 г/м^2 до 80 г/м^2 , та де перший шар зроблено з паперу звичайного вологого пресування (CWP),

другий шар являє собою шар структурованого паперу, такий як шар із TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, і

перший шар був тиснений нагрітим валиком для тиснення,

безвтулковий рулон має зовнішній діаметр в діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, та щільність безвтулкового рулону в діапазоні від $110 \text{ до } 150 \text{ кг/м}^3$, та коефіцієнт каліперу рулону знаходиться в діапазоні від 12 % до 40 %, коефіцієнт каліперу $(c_s - c_t)/c_t$, отриманий діленням різниці між стандартним каліпером c_s виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, як визначено стандартом ISO-12625-3:2014, і теоретичним каліпером c_t виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на теоретичний каліпер c_t , та

теоретичний каліпер c_t визначається як співвідношення між вагою виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення та щільністю рулону.

15. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 14, в якому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення має товщину щонайменше 0,55 мм, необов'язково щонайменше 0,60 мм або щонайменше 0,65 мм.

16. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 14 або 15, де перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

де другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

при цьому адгезив, такий як клей для ламінування, необов'язково наноситься на кінчики перших тиснень першого шару та/або кінчики других тиснень другого шару, та

де перший шар необов'язково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$), причому третя висота (h_3) знаходиться в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

17. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 16, в якому перший шар і третій шар були піддані тисненню разом для утворення перших тиснень на першому шарі та третьому шарі,

при цьому четвертий шар не є тисненим або був підданий тисненню окремо від першого шару, другого шару та третього шару для утворення четвер-

тих тиснень, причому четверті тиснення необов'язково були тиснені четвертим нагрітим валиком для тиснення, та

де треті тиснення необов'язково були сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар були піддані тисненню разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі.

18. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 16, в якому перший шар, третій шар і четвертий шар були піддані тисненню разом для утворення перших тиснень на першому шарі, третьому шарі та четвертому шарі, та

де, необов'язково, перший шар, третій шар і четвертий шар були піддані тисненню разом для утворення третіх тиснень на першому шарі, третьому шарі та четвертому шарі, або

де, необов'язково, треті тиснення були сформовані на першому шарі та третьому шарі, але не на четвертому шарі, або

де необов'язково треті тиснення були сформовані на першому шарі, але не на третьому шарі та четвертому шарі.

19. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 16, в якому третій шар і четвертий шар були піддані тисненню разом окремо від першого шару та другого шару, або де один із третього шару та четвертого шару був окремо підданий тисненню від першого шару та другого шару, а інший із третього шару та четвертого шару не тиснений, або

де третій шар і четвертий шар не є тисненими.

20. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 16, в якому перший шар і третій шар були піддані тисненню разом для утворення перших тиснень на першому шарі та третьому шарі,

де четвертий шар і другий шар були піддані тисненню разом для утворення других тиснень на четвертому шарі та другому шарі, та

де, необов'язково, перший шар і третій шар були піддані тисненню разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі, або де треті тиснення були сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі.

21. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 16-20,

де перші тиснення були сформовані нагрітим валиком для тиснення та/або.

де другі тиснення були сформовані другим нагрітим валиком для тиснення та/або,

при цьому треті тиснення були сформовані нагрітим валиком для тиснення або третім нагрітим валиком для тиснення та/або,

де необов'язково перший шар зволожували перед тисненням кількістю рідини, такої як вода, в діапазоні від 2 % до 12 % від основної ваги першого шару або необов'язково від 4 % до 10 % основної ваги першого шару, де рідина необов'язково забезпечена однією або декількома добавками, або де перший шар не був зволожений рідиною перед тисненням.

22. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунк-

тів 14-21, в якому середньгеометрична міцність на розривання виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення безвтулкового рулону лежить в діапазоні від 170 Н/м до 370 Н/м, необов'язково 200 Н/м до 370 Н/м або від 220 Н/м до 370 Н/м.

23. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 14-22, в якому третій шар виготовлено з паперу звичайного вологого пресування (CWP), а четвертий шар виготовлено з паперу звичайного вологого пресування (CWP); або

де третій шар є структурованим паперовим шаром, таким як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, та четвертий шар виготовлений із паперу звичайного вологого пресування (CWP); або де третій шар виготовляється з паперу звичайного вологого пресування (CWP), та четвертий шар є структурованим паперовим шаром, таким як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT; або

де третій шар являє собою структурований паперовий шар, такий як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, та четвертий шар є структурованим паперовим шаром, таким як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT.

24. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 3, 4, 8, 10, 12, 16-18, 20 та 21, у якому перші тиснення покривають від 1 % до 20 % загальної поверхні першого шару, необов'язково від 2 % до 10 %, або від 3 % до 6 %, та/або

де щільність третіх тиснень знаходиться в діапазоні від 25 до 120 тиснень/см², необов'язково від 40 до 100 тиснень/см² або від 50 до 80 тиснень/см².

25. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, у якому граматура першого шару знаходиться в діапазоні від 15 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 25 г/м² або від 18 до 22 г/м² та/або де граматура другого шару знаходиться в діапазоні від 12 до 30 г/м², необов'язково від 14 до 25 г/м² або від 15 до 23 г/м².

26. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів,

де безвтулковий рулон має міцність на радіальне стискання 20 Н або більше, необов'язково 25 Н або більше або 30 Н або більше.

27. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір, виготовлений із спірально намотаного безперервного полотна виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, що має перший кінець і другий кінець, при цьому полотно виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення намотується таким чином, щоб визначити аксіально подовжений внутрішній отвір, розташований по центру відносно безвтулкового рулону і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, а другий кінець розташований на внутрішньому отворі,

при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить щонайменше два шари, включаючи принаймні перший шар і другий шар, причому перший шар є одним із крайніх шарів виробу з па-

перу санітарно-гігієнічного призначення, де загальна кількість шарів виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення знаходиться між 2 та 4, при цьому шари між 2 і 4 скріплюються шарами між собою, необов'язково з використанням адгезивного компонента, такого як клей для ламінування, та/або механічного скріплення, такого як тиснення країв, для формування продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення, та перший шар зроблено з паперу звичайного вологого пресування (CWP),

другий шар являє шар структурованого паперу, такий як шар із TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, і перший шар був тиснений нагрітим валиком для тиснення, де безвтулковий рулон має зовнішній діаметр в діапазоні від 95 до 150 мм, діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, а щільність безвтулкового рулону знаходиться в діапазоні від 80 до 150 кг/м³, та

коефіцієнт каліперу рулону знаходиться в діапазоні 30 %-80 %, якщо загальна кількість шарів становить 2, коефіцієнт каліперу рулону знаходиться в діапазоні 20 %-60 %, якщо загальна кількість шарів становить 3, і коефіцієнт каліперу рулону знаходиться в діапазоні 12 %-30 %, якщо загальна кількість шарів дорівнює 4; паперовий виріб, як визначено стандартом ISO-12625-3:2014, і теоретичний каліпер c_t виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за теоретичним каліпером c_t ,

теоретичний каліпер c_t визначається як відношення між граматурою виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення та щільністю рулону, де безвтулковий рулон має міцність на радіальне стискання 20 Н або більше, необов'язково 25 Н або більше або 30 Н або більше.

28. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, у якому принаймні частина найглибшого кругового витка, необов'язково весь внутрішній виток, поглинаючого матеріалу безвтулкового рулону на другому кінці містить стабілізуючу композицію покриття.

29. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір, при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення складається з двох шарів, причому спосіб включає етапи:

- забезпечення першого шару паперу звичайного вологого пресування (CWP) і другого шару, причому другий шар є структурованим паперовим шаром, таким як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT;

- тиснення першого шару нагрітим тисненням валиком;
- з'єднання двох шарів, необов'язково за допомогою адгезивного компонента, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного з'єднання, такого як тиснення країв, для формування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення з граматурою в діапазоні від 24 г/м² до 50 г/м², і коефіцієнт каліперу в діапазоні від 30 % до 80 %;

- спіральне намотування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на оправку для формування безвтулкового рулону та визначення внутрішнього отвору, що простягається в осьовому напрямку, спрямованого до оправки, при цьому перший

кінець виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, та другий кінець розташований у внутрішньому отворі; та

- виведення оправки;

де безвтулковий рулон має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм і діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, та щільність безвтулкового рулону знаходиться в діапазоні від 80 до 150 кг/м³,

товщина сформованого продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення необов'язково має щонайменше 0,35 мм, або щонайменше 0,40 мм, або щонайменше 0,45 мм.

30. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 29, який включає етапи:

- тиснення першого шару нагрітим валиком для тиснення з першими виступами для тиснення для формування перших тиснень з першою висотою (h1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- тиснення другого шару за допомогою другого валика для тиснення з другими виступами для тиснення для формування других тиснень з другою висотою (h2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм; і

- де, необов'язково, нагрітий валик для тиснення також містить треті виступи для тиснення, а стадія тиснення першого шару формує перше та третє тиснення на третьому шарі, причому третє тиснення мають висоту (h3) у діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм, або, де спосіб необов'язково включає етап тиснення першого шару третім валиком для тиснення з третіми виступами для тиснення для формування третіх тиснень, причому треті виступи для тиснення мають висоту (h3) в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

31. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір, при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення складається з трьох шарів, причому спосіб включає наступні етапи:

- надання трьох шарів, які є першим шаром, другим шаром і третім шаром, причому перший шар являє собою шар, виготовлений із паперу звичайного вологого пресування (CWP), другий шар є шаром структурованого паперу, наприклад, шаром, виготовленим TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT;

- тиснення першого шару нагрітим тисненим валиком;

- скріплення трьох шарів, необов'язково за допомогою адгезивного компоненту, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного склеювання, такого як тиснення країв, для формування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, причому перший шар є одним із крайніх шарів, та зі граматурою в діапазоні від 34 г/м² до 65 г/м², за бажанням від 40 г/м² до 63 г/м² або від 45 г/м² до 60 г/м² і коефіцієнт каперу в діапазоні від 20 % до 60 %;

- спіральне намотування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на оправку для формування безвтулкового рулону та визначення внутрішнього отвору, що простягається в осьовому напрямку, спрямованого до оправки, при цьому перший кінець виробу з паперу санітарно-гігієнічного

призначення розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, та другий кінець розташований у внутрішньому отворі; та

- виведення оправки;

де безвтулковий рулон має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм і діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, та щільність безвтулкового рулону знаходиться в діапазоні від 90 до 150 кг/м³, товщина сформованого продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення необов'язково становить щонайменше 0,40 мм, необов'язково щонайменше 0,45 мм або щонайменше 0,50 мм.

32. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 31, який включає етапи:

- тиснення першого шару нагрітим валиком для тиснення з першими виступами для тиснення для формування перших тиснень з першою висотою (h1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- тиснення другого шару за допомогою другого валика для тиснення з другими виступами для тиснення для формування других тиснень з другою висотою (h2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- де перший, другий і третій шари скріплені шарами; і

- де, необов'язково, нагрітий валик для тиснення також містить треті виступи для тиснення, та етап тиснення першого шару формує перший і третій тиснення на третьому шарі, причому треті виступи для тиснення мають висоту (h3) в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм, або

де спосіб необов'язково включає етап тиснення першого шару третім валиком для тиснення з третіми виступами для тиснення для формування третіх виступів для тиснення, причому треті виступи для тиснення мають висоту (h3) в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

33. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 32, в якому третій шар не тиснений.

34. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 32, у якому перший шар і третій шар піддають тисненню разом за допомогою нагрітого валика для тиснення для формування перших тиснень на першому шарі та третьому шарі,

при цьому третє тиснення необов'язково формуються лише на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар піддаються тисненню разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі.

35. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 32, який включає етап формування четвертого тиснення з четвертою висотою (h4) на третьому шарі за допомогою четвертого тисненого валика, четверта висота (h4) перебуваючи в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, та де третій шар тиснено окремо від першого шару та другого шару,

при цьому, необов'язково, четверті тиснення формуються четвертим нагрітим валиком для тиснення.

36. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктом 31-35,

де другі тиснення формуються другим нагрітим валиком для тиснення та/або, при цьому треті тиснення формуються нагрітим валиком для тиснення або третім нагрітим валиком для тиснення.

37. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір, при цьому виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення складається з чотирьох шарів, причому спосіб включає етапи:

- забезпечення чотирьох шарів, причому чотири шари є першим шаром, другим шаром, третім шаром і четвертим шаром, перший шар являє собою шар, виготовлений із паперу звичайного вологого пресування (CWP), другий шар являє собою шар структурованого паперу, такого як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT;

- тиснення першого шару нагрітим валиком для тиснення;

- скріплення чотирьох шарів, необов'язково за допомогою адгезивного компоненту, такого як клей для ламінування, та/або за допомогою механічного склеювання, такого як тиснення країв, для формування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення з граматурою в діапазоні від 55 г/м² до 95 г/м², або необов'язково від 60 г/м² до 80 г/м², і коефіцієнт капіперу в діапазоні від 12 % до 40 %;

- спіральне намотування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на оправку для формування безвтулкового рулону та визначення внутрішнього отвору, що простягається в осьовому напрямку, спрямованому до оправки, при цьому перший кінець виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення розташований на зовнішній стороні безвтулкового рулону, та другий кінець розташований у внутрішньому отворі; та

- виведення оправки;

при цьому безвтулковий рулон має зовнішній діаметр у діапазоні від 95 до 150 мм і діаметр внутрішнього отвору в діапазоні від 20 до 50 мм, та щільність безвтулкового рулону знаходиться в діапазоні від 110 до 150 кг/м³, товщина сформованого продукту з паперу санітарно-гігієнічного призначення необов'язково має щонайменше 0,55 мм, або щонайменше 0,60 мм, або щонайменше 0,65 мм.

38. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 37, який включає етапи:

- тиснення першого шару нагрітим валиком для тиснення з першими виступами для тиснення для формування перших тиснень з першою висотою (h1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

- тиснення другого шару за допомогою другого валика для тиснення з другими виступами для тиснення для формування других тиснень з другою висотою (h2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм; і

- де необов'язково нагрітий валик для тиснення також містить треті виступи для тиснення, та етап тиснення першого шару формує перший і третій тиснення на третьому шарі, причому треті виступи для тиснення мають висоту (h3) в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм, або

де спосіб необов'язково включає етап тиснення першого шару третім валиком для тиснення з третіми виступами для тиснення для формування третіх виступів для тиснення, причому треті виступи для

тиснення мають висоту (h3) в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

39. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 38, який включає етап спільного тиснення першого шару та третього шару з використанням нагрітого валика для тиснення для формування перших тиснень на першому шарі та третьому шарі, де треті тиснення необов'язково сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар необов'язково тиснені разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі.

40. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 38,

де перший шар і третій шар тиснені разом за допомогою нагрітого тиснювального валика для формування перших тиснень на першому шарі та третьому шарі,

де четвертий шар нетиснений або тиснений окремо від першого шару, третього шару та другого шару, і де треті тиснення необов'язково сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар необов'язково тиснені разом для утворення третіх тиснень на першому шарі та третьому шарі.

41. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 38,

при цьому перший шар, третій шар і четвертий шар тиснені разом за допомогою нагрітого валика для тиснення для формування перших тиснень на першому шарі, третьому шарі та четвертому шарі, і де необов'язково перший шар, третій шар і четвертий шар тиснені разом для утворення третіх тиснень на першому шарі, третьому шарі та четвертому шарі, або

де необов'язково треті тиснення сформовані на першому шарі та третьому шарі, але не на четвертому шарі, або

де необов'язково треті тиснення необов'язково сформовані на першому шарі, але не на третьому шарі та четвертому шарі.

42. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 38,

де третій шар і четвертий шар тиснені разом окремо від першого шару і другого шару, або

де один із третього шару та четвертого шару тиснено окремо від першого шару та другого шару, та спосіб не містить етапу тиснення іншого з третього шару та четвертого шару, або

де спосіб не включає етапу тиснення третього шару та не включає етапу тиснення четвертого шару.

43. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 38,

де перший шар і третій шар тиснені разом, щоб утворити перші тиснення на першому шарі та третьому шарі,

де четвертий шар і другий шар тиснені разом, щоб утворити другі тиснення на четвертому шарі та другому шарі, та

де, необов'язково, перший шар і третій шар тиснені разом для утворення третіх тиснень на першому

шарі та третьому шарі, або де треті тиснення необов'язково сформовані лише на першому шарі, але не на третьому шарі.

44. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 38,

де другі тиснення формуються другим нагрітим валиком для тиснення та/або, при цьому треті тиснення формуються нагрітим валиком для тиснення або третім нагрітим валиком для тиснення.

45. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення з виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 30, 32, 34, 38, 39-41 та 43,

при цьому перші тиснення формують на поверхні першого шару, яка становить від 1 % до 20 % загальної поверхні першого шару, та/або треті тиснення формують зі щільністю в діапазоні від 25 до 120 тиснень/см², за бажанням від 40 до 100 тиснень/см² або від 50 до 80 тиснень/см².

46. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 29-45,

при цьому спосіб включає етап покриття принаймні частини самого внутрішнього контуру виробу, необов'язково всього внутрішнього контуру безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення на другому кінці стабілізуючою композицією покриття.

47. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 29-46, в якому нагрітий валик для тиснення нагрівають до температури в діапазоні від 80 °C до 170 °C, необов'язково від 100 °C до 165 °C, від 110 °C до 165 °C, від 120 °C до 160 °C або від 130 °C до 155 °C, зсередини або зовні за допомогою нагрівальних засобів, причому нагрівальні засоби необов'язково містять теплоносії та/або основані на індукції та /або інфрачервоному нагріванні, та/або

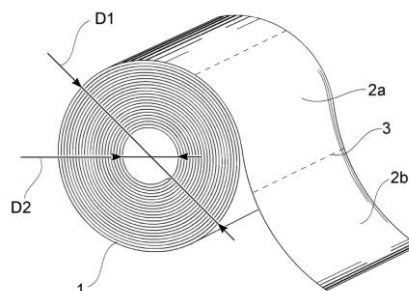
при цьому етап тиснення другого шару виконується з використанням ненагрітого другого валика для тиснення.

48. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 29-47, в якому перший шар змочують рідиною, такою як вода з однією або декількома добавками або без них, при цьому кількість рідини знаходиться в діапазоні від 2 % до 12 % від основної ваги першого шару, або, необов'язково, від 4 % до 10 % від основної ваги першого шару перед етапом тиснення першого шару.

49. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 29-48, в якому перший шар не змочують рідиною перед етапом тиснення першого шару.

50. Спосіб виготовлення безвтулкового рулону виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із пунктів 29-49, в якому навантаження від тиснення під час тиснення першого шару досягає діапазону від 1 до 50 кг/см³ або, необов'язково, від 5 до 40 кг/см³.

51. Безвтулковий рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, виготовлений за способом за будь-яким одним із пунктів 29-50.



ФІГ. 1

(21) а 2023 00371
(22) 03.07.2020

(51) МПК (2023.01)
D21H 27/00
D21H 27/02 (2006.01)
D21H 27/30 (2006.01)

(85) 22.05.2023

(86) РСТ/В2020/000595, 03.07.2020

(71) ЕССІТІ ГАЙДЖИН ЕНД ГЕЛТ АКТІЄБОЛАГ (SE)

(72) Арнуль-Жарріо Бенуа (FR), Жанно Себастьян (FR)

(54) ВИРОБИ З ПАПЕРУ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ, РУЛОНИ ТА СТОСИ ВИРОБІВ З ПАПЕРУ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА СПОСОБИ ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) 1. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення, наприклад туалетний папір або домашній рушник, де

виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення містить від двох до чотирьох шарів, включаючи принаймні перший шар та другий шар, причому два шари, три шари або чотири шари скріплені між собою, необов'язково з використанням адгезиву, такого як клей для ламінування, або механічного скріплення, наприклад як пресування країв для формування виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення, причому перший шар і другий шар є крайніми шарами виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення,

маса щільності виробу із паперу санітарно-гігієнічного призначення знаходиться в діапазоні від 24 до 50 г/м², якщо загальна кількість шарів виробу з цигаркового паперу становить 2, у діапазоні від 34 до 65 г/м², якщо загальна кількість шарів виробу із цигаркового паперу становить 3 і в діапазоні від 55 до 95 г/м², якщо загальна кількість шарів виробу з цигаркового паперу становить 4, і де перший шар виготовлено з паперу Звичайного вологого пресу (CWP),

другий шар - це шар структурованого паперу, такий як шар із TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, та перший шар був тиснений нагрітим валиком для пресування.

2. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 1, де перший шар містить мікропресування з висотою мікропресування в діапазоні від 0,1 мм до 1,2 мм.

3. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 1 або 2, де перший шар містить макро-пресування з висотою макро-пресування в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, необов'язково від 0,8 мм до 1,4 мм,

де, необов'язково, макропресування покривають від 1 % до 20 % загальної поверхні першого шару, необов'язково від 2 % до 10 %, або від 3 % до 6 %.

4. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, де на перший шар нанесено пресування нагрітим першим валиком для пресування, нагрітим до температури в діапазоні від 80 °C до 170°, необов'язково від 100 °C до 165°, від 110 °C до 165°, від 120 °C до 160°, або від 130 °C до 155°, та/або

де другий шар був тиснений ненагрітим валиком для пресування.

5. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, де перший шар був зволожений, перед стадією пресування першого шару, рідиною, такою як вода з однією або декількома добавками або без них, з кількістю рідини в діапазоні від 2 % до 12 % від основної ваги першого шару або за бажанням від 4 % до 10 % основної ваги першого шару.

6. Виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з попередніх пунктів 1-4, в якому перший шар не був змочений рідиною перед стадією тиснення.

7. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, де виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення складається рівно з двох шарів, першого шару та другого шару, де

перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм

другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

перший шар додатково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$); і

другий шар додатково містить четверті тиснення з четвертою висотою (h_4), меншою за другу висоту (h_2) ($h_2 > h_4$);

де, за бажанням, клей, такий як клей для ламінування, за бажанням, нанесений на кінчики перших тиснень першого шару та/або на кінчики других тиснень другого шару.

8. Виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з попередніх пунктів 1-6, де виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення складається рівно з трьох шарів, перший шар, другий шар і третій шар, розташований між першим і другим шарами, причому третій шар необов'язково виготовлений з паперу для звичайного вологого пресування (CWP), причому

перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

клей, такий як клей для ламінування, необов'язково наносять на третій шар у місцях, прикріплених до кінців перших тиснень першого шару та/або до кінців других тиснень другого шару, та/або при цьому клей,

такий як клей для ламінування, необов'язково наносять на кінці перших тиснень першого шару та/або на кінці других тиснень другого шару,

другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

перший шар додатково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$).

9. Виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 8, в якому третій шар не був рельєфно витиснений до з'єднання шарів, в якому третій шар необов'язково лише частково рельєфно витиснений в місцях, де він з'єднаний з першим шаром і другим шаром.

10. Виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 8, в якому перший шар і третій шар тиснуть разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі і третьому шарі,

і, за бажанням, перший шар і третій шар тиснуть разом, утворюючи також треті тиснення на першому шарі і третьому шарі.

11. Виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з пп. 1-6, де виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення складається рівно з чотирьох шарів, а саме: першого шару та другого шару а також третій шар і четвертий шар, розташовані між першим шаром і другим шаром, причому третій шар і четвертий шар необов'язково виготовлені з паперу для звичайного вологого пресування (CWP), причому

перший шар містить перші тиснення з першою висотою (h_1), причому перша висота (h_1) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм,

клей, такий як клей для ламінування, необов'язково наносять на третій шар у місцях, прикріплених до кінців перших рельєфних елементів першого шару, другий шар містить другі тиснення з другою висотою (h_2), причому друга висота (h_2) знаходиться в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм, і

перший шар додатково містить треті тиснення з третьою висотою (h_3), меншою за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$).

12. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 11, в якому перший шар і третій шар були тиснені разом, щоб сформувати перші тиснення на першому шарі і третьому шарі, причому четвертий шар не був тисненням до скріплення шарів або був тисненням окремо від першого та третього шарів, та

треті тиснення додатково сформовані тільки на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар додатково тиснені разом, щоб сформувати треті тиснення на першому шарі і третьому шарі.

13. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 11, де перший шар, третій шар і четвертий шар були тиснені разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, і,

як варіант, перший шар, третій шар і четвертий шар були тиснені разом, утворюючи треті тиснення на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, або як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі та третьому шарі, але не на четвертому шарі,

або, як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі та третьому шарі, або як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі, але не сформовані на третьому шарі та четвертому шарі.

14. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 11, де третій і четвертий шари тиснені разом, окремо від першого шару, або третій і четвертий шари не мають тиснення.

15. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, де перші тиснення виконані на площі, що становить від 1 % до 20 % загальної поверхні першого шару, та/або щільність третіх тиснень знаходиться в діапазоні від 25 до 120 тиснень/см², на вибір від 40 до 100 тиснень/см², на вибір від 40 до 100 тиснень/см².

16. Виріб із паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким одним із попередніх пунктів, де масова щільність кожного з шарів знаходиться в діапазоні від 13 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 28 г/м² або від 18 до 24 г/м².

17. Виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення, наприклад, туалетний папір або господарський рушник, в якому

виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення містить від двох до чотирьох шарів, включаючи принаймні перший шар і другий шар, причому два шари, три шари або чотири шари з'єднані між собою, за бажанням, за допомогою клею, такого як клей для ламінування або механічне скріплення, наприклад, тисненням по краях, для формування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, перший шар та другий шар є зовнішніми шарами виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, масова щільність кожного з шарів знаходиться в діапазоні від 13 до 30 г/м², факультативно від 16 до 28 г/м² або від 18 до 24 г/м², і при цьому перший шар виготовлений з паперу для звичайного вологого пресування (CWP),

другий шар є структурованим паперовим шаром, таким як шар, виготовлений з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, і

перший шар був рельєфний за допомогою нагрітого рельєфного валу.

18. Рулон виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, виготовленого зі спірально намотаного безперервного полотна виробу із санітарно-гігієнічного за будь-яким одним із попередніх пунктів, причому виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення має перший кінець і другий кінець, при цьому полотно виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення намотується таким чином, щоб визначити внутрішній отвір, що тягнеться по осі, розташоване по центру відносно рулону і таким чином, що перший кінець розташований на зовнішній стороні рулону, а другий кінець розташований на внутрішній отвір.

19. Рулон санітарно-гігієнічного паперового виробу за пунктом 16, де діаметр рулону знаходиться в діапазоні від 85 до 200 мм.

20. Стопка розгорнутих аркушів або складених аркушів, необов'язково з переплетених аркушів, виготовлених з паперового виробу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким із попередніх пунктів 1-17.

21. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення, такого як туалетний папір

або побутовий рушник, що містить від двох до чотирьох шарів, який включає стадії

- подавання від двох до чотирьох шарів, включаючи принаймні перший шар, виготовлений з паперу для звичайного вологого пресування (CWP), та другий шар, що є структурованим шаром паперу, наприклад, шаром, виготовленим з TAD, UCTAD, eTAD, Atmos або NTT, причому кожен шар має масову щільність у діапазоні від 13 до 30 г/м², необов'язково від 16 до 28 г/м² або від 18 до 24 г/м²;

- тиснення першого шару на першому тиснючому валу з першими тиснючими виступами з першою висотою (h1) для формування перших тиснень на першому шарі,

- тиснення другого шару на другому тиснючому валу з другими тиснючими виступами другої висоти (h2) для формування других тиснень на другому шарі,

- пошарове скріплення двох шарів, трьох шарів або чотирьох шарів, за бажанням, з використанням клею, такого як клей для ламінування, або механічного скріплення, такого як крайове тиснення, для формування виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення;

в якому стадія тиснення першого шару виконується з використанням нагрітого першого тиснючого валу.

22. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 21, в якому нагрітий перший вал для тиснення нагрівають до температури в діапазоні від 80 °C до 170°, факультативно від 100 °C до 165 °C, від 110 °C до 165 °C, від 120 °C до 160 °C або від 130 °C до 155 °C, зсередини або ззовні за допомогою нагрівального засобу, причому нагрівальний засіб факультативно містить теплоносії та/або заснований на індукційному та/або інфрачервоному нагріванні, та/або

причому стадія тиснення другого шару виконується з використанням другого валика для тиснення, що не нагрівається.

23. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 21 або 22, в якому перший шар змочують рідиною, такою як вода з однією або кількома добавками або без них, причому кількість рідини становить від 2 % до 12 % від основної маси першого шару або, як варіант, від 4 % до 10 % від основної маси першого шару перед стадією тиснення першого шару.

24. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 21 або 22, в якому перший шар не змочують рідиною перед стадією тиснення першого шару.

25. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з пп. 21-23, виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення, що складається рівно з двох шарів і має масову щільність у діапазоні від 24 до 50 г/м², причому спосіб включає етапи

тиснення першого шару нагрітим першим тиснючим валом з першими тиснючими виступами для формування перших тиснень з першою висотою (h1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм

тиснення другого шару другим тиснючим валиком з другими тиснючими виступами для формування других тиснень з другою висотою (h2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

де, за вибором, перший вал для тиснення також містить треті виступи для тиснення, а етап тиснення

першого шару утворює перше і третє тиснення на першому шарі, причому третє тиснення має третю висоту (h_3), меншу за першу висоту h_1 ($h_1 > h_3$), або, як варіант, спосіб включає етап тиснення першого шару третім тиснучим валом з третіми тиснучими виступами для формування третіх тиснень на першому шарі, причому треті тиснення мають третю висоту (h_3), меншу за першу висоту h_1 ($h_1 > h_3$).

26. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з пп. 21-23, де виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення складається рівно з трьох шарів і має масову щільність у діапазоні від 34 до 65 г/м², що складається з першого шару, другого шару і третього шару, розташованого між першим і другим шарами, причому третій шар необов'язково виготовлений з паперу для звичайного вологого пресування (CWP), спосіб, що включає етапи, а саме

тиснення першого шару нагрітим першим тиснучим валом з першими тиснучими виступами для формування перших тиснень з першою висотою (h_1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм

тиснення другого шару другим тиснучим валиком з другими тиснучими виступами для формування других тиснень з другою висотою (h_2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

де, за вибором, перший вал для тиснення також містить треті тиснучі виступи, а крок тиснення першого шару формує перше і третє тиснення на першому шарі, причому третє тиснення має третю висоту (h_3), меншу, ніж перша висота (h_1) ($h_1 > h_3$), або, за вибором, спосіб включає етап тиснення першого шару третім тисненням валом з третіми тисненнями до третіх тиснень на першому шарі, причому треті тиснення мають третю висоту (h_3), меншу за першу висоту (h_1) ($h_1 > h_3$).

27. Спосіб виготовлення санітарно-гігієнічного паперового виробу за пунктом 26, в якому спосіб не включає стадію тиснення третього шару.

28. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за пунктом 26, в якому спосіб включає етап тиснення першого шару та третього шару разом з утворенням перших тиснень на першому шарі та третьому шарі, та

де, за бажанням, перший шар і третій шар тиснуть разом, щоб сформувати також треті тиснення на першому шарі і третьому шарі.

29. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з пп. 21-23, де виріб з паперу санітарно-гігієнічного призначення складається рівно з чотирьох шарів і має масову щільність у діапазоні від 55 до 95 г/м², що складається з першого та другого шарів, а також третього та четвертого шарів, розташованих між першим та другим шарами, причому третій та четвертий шари необов'язково виготовлені з паперу для звичайного вологого пресування (CWP), способом, що включає етапи, а саме

тиснення першого шару нагрітим першим тиснучим валом з першими тиснучими виступами для формування перших тиснень з першою висотою (h_1) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм

тиснення другого шару другим тиснучим валиком з другими тиснучими виступами для формування дру-

гих тиснень з другою висотою (h_2) в діапазоні від 0,2 мм до 2,0 мм;

де, за вибором, перший вал для тиснення також містить треті тиснучі виступи, а етап тиснення першого шару формує перше і третє тиснення на першому шарі, причому третє тиснення має третю висоту (h_3), меншу, ніж перша висота (h_1) ($h_1 > h_3$), або, як варіант, спосіб включає етап тиснення першого шару третім тиснучим валом з третіми тиснучими виступами для формування третіх тиснень на першому шарі, причому треті тиснення мають третю висоту (h_3), меншу, ніж перша висота (h_1) ($h_1 > h_3$).

30. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 29, в якому перший шар і третій шар тиснуть разом, утворюючи перші тиснення на першому шарі і третьому шарі, де спосіб не включає стадію тиснення четвертого шару або де четвертий шар тиснуть окремо від першого і третього шарів, і де третій шар тиснуть окремо від першого і третього шарів, і де треті тиснення необов'язково формують тільки на першому шарі, але не на третьому шарі, або де перший шар і третій шар необов'язково тиснуть разом, щоб сформувати треті тиснення на першому шарі і третьому шарі.

31. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 29, який **відрізняється** тим, що перший шар, третій шар і четвертий шар тиснуть разом з утворенням перших тиснень на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, та де, за вибором, перший шар, третій шар і четвертий шар тиснуть разом, утворюючи треті тиснення на першому шарі, третьому шарі і четвертому шарі, або де, як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі та третьому шарі, але не на четвертому шарі, або

де, як варіант, треті тиснення сформовані на першому шарі, але не сформовані на третьому шарі та четвертому шарі.

32. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 29, в якому третій шар і четвертий шар тиснуть разом окремо від першого шару, або

в якому спосіб не включає стадію тиснення третього шару і не включає стадію тиснення четвертого шару.

33. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за п. 29, в якому перші тиснення формують на площі першого шару, що становить від 1 % до 20 % загальної поверхні першого шару, та/або треті тиснення формують із щільністю в діапазоні від 25 до 120 тиснень/см², на вибір від 40 до 100 тиснень/см², на вибір від 40 до 100 тиснень/см².

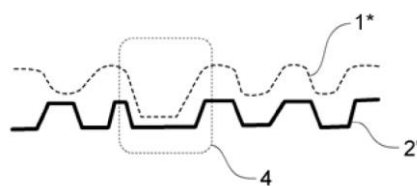
34. Спосіб виготовлення виробу з паперу санітарно-гігієнічного призначення за будь-яким з пп. 21-33, в якому тиск тиснення під час тиснення першого шару досягає діапазону від 1 до 50 кг/см³ або додатково від 5 до 40 кг/см³.

35. Паперовий виріб санітарно-гігієнічного призначення, виготовлений за способом за будь-яким з пп. 21-34.

36. Рулон санітарно-гігієнічного паперового виробу, такого як туалетний папір або побутовий рушник, виготовлений зі спірально намотаного безперервного полотна санітарно-гігієнічного паперового виробу, що має перший кінець і другий кінець, причому полотно санітарно-гігієнічного паперового виробу намотане

таким чином, що утворює внутрішній отвір, який простягається в осьовому напрямку, розташований по центру відносно рулону, причому перший кінець розташований на зовнішній стороні рулону, а другий кінець розташований у внутрішньому отворі, причому санітарно-гігієнічний паперовий виріб за п.35 формули.

37. Стопка розгорнутих аркушів або складених аркушів, необов'язково з переплетених аркушів, виготовлених з санітарно-гігієнічного паперового виробу за п. 35.



Фіг. 1

Розділ Е:

Будівництво

Е 21

(21) а 2022 00314 (51) МПК (2023.01)
(22) 25.01.2022 E21C 45/00

(71) НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
"ДНІПРОВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА" (UA)

(72) Азюковський Олександр Олександрович (UA), Павличенко Артем Володимирович (UA), Ігнатов Андрій Олександрович (UA), Коровяка Євгеній Анатолійович (UA), Хоменко Володимир Львович (UA), Пашченко Олександр Анатолійович (UA), Мекшун Микита Романович (UA), Шипунов Сергій Олександрович (UA)

(54) ГІДРОМОНІТОРНИЙ БУР

(57) Гідромоніторний бур, який включає корпус, циркуляційний канал з гідромоніторною насадкою та буровий став, який **відрізняється** тим, що його гідромоніторний циркуляційний канал виконаний як гідромоніторна розгінна камера, охоплена кільцевим

проточним електродом, та по центру якої встановлено стрижневий електрод в ізоляційній оболонці з можливістю поздовжнього переміщення в ній та формування розгінної контактної електрогідравлічної ділянки, до того ж корпус гідромоніторної розгінної камери закріплено рухливо до бурового ставу.

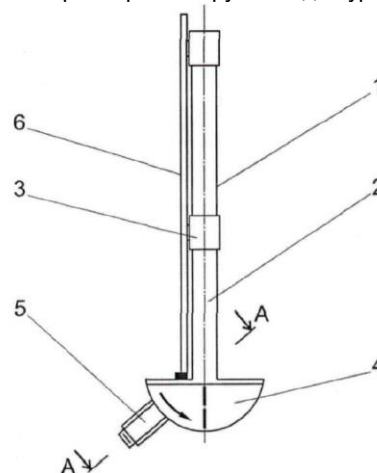


Fig. 1

Розділ F:

Машинобудування.
Освітлювання. Опалювання.
Зброя. Підrivні роботи

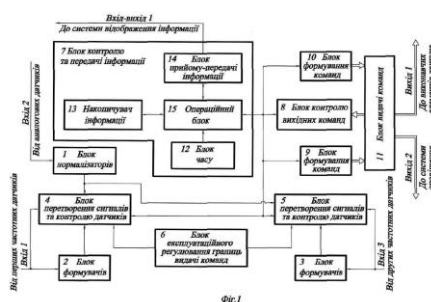
F 02

(21) а 2023 00623 (51) МПК
(22) 17.02.2023 F02C 9/28 (2006.01)
G06F 15/16 (2006.01)

(71) ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ЕЛЕКТРОНПРИЛАД" (UA), БЕЗСЧАСТНИЙ ВАСИЛЬ ОЛЕКСІЙОВИЧ (UA)

(54) СИСТЕМА АВТОМАТИЧНОГО КЕРУВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ ПАРАМЕТРІВ ГАЗОТУРБІННОГО ДВИГУНА

(57) Система автоматичного керування та контролю параметрів газотурбінного двигуна, яка містить перший блок перетворення сигналів та контролю датчиків з'єднаний з блоком нормалізаторів та першим блоком формувачів, другий блок перетворення сигналів та контролю датчиків з'єднаний з блоком нормалізаторів та другим блоком формувачів, крім того перший та другий блок перетворення сигналів та контролю датчиків, перший та другий блок формування команд, блок контролю вихідних команд та блок контролю та передачі інформації з'єднані між собою, блок контролю та передачі інформації з'єднаний з першим входом-виходом системи, входи першого блока формувачів та першого блока перетворення сигналів та контролю датчиків з'єднані між собою та першим входом системи, вхід блока нормалізаторів з'єднаний з другим входом системи, входи другого блока формувачів та другого блока перетворення сигналів та контролю датчиків з'єднані між собою та з третім входом системи, блок видачі команд з'єднаний з першим та другим виходом системи, першим та другим блоком формування команд та блоком контролю вихідних команд, яка відрізняється тим, що в систему додатково введено блок експлуатаційного регулювання границь видачі команд який з'єднаний з першим та другим блоком перетворення сигналів та контролю датчиків.



Фіг. 1

F 16

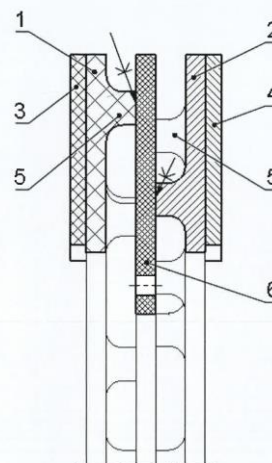
(21) а 2021 07186 (51) МПК (2023.01)
(22) 13.12.2021 F16D 25/00

(71) ОСЕНІН ЮРІЙ ІВАНОВИЧ (UA), ОСЕНІН ЮРІЙ ЮРІЙОВИЧ (UA)

(72) Осенін Юрій Іванович (UA), Осенін Юрій Юрійович (UA), Осеніна Галина Юрійовна (UA)

(54) ДИСКОВЕ ГАЛЬМО ОСЕНІНА

(57) Дискове гальмо, що містить механізм навантаження, гальмівні колодки, теплоізоляційні елементи, ступицю, нероз'ємне з'єднання, гальмівний диск, що складається з двох відокремлених дисків, які мають різні фрикційні властивості, яке відрізняється тим, що на внутрішній стороні кожного з відокремлених дисків виконані виступи, між якими має можливість проходити атмосферне повітря, при цьому верхівки цих виступів, за допомогою нероз'ємного з'єднання приєднують до кільця, яке має теплоізоляційні властивості і властивості міцності, якою забезпечують можливість передачі гальмівного моменту від відокремлених дисків до ступиці, до якої приєднано кільце.



Фіг. 1

F 23

(21) а 2022 04612 (51) МПК
(22) 11.05.2021 F23B 30/02 (2006.01)
F23B 80/04 (2006.01)
C10J 3/26 (2006.01)
C10J 3/38 (2006.01)

(31) 10 2020 002 793.8
(32) 11.05.2020
(33) DE
(85) 13.12.2022
(86) PCT/IB2021/053990, 11.05.2021
(71) ВЕРНЕР МАРТИН (DE)
(72) Вернер Бернхард (DE)

(54) КОТЕЛ НА ДЕРЕВНОМУ ГАЗІ

(57) 1. Котел (1) на деревному газі, що містить корпус (13) котла, який переважно розділений на днище (2) котла, нижній кожух (4) котла, верхній корпус (7) котла та кришку котла, причому пристрій (14) для подавання повітря розташований всередині корпусу котла, а також принаймні одну решітку (19), при цьому деревний газ генерується з деревних трісок в топці на решітці (19), деревний газ може видобуватися за рахунок відкачування та/або може виводитися назовні, при цьому зірочка (44) з численними лопатями (42) розташована в зоні топки над решіткою (19), із подовжніми осями лопатей (43), що проходять у формі зірочки радіально назовні від центральної вертикальної осі (20) котла (1) на деревному газі, який **відрізняється** тим, що кожна лопать (42) підтримується з можливістю обертання навколо відповідної осі обертання, яка проходить радіально відносно центральної вертикальної осі (20).

2. Котел (1) на деревному газі за п. 1, який **відрізняється** тим, що обід (41), радіально оточує зірочку (44) ззовні та переважно жорстко з'єднаний із центральним сердечником або втулкою (37) усередині зірочки (44), зокрема, за допомогою численних зіркоподібних спиць або радіальних пластин (39).

3. Котел (1) на деревному газі за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що лопаті (42) підтримуються з можливістю обертання на своїх кінцях, які є радіально зовнішніми відносно центральної вертикальної осі (20), переважно на ободі (41), який радіально оточує зірочку (44) ззовні.

4. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) забезпечена опорним подовженням (46) на радіально внутрішньому кінці зазначеної лопаті та/або на радіально зовнішньому кінці зазначеної лопаті.

5. Котел (1) на деревному газі за п. 4, який **відрізняється** тим, що принаймні одна сполучна деталь опорного подовження (46) лопаті (42) розташована на ободі (41), що оточує зірочку (44) радіально зовні та/або в зоні центрального сердечника або втулки (37) зірочки (44).

6. Котел (1) на деревному газі за п. 5, який **відрізняється** тим, що численні отвори, які відповідають численним лопатям (42), виконані на ободі (41), що оточує зірочку (44) радіально ззовні, при цьому зазначені отвори мають по суті круглий переріз для кожного з опорних подовжень (46), для проходження через них на радіально зовнішньому кінці кожної лопаті (42), зберігаючи при цьому зазор, який забезпечує обертання відповідної лопаті (42).

7. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) з'єднана або може бути з'єднана з принаймні одним приводом для обертання навколо осі обертання, що проходить радіально відносно вертикальної осі (20) обертання.

8. Котел (1) на деревному газі за п. 7, який **відрізняється** тим, що з'єднання приводу для обертання лопаті (42) навколо осі обертання, що проходить радіально відносно вертикальної осі (20) обертання, здійснюється на радіально зовнішньому кінці відповідної лопаті (42), переважно на радіально зовнішньому опорному подовженні (46), зокрема раді-

ально ззовні обода (41), що оточує радіально зовні зірочку (44).

9. Котел (1) на деревному газі за п. 8, який **відрізняється** тим, що лопать (42) має жорстко закріплену з можливістю обертання зубчатку (46), яка приводиться в обертання на своєму радіальному зовнішньому кінці, переважно на радіально зовнішньому опорному подовженні (46), ще переважніше радіально зовні обода (41), що оточує зірочку (44) радіально зовні, без можливості обертання причому зубці зазначеної зубчатки спрямовані радіально назовні від осі обертання відповідної лопаті (42).

10. Котел (1) на деревному газі за п. 7-9, який **відрізняється** тим, що привід є безперервним щонайменше для однієї лопаті (42).

11. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зірочка (44), яка має численні лопаті (42), може обертатися навколо центральної вертикальної осі (20) котла (1) на деревному газі.

12. Котел (1) на деревному газі за п. 11, який **відрізняється** тим, що приведення в рух принаймні однієї лопаті (42) відбувається за рахунок обертання зірочки (44).

13. Котел (1) на деревному газі за п. 9, та п. 12, який **відрізняється** тим, що принаймні один нерухомий палець (49) або інша, переважно нерухома перепона, який у певному поворотному положенні зірочки (44) з'єднується із зубцем (48) зубчатки (47) на лопаті (42) і при подальшому обертанні зірочки (44) навколо своєї вертикальної осі обертання (20) продовжує обертати лопать (42) навколо своєї горизонтальної або радіальної осі обертання.

14. Котел (1) на деревному газі за пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що механізм приводу виконаний так, що принаймні один із елементів, зірочка (44) та обід (41) може обертатися через заздалегідь визначені інтервали часу.

15. Котел (1) на деревному газі за пп. 11-14, який **відрізняється** тим, що механізм приводу виконаний так, що принаймні один із елементів, зірочка (44) та обід (41) може обертатися крок за кроком.

16. Котел (1) на деревному газі за пп. 11-15, який **відрізняється** тим, що механізм приводу налаштований таким чином, що зірочка (44) та обід (41) обертаються приблизно протягом однієї хвилини, після чого відбувається приблизно чверть оберту, і таким чином, що зірочка (44) та обід (41) залишаються нерухомими протягом приблизно 20 до 30 хвилин після цього.

17. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) має подовжену форму, яка є паралельною або коаксіальною осі обертання, що проходить радіально відносно центральної вертикальної осі (20) обертання.

18. Котел (1) на деревному газі за п. 17, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) має профільовану форму в середній частині між її опорами або кінцями.

19. Котел (1) на деревному газі за п. 18, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) має круглий або багатокутний переріз у своїй профільованій частині.

20. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) є щонайменше частково порожнистою.

21. Котел (1) на деревному газі за п. 20, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) має один або більше отворів (50) на бічній поверхні (51), які дозволяють деревному газу надходити в порожнину лопаті (42) або виходити з неї.

22. Котел (1) на деревному газі за п. 21, який **відрізняється** тим, що принаймні один отвір (50) на бічній поверхні (51) лопаті (42) має подовжену форму, причому подовжній напрямком отвору (50) переважно орієнтований впоперек осі обертання відповідної лопаті (42).

23. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 20-22, який **відрізняється** тим, що порожнина всередині щонайменше однієї лопаті (42) проходить через щонайменше одне опорне подовження (46), переважно до отвору у вільній торцевій поверхні відповідного опорного подовження (46).

24. Котел (1) на деревному газі за п. 23, який **відрізняється** тим, що отвір розташований на вільній торцевій поверхні радіального зовнішнього опорного подовження (46) лопаті (42), переважно радіально назовні обода (41) зірочки (44).

25. Котел (1) на деревному газі за п. 23, який **відрізняється** тим, що принаймні одна лопать (42) служить для видалення з топки деревного газу, який надходить через отвори (50) на бічній поверхні (51) лопаті (42)) у каналоподібну порожнину всередині лопаті (42) і виходить із лопаті (42) через отвір на її кінці, який є переважно коаксіальним, переважно на її радіальному зовнішньому кінці, більш переважно радіально ззовні обода (41) зірочки (44).

26. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що обід (41), що оточує зірочку (44), має один або більше отворів (52) для виходу або видалення відкачуванням деревного газу.

27. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що передбачений відкачувальний пристрій для відкачування деревного газу, причому вказаний відкачувальний пристрій переважно пропускає деревний газ до приводного двигуна згоряння, який переважно може бути з'єднаний із електричним генератором для генерування електричної енергії.

28. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що верхній корпус (7) котла не проходить вниз до решітки (19) як єдине ціле, а продовжується вниз через нижній корпус котла (41), який розташований в нижньому кожусі (4) котла, і при цьому між нижнім кінцем (54) верхнього корпусу (7) котла та нижнім кінцем (53) нижнього корпусу котла (41) розташований кільцевий зазор, і передбачене кільцеве ущільнення, що розташоване в зоні зазначеного зазора та має ущільнювальний елемент (78), який виготовлений із металевієї смуги, вигнутої у формі циліндричного кожуха, та розташований концентрично до центральної осі (20) верхнього корпусу котла (7).

29. Котел (1) на деревному газі за п. 28, який **відрізняється** тим, що нижній корпус котла підтримується таким чином, щоб його можна було обертати на-

вколо центральної вертикальної осі (20) котла (1) на деревному газі.

30. Котел (1) на деревному газі за п. 28 або 29, який **відрізняється** тим, що нижній корпус котла утворений ободом (41), який радіально оточує зірочку (44) ззовні, при цьому обід переважно жорстко з'єднаний із центральним сердечником або втулкою (37) у зірці (44), зокрема за допомогою численних зіркоподібних спиць або радіальних пластин (39).

31. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 28-30, який **відрізняється** тим, що згаданий ущільнювальний елемент (78) утримується на відстані від верхнього корпусу (7) котла в радіальному напрямку за допомогою численних радіальних розпірок (80), розташованих по периферії елемента.

32. Котел (1) на деревному газі за п. 31, який **відрізняється** тим, що радіальні розпірки (80) закріплені на ущільнювальному елементі (78) і радіально виступають у напрямку до верхнього корпусу (7) котла.

33. Котел (1) на деревному газі за п. 31 або 32, який **відрізняється** тим, що радіальні розпірки (80) на ущільнювальному елементі (78) мають плоску форму, яка лежить у вертикальній радіальній площині.

34. Котел (1) на деревному газі за пп. 28-33, який **відрізняється** тим, що ущільнювальний елемент (78) не об'єднаний ні з верхнім корпусом (7) котла, ані з нижнім корпусом (41) котла.

35. Котел (1) на деревному газі за пп. 28-34, який **відрізняється** тим, що ущільнювальний елемент (78) має численні ребра (82) на своїй нижній торцевій поверхні, розташовані вздовж його периферії, які виступають вертикально вниз, і спирається цими ребрами на верхній край (53) нижнього корпусу (41) котла.

36. Котел (1) на деревному газі за п. 35, який **відрізняється** тим, що верхній край (53) нижнього корпусу (41) котла виконаний у вигляді плоского кільцевого диска, на який ущільнювальний елемент (78) спирається своїми ребрами (82), що виступають вертикально вниз.

37. Котел (1) на деревному газі за пп. 28-36, який **відрізняється** тим, що привід, який входить у зазор між двома кінцями кільцевого ущільнювального елемента (78), вигнутого з металевієї смуги, і закріпленний на опорному елементі, наприклад, корпусі котла (4, 7, 41), таким чином, що кільцевий ущільнювальний елемент (78) не може обертатися відносно відповідного опорного елемента.

38. Котел (1) на деревному газі за п. 37, який **відрізняється** тим, що привід (81) має виступ плоскої форми, який лежить у вертикальній радіальній площині відносно центральної осі (20) котла (2) на деревному газі.

39. Котел (1) на деревному газі за п. 38, який **відрізняється** тим, що привід (81) або його плоский виступ має гребені або подовження, що виступають тангенціально відносно ущільнювального елемента (78), вигнутого у формі циліндричного кожуха, який спрямовано оточує ущільнювальний елемент (78), вигнутий у формі циліндричного у поєднанні.

40. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** центральним сердечником (55) у формі кожуха (56), що охоплює центральну зону котла (1) на деревному газі та має щонайменше один периферійний ряд отворів або

наскрізних отворів (58, 58), щоб забезпечити обмін деревною тріскою та деревним вугіллям між центральною зоною та периферійною зоною котла (1) на деревному газі.

41. Котел (1) на деревному газі за п. 40, який **відрізняється** тим, що кожух (56) розташований на рівні згаданого ущільнювального елемента (78).

42. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 40 або 41, який **відрізняється** тим, що кожух (56) центрального сердечника (55) котла (1) на деревному газі має обертально-симетричну або циліндричну форму, переважно кругову циліндричну форму, або призматичну форму, переважно маючи поперечний переріз у формі правильного багатокутника.

43. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 40-42, який **відрізняється** тим, що зовнішній діаметр або середній зовнішній діаметр центрального сердечника (55) у формі кожуха котла (1) на деревному газі відповідає щонайменше одній третині діаметра котла в зоні верхнього корпусу (7) котла.

44. Котел (1) на деревному газі за одним із пп. 40-43, який **відрізняється** тим, що центральний сердечник (55) у формі кожуха котла (1) на деревному газі вертикально пронизаний центральним стрижнем або валом (28).

45. Котел (1) на деревному газі за одним із пп. 40-44, який **відрізняється** тим, що центральний сердечник (55) у формі кожуха котла (1) на деревному газі є замкненим, або стабілізованим та/або посиленням знизу круглою, багатокутною та/або кільцевою базовою плитою (57).

46. Котел (1) на деревному газі за п. 45, який **відрізняється** тим, що центральний сердечник у формі кожуха котла (1) на деревному газі може бути приведений в обертальний рух навколо його центральної вертикальної осі (20) за допомогою механізму під його базовою плитою (57).

47. Котел (1) на деревному газі за п. 46, який **відрізняється** тим, що сердечник (55) з'єднаний із корпусом (37) у формі втулки зірочки (44), розташованим під сердечником (55) та/або під базовою плитою (57) сердечника, закріпленою з можливістю обертання.

48. Котел (1) на деревному газі за пп. 40-47, який **відрізняється** тим, що бокова поверхня (56) сердечника (55) котла (1) на деревному газі посилена або стабілізована вертикальними ребрами (61), розташованими переважно на внутрішній стороні бічної поверхні сердечника (55).

49. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 40-48, який **відрізняється** тим, що бічна поверхня (56) сердечника (55) має перший, верхній, периферійний ряд наскрізних отворів (58), переважно для проникнення частинок деревини, частинок вугілля або частинок золи в сердечник (55).

50. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 40-49, який **відрізняється** тим, що бічна поверхня сердечника (55) має другий, нижній, периферійний ряд наскрізних отворів (59), переважно для виходу частинок деревини, частинок вугілля або частинок золи із сердечника (55).

51. Котел (1) на деревному газі за п. 49 або 50, який **відрізняється** тим, що ширина наскрізного отвору (58, 59) у бічній поверхні (56) сердечника (55) є постійною в його нижній частині та звужується зверху донизу у верхній частині.

52. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 40-51, який **відрізняється** тим, що наскрізні отвори (58, 59) у бічній поверхні сердечника (55) мають форму трикутного, прямокутного або п'ятикутного вікна або арочного вікна.

53. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 40-52, який **відрізняється** тим, що бічна поверхня сердечника (55) оточена дзвоноподібним, воронкоподібним або конічним корпусом на рівні між верхніми наскрізними отворами (58) та нижніми наскрізними отворами (59).

54. Котел (1) на деревному газі за п. 53, який **відрізняється** тим, що дзвоноподібний, воронкоподібний або конічний корпус, який оточує центральний сердечник у формі кожуха котла (1) на деревному газі, зовні розширюється знизу вгору.

55. Котел (1) на деревному газі за п. 53 або 54, який **відрізняється** тим, що бічна поверхня центрального сердечника у формі кожуха котла (1) на деревному газі оточена фільтром, переважно фільтром (62) грубого очищення, вище дзвоноподібного або воронкоподібного, або конічного корпусу.

56. Котел (1) на деревному газі за одним із пп. 40-55, який **відрізняється** тим, що центральний сердечник (55) у формі кожуха котла (1) на деревному газі є замкненим, або стабілізованим та/або посиленням зверху круглою, багатокутною та/або кільцевою торцевою стінкою.

57. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** центральним дефлектором (72) конденсату, який закриває центральну зону всередині котла (1) на деревному газі та призначений для запобігання осіданню деревних трісок та/або деревного вугілля в цій зоні.

58. Котел (1) на деревному газі за п. 56 та п. 57, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату спирається на зазначену верхню торцеву стінку центрального сердечника (55) у формі кожуха.

59. Котел (1) на деревному газі за п. 57 або 58, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату повністю закриває центральний сердечник (55) у формі кожуха котла (1) на деревному газі та/або його верхню круглу, багатокутну та/або кільцеву торцеву стінку по периферії.

60. Котел (1) на деревному газі за пп. 57-59, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату має плоску або кільцеву зону (73), що оточує центральну вісь (20) котла (1) на деревному газі та має замкнену поверхню.

61. Котел (1) на деревному газі за п. 60, який **відрізняється** тим, що плоска або кільцева зона (73) дефлектора (72) конденсату із замкненою поверхнею має точково-симетричну або обертально-симетричну форму.

62. Котел (1) на деревному газі за п. 60 або 61, який **відрізняється** тим, що плоска або кільцева зона (73) із замкненою поверхнею піднята поблизу свого центру або поблизу свого внутрішнього краю відносно її периферії або зовнішнього краю.

63. Котел (1) на деревному газі за одним із пп. 57-62, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату або його кільцева зона (73) із замкненою поверхнею має форму ковпака, кришки або конуса.

64. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 57-63, який **відрізняється** тим, що зовнішній діаметр дефлектора (72) конденсату або його кільцева зона (73) відповідає одній третині або більше однієї третини діаметра котла в зоні верхнього корпусу (7) котла.

65. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 57-64, який **відрізняється** тим, що фільтр, переважно фільтр грубого очищення для затримування більших частинок деревини або вугілля, розташований на рівні нижче дефлектора (72) конденсату.

66. Котел (1) на деревному газі за п. 65, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату має щонайменше одне радіально виступаюче розширення на своєму зовнішньому периметрі, яке призначене для зішкрібання або видалення забруднень з верхньої сторони фільтра або фільтра грубого очищення, розташованого знизу.

67. Котел (1) на деревному газі за п. 65 або 66, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату має іншу швидкість обертання порівняно з фільтром або фільтром грубого очищення, розташованими під ним, наприклад, швидкість обертання в протилежному напрямку.

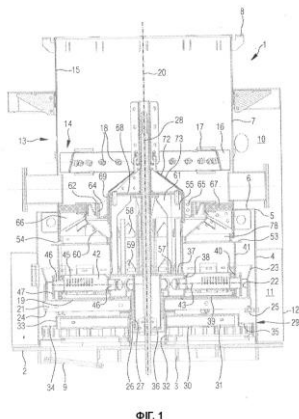
68. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 57-67, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату жорстко з'єднаний із можливістю обертання з вертикальним валом (28) в зоні його центру або внутрішнього краю його кільцевої зони (73) і закріплений або приводиться до руху в напрямку обертання за допомогою цього вертикального вала (28).

69. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із пп. 57-68, який **відрізняється** тим, що дефлектор (72) конденсату спирається за допомогою своєї кільцевої зони (73) на структуру, розташовану знизу, і підтримується та/або стабілізується у своєму положенні згаданою структурою, наприклад, опорною структурою, що спирається на згадану верхню торцеву стінку центрального сердечника (55) у формі кожуха.

70. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що верхній впускний отвір, переважно розташований у зоні кришки котла або з'єднаний із нею, або об'єднаний з нею, для пропускання деревних трісок, при цьому герметично ущільнює зону топки всередині котла (1) на деревному газі.

71. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зола з топки може видалятися з днища (2) котла після проходження через решітку (19).

72. Котел (1) на деревному газі за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що днище (2) котла забезпечене отвором (9) для золи, під яким розташований пристрій для видалення золи, що випала.



Фіг. 1

F 26

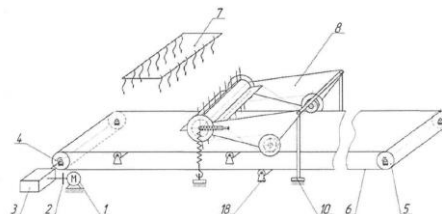
(21) а 2023 01164 (51) МПК
(22) 21.03.2023 F26B 3/02 (2006.01)
F26B 17/26 (2006.01)

(71) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Гончарук Інна Вікторівна (UA), Полевода Юрій Алікович (UA), Токарчук Олексій Анатолійович (UA), Токарчук Діна Миколаївна (UA), Замрій Михайло Анатолійович (UA), Ревва Віктор Юрійович (UA)

(54) ІНФРАЧЕРВОНА СУШАРКА

(57) Інфрачервона сушарка конвеєрного типу, що складається з транспортерної стрічки, секцій інфрачервоних випромінювачів, яка **відрізняється** тим, що містить вздовж термостійкої стрічки почергово розташовані пристрої для рихлення та вирівнювання сипкого вантажу при переміщенні.



Фіг. 1

(21) а 2023 00628 (51) МПК
(22) 23.07.2021 F26B 3/04 (2006.01)
F26B 15/12 (2006.01)
F26B 21/04 (2006.01)

(31) 10 2020 004 455.7

(32) 23.07.2020

(33) DE

(85) 22.02.2023

(86) РСТ/ЕР2021/025283, 23.07.2021

(71) ГРЕНЗЕБАЧ БСХ ГМБХ (DE)

(72) Страетманс Крістоф (DE)

(54) СУШАРКА ДЛЯ СУШІННЯ ШПОНОВАНИХ ПАНЕЛЕЙ

(57) 1. Сушарка для сушіння шпону (36), що містить безліч секцій (3, 4), в яких присутні сушильні засоби для сушіння шпону (36), яка **відрізняється** тим, що щонайменше в одній з секцій (3, 4) є засіб для створення негативного тиску у відповідній секції (3, 4).

2. Сушарка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що засіб містить щонайменше один пристрій, що відсмоктує, або вентилятор для відсмоктування повітря з внутрішньої частини відповідної секції (3, 4).

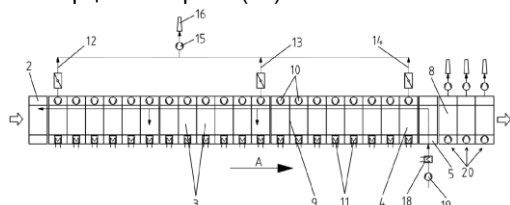
3. Сушарка за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один вентилятор розташований на верхній стороні відповідної секції (3, 4), зокрема на верхній бічній стінці відповідної секції (3, 4).

4. Сушарка за п. 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один вентилятор розташований у кожному випадку над вентилятором циркулюючого повітря (10).

5. Сушарка за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що передбачені засоби для герметизації внутрішньої частини відповідної секції (3, 4).

6. Сушарка за п. 5, яка **відрізняється** тим, що засіб містить ущільнення на ланцюзі (28) для приводних роликів (33, 37; 34, 38) в області зовнішньої стінки (42) торцевої сторони відповідної секції (4) до 6).

7. Сушарка за п. 5 або 6, яка **відрізняється** тим, що засіб має ущільнювальні пристрої (39, 40) для ущільнювальних роликів (34, 38) в області зовнішньої стінки торцевої сторони (42).



Фиг. 1

(21) а 2023 00627
(22) 23.07.2021

(51) МПК (2023.01)
F26B 21/12 (2006.01)
F26B 13/00
F26B 15/12 (2006.01)
F26B 21/00

(31) 10 2020 004 454.9

(32) 23.07.2020

(33) DE

(85) 22.02.2023

(86) РСТ/ЕР2021/025278, 23.07.2021

(71) ГРЕНЗЕБАЧ БСХ ГМБХ (DE)

(72) Страетманс Крістоф (DE)

(54) СУШАРКА ДЛЯ СУШІННЯ ПАНЕЛЕПОДІБНОГО ВИРОБУ

(57) 1. Сушарка для сушіння смугового або пластинчастого матеріалу, зокрема гіпсокартону або фанерних панелей, що містить безліч ярів, має зовнішній корпус (1, 2, 3) і внутрішній корпус, відокремлений від зовнішнього корпусу (1, 2, 3), з транспортуючими засобами для транспортування матеріалу і з верхнім і нижнім сопловими коробами (14a, 14b), розташованими поперек напрямку транспортування, які проходять по ширині транспортуючих засобів між перегородками (5, 6), при цьому соплові коробки (14a, 14b), кожен з яких має впускний отвір (26) на одному кінці, пов'язаному з першою перегородкою (5), і закритим на іншому кінці, пов'язаному з другою перегородкою (6), і соплові коробки (14a, 14b), забезпечені сопловими отворами для подачі сушильного повітря щонайменше на одну сторону проходить через них матеріалу, що **відрізняються** тим, що регульовані перегородки (27) передбачені щонайменше на першій перегородці (5) за допомогою з них впускні отвори (26) верхнього і нижнього соплового коробів (14a, 14b) можна регулювати.

2. Сушарка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що регульовальні пластини (27) є ступінчасто регульованими.

3. Сушарка за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що отвори відповідних верхньої та нижньої соплових коробок (14a, 14b) регулюються спільно регульовальними пластинами (27) на кожному рівні.

4. Сушарка за одним з пп. 1-3, **відрізняється** тим, що поперечні перерізи впускних отворів (26) соплових коробок фіксуються зверху шляхом регулювання регульовальних пластин.

5. Сушарка за одним з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що регульовальні пластини (27) виконані з можливістю фіксації, зокрема, засувкою, в заданих положеннях.

6. Сушарка за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що регульовальні пластини (27) регулюються електрично, зокрема за допомогою крокових або п'єзодвигунів.

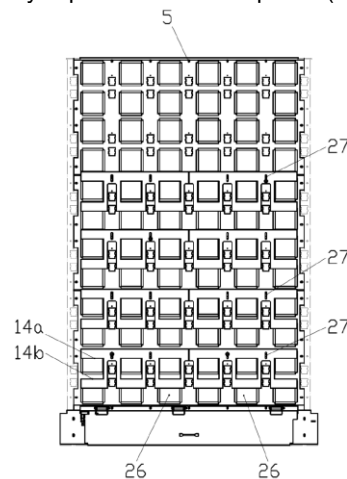
7. Сушарка за одним з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що в зовнішньому корпусі передбачені отвори або двері, за допомогою яких регульовальні пластини (27) регулюються механічно.

8. Сушарка за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що регульовальні пластини (27) регулюються за допомогою трансмісії, зокрема за допомогою коробки передач.

9. Сушарка за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що є датчики для вимірювання осушуючого ефекту осушуючого повітря і що регульовальні пластини (27), зокрема, за допомогою двигунів, регулюються в такому положенні, таким чином, щоб ефект сушіння вирівнювався на всіх рівнях.

10. Сушарка за одним з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що потік повітря в соплових коробах (14a, 14b) збільшується до 20 % за рахунок підйому регульовальних пластин (27) і опускається до 20 % шляхом опускання змішаних листів.

11. Сушарка за одним з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що для компенсації різниці потоків потік повітря у відповідних нижніх соплових коробах (14b) сильніше, ніж у верхніх соплових коробах (14a).



Фиг. 2a

(21) а 2023 00733
(22) 26.07.2021

(51) МПК (2023.01)
F26B 23/02 (2006.01)
F26B 17/00
F26B 21/00

(31) 63/056,170

(32) 24.07.2020

(33) US

(85) 18.04.2023

(86) PCT/CA2021/051042, 26.07.2021

(71) ТРІПЛ ГРІН ПРОДАКТС ІНК. (СА)

(72) Маендел Давід (СА), Вібе Ласлелл (СА)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПЕЧІ ДЛЯ БІОМАСИ ДЛЯ ПРЯМОЇ ПОВІТРЯНОЇ СУШКИ ЗЕРНА ТА ІНШИХ ТВЕРДИХ ЧАСТИНОК**(57)** 1. Нагрівальний пристрій для подачі нагрітого повітря в сушарку для зернистих матеріалів, який містить: піч на біомасі, яка містить камеру згоряння, що має внутрішній простір, в який подається горюча біомаса та в якому вона спалюється для генерування тепла; і

комин, приєднаний до печі, нижній кінець якого знаходиться у флюїдній взаємодії з внутрішнім простором камери згоряння, а також протилежний верхній кінець якого розташований на підвищенні відносно нижнього кінця та поза піччю, щоб забезпечити вихід нагрітого відпрацьованого повітря з камери згоряння до навколишнього середовища;

повітропровід, який має впускний отвір для свіжого повітря, який знаходиться у флюїдному сполученні з навколишнім середовищем для надходження звідти свіжого навколишнього повітря, і вихідний кінець, з'єднаний із сушаркою або з можливістю під'єднання до неї, причому зазначений повітропровід перебуває у флюїдному сполученні з комином у місці вище за течією від зазначеного вихідного кінця для забезпечення можливості перенаправлення через такий повітропровід нагрітого відпрацьованого повітря з комина до сушарки; і

систему керування повітряним потоком, налаштовану як на скеровування потоку повітря до сушарки через повітропровід, так і на регулювання температури повітряного потоку шляхом зміни співвідношення свіжого навколишнього повітря до нагрітого відпрацьованого повітря в потоці повітря.

2. Нагрівальний пристрій у поєднанні з сушаркою для зернистих матеріалів, що містить:

піч на біомасі, яка містить камеру згоряння, що має внутрішній простір, в який подається горюча біомаса та в якому вона спалюється для генерування тепла; і

комин, приєднаний до печі, нижній кінець якого знаходиться у флюїдній взаємодії з внутрішнім простором камери згоряння, а також протилежний верхній кінець якого розташований на підвищенні відносно нижнього кінця та поза піччю, щоб забезпечити вихід нагрітого відпрацьованого повітря з камери згоряння до навколишнього середовища;

повітропровід, який має впускний отвір для свіжого повітря, який знаходиться у флюїдному сполученні з навколишнім середовищем для надходження звідти свіжого навколишнього повітря, і вихідний кінець, з'єднаний із сушаркою або з можливістю під'єднання до неї, причому зазначений повітропровід перебуває у флюїдному сполученні з комином для забезпечення можливості перенаправлення через такий повітропровід нагрітого відпрацьованого повітря з комина до сушарки; і

систему керування повітряним потоком, налаштовану як на скеровування потоку повітря до сушарки через повітропровід, так і на регулювання температури повітряного потоку шляхом зміни співвідношення свіжого навколишнього повітря до нагрітого відпрацьованого повітря в потоці повітря;

при цьому вихідний кінець повітропроводу з'єднаний із зерновою сушаркою через її повітрязбірник, який перебуває у флюїдному сполученні з внутрішнім зерновим простором сушарки, до якого подається зерно для висушування, завдяки чому потік повітря з печі для біомаси подається у внутрішній простір для зерна для його прямого сушіння шляхом проходження потоку повітря через зерно.

3. Нагрівальний пристрій для подачі нагрітого повітря в сушарку для зернистих матеріалів, який містить:

піч на біомасі, що містить камеру згоряння, яка має внутрішній простір, в який подається горюча біомаса та в якому вона спалюється для генерування тепла; і

комин, приєднаний до печі, нижній кінець якого знаходиться у флюїдній взаємодії з внутрішнім простором камери згоряння, а також протилежний верхній кінець якого розташований на підвищенні відносно нижнього кінця та поза піччю, щоб забезпечити вихід нагрітого відпрацьованого повітря з камери згоряння до навколишнього середовища;

повітропровід, який має впускний отвір для свіжого повітря, який знаходиться у флюїдному сполученні з навколишнім середовищем для надходження звідти свіжого навколишнього повітря, і вихідний кінець, з'єднаний із сушаркою або з можливістю під'єднання до неї, причому зазначений повітропровід перетинає комин у положенні між верхнім та нижнім кінцем для забезпечення можливості перенаправлення через такий повітропровід нагрітого відпрацьованого повітря з комина до сушарки; і

систему керування повітряним потоком, налаштовану як на скеровування потоку повітря до сушарки через повітропровід, так і на регулювання температури повітряного потоку шляхом зміни співвідношення свіжого навколишнього повітря до нагрітого відпрацьованого повітря в потоці повітря.

4. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому згадана система керування повітряним потоком містить впускний вентилятор для свіжого повітря, призначений для пропускання свіжого навколишнього повітря через повітропровід із положення вище за течією від комина.

5. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому система керування повітряним потоком містить верхню заслінку, розташовану вище по ходу комина та регулюється для скеровування потоку свіжого навколишнього повітря до комина з метою змішування з нагрітим відпрацьованим повітрям.

6. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому система керування повітряним потоком містить щонайменше одну нижню заслінку, яка розташована між комином і випускним кінцем повітропроводу та регулюється для скеровування повітряного потоку до сушарки.

7. Пристрій за п. 6, в якому принаймні одна нижня заслінка містить байпасний демпфер, який відкривається для скидання повітряного потоку в навколишнє середовище замість скеровування до сушарки.

8. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому система керування повітряним потоком містить регульовану заслінку комина, встановлену в ньому у положенні між його верхнім кінцем та точкою перетину, в якій комин та повітропровід флюїдно сполучаються один з одним.

9. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому нижній кінець комина розташований на висоті під стелею камери згоряння.

10. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який додатково містить іскрогасник, призначений для зменшення або запобігання потраплянню іскор у повітропровід через комин.

11. Пристрій за п. 10, в якому іскрогасник містить іскрогасний вентилятор, встановлений таким чином, щоб обдувати нижній кінець комина для зменшення або запобігання потраплянню в нього іскор.

12. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому система керування повітряним потоком містить електронний контролер, що має:

вхідний термінал, з'єднаний з лінією командних сигналів сушарки, через яку надсилаються командні сигнали щодо потреб тепла сушарки; і один або більше вихідних клем, з'єднаних з компонентом механічного керування повітряним потоком системи керування повітряним потоком для їх активації у відповідь на згадані командні сигнали від сушарки.

13. Пристрій за п. 12, в якому механічний компонент управління повітряним потоком містить один або більше двигунів засліпки для керування рухом однієї або більше регульованих засліпок системи керування повітряним потоком.

14. Пристрій за п. 12 або 13, в якому такий механічний компонент керування повітряним потоком містить щонайменше один двигун вентилятора зі змінною швидкістю, який виконує функції керування швидкістю повітряного потоку через повітропровід.

15. Пристрій за будь-яким із пунктів 12-14, в якому електронний контролер додатково містить безвідмовний вихідний термінал для дротового підключення до існуючого нагрівача сушарки замість лінії командного сигналу, при цьому електронний контролер налаштований на надсилання безвідмовного командного сигналу до наявного нагрівача, щоб керувати його роботою, якщо апарат не зможе задовольнити потреби сушарки в нагріванні.

16. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів у поєднанні з сушаркою.

17. Пристрій за п. 16, в якому згадана сушарка є зерносушаркою.

18. Пристрій за п. 16, в якому згадана сушарка є сушаркою для гіпсу.

19. Пристрій за п. 16, в якому згадана сушарка є сушаркою для добрив.

20. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, в якому згаданий повітропровід включає іскрогасник, що містить канал і перфорований екран спіральної форми, встановлений у каналі в такому положенні, що центральна поздовжня вісь спіралі проходить вздовж зазначеного каналу.

21. Іскрогасник, що містить канал і перфорований екран спіральної форми, встановлений у згаданому каналі в такому положенні, що центральна поздовжня вісь спіралі проходить вздовж зазначеного каналу.

22. Пристрій за п. 20 або 21, який додатково містить ряд перегородок, прикріплених до перфорованого екрана з інтервалами вздовж його спіральної форми.

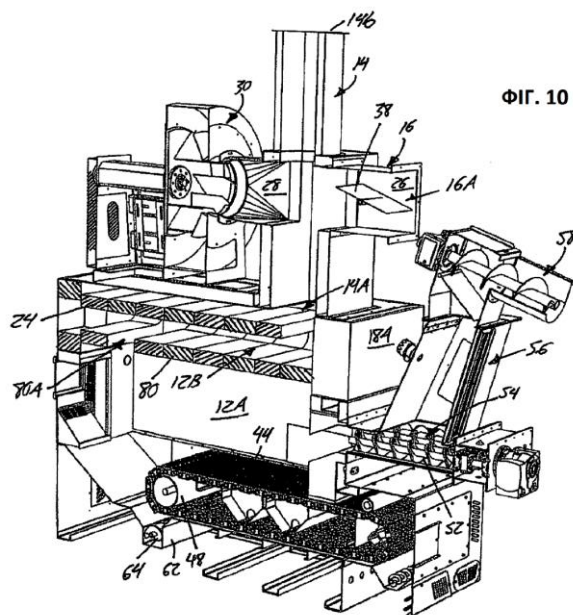
23. Пристрій за п. 22, в якому зазначені перегородки є перфорованими, принаймні на своїх стоячих частинах, які виступають над поверхнею зазначеного перфорованого екрана.

24. Пристрій за п. 22 або 23, в якому кожна із зазначених перегородок лежить нахрест відносно згаданого перфорованого екрана.

25. Пристрій за п. 24, в якому кожна із таких перегородок розташована радіально відносно спіралі перфорованого екрана.

26. Пристрій за п. 24 або 25, в якому кожна із зазначених перегородок простягається по всій ширині перфорованого екрана між його поздовжніми краями.

27. Пристрій за будь-яким із пунктів 20-26, який додатково містить конічно звужену випускну сітку, встановлену всередині каналу нижче за потоком відносно перфорованої сітки, причому така конічно звужена вихідна сітка має більш широкий кінець, звернений до випускного кінця повітропроводу, і більш вузький кінець, звернений до протилежного вхідного кінця каналу.



ФІГ. 10

F 41

(21) а 2022 00292 (51) МПК (2023.01)
(22) 24.01.2022 F41C 3/00

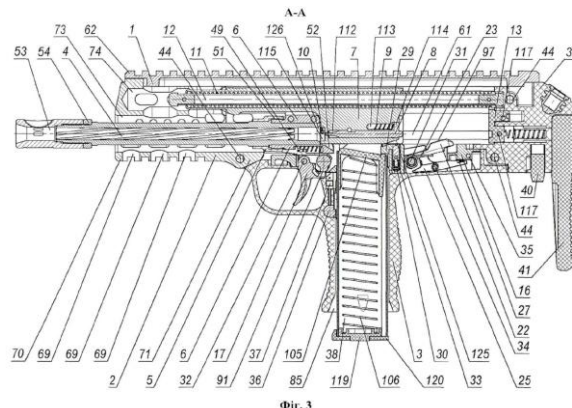
(71) КАЗЕННЕ НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "ФОРТ" МВС УКРАЇНИ (UA)

(72) Підгорний Олександр Сергійович (UA), Миколюк Юрій Миколайович (UA), Джеванов Олексій Віталійович (UA)

(54) ПІСТОЛЕТ-КУЛЕМЕТ

(57) Пістолет-кулемет, що містить ствол з патронником нерухомо зафіксований гайкою за допомогою різьбового з'єднання до обойми, затвор з ударником та пружиною ударника, який поздовжньо переміщується в каналі затвора, зворотний механізм розташований над віссю ствола, ударно-спусковий механізм з гачком спусковим, тягою, курком, шепталом поодинокі стрільби, шепталом стрільби чергами, пружиною бойовою, пружинами шептал, магазин з по-

давачем, пружиною магазина, кришкою магазина та дном магазина, пістолетне руків'я з отвором під магазин, перевідник режиму стрільби та кнопку від'єднання магазину з можливістю двостороннього керування, планку Пікатінні в верхній частині, висушний телескопічний приклад на двох планках з можливістю фіксації в проміжних положеннях, який **відрізняється** тим, що ствол консольно вивішений та зафіксований лише в обоймі, на опорній циліндричній поверхні ствола виконано лиску, а на передній торцевій поверхні обойми виступ, що входить в зачеплення зі стволом при складанні та запобігає прокручуванню ствола навколо осі, ствольна коробка на внутрішніх бічних поверхнях містить прямолінійні виступи прямокутного профілю для фіксації цівки, корпусу приклада та переміщення затвору, у верхній частині містить Т-подібний паз, на обох зовнішніх бічних поверхнях ствольної коробки виконано пази з профілем "ластівковий хвіст" для притискання планок приклада, а в передній частині на бічних поверхнях ствольної коробки виконано наскрізні пази для переміщення руків'я зведення та можливості переустановлення його на обидві сторони, цівка виконана коробчатої форми і встановлюється в ствольну коробку прямолінійним рухом по напрямних пазах на обох бічних поверхнях, в верхній частині містить Т-подібний виступ та фіксується невідпадаючим штифтом (піном) в рамці, в нижній частині на обох бічних поверхнях цівки виконано канавки, в які входять стінки ствольної коробки, внутрішня частина цівки містить отвір для розміщення ствола і циркуляції повітря навколо нього та отвір для розміщення у ньому верхньої частини затвору з пружиною зворотною та на прямоною пружини зворотної, в нижній частині та на бічних поверхнях цівки виконано наскрізні вентиляційні отвори для охолодження ствола, руків'я зведення з жорстко закріпленою пластинчатою планкою розташоване в передній частині пістолета-кулемета між поверхнями цівки та ствольної коробки з можливістю фіксації в передньому положенні, вільний затвор, який переміщується прямолінійно по напрямних ствольної коробки містить в нижній частині отвір, в якому розміщений ударник з вертикальним виступом та окремий отвір над ним, в якому розміщено пружину ударника, усі складові ударно-спускового механізму розташовані в окремому корпусі ударно-спускового механізму, який кріпиться в рамці лише перевідником режиму стрільби, а осі кріплення деталей ударно-спускового механізму не виходять назовні пістолета-кулемета, в пазу рамки розміщено фіксатор заціпки магазина, який складається з полімерного корпусу з наскрізним отвором та двох прямих штирів, виготовлених з пружинної проволоки, а на заціпці магазина виконано три виступи, при цьому два крайніх прямокутної форми однакові, а середній виступ виконано зі скосом 25°, в верхній частині заціпки магазина виконано два отвори, в які входять прямі штирі фіксатора заціпки під час складання, на передній поверхні корпусу магазину виконано три паралельних виступи, з яких два крайніх прямокутної форми однакові, а середній збільшеної довжини та в верхній частині зі скосом підкупом 25°.



Фиг. 3

(21) а 2022 05105 (51) МПК
(22) 07.06.2021 F41G 7/22 (2006.01)
G02B 5/02 (2006.01)

- (31) 2020/08779
(32) 08.06.2020
(33) TR
(85) 29.12.2022
(86) PCT/TR2021/050542, 07.06.2021
(71) РОКЕТСАН РОКЕТ САНАІ ТІДЖАРЕТ А. Ш. (TR)
(72) Сейхун Сельчук (TR), Болат Берк (TR)
(54) НАПІВАКТИВНИЙ ЛАЗЕРНИЙ ПРИСТРІЙ САМОНАВЕДЕННЯ ДЛЯ МІНІАТЮРНИХ РАКЕТНИХ КОМПЛЕКСІВ З ЛАЗЕРНИМ НАВЕДЕННЯМ
(57) 1. Напівактивна лазерна головка самонаведення для мініатюрних ракетних комплексів з лазерним наведенням, що містить корпус (20), що обмежує внутрішню камеру (23); проникний для лазера, зокрема прозорий елемент (40) у вигляді лінзи, який розміщений у зазорі (26) корпусу (20), що досягає внутрішньої камери (23), щоб, таким чином, приймати електромагнітне випромінювання, яка **відрізняється** тим, що вона містить основну частину (44), яка має опуклу поверхню (42), на якій елемент (40) у вигляді лінзи повністю розміщується в зазорі (26) з одного боку, і яка проходить у внутрішню камеру (23) з іншого боку; і фільтр (52), який безпосередньо приймає електромагнітне випромінювання, яке фокусується указаною опуклою поверхнею (42), від основної частини (44), що знаходиться перед ним, і вибірково передає його на багатоканальний датчик (56), розташований у його задній частині на основі заданого порогу довжини хвилі.
2. Лазерна головка самонаведення за п. 1, яка **відрізняється** тим, що опукла поверхня (42) встановлена герметично таким чином, що вона заповнює зазор (26) посередині у центрі передньої стінки (21) корпусу (20), із забезпеченням, таким чином, форми купола.
3. Лазерна головка самонаведення за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що багатоканальний датчик (56) містить монтажну пластину (54), яка проходить поперечно у внутрішній камері (23), у якій багатоканальний датчик розташований суміжно із задньою кромкою основної частини (44) разом із фільтром (52).

4. Лазерна головка самонаведення за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що елемент (40) у вигляді лінзи складається з матеріалу, що має високий показник заломлення, що становить 1,50 або більше, і зокрема з кераміки.

5. Лазерна головка самонаведення за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона містить підсилювач (60) сигналу, який з'єднаний із багатоканальним датчиком (56) для забезпечення передачі сигналу та виконаний із можливістю посилення сигналу електромагнітного випромінювання, отриманого багатоканальним датчиком (56).

6. Лазерна головка самонаведення за п. 5, яка **відрізняється** тим, що вона містить контролер (70) підсилення, який має багатоканальний підсилювач (72), який з'єднаний із підсилювачем (60) сигналу, щоб забезпечувати передачу сигналу, і який виконаний із можливістю вибіркового та окремого посилення сигналу електромагнітного випромінювання, отриманого з кожного каналу багатоканального датчика (50).

7. Лазерна головка самонаведення за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вона містить схему (84) суматора, призначену для визначення загального значення сигналу, отриманого з кожного каналу за допомогою з'єднання з багатоканальним підсилювачем (72), щоб забезпечувати передачу сигналу, і центральний контролер (82), який активує одноканальний А/Ц елемент (86), з яким він з'єднаний, і порівнює його з ідентифікацією, таким чином, чисельно найбільшого сигналу у виявленому ряді (30) імпульсних сигналів як цільового джерела, у випадку, якщо значення загального сигналу, забезпечене зі схеми (84) суматора, перевищує порогове значення.

8. Лазерна головка самонаведення за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вона містить тригерну схему (85), яка призначена для проведення електричних сигналів між схемою (84) суматора і центральним контролером (82), і яка призначена для надсилання імпульсного сигналу відстежування, який активує одноканальний А/Ц елемент (86), до центрального контролера (82) у випадку перевищення, за допомогою порівняння порогового значення із загальним значенням сигналу, прийнятого від схеми (84) суматора.

9. Лазерна головка самонаведення за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вона містить багатоканальний А/Ц елемент (83), в якому центральний контролер (82) з'єднаний таким чином, що він проводить електричний сигнал, і виконаний із можливістю активації вказаного центрального контролера (82), таким чином, дані, отримані багатоканальним датчиком (56), індивідуально оцифровуються і передаються в цен-

тральний контролер (82), коли сигнал відстежування імпульсу, надісланий тригерною схемою (85), прийнятий центральним контролером (82) і в момент, коли спостерігається кількісно найбільший імпульс.

10. Лазерна головка самонаведення за п. 9, яка **відрізняється** тим, що центральний контролер (82) виконаний із можливістю визначення лазерного імпульсу, отриманого з оцифрованих даних, отриманих від багатоканального А/Ц елемента (83), за допомогою обчислення нормалізованих орієнтацій лазерного імпульсу відносно осі головки самонаведення.

11. Лазерна головка самонаведення за пп. 8-10, яка **відрізняється** тим, що центральний контролер (82) виконаний із можливістю збільшення рівня підсилення багатоканального підсилювача (72) до заданого рівня у випадку, якщо загальне значення сигналу, що надходить із схеми (84) суматора, залишається нижче заданого порогового значення.

12. Лазерна головка самонаведення за пп. 8-11, яка **відрізняється** тим, що центральний контролер (82) виконаний із можливістю регулювання рівня підсилення багатоканального підсилювача (72) до найвищого значення, яке забезпечується багатоканальним підсилювачем (72) у випадку, якщо загальне значення сигналу, що надходить із схеми (84) суматора, залишається нижче заданого порогового значення.

13. Лазерна головка самонаведення за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що багатоканальний датчик (56) містить чотири ідентичні квадрантні структури, розділені симетрично одна однією.

14. Мініатюрна ракета (10), що містить лазерну головку самонаведення за будь-яким із попередніх пунктів.

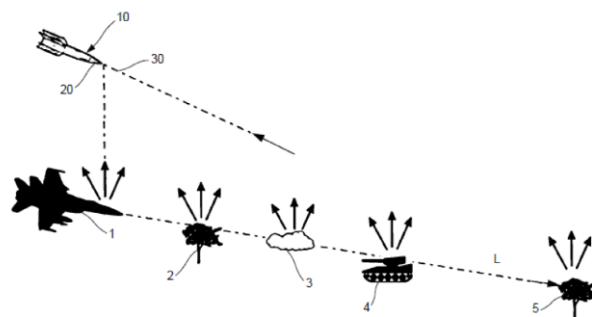


Fig. 1

Розділ G:

Фізика

G 01

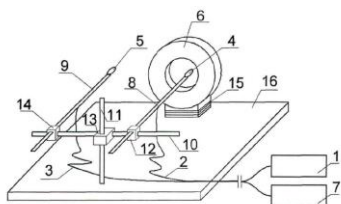
(21) а 2022 00277 (51) МПК
(22) 21.01.2022 G01B 9/02 (2022.01)

(71) ШАХРУХАНОВ ОСМАН ШАХРУХАНОВИЧ (UA)

(72) Шахруханов Осман Шахруханович (UA)

(54) КАЛІБРУВАЛЬНИЙ ОПТОВОЛОКОННИЙ ІНТЕРФЕРОМЕТР OFAS2

(57) Калібрувальний оптоволоконний інтерферометр OFAS2, що складається з випромінювача, реєструючого пристрою, ізолюючого корпусу з рухомою масою і тахометром, буферній основи кріплення ізолюючого корпусу, обертового тіла з отвором по осі обертання, та основи (вимірювальний стіл), який **відрізняється** тим, що він містить дві розділені оптоволоконні котушки, які розміщені в полі обертового тіла, та пристрої кріплення та вимірювання положень оптоволоконних котушок.



Фіг. 3.

(21) а 2023 00356 (51) МПК
(22) 09.07.2021 G01N 33/50 (2006.01)
G01N 15/14 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)

(31) 63/050,637

(32) 10.07.2020

(33) US

(85) 04.07.2023

(86) PCT/US2021/041123, 09.07.2021

(71) БЕКМАН КАУЛТЕР, ІНК. (US)

(72) Був'є Гаелль (US), Бемлер Андреас (US), Фей Девід (US), Фуентес Едуардо Флорес (US), Амундараїн Гесус (US), Флеглер Деніел Дж. (US)

(54) АВТОМАТИЗОВАНА ПЛАТФОРМА ПІДГОТОВКИ ПРОБ ДЛЯ КЛІТИННОГО АНАЛІЗУ

(57) 1. Автоматизований проточно-цитометричний спосіб для аналізу і перерахунку щонайменше одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин, при цьому спосіб включає етапи, на яких:

- вміщують одну або більше проб крові в одну або більше ємностей планшета для проб, розташованого в зоні підготовки проб проточного цитометра;

- технологічно обробляють одну або більше ємностей щонайменше за допомогою одного реагенту для того, щоб отримувати щонайменше одну першу композицію, причому щонайменше один щонайменше з одного реагенту являє собою щонайменше один візуалізуючий реагент, що містить розпізнавальні елементи, конкретні для маркерів щонайменше для одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин;

- інкубують щонайменше одну першу композицію протягом періоду часу, достатнього для зв'язування щонайменше одного візуалізуючого реагенту, що містить розпізнавальні елементи, конкретні для маркерів щонайменше для одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин для того, щоб забезпечувати щонайменше одну другу композицію;

- технологічно обробляють щонайменше одну другу композицію за допомогою лізуючого реагенту для того, щоб забезпечувати щонайменше одну третю композицію; і

- аналізують щонайменше одну третю композицію за допомогою проточної цитометрії, щоб отримувати щонайменше одну з кількості життєздатних гематопоетичних стовбурових клітин і загальної кількості гематопоетичних стовбурових клітин, кількості життєздатних клітин-попередників і загальної кількості клітин-попередників і кількості життєздатних Т-клітин і загальної кількості Т-клітин в одній або більше проб крові.

2. Спосіб за п. 1, де спосіб здійснюється з дубльованими пробами крові.

3. Спосіб за п. 2, де спосіб здійснюється з негативним контролем.

4. Спосіб за п. 3, де негативний контроль призначений для CD34.

5. Спосіб за п. 3, де негативний контроль призначений для CD3.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де маркери являють собою щонайменше одне з CD45, CD3 і CD34.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де щонайменше один візуалізуючий реагент містить засіб формування звітів на основі люмінесценції.

8. Спосіб за пп. 1-7, де щонайменше один візуалізуючий реагент містить засіб формування звітів на основі люмінесценції FITC, PE або PC7.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де перша композиція додатково містить барвник для демонстрації життєздатності.

10. Спосіб за п. 9, де барвник для демонстрації життєздатності являє собою 7-аміноактиноміцин D (7-AAD).

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де кількості життєздатних гематопоетичних стовбурових клітин і загальні кількості гематопоетичних стовбурових клітин, кількості життєздатних клітин-попередників і загальні кількості клітин-попередників і кількості життєздатних Т-клітин і загальні кількості Т-клітин отримуються.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де планшет для проб являє собою 96-ямковий мікротитраційний планшет.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де технологічна обробка однієї або більше ємностей

щонайменше за допомогою одного реагенту для того, щоб отримувати щонайменше одну першу композицію, виконується за допомогою автоматизованого піпетора, виконаного з можливістю доставляти попередньо визначені об'єми щонайменше для одного реагенту.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де інкубація автоматизується, щоб інкубувати щонайменше одну першу композицію протягом попередньо визначеного періоду часу, достатнього для зв'язування щонайменше одного візуалізуючого реагенту, що містить розпізнавальні елементи, конкретні щонайменше для одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин для того, щоб забезпечувати щонайменше одну другу композицію.

15. Автоматизований проточно-цитометричний спосіб для аналізу і перерахунку щонайменше одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин, при цьому спосіб включає етапи, на яких:

- вміщують першу пробу крові в першу ємність планшета для проб;

- технологічно обробляють першу ємність щонайменше за допомогою одного реагенту для того, щоб отримувати першу композицію f1, і інкубують першу композицію f1, щоб забезпечувати другу композицію s1, причому щонайменше один щонайменше з одного реагенту являє собою щонайменше один візуалізуючий реагент, що містить розпізнавальні елементи, конкретні для маркерів щонайменше для одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин;

- в той час, коли перша композиція f1 інкубується, вміщують другу пробу крові у другу ємність планшета для проб і технологічно обробляють другу ємність щонайменше за допомогою одного реагенту, причому щонайменше один щонайменше з одного реагенту являє собою щонайменше один візуалізуючий реагент, що містить розпізнавальні елементи, конкретні для маркерів щонайменше для одного з гематопоетичних стовбурових клітин, гематопоетичних клітин-попередників і Т-клітин для того, щоб отримувати першу композицію f2, і інкубують першу композицію f2, щоб забезпечувати другу композицію s2;

- технологічно обробляють другі композиції s1 і s2 за допомогою лізуючого реагенту для того, щоб забезпечувати треті композиції t1 і t2; і

- аналізують треті композиції t1 і t2 за допомогою проточної цитометрії, щоб отримувати щонайменше одну з кількості життєздатних гематопоетичних стовбурових клітин і загальної кількості гематопоетичних стовбурових клітин, кількості життєздатних клітин-попередників і загальної кількості клітин-попередників і кількості життєздатних Т-клітин і загальної кількості Т-клітин.

16. Спосіб за п. 14, який додатково включає підготовку негативного контролю.

17. Спосіб за п. 15, де негативний контроль готують перед першою композицією f1.

18. Спосіб за п. 15, де негативний контроль готують після першої композиції f1.

19. Спосіб за п. 15, де негативний контроль готують після першої композиції f2.

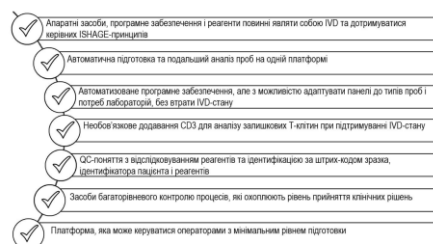


FIG. 1A



FIG. 1B

(21) а 2023 00367
(22) 01.07.2021

(51) МПК (2023.01)
G01T 3/00

(31) 63/048,476

(32) 06.07.2020

(33) US

(85) 04.07.2023

(86) PCT/US2021/040107, 01.07.2021

(71) ВЕСТІНГГАУС ЕЛЕКТРИК КОМПАНІ ЛЛС (US)

(72) Гейбел Майкл Д. (US), Карваял Йорге В. (US), Арндт Джеффрі Л. (US)

(54) ДЕТЕКТОР ЯДЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ З АВТОНОМНИМ ЖИВЛЕННЯМ ТА СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОВ'ЯЗАНОЇ З ТЕМПЕРАТУРОЮ ЗМІНИ ЙОГО ВИХІДНОГО СИГНАЛУ

(57) 1. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням, що містить:
кабельний вузол, що містить:
металевий сигнальний провід;
ізоляційний матеріал, що оточує металевий сигнальний провід; і
металеву оболонку, що оточує ізоляційний матеріал;
вузол температурної компенсації, що містить:
другий металевий сигнальний провід;
другий ізоляційний матеріал, що оточує другий металевий сигнальний провід; і
другу металеву оболонку, що оточує другий ізоляційний матеріал; і

металеву зовнішню оболонку, що оточує кабельний вузол і вузол температурної компенсації.

2. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де вузол температурної компенсації розташований суміжно із кабельним вузлом і паралельний йому.

3. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де загальна довжина вузла температурної компенсації дорівнює загальній довжині кабельного вузла.

4. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де загальна довжина другого металевого сигнального проводу дорівнює загальній довжині металевого сигнального проводу.

5. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де загальна довжина другого ізоляційного матеріалу дорівнює загальній довжині ізоляційного матеріалу.

6. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де загальна довжина другої металеві оболонки дорівнює загальній довжині металеві оболонки.

7. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де радіальний розмір вузла температурної компенсації дорівнює відповідному радіальному розміру кабельного вузла.

8. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де радіальний розмір другого металевого сигнального проводу дорівнює відповідному радіальному розміру металевого сигнального проводу.

9. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де радіальний розмір другого ізоляційного матеріалу дорівнює відповідному радіальному розміру ізоляційного матеріалу.

10. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де радіальний розмір другої металеві оболонки дорівнює відповідному радіальному розміру металеві оболонки.

11. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де вузол температурної компенсації відповідає кабельному вузлу.

12. Детектор ядерного випромінювання з автономним живленням за п. 1, де металевий сигнальний провід містить щонайменше одне із наступного:

кобальт;
кадмій;
родій; і
ванадій.

13. Спосіб корегування пов'язаної з температурою зміни вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням, який включає: вплив на детектор ядерного випромінювання з автономним живленням ядерного випромінювання від нерухомого джерела;

вимірювання вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням при множині різних температур;

вимірювання опору ізоляції детектора ядерного випромінювання з автономним живленням при множині різних температур;

вимірювання опору ізоляції вузла температурної компенсації детектора ядерного випромінювання з автономним живленням при множині різних температур;

визначення крутості залежності між (1) вимірюваною зміною вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням і (2) вимірюваною зміною опору ізоляції детектора ядерного випромінювання з автономним живленням;

визначення добутку (1) визначеної крутості та (2) вимірюваної зміни опору ізоляції вузла температурної компенсації детектора ядерного випромінювання з автономним живленням; і

додавання визначеного добутку до вимірюваного вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням для визначення скорегованого за температурою значення вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням.

14. Спосіб за п. 13, де ядерне випромінювання містить нейтронне випромінювання.

15. Спосіб за п. 14, де ядерне випромінювання додатково містить гамма-випромінювання.

16. Спосіб за п. 15, який додатково включає:

вимірювання струму, наведеного гамма-випромінюванням, у вузлі температурної компенсації детектора ядерного випромінювання з автономним живленням; і

віднімання вимірюваного струму, наведеного гамма-випромінюванням, у вузлі температурної компенсації детектора ядерного випромінювання з автономним живленням від скорегованого за температурою значення вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням.

17. Спосіб за п. 13, який додатково включає використання щонайменше одного з наступного для вимірювання опору ізоляції детектора ядерного випромінювання з автономним живленням:

мультиметра; і
мегомметра.

18. Спосіб за п. 13, який додатково включає використання щонайменше одного з наступного для вимірювання опору ізоляції вузла температурної компенсації:

мультиметра; і
мегомметра.

19. Спосіб за п. 13, який додатково включає визначення рівня потужності реактора на основі скорегованого за температурою значення вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням.

20. Спосіб за п. 13, який додатково включає визначення розподілу потужності реактора на основі скорегованого за температурою значення вихідного струму детектора ядерного випромінювання з автономним живленням.

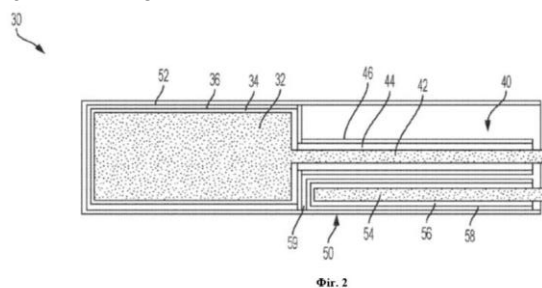


Fig. 2

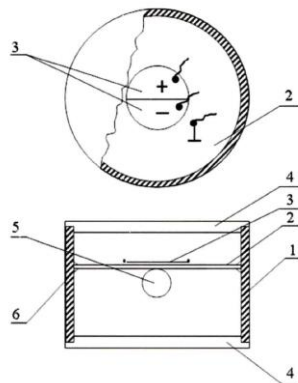
(21) а 2022 00286 (51) МПК
(22) 24.01.2022 G01V 1/26 (2006.01)

(71) ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.І. МЕЧНИКОВА (UA)

(72) Лепіх Ярослав Ілліч (UA), Снігур Павло Олексійович (UA)

(54) П'ЕЗОЕЛЕКТРИЧНИЙ СЕЙСМОДАТЧИК

(57) П'єзоелектричний сейсмотатчик, що містить корпус, закріплений у ньому п'єзоелектричний перетворювач, з'єднаний з ним інерційну масу, і, який відрізняється тим, що містить у корпусі закріплену до нього металеву мембрану у формі диска, на яку встановлено п'єзоелектричний перетворювач, виготовлений з двох частин однієї тонкої пластини п'єзоелектрика повернутих так, що вектори поляризації відрізняються на 180° по відношенню до площини мембрани, а інертна маса виконана у формі металевої кульки закріпленої з протилежної поверхні мембрани в точці її геометричного центру.



Фиг. 1.

G 08

(21) а 2023 00012 (51) МПК (2023.01)
(22) 23.04.2021 G08G 5/00

(31) 16/946,157

(32) 08.06.2020

(33) US

(85) 02.01.2023

(86) РСТ/US2021/028831, 23.04.2021

(71) РЕЙТІОН КАМПАНИ (US)

(72) Моро мол. Річар А. (US), Джонсон Ерік Д. (US), Дей Луї (US), Пейн Девід В. (US)

(54) ОЦІНКА СТУПЕНЯ НЕБЕЗПЕКИ З БОКУ БЕЗПІЛОТНИХ АВІАЦІЙНИХ СИСТЕМ З ВИКОРИСТАННЯМ МАШИННОГО НАВЧАННЯ

(57) 1. Спосіб, що включає етапи, на яких: отримують множину елементів даних від множини різних джерел даних, причому множина елементів даних відноситься до безпілотної авіаційної системи (БАС), що летить у певній зоні; обробляють множину елементів даних з використанням алгоритму машинного навчання для визначення рівня небезпеки з боку БАС для однієї або більше цілей у зазначеній зоні; та

виводять рівень небезпеки з боку БАС для відображення користувачу.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що рівень небезпеки відображають у вигляді кількісного показника, що вказує на серйозність небезпеки з боку БАС для однієї або більше цілей у зазначеній зоні.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що кількісний показник відображають на графічному інтерфейсі користувача разом з аналітичною інформацією, що вказує на те, яким чином алгоритм машинного навчання визначив рівень небезпеки.

4. Спосіб за п. 1, який додатково включає етапи, на яких:

вивають множину характеристик з елементів даних, причому кожна характеристика вказує на те, наскільки підозрілими є елементи даних; причому множина характеристик являє собою вхідні дані для алгоритму машинного навчання.

5. Спосіб за п. 1, який додатково включає етап, на якому:

обчислюють коефіцієнт концентрації цілей (ККЦ), що вказує на концентрацію та важливість однієї або більше цілей у зазначеній зоні, причому ККЦ містить множину елементів даних.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що множину елементів даних класифікують на множину різних типів даних.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що алгоритм машинного навчання з використанням архівних даних про траєкторію різних БАС і контекстних даних від одного або більше державних установ або комерційних джерел даних.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що щонайменше одне із множини різних джерел даних містить джерело зібраної користувачами інформації.

9. Пристрій, що містить:

щонайменше одну пам'ять, яка виконана з можливістю зберігання інструкцій; і

щонайменше один процесор, який з'єднаний із щонайменше однією пам'яттю і виконаний з можливістю, під час виконання інструкцій:

отримання множини елементів даних від множини різних джерел даних, причому множина елементів даних відноситься до безпілотної авіаційної системи (БАС), що летить у певній зоні;

обробки множини елементів даних з використанням алгоритму машинного навчання для визначення рівня небезпеки з боку БАС для однієї або більше цілей у зазначеній зоні; та

виведення рівня небезпеки з боку БАС для відображення користувачу.

10. Пристрій за п. 9, який відрізняється тим, що рівень небезпеки відображається у вигляді кількісного показника, що вказує на серйозність небезпеки з боку БАС для однієї або більше цілей у зазначеній зоні.

11. Пристрій за п. 10, який додатково містить: дисплей, що виконаний з можливістю відображення кількісного показника на графічному інтерфейсі користувача разом з аналітичною інформацією, що вказує на те, яким чином алгоритм машинного навчання визначив рівень небезпеки.

12. Пристрій за п. 9, який відрізняється тим, що: щонайменше один процесор також виконаний з можливістю витягнення множини характеристик з елементів даних, причому кожна характеристика вказує на те, наскільки підозрілими є елементи даних; і

множина характеристик являє собою вхідні дані для алгоритму машинного навчання.

13. Пристрій за п. 9, який **відрізняється** тим, що: щонайменше один процесор також виконаний з можливістю обчислення коефіцієнта концентрації цілей (ККЦ), що вказує на концентрацію та важливість однієї або більше цілей у зазначеній зоні; та ККЦ містить один із множини елементів даних.

14. Пристрій за п. 9, який **відрізняється** тим, що множина елементів даних класифікується на множину різних типів даних.

15. Пристрій за п. 9, який **відрізняється** тим, що алгоритм машинного навчання навчається з використанням архівних даних про траєкторію різних БАС і контекстних даних від одного або більше державних установ або комерційних джерел даних.

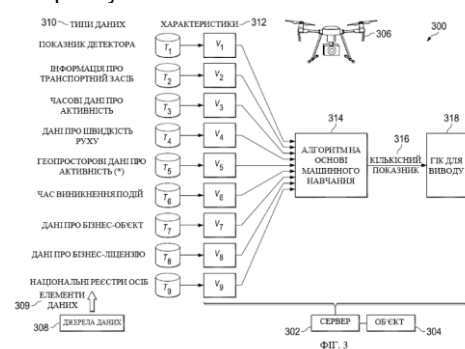
16. Пристрій за п. 9, який **відрізняється** тим, що щонайменше одне із множини різних джерел даних містить джерело зібраної користувачами інформації.

17. Енергонезалежний зчитуваний комп'ютером носій інформації, що містить інструкції, при виконанні яких, спричиняють щонайменше один процесор: отримувати множини елементів даних від множини різних джерел даних, причому множина елементів даних відноситься до безпілотної авіаційної системи (БАС), що летить у певній зоні; обробляти множини елементів даних з використанням алгоритму машинного навчання для визначення рівня небезпеки з боку БАС для однієї або більше цілей у зазначеній зоні; та виводити рівень небезпеки з боку БАС для відображення користувачу.

18. Енергонезалежний зчитуваний комп'ютером носій інформації за п. 17, який **відрізняється** тим, що рівень небезпеки відображається у вигляді кількісного показника, що вказує на серйозність небезпеки з боку БАС для однієї або більше цілей у зазначеній зоні.

19. Енергонезалежний зчитуваний комп'ютером носій інформації за п. 18, який **відрізняється** тим, що кількісний показник відображається на графічному інтерфейсі користувача разом з аналітичною інформацією, що вказує на те, яким чином алгоритм машинного навчання визначив рівень небезпеки.

20. Енергонезалежний зчитуваний комп'ютером носій інформації за п. 17, який **відрізняється** тим, що: при виконанні інструкцій, щонайменше один процесор також витягує множину характеристик з елементів даних, причому кожна характеристика вказує на те, наскільки підозрілими є елементи даних; і множина характеристик являє собою вхідні дані для алгоритму машинного навчання.



G 10

(21) а 2023 00075 (51) МПК
(22) 10.06.2021 G10L 19/032 (2013.01)
G10L 19/008 (2013.01)

(31) 63/037,784

(32) 11.06.2020

(33) US

(31) 63/194,010

(32) 27.05.2021

(33) US

(85) 09.01.2023

(86) PCT/US2021/036886, 10.06.2021

(71) ДОЛБІ ЛАБОРАТОРІС ЛАЙСЕНЗИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Макрат Девід С. (US), Тьягі Пішабх (US), Браун Стефані (US), Торрес Хуан Фелікс (US)

(54) КВАНТУВАННЯ Й ЕНТРОПІЙНЕ КОДУВАННЯ ПАРАМЕТРІВ ДЛЯ АУДІОКОДЕКА З НИЗЬКОЮ ЗАТРИМКОЮ

(57) 1. Спосіб покадрового кодування метаданих для вхідного сигналу, причому метадані містять сукупність щонайменше частково взаємопов'язаних параметрів, обчислюваних із вхідного сигналу, при цьому спосіб включає для кожного кадру:

ітеративне виконання, з використанням зацикленого процесу, наступних етапів:

визначення стратегії квантування й кодування з сукупності стратегій квантування й кодування для обчислення й квантування параметрів;

обчислення й квантування параметрів на основі визначеної стратегії квантування й кодування для отримання квантованих параметрів; і

кодування квантованих параметрів,

при цьому кожна з сукупності стратегій квантування й кодування містить відповідний перший показник,

що вказує порядок, що стосується обчислення й квантування окремих параметрів; і

при цьому стратегію квантування й кодування визначають на основі цільового порогового значення бітрейта й/або максимального порогового значення бітрейта, яке більше за цільове порогове значення бітрейта,

при цьому стратегія квантування й кодування, визначена для поточного кадру, відрізняється від стратегії квантування й кодування, визначеної для попереднього кадру, і при цьому кодування параметрів включає часове диференціальне кодування в різних стратегіях квантування й кодування.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що стратегію квантування й кодування визначають так, що бітрейт закодованих квантованих параметрів дорівнює цільовому пороговому значенню бітрейта й/або максимальному пороговому значенню бітрейта або менше нього.

3. Спосіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що кожна з сукупності стратегій квантування й кодування додатково містить відповідний другий показник, що вказує інформацію для виконання квантування параметрів.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що інформація для виконання квантування параметрів

містить відповідні діапазони квантування й/або рівні квантування для сукупності параметрів.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що кодування параметрів включає часове й/або частотне диференціальне кодування.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що перший показник містить інформацію, що вказує, що всі параметри обчислюють перед квантуванням.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що перший показник містить інформацію, що вказує, що параметри обчислюють окремо, а потім квантують послідовно один за одним, і при цьому щонайменше один параметр із сукупності параметрів обчислюють на основі одного або більше інших квантованих параметрів із сукупності параметрів.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що перший показник містить інформацію, що вказує, що всі параметри обчислюють перед квантуванням будь-якого параметра; і при цьому щонайменше один із параметрів повторно обчислюють на основі іншого квантованого параметра, а повторно обчислений параметр квантують.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що спосіб додатково включає, перед кодуванням квантованих параметрів: перетворення індексів квантованих параметрів із попереднього кадру в індекси поточного кадру.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зациклений процес включає наступні етапи:

квантування й кодування параметрів недиференціальним й/або частотним диференціальним чином із використанням ентропійного кодера згідно зі стратегією квантування й кодування;

оцінювання першого бітрейта параметрів для задованих параметрів; і

вихід із зацикленого процесу, якщо перший бітрейт параметрів менше цільового порогового значення бітрейта або дорівнює йому.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що зациклений процес додатково включає наступні етапи:

якщо перший бітрейт параметрів більше цільового порогового значення бітрейта:

квантування й кодування параметрів недиференціальним чином без ентропії згідно зі стратегією квантування й кодування;

оцінювання другого бітрейта параметрів для задованих параметрів; і

вихід із зацикленого процесу, якщо другий бітрейт параметрів менше цільового порогового значення бітрейта або дорівнює йому.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що зациклений процес додатково включає наступні етапи:

якщо другий бітрейт параметрів більше цільового порогового значення бітрейта:

квантування й кодування параметрів часовим диференціальним чином із використанням ентропійного кодера згідно зі стратегією квантування й кодування;

оцінювання третього бітрейта параметрів для задованих параметрів; і

вихід із зацикленого процесу, якщо третій бітрейт параметрів менше цільового порогового значення бітрейта або дорівнює йому.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що часове диференціальне квантування й кодування виконують для підгрупи параметрів методом із чергуванням частот відносно попереднього кадру.

14. Спосіб за п. 12 або п. 13, який **відрізняється** тим, що часове диференціальне квантування й кодування виконують за допомогою циклічного проходження через ряд схем часового диференціального кодування з чергуванням частот так, що для кожного циклу квантують і кодують часовим диференціальним чином різну підгрупу параметрів, при цьому інші параметри квантують і кодують недиференціальним чином.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 12-14, який **відрізняється** тим, що визначена стратегія квантування й кодування є першою стратегією квантування й кодування, і при цьому зациклений процес додатково включає:

якщо третій бітрейт параметрів більше цільового порогового значення бітрейта:

визначення другої стратегії квантування й кодування з сукупності стратегій квантування й кодування так, що очікується, що при застосуванні другої стратегії квантування й кодування бітрейт буде менше бітрейта при використанні першої стратегії квантування й кодування; і

повторення етапів зацикленого процесу за пп. 10-12.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 12-14, який **відрізняється** тим, що параметри представлені в першій кількості смуг частот, і при цьому зациклений процес додатково включає наступні етапи:

якщо третій бітрейт параметрів більше цільового порогового значення бітрейта:

зменшення кількості смуг частот, що представляють параметри, до другої кількості, яка менше першої кількості, так, що загальна кількість параметрів, які необхідно квантувати і кодувати, зменшується; і

повторення етапів зацикленого процесу за пп. 10-12.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 12-14, який **відрізняється** тим, що параметри представлені в першій кількості смуг частот, і при цьому зациклений процес додатково включає наступні етапи:

якщо третій бітрейт параметрів більше цільового порогового значення бітрейта:

повторне використання параметрів в одній або більше смугах частот із попереднього кадру в поточному кадру; і

повторення етапів зацикленого процесу за пп. 10-12.

18. Спосіб за будь-яким із пп. 15-17, який **відрізняється** тим, що зациклений процес додатково включає наступні етапи:

перед визначенням другої стратегії квантування й кодування, або зменшенням кількості смуг частот, або повторним використанням параметрів:

отримання мінімуму серед першого, другого та третього бітрейтів параметрів; і

вихід із зацикленого процесу, якщо мінімум менше максимального порогового значення бітрейта або дорівнює йому.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що параметри містять один або більше параметрів передбачення, параметрів перехресного передбачення і параметрів декореляції.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що параметри передбачення обчислюють і квантують у першу чергу, параметри перехресного передбачення обчислюють із квантованих параметрів передбачення й потім квантують, а параметри декореляції обчислюють із квантованих параметрів перехресного передбачення й квантованих параметрів передбачення, а потім квантують.

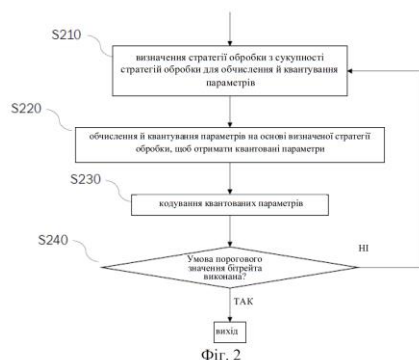
21. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що параметри спочатку обчислюють, потім параметри декореляції й параметри передбачення квантують, а параметри перехресного передбачення повторно обчислюють із квантованих параметрів передбачення й потім квантують.

22. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що спосіб застосовують до кодування метаданих кодека голосових і звукових служб із ефектом присутності, IVAS, або кодека амбіофонії.

23. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що розмір кадру менше 40 мс, зокрема дорівнює або менше 20 мс.

24. Пристрій, який містить процесор і пристрій пам'яті, з'єднаний із процесором, при цьому процесор пристосований забезпечувати виконання пристроєм способу за будь-яким із попередніх пунктів.

25. Машиночитаний носій даних, який містить команди, які при виконанні процесором забезпечують виконання процесором способу за будь-яким із пп. 1-23.



Фіг. 2

G 16

(21) а 2022 04751 (22) 09.06.2021 (51) МПК G16H 20/10 (2018.01) A24F 40/60 (2020.01) A24F 40/65 (2020.01)

(31) 2009480.1
(32) 22.06.2020
(33) GB

(85) 14.12.2022

(86) PCT/GB2021/051429, 09.06.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Молоні Патрік (GB), Хаурегі Хуан Естебан Пас (GB), Чань Джастін Хань Ян (GB), Балан Каталін Міхай (GB), Карлідаг Гульбен (GB), Нандра Чаранджіт (GB), Ходжсон Меттью (GB), Маччі Флавіо (GB)

(54) СИСТЕМА Й СПОСІБ ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ З КОРИСТУВАЧЕМ

(57) 1. Система зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою доставки в екосистемі доставки, яка містить:

процесор отримання, пристосований для отримання одного або більше показників користувача, які вказують на стан, в якому перебуває користувач; і процесор оцінювання, пристосований для ідентифікації одноетапної або двоетапної кореляції між отриманим одним або більше показниками користувача, які вказують на стан користувача, і щонайменше першою дією зворотного зв'язку, причому передбачено, що дія зворотного зв'язку змінює стан, в якому перебуває користувач, на який вказує щонайменше частково один або більше показників користувача.

2. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 1, яка **відрізняється** тим, що двоетапна кореляція містить:

першу кореляцію між отриманим одним або більше показниками користувача, які вказують на стан користувача, і щонайменше першим станом, в якому перебуває користувач; і

другу кореляцію між щонайменше першим станом, в якому перебуває користувач, і щонайменше першою дією зворотного зв'язку.

3. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 2, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю розрахунку оцінки щонайменше першого стану, в якому перебуває користувач, на основі отриманого одного або більше показників користувача з використанням моделі, яка містить дані кореляції між одним або більше показниками користувача й одним або більше станами користувача.

4. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 3, яка **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одному або більше, вибраних із переліку, який складається з:

i) однієї або більше пошукових таблиць, які пов'язують один або більше показників користувача з одним або більше станами користувача; і

ii) однієї або більше евристик, які використовують один або більше показників користувача як вхідні дані для генерування одного або більше станів користувача як вихідних даних.

5. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 3 або п. 4, яка **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одній або більше моделях машинного навчання, які використовують один або більше показників користувача як вхідні дані для генерування одного або більше станів користувача як вихідних даних.

6. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 5, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які містять одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) одного або більше індивідуальних значень на основі одного або більше відповідних показників користувача;

ii) одного або більше комбінованих значень на основі двох або більше відповідних показників користувача; i

iii) одного або більше значень на основі відповідних показників користувача з одного класу даних.

7. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 5 або п. 6, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які містять повідомлену самостійно оцінку стану користувача, отриману від користувача.

8. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 5-7, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі станів користувача згідно з цільовими вихідними даними, які містять одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) повідомленої самостійно оцінки стану користувача, отриманої від користувача;

ii) оцінки стану користувача, отриманої в результаті окремого аналізу показників користувача;

iii) оцінки стану користувача, одержаної на основі вимірюваної ефективності ідентифікованої щонайменше першої дії зворотного зв'язку; i

iv) оцінки стану користувача, одержаної на основі повідомленої самостійно оцінки, отриманої від користувача, ефективності ідентифікованої щонайменше першої дії зворотного зв'язку.

9. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 5-8, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі станів користувача згідно з цільовими вихідними даними, відформатованих як один або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) єдиного репрезентативного значення;

ii) репрезентативної категорії; i

iii) багатовимірної репрезентації.

10. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 2-9, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації щонайменше першої дії зворотного зв'язку на основі розрахованої оцінки стану користувача з використанням моделі, яка містить дані кореляції між одним або більше станами користувача й однією або більше діями зворотного зв'язку.

11. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 10, яка **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одному або більше, вибраних із переліку, який складається з:

i) однієї або більше пошукових таблиць, які пов'язують один або більше станів користувача з однією або більше діями зворотного зв'язку; i

ii) однієї або більше евристик, які використовують один або більше станів користувача як вхідні дані для ідентифікації однієї або більше дій зворотного зв'язку як вихідних даних.

12. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 10 або п. 11, яка **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одній або більше моделях машинного навчання, які використовують один або більше станів користувача як вхідні дані для ідентифікації однієї або більше дій зворотного зв'язку як вихідних даних.

13. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 12, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які містять стани користувача, відформатовані як один або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) єдиного репрезентативного значення;

ii) репрезентативної категорії; i

iii) багатовимірної репрезентації.

14. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 12 або п. 13, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які містять повідомлену самостійно оцінку стану користувача, отриману від користувача.

15. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 12-14, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які також містять щонайменше піднабір показників користувача.

16. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 10-15, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку, які пов'язані з одним або більше, вибраними з переліку, який складається з:

i) поведінкової дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;

ii) фармацевтичної дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i

iii) не пов'язаної зі споживанням дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних зі споживанням операцій екосистеми доставки.

17. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 1, яка **відрізняється** тим, що одноетапна кореляція містить:

першу кореляцію між отриманим одним або більше показниками користувача, які вказують на стан користувача, і щонайменше першою дією зворотного зв'язку.

18. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 17, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації щонайменше першої дії зворотного зв'язку на основі отриманого одного або більше показників користувача з використанням моделі, яка містить дані кореляції між однією або більше діями зворотного зв'язку й отриманим одним або більше показниками користувача.

19. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 18, яка **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одному або більше, вибраних із переліку, який складається з:

i) однієї або більше пошукових таблиць, які пов'язують один або більше показників користувача з однією або більше діями зворотного зв'язку; i

ii) однієї або більше евристик, які використовують один або більше показників користувача як вхідні дані для ідентифікації однієї або більше дій зворотного зв'язку як вихідних даних.

20. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 18 або п. 19, яка **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одній або більше моделях машинного навчання, які використовують один або

більше показників користувача як вхідні дані для ідентифікації однієї або більше дій зворотного зв'язку як вихідних даних.

21. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 20, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які містять одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) одного або більше індивідуальних значень на основі одного або більше відповідних показників користувача;

ii) одного або більше комбінованих значень на основі двох або більше відповідних показників користувача; i

iii) одного або більше значень на основі відповідних показників користувача з одного класу даних.

22. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 20 або п. 21, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі вхідних даних, які містять повідомлену самостійно оцінку стану користувача, отриману від користувача.

23. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 20-22, яка **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчається на основі дій зворотного зв'язку згідно з цільовими вихідними даними, які містять одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) поведінкової дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;

ii) фармацевтичної дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i

iii) не пов'язаної зі споживанням дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних зі споживанням операцій екосистеми доставки.

24. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що:

відповідний один з одного або більше показників користувача оснований на одному, вибраному з переліку, який складається з:

i) щонайменше першої фізичної властивості, пов'язаної з щонайменше першою дією вдихання користувача;

ii) щонайменше першої фізичної властивості, пов'язаної з поведінкою користувача, крім удихання;

iii) щонайменше першої фізичної властивості, пов'язаної з фізіологією користувача, крім тієї, яка пов'язана з удиханням; i

iv) щонайменше першого аспекту ситуації користувача, окремого від його поводження із пристроєм доставки або керування ним.

25. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що один або більше показників користувача відповідно пов'язані з щонайменше одним класом, вибраним із переліку, який складається з:

i) даних передісторії, які надають допоміжну інформацію, яка пов'язана з користувачем;

ii) неврологічних даних, які пов'язані з користувачем;

iii) фізіологічних даних, які пов'язані з користувачем;

iv) контекстуальних даних, які пов'язані з користувачем; i

v) даних навколишнього середовища, які пов'язані з користувачем.

26. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить:

процесор зворотного зв'язку, пристосований для вибору щонайменше першої дії зворотного зв'язку, ідентифікованої процесором оцінювання, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки.

27. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 26, яка **відрізняється** тим, що

процесор зворотного зв'язку пристосований для здійснення модифікації однієї або більше операцій щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки згідно з указаною або кожною вибраною дією зворотного зв'язку.

28. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 27, яка **відрізняється** тим, що

пристрій в екосистемі доставки, для якого модифікується одна або більше операцій, є пристроєм доставки.

29. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає здійснення запиту користувача надати зворотний зв'язок системі зворотного зв'язку з користувачем щодо його оціненого стану користувача.

30. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку також включає здійснення запиту користувача надати зворотний зв'язок системі зворотного зв'язку з користувачем щодо вибраної дії зворотного зв'язку.

31. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор (1030) зворотного зв'язку пристосований для вибору щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку, яка відповідає за поточну доступність відповідних пристроїв для реалізації дій зворотного зв'язку в екосистемі доставки.

32. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований для здійснення реалізації щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку автоматично.

33. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований для запиту в користувача згоди на здійснення реалізації щонайменше частини щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку й лише для здійснення реалізації щонайменше частини щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку, якщо згоду визначено.

34. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що екосистема доставки містить одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) одного або більше пристроїв доставки;

ii) одного або більше мобільних терміналів;

iii) одного або більше носильних пристроїв; i

iv) одного або більше блоків докування для вказаного або кожного пристрою доставки.

35. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється**

тим, що функціональні можливості одного або більше із процесора отримання, процесора оцінювання й процесора зворотного зв'язку забезпечені щонайменше частково віддаленим сервером.

36. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що функціональні можливості одного або більше із процесора отримання, процесора оцінювання й процесора зворотного зв'язку забезпечені щонайменше частково одним або більше процесорами, розташованими в одному або більше пристроях екосистеми доставки.

37. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою (10) доставки в екосистемі доставки, який включає:

етап отримання для отримання одного або більше показників користувача, які вказують на стан, в якому перебуває користувач; і

етап оцінювання для ідентифікації одноетапної або двоетапної кореляції між отриманим одним або більше показниками користувача, які вказують на стан користувача, і щонайменше першою дією зворотного зв'язку,

причому передбачають, що дія зворотного зв'язку змінює стан, в якому перебуває користувач, на який вказує щонайменше частково один або більше показників користувача.

38. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 37, який **відрізняється** тим, що двоетапна кореляція містить:

першу кореляцію між отриманим одним або більше показниками користувача, які вказують на стан користувача, і щонайменше першим станом, в якому перебуває користувач; і

другу кореляцію між щонайменше першим станом, в якому перебуває користувач, і щонайменше першою дією зворотного зв'язку.

39. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 38, який **відрізняється** тим, що етап оцінювання включає розрахунок оцінки щонайменше першого стану, в якому перебуває користувач, на основі отриманого одного або більше показників користувача з використанням моделі, яка містить дані кореляції між одним або більше показниками користувача й одним або більше станами користувача.

40. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 38 або п. 39, який **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одній або більше моделях машинного навчання, які використовують один або більше показників користувача як вхідні дані для генерування одного або більше станів користувача як вихідних даних.

41. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 37-її зворотного зв'язку на основі розрахованої оцінки стану користувача з використанням моделі, яка містить дані кореляції між одним або більше станами користувача й однією або більше діями зворотного зв'язку.

42. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 40 або п. 41, який **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одній або більше моделях машинного навчання, які використовують один або більше станів користувача як вхідні дані для ідентифікації однієї або більше дій зворотного зв'язку як вихідних даних.

43. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 37, який **відрізняється** тим, що одноетапна кореляція містить:

першу кореляцію між отриманим одним або більше показниками користувача, які вказують на стан користувача, і щонайменше першою дією зворотного зв'язку.

44. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 43, який **відрізняється** тим, що етап оцінювання включає розрахунок оцінки щонайменше першої дії зворотного зв'язку на основі отриманого одного або більше показників користувача з використанням моделі, яка містить дані кореляції між однією або більше діями зворотного зв'язку й отриманим одним або більше показниками користувача.

45. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 43 або п. 44, який **відрізняється** тим, що модель втілює дані кореляції в одній або більше моделях машинного навчання, які використовують один або більше показників користувача як вхідні дані для ідентифікації однієї або більше дій зворотного зв'язку як вихідних даних.

46. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 45, який **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчають на основі вхідних даних, які містять одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) одного або більше індивідуальних значень на основі одного або більше відповідних показників користувача;

ii) одного або більше комбінованих значень на основі двох або більше відповідних показників користувача; і

iii) одного або більше значень на основі відповідних показників користувача з одного класу даних.

47. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 45-46, який **відрізняється** тим, що модель машинного навчання навчають на основі дій зворотного зв'язку згідно з цільовими вихідними даними, які містять одне або більше, вибрані з переліку, який складається з:

i) поведінкової дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;

ii) фармацевтичної дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; і

iii) не пов'язаної зі споживанням дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних зі споживанням операцій екосистеми доставки.

48. Енергонезалежний машиночитаний носій, який містить виконувати комп'ютером інструкції, пристосовані для забезпечення виконання комп'ютерною системою способу за будь-яким із пп. 37-47.



Фіг. 7

- (21) **a 2022 04756** (51) МПК
(22) 10.06.2021 *G16H 20/10* (2018.01)
A24F 40/60 (2020.01)
A24F 40/65 (2020.01)
- (31) 2009481.9
(32) 22.06.2020
(33) GB
(85) 14.12.2022
(86) PCT/GB2021/051444, 10.06.2021
(71) **НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)**
(72) Молоні Патрік (GB), Хаурегі Хуан Естебан Пас (GB), Чань Джастін Хань Ян (GB), Балан Каталін Міхай (GB), Кюнцель Джоанна (GB), Маччі Флавіо (GB)
- (54) **СИСТЕМА І СПОСІБ ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ З КОРИСТУВАЧЕМ**
- (57) 1. Система зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою доставки в екосистемі доставки, яка містить:
сенсорну платформу, яка містить щонайменше перший датчик, виконаний з можливістю виявлення щонайменше першої фізичної ознаки, пов'язаної з щонайменше першою дією вдихання користувача; при цьому ця або кожна фізична ознака є однією або більше з інтра-вдихальної ознаки й інтер-вдихальної ознаки;
процесор отримання, пристосований для виведення даних на основі цієї або кожної виявленої фізичної ознаки як усього або частини показника користувача, що характеризує стан користувача; і
процесор оцінювання, пристосований для ідентифікації відповідної дії зворотного зв'язку, яка, як передбачається, змінить стан користувача, який щонайменше частково вказано цією або кожною виявленою фізичною ознакою.
2. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить:
процесор зворотного зв'язку, пристосований вибрати дію зворотного зв'язку, ідентифіковану процесором оцінювання, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки.
3. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 2, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований спричинити модифікацію однієї або більше операцій щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки згідно з вибраною дією зворотного зв'язку.
4. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 3, яка **відрізняється** тим, що пристрій в екосистемі доставки, для якого модифікуються одна або більше операцій, є пристроєм доставки.
5. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що інтра-вдихальна ознака включає одне або більше, вибране з переліку, що включає:
і. тривалість;
ii. об'єм;
iii. середній потік повітря;
iv. піковий потік повітря;
v. профіль потоку повітря;
vi. співвідношення активних інгредієнтів; і
vii. розподіл часу доставки активних інгредієнтів.
6. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

інтер-вдихальна ознака включає одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. кількість дій вдихання протягом вибраного періоду;
- ii. частоту дій вдихання протягом вибраного періоду;
- iii. розподіл дій вдихання протягом вибраного періоду; і
- iv. схему дій вдихання протягом вибраного періоду.

7. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вибраний період є одним, вибраним з переліку, що включає:

- i. наперед визначену кількість хвилин;
- ii. годину;
- iii. добу;
- iv. період, що відповідає напіврозпаду активного інгредієнта в організмі людини; і
- v. період, що відповідає середньому часу, який витрачається для викурювання звичайної сигарети.

8. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

сенсорна платформа щонайменше частково розташована на одному або більше, вибраному з переліку, що включає:

- i. пристрій доставки;
- ii. мобільний телефон;
- iii. станцію докування для пристрою доставки; і
- iv. носильний спортивний пристрій.

9. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

сенсорна платформа містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. датчик швидкості потоку повітря;
- ii. датчик швидкості повітря;
- iii. датчик динамічного тиску; і
- iv. мікрофон.

10. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

сенсорна платформа містить датчик, виконаний з можливістю вимірювання двох або більше фізичних ознак.

11. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

сенсорна платформа містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. детектор гальванічної реакції шкіри;
- ii. детектор частоти серцебиття; і
- iii. детектор дотику.

12. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 11, яка **відрізняється** тим, що цей або кожний детектор розташований на одному або більше, вибраному з переліку, що включає:

- i. захватну частину пристрою доставки;
- ii. мундштук пристрою доставки; і
- iii. кнопку активації пристрою доставки.

13. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що система зворотного зв'язку обробляє дані датчика, що стосуються щонайменше першої фізичної ознаки, для зменшення шуму.

14. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється**

тим, що процесор отримання додатково виводить один або більше показників користувача, що належать до щонайменше одного класу, вибраного з переліку, що включає:

- i. дані передісторії, які надають відправну інформацію, що стосується користувача;
- ii. неврологічні дані, що стосуються користувача;
- iii. фізіологічні дані, що стосуються користувача;
- iv. контекстуальні дані, що стосуються користувача;
- v. пов'язані із навколишнім середовищем дані, що стосуються користувача; i
- vi. детерміновані дані, що стосуються користувача.

15. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор отримання генерує вхідні дані для процесора оцінювання, які містять одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. одну або більше окремих величин, основаних на одному або більше відповідних показниках користувача;
- ii. одну або більше комбінованих величин, основаних на двох або більше відповідних показниках користувача; i
- iii. одну або більше величин, основаних на відповідних показниках користувача з одного класу даних.

16. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку на основі одного або більше отриманих показників користувача.

17. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 16, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання не генерує явної оцінки стану користувача на проміжному етапі при генеруванні однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку.

18. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку, які належать до однієї або більше, вибраних з переліку, що включає:

- i. поведінкову дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;
- ii. фармацевтичну дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i
- iii. не пов'язану із споживанням дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних із споживанням операцій екосистеми доставки.

19. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку виконаний із можливістю вибирати, який пристрій в екосистемі доставки буде реалізовувати відповідну вибрану пропоновану дію зворотного зв'язку.

20. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що екосистема доставки містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. один або більше пристроїв доставки;
- ii. один або більше мобільних терміналів;
- iii. один або більше носильних пристроїв; i

iv. один або більше блоків доування для цього або кожного пристрою доставки.

21. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що функціональні можливості одного або більше з процесора отримання, процесора оцінювання і процесора зворотного зв'язку забезпечуються, щонайменше частково, віддаленим сервером.

22. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що функціональні можливості одного або більше з процесора отримання, процесора оцінювання і процесора зворотного зв'язку забезпечуються, щонайменше частково, одним або більше процесорами, розташованими в одному або більше пристроях екосистеми доставки.

23. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою доставки в екосистемі доставки, який включає етапи:

виявлення, з використанням щонайменше першого датчика сенсорної платформи, щонайменше першої фізичної ознаки, пов'язаної з щонайменше першою дією вдихання користувача; при цьому ця або кожна фізична ознака є однією або більше з інтра-вдихальної ознаки й інтер-вдихальної ознаки;

виведення даних на основі цієї або кожної виявленої фізичної ознаки як усього або частини показника користувача, що характеризує стан користувача; i ідентифікування відповідної дії зворотного зв'язку, яка, як передбачається, змінить стан користувача, який щонайменше частково вказано цією або кожною виявленою фізичною ознакою.

24. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 23, який **відрізняється** тим, що включає етап вибирання дії зворотного зв'язку, ідентифікованої процесором оцінювання, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки.

25. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 24, який **відрізняється** тим, що включає етап спричинення модифікації однієї або більше операцій щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки згідно з вибраною дією зворотного зв'язку.

26. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 25, який **відрізняється** тим, що щонайменше перший пристрій в екосистемі доставки, для якого модифікують одну або більше операцій, є пристроєм доставки.

27. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким з пп. 23-26, який **відрізняється** тим, що інтра-вдихальна ознака включає одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. тривалість;
- ii. об'єм;
- iii. середній потік повітря;
- iv. піковий потік повітря;
- v. профіль потоку повітря;
- vi. співвідношення активних інгредієнтів; i
- vii. розподіл часу доставки активних інгредієнтів.

28. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким з пп. 23-27, який **відрізняється** тим, що інтер-вдихальна ознака включає одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. кількість дій вдихання протягом вибраного періоду;

ii. частоту дій вдихання протягом вибраного періоду;
 iii. розподіл дій вдихання протягом вибраного періоду; i
 iv. схему дій вдихання протягом вибраного періоду.
 29. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 28, який **відрізняється** тим, що вибраний період є одним, вибраним з переліку, що включає:
 i. наперед визначену кількість хвилин;
 ii. годину;
 iii. добу;
 iv. період, що відповідає напівропаду активного інгредієнта в організмі людини; i
 v. період, що відповідає середньому часу, який витрачається для викурювання звичайної сигарети.
 30. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-29, який **відрізняється** тим, що етап виявлення включає:
 зчитування даних одного або більше, вибраного з переліку, що включає:
 i. датчик швидкості потоку повітря;
 ii. датчик швидкості повітря;
 iii. датчик динамічного тиску; i
 iv. мікрофон.
 31. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-30, який **відрізняється** тим, що на етапі виявлення використовують сенсорну платформу, яка містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:
 i. детектор гальванічної реакції шкіри;
 ii. детектор частоти серцебиття; i
 iii. детектор дотику.
 32. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-31, який **відрізняється** тим, що включає етап обробки даних датчика, що стосуються щонайменше першої фізичної ознаки, для зменшення шуму.
 33. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-32, який **відрізняється** тим, що етап отримання додатково включає етап:
 виведення одного або більше показників користувача, що належать до щонайменше одного класу, вибраного з переліку, що включає:
 i. дані передісторії, які надають відправну інформацію, що стосується користувача;
 ii. неврологічні дані, що стосуються користувача;
 iii. фізіологічні дані, що стосуються користувача;
 iv. контекстуальні дані, що стосуються користувача;
 v. пов'язані із навколишнім середовищем дані, що стосуються користувача; i
 vi. детерміновані дані, що стосуються користувача.
 34. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-33, який **відрізняється** тим, що етап оцінювання включає ідентифікування однієї або більше пропонуваніх дій зворотного зв'язку на основі одного або більше отриманих показників користувача.
 35. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-34, який **відрізняється** тим, що етап оцінювання включає ідентифікування однієї або більше пропонуваніх дій зворотного зв'язку без генерування явної оцінки стану користувача на проміжному етапі.
 36. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-35, який **відрізняється** тим, що

етап оцінювання включає ідентифікування однієї або більше пропонуваніх дій зворотного зв'язку, які належать до однієї або більше, вибраних з переліку, що включає:

i. поведінкову дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;

ii. фармацевтичну дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i

iii. не пов'язану із споживанням дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних із споживанням операцій екосистеми доставки.

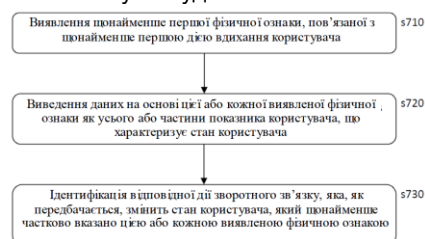
37. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-36, який **відрізняється** тим, що включає:

етап зворотного зв'язку, який у свою чергу включає етапи:

вибирання дії зворотного зв'язку, ідентифікованої етапом оцінки, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки; i

вибирання того, який пристрій в екосистемі доставки буде реалізовувати відповідну вибрану пропонувану дію зворотного зв'язку.

38. Енергонезалежний машиночитаний носій, який містить виконуваний комп'ютером команди, пристосовані для спричинення виконання комп'ютерною системою способу за будь-яким із пп. 23-37.



Фігура 7

(21) а 2022 04779 (51) МПК
 (22) 14.06.2021 G16H 20/10 (2018.01)
 A24F 40/60 (2020.01)
 A24F 40/65 (2020.01)

(31) 2009484.3
 (32) 22.06.2020
 (33) GB
 (85) 15.12.2022
 (86) PCT/GB2021/051472, 14.06.2021
 (71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)
 (72) Молоні Патрік (GB), Хаурегі Хуан Естебан Пас (GB), Чань Джастін Хань Ян (GB), Балан Каталін Міхай (GB), Кюнцель Джоанна (GB), Туракулов Лазіз (GB), Ходжсон Меттью (GB), Раулі Гауред (GB), Нандра Чаранджіт (GB), Карлідаг Гульбен (GB)
 (54) СИСТЕМА І СПОСІБ ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ З КОРИСТУВАЧЕМ
 (57) 1. Система зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристроєм доставки в екосистемі доставки, яка містить:

перший пристрій, який не є пристроєм доставки, і містить сенсорну платформу з щонайменше першим датчиком, виконаним із можливістю виявлення щонайменше першої фізичної ознаки, пов'язаної з користувачем;

при цьому перший пристрій містить процесор, пристосований для подання даних виявленої щонайменше першої фізичної ознаки до процесора отримання, пристосованого для виведення даних на основі конкретної або кожної виявленої фізичної ознаки як усього або частини показника користувача, що вказує на стан користувача; і

процесор оцінювання, пристосований для ідентифікації відповідної дії зворотного зв'язку, яка, як передбачається, змінить стан користувача, який щонайменше частково вказано конкретною або кожною виявленою фізичною ознакою.

2. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить:

процесор зворотного зв'язку, пристосований для вибору щонайменше першої дії зворотного зв'язку, ідентифікованої процесором оцінювання, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки.

3. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 2, яка **відрізняється** тим, що

процесор зворотного зв'язку пристосований спричиняти модифікацію однієї або більше операцій щонайменше одного пристрою в екосистемі доставки згідно з конкретною або кожною вибраною дією зворотного зв'язку.

4. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 3, яка **відрізняється** тим, що пристрій в екосистемі доставки, для якого модифікують одну або більше операцій, є пристроєм доставки.

5. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. датчик руху;
- ii. камеру;
- iii. мікрофон; і
- iv. датчик тиску або сили.

6. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 5, яка **відрізняється** тим, що датчик руху розташований в одному або більше пристроях, вибраних з переліку, що включає:

- i. носильний спортивний пристрій;
- ii. смарт-годинник;
- iii. ювелірний предмет;
- iv. телефон; і
- v. ігровий контролер.

7. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 5 або п. 6, яка **відрізняється** тим, що камера розташована в одному або більше пристроях, вибраних з переліку, що включає:

- i. мобільний телефон;
- ii. смарт-годинник;
- iii. док-станцію пристрою доставки;
- iv. інтелектуального помічника з домашнім хабом;
- v. веб-камеру;
- vi. торговельний автомат; і
- vii. пристрій точки продажу.

8. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 5-7, яка **відрізняється** тим, що мікрофон розташований в одному або більше при-

строях, вибраних з переліку мікрофон розташований в одному, що включає:

- i. мобільний телефон;
- ii. смарт-годинник;
- iii. ювелірний предмет;
- iv. док-станцію пристрою доставки;
- v. інтелектуального помічника з домашнім хабом;
- vi. торговельний автомат; і
- vii. пристрій точки продажу.

9. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 5-8, яка **відрізняється** тим, що датчик тиску або сили розташований в одному або більше пристроях, вибраних з переліку, що включає:

- i. мобільний телефон;
- ii. з'єднаний із мережею побутовий пристрій; і
- iii. торговельний автомат.

10. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. датчик гальванічної реакції шкіри;
- ii. датчик частоти серцебиття;
- iii. датчик м'язової напруги; і
- iv. тактильний датчик.

11. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 10, яка **відрізняється** тим, що конкретний або кожний детектор розташований на одному або більше, вибраному із переліку, що включає:

- i. носильний спортивний пристрій;
- ii. смарт-годинник;
- iii. мобільний телефон;
- iv. ювелірний предмет; і
- v. елемент тренувального спорядження.

12. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 10 або п. 11, яка **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить електроди для виявлення фізичної ознаки користувача, які спільно використовуються двома або більше датчиками.

13. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить датчик кортизолу.

14. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сенсорна платформа розташована щонайменше частково на одному або більше, вибраному з переліку, що включає:

- i. мобільний телефон;
- ii. док-станцію для пристрою доставки;
- iii. домашній хаб з голосовою активацією;
- iv. ювелірний предмет;
- v. носильний спортивний пристрій;
- vi. торговельний автомат;
- vii. з'єднаний із мережею побутовий пристрій; і
- viii. пристрій точки продажу.

15. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить датчик, виконаний із можливістю вимірювання двох або більше фізичних ознак.

16. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить користувацький інтерфейс, виконаний із можливістю приймання вказівки стану користувача від користувача.

17. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що один або більше додатково отриманих показників користувача відповідно стосуються щонайменше одного класу, вибраного з переліку, що включає:

- i. дані передісторії, які надають відправну інформацію, що стосується користувача;
- ii. неврологічні дані, що стосуються користувача;
- iii. фізіологічні дані, що стосуються користувача;
- iv. контекстуальні дані, що стосуються користувача;
- v. пов'язані із навколишнім середовищем дані, що стосуються користувача; i
- vi. детерміновані дані, що стосуються користувача.

18. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку на основі одного або більше отриманих показників користувача.

19. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 18, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання не генерує явної оцінки стану користувача на проміжному етапі при ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку.

20. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку, які стосуються однієї або більше, вибраних з переліку, що включає:

- i. поведінкову дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;
- ii. фармацевтичну дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i
- iii. не пов'язану із споживанням дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних із споживанням операцій екосистеми доставки.

21. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що екосистема доставки містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. один або більше пристроїв доставки;
- ii. один або більше мобільних терміналів;
- iii. один або більше носильних пристроїв; i
- iv. один або більше блоків докування для конкретного або кожного пристрою доставки.

22. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що функціональні можливості одного або більше з процесора отримання, процесора оцінювання і процесора зворотного зв'язку забезпечуються щонайменше частково одним або більше процесорами, розташованими в одному або більше пристроях екосистеми доставки, або віддаленим сервером.

23. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою доставки в екосистемі доставки, який включає:

на етапі виявлення виявлення, з використанням щонайменше першого датчика сенсорної платформи першого пристрою, який не є пристроєм достав-

ки, щонайменше першої фізичної ознаки, пов'язаної з користувачем;

на етапі подання подання даних виявленої щонайменше першої фізичної ознаки для використання у виведенні даних на основі конкретної або кожної виявленої фізичної ознаки як усього або частини показника користувача, що вказує на стан користувача; i

на етапі оцінки ідентифікацію відповідної дії зворотного зв'язку, яка, як передбачається, змінить стан користувача, який щонайменше частково вказано показником користувача.

24. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 23, який **відрізняється** тим, що включає етап вибору щонайменше першої дії зворотного зв'язку, ідентифікованої на етапі оцінки, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки.

25. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 24, який **відрізняється** тим, що включає етап спричинення модифікації однієї або більше операцій щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки згідно з конкретною або кожною вибраною дією зворотного зв'язку.

26. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 25, який **відрізняється** тим, що щонайменше перший пристрій в екосистемі доставки, для якого модифікують одну або більше операцій, є пристроєм доставки.

27. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-26, який **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. датчик руху;
- ii. камеру;
- iii. мікрофон; i
- iv. датчик тиску або сили.

28. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-27, який **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. датчик гальванічної реакції шкіри;
- ii. датчик частоти серцебиття;
- iii. датчик м'язової напруги; i
- iv. тактильний датчик.

29. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-28, який **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить датчик кортизолу.

30. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-29, який **відрізняється** тим, що сенсорна платформа розташована щонайменше частково на одному або більше, вибраному з переліку, що включає:

- i. мобільний телефон;
- ii. док-станцію для пристрою доставки;
- iii. домашній хаб з голосовою активацією;
- iv. ювелірний предмет;
- v. носильний спортивний пристрій;
- vi. торговельний автомат;
- vii. з'єднаний із мережею побутовий пристрій; i
- viii. пристрій точки продажу.

31. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-30, який **відрізняється** тим, що сенсорна платформа містить датчик, виконаний із можливістю вимірювання двох або більше фізичних ознак.

32. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-31, який **відрізняється** тим, що етап оцінки включає ідентифікацію однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку на основі одного або більше отриманих показників користувача.

33. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-32, який **відрізняється** тим, що етап оцінки включає ідентифікацію однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку без генерування явної оцінки стану користувача на проміжному етапі.

34. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-33, який **відрізняється** тим, що етап оцінки включає ідентифікацію однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку, які стосуються однієї або більше, вибраних з переліку, що включає:

i. поведінкову дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача;

ii. фармацевтичну дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; і

iii. не пов'язану із споживанням дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних із споживанням операцій екосистеми доставки.

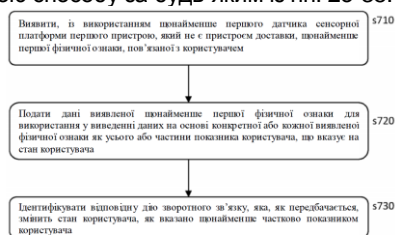
35. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 23-34, який **відрізняється** тим, що включає:

етап зворотного зв'язку, який у свою чергу включає етапи:

вибору дії зворотного зв'язку, ідентифікованої за допомогою етапу оцінки, для щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки; і

вибору, який пристрій в екосистемі доставки буде реалізовувати відповідну вибрану пропоновану дію зворотного зв'язку.

36. Енергонезалежний машиночитаний носій, який містить виконуваний комп'ютером інструкції, пристосовані для спричинення виконання комп'ютерною системою способу за будь-яким із пп. 23-35.



Фиг. 7

(21) а 2022 04875
(22) 15.06.2021

(51) МПК
G16H 20/10 (2018.01)
A24F 40/60 (2020.01)
A24F 40/65 (2020.01)

(31) 2009487.6
(32) 22.06.2020
(33) GB
(85) 19.12.2022

(86) PCT/GB2021/051499, 15.06.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Молоні Патрік (GB), Хаурегі Хуан Естебан Пас (GB), Чань Джастін Хань Ян (GB), Балан Каталін Міхай (GB), Кюнцель Джоанна (GB), Туракулов Лазіз (GB), Ходжсон Меттью (GB), Нандра Чаранджіт (GB), Раулі Гауерд (GB)

(54) СИСТЕМА І СПОСІБ ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ З КОРИСТУВАЧЕМ

(57) 1. Система зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою доставки в екосистемі доставки, яка містить:

процесор оцінювання, пристосований ідентифікувати щонайменше першу дію зворотного зв'язку на основі одного або більше показників користувача, причому щонайменше перша дія зворотного зв'язку включає поведінкову дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача,

при цьому передбачається, що дія зворотного зв'язку буде змінювати стан, в якому перебуває користувач, який щонайменше частково вказано одним або більше показниками користувача; і

процесор зворотного зв'язку, пристосований вибрати щонайменше першу ідентифіковану дію зворотного зв'язку і спричиняти модифікацію однієї або більше операцій щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки згідно з цією або кожною вибраною дією зворотного зв'язку.

2. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 1, яка **відрізняється** тим, що щонайменше перша дія зворотного зв'язку не стосується кількості або характеру активного інгредієнта, який доставляється пристроєм доставки.

3. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення модифікації одного або більше, вибраного з переліку, що включає:

i. вибір ароматизатора, включеного в аерозоль або пероральний продукт, який доставляється пристроєм доставки; і

ii. концентрації смакоароматичної речовини в аерозолі або пероральному продукті, який доставляється пристроєм доставки.

4. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення модифікації доставки маси пари, незалежно від маси активного інгредієнта, пристроєм доставки.

5. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення модифікації оформлення компонента користувацького інтерфейсу пристрою в екосистемі доставки, включно з одним або більше, вибраним з переліку, що включає:

i. кольорове оформлення компонента користувацького інтерфейсу;

ii. оформлення компонування компонента користувацького інтерфейсу;

iii. звукове оформлення компонента користувацького інтерфейсу; і

iv. тактильне оформлення компонента користувацького інтерфейсу.

6. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача з повідомленням про необхідність модифікувати свою поведінку.

7. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача модифікувати своє використання пристрою в екосистемі доставки.

8. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача через користувацький інтерфейс пристрою, відмінного від пристрою, запит на модифікацію використання якого він отримує.

9. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 7 або п. 8, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача модифікувати своє дихання під час взаємодій з пристроєм доставки і/або між ними.

10. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача модифікувати поведінку, не пов'язану з його використанням пристрою в екосистемі доставки.

11. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 10, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача модифікувати поведінку, не пов'язану з його використанням пристрою доставки.

12. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 6-11, яка **відрізняється** тим, що формулювання повідомлення модифікується згідно з одним або більше показниками користувача.

13. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача надати зворотний зв'язок до системи зворотного зв'язку з користувачем відносно вибраної дії зворотного зв'язку.

14. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше додаткових пропонує дії зворотного зв'язку, які належать до однієї або більше, вибраних з переліку, що включає:

i. фармацевтичну дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i

ii. не пов'язану із споживанням дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних із споживанням операцій екосистеми доставки.

15. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор (1030) зворотного зв'язку пристосований вибирати щонайменше першу ідентифіковану дію зворотного зв'язку з урахуванням поточної доступності відповідних пристроїв для реалізації дій зворотного зв'язку в екосистемі доставки.

16. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований спричиняти реалізацію щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку автоматично.

17. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким з пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований запитувати у користувача згоду на спричинення реалізації щонайменше частини щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку і спричиняти реалізацію щонайменше частини щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку лише за умови визначення згоди.

18. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким з пп. 1-17, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований надавати користувачу вибір ідентифікованих дій зворотного зв'язку для здійснення вибору серед них.

19. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким пп. 1-18, яка **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований надавати користувачу деталі щодо того, як реалізувати вибрану ідентифіковану дію зворотного зв'язку самостійно.

20. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить:

процесор отримання, пристосований отримувати один або більше показників користувача, які характеризують стан, в якому перебуває користувач, для використання процесором оцінювання.

21. Система зворотного зв'язку з користувачем за п. 20, яка **відрізняється** тим, що відповідний з одного або більше показників користувача оснований на одному, вибраному із переліку, який включає:

i. щонайменше першу фізичну ознаку, пов'язану з щонайменше першою дією вдихання користувача;

ii. щонайменше першу фізичну ознаку, пов'язану з поведінкою користувача, відмінною від вдихальної;

iii. щонайменше першу фізичну ознаку, пов'язану з фізіологією користувача, відмінною від пов'язаної з вдиханням; i

iv. щонайменше перший аспект ситуації користувача, окремий від його поводження або роботи з пристроєм доставки.

22. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що один або більше показників користувача відповідно належать до щонайменше одного класу, вибраного з переліку, що включає:

i. дані передісторії, які надають відправну інформацію, що стосується користувача;

ii. неврологічні дані, що стосуються користувача;

iii. фізіологічні дані, що стосуються користувача;

iv. контекстуальні дані, що стосуються користувача;

v. пов'язані із навколишнім середовищем дані, що стосуються користувача.

vi. детерміновані дані, що стосуються користувача; i

vii. дані про використання, що стосуються використання пристрою доставки користувачем.

23. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється**

тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку на основі одного або більше отриманих показників користувача.

24. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання не генерує явної оцінки стану користувача на проміжному етапі при ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку.

25. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що процесор оцінювання виконаний із можливістю ідентифікації однієї або більше пропонованих дій зворотного зв'язку, які належать до поведінкової дії зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача.

26. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що екосистема доставки містить одне або більше, вибране з переліку, що включає:

- i. один або більше пристроїв доставки;
- ii. один або більше мобільних терміналів;
- iii. один або більше носильних пристроїв;
- iv. один або більше блоків докування для цього або кожного пристрою доставки.

27. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що функціональні можливості одного або більше з процесора отримання, процесора оцінювання і процесора зворотного зв'язку забезпечуються, щонайменше частково, віддаленим сервером.

28. Система зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що функціональні можливості одного або більше з процесора отримання, процесора оцінювання і процесора зворотного зв'язку забезпечуються, щонайменше частково, одним або більше процесорами, розташованими в одному або більше пристроях екосистеми доставки.

29. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем для користувача пристрою доставки в екосистемі доставки, який включає:

етап оцінювання для ідентифікації щонайменше першої дії зворотного зв'язку на основі одного або більше показників користувача, причому щонайменше перша дія зворотного зв'язку включає поведінкову дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на щонайменше першу поведінку користувача,

при цьому передбачається, що дія зворотного зв'язку буде змінювати стан, в якому перебуває користувач, який щонайменше частково вказано одним або більше показниками користувача; і

етап зворотного зв'язку, що включає вибирання щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку і

спричинення модифікації однієї або більше операцій щонайменше першого пристрою в екосистемі доставки згідно з цією або кожною вибраною дією зворотного зв'язку.

30. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 29, який **відрізняється** тим, що щонайменше перша дія зворотного зв'язку не стосується кількості

або характеру активного інгредієнта, який доставляється пристроєм доставки.

31. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 29 або п. 30, який **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення модифікації одного або більше, вибраного з переліку, що включає:

i. вибір ароматизатора, включеного в аерозоль або пероральний продукт, який доставляється пристроєм доставки; і

ii. концентрації смакоароматичної речовини в аерозолі або пероральному продукті, який доставляється пристроєм доставки.

32. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-31, яка **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення модифікації доставки маси пари, незалежно від маси активного інгредієнта, пристроєм доставки.

33. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-32, який **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення модифікації оформлення компонента користувацького інтерфейсу пристрою в екосистемі доставки, включно з одним або більше, вибраним з переліку, що включає:

i. кольорове оформлення компонента користувацького інтерфейсу;

ii. оформлення компоновки компонента користувацького інтерфейсу;

iii. звукове оформлення компонента користувацького інтерфейсу; і

iv. тактильне оформлення компонента користувацького інтерфейсу.

34. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-33, який **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача з повідомленням про потрібність модифікувати свою поведінку.

35. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 34, який **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача модифікувати своє використання пристрою в екосистемі доставки.

36. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за п. 34, який **відрізняється** тим, що вибрана дія зворотного зв'язку включає спричинення подачі запиту до користувача модифікувати поведінку, не пов'язану з його використанням пристрою в екосистемі доставки.

37. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 34-36, який **відрізняється** тим, що формулювання повідомлення модифікують згідно з одним або більше показниками користувача.

38. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-37, який **відрізняється** тим, що включає етап

спричинення подачі запиту до користувача надати зворотний зв'язок до системи зворотного зв'язку з користувачем відносно вибраної дії зворотного зв'язку.

39. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-38, який **відрізняється** тим, що етап оцінювання включає ідентифікування однієї або більше додаткових пропонованих дій зворотного

го зв'язку, які належать до однієї або більше, вибраних з переліку, що включає:

i. фармацевтичну дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на споживання активного інгредієнта користувачем; i

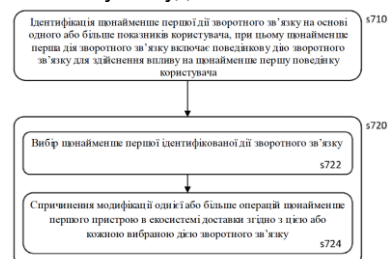
ii. не пов'язану із споживанням дію зворотного зв'язку для здійснення впливу на одну або більше не пов'язаних із споживанням операцій екосистеми доставки.

40. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-39, який **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований спричиняти реалізацію щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку автоматично.

41. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-40, який **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований запитувати у користувача згоду на спричинення реалізації щонайменше частини щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку і спричинити реалізацію щонайменше частини щонайменше першої ідентифікованої дії зворотного зв'язку лише за умови визначення згоди.

42. Спосіб зворотного зв'язку з користувачем за будь-яким із пп. 29-41, який **відрізняється** тим, що процесор зворотного зв'язку пристосований надавати користувачу вибір ідентифікованих дій зворотного зв'язку для здійснення вибору серед них.

43. Енергонезалежний машиночитаний носій який містить виконувані комп'ютером команди, пристосовані для спричинення виконання комп'ютерною системою способу за будь-яким із пп. 29-41.



Фіг. 7

Розділ Н:

Електрика

Н 02

(21) а 2023 00278 (51) МПК (2023.01)
(22) 12.07.2021 H02J 7/00
H01M 50/51 (2021.01)

(31) 10 2020 118 418.2

(32) 13.07.2020

(33) DE

(85) 26.01.2023

(86) PCT/EP2021/069373, 12.07.2021

(71) ДЮСЕНФЕЛЬД ГМБХ (DE)

(72) Аренс Джонатан (DE)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ РОЗРЯДЖАННЯ АКУМУЛЯТОРА, ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ РОЗРЯДЖАННЯ АКУМУЛЯТОРІВ, І СПОСІБ РОЗРЯДЖАННЯ СУКУПНОСТІ АКУМУЛЯТОРІВ

(57) 1. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів, призначений для розряджання акумуляторів (20), який містить:

(а) перший з'єднувальний елемент (12.1) для акумулятора для з'єднання першого акумулятора (20.1),

(b) другий з'єднувальний елемент (12.2) для акумулятора для з'єднання другого акумулятора (20.2),

(с) щонайменше третій з'єднувальний елемент (12.3) для акумулятора для з'єднання третього акумулятора (20.3) і

(d) з'єднувальний елемент (14) для навантаження, призначений для навантаження (16) для відведення електричної потужності при розряджання акумуляторів (20), який відрізняється тим, що містить

(e) розрядну схему (18), яка містить

(i) перший короткозамикач (24.1),

(ii) перший вольтметр (22.1), який передбачений для вимірювання першої напруги ($U_{20.1}$) акумулятора, яка падає на першому з'єднувальному елементі (12.1) для акумулятора,

(iii) другий короткозамикач (24.2),

(iv) другий вольтметр (22.2), який передбачений для вимірювання другої напруги ($U_{20.2}$) акумулятора, яка падає на другому з'єднувальному елементі (12.2) для акумулятора,

(v) третій короткозамикач (24.3),

(vi) третій вольтметр (22.3), який передбачений для вимірювання третьої напруги ($U_{20.3}$) акумулятора, яка падає на третьому з'єднувальному елементі (12.3) для акумулятора, і

(vii) вузол (27) керування,

(f) при цьому вузол (27) керування виконаний для автоматичного здійснення способу з етапами:

(i) для всіх вольтметрів (22.i) визначення відповідної напруги ($U_{20.i}$) акумулятора,

(ii) якщо відповідна напруга ($U_{20.i}$) акумулятора перевищує задану мінімальну напругу (U_{\min}), перемикання відповідного акумулятора (20.i) в послідовну схему з щонайменше іншим акумулятором, і

(iii) якщо відповідна напруга ($U_{20.i}$) акумулятора не перевищує мінімальну напругу (U_{\min}), виключення

відповідного акумулятора (20.i) з послідовної схеми за допомогою відповідного короткозамикача.

2. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за п. 1, який відрізняється тим, що передбачає навантаження (16), яке з'єднане зі з'єднувальним елементом (14) для навантаження у вигляді

(a) інвертора (17) для генерування напруги змінного струму (U_{AC}) заданої частоти (f) й напруги та/або

(b) перетворювача напруги постійного струму для генерування напруги постійного струму заданої напруги

з напруги постійного струму, яка присутня на з'єднувальному елементі (14) для навантаження.

3. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить

дисплей (28) для відображення тих акумуляторів (20.i), в яких відповідна напруга ($U_{20.i}$) акумулятора падає нижче мінімальної напруги (U_{\min}), та/або тих з'єднувальних елементів (14.i) для акумулятора, замикні контакти (26) яких замкнуті накоротко.

4. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить схему (30) захисту проти інверсії полярності для автоматичного

(i) визначення акумулятора (20), з'єданого з неправильною полярністю, й виведення попереджувального повідомлення щодо інверсії полярності та/або (ii) з'єднання з правильною полярністю акумулятора (20), з'єданого з неправильною полярністю.

5. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що вузол (27) керування виконаний для автоматичного здійснення способу з етапами:

(i) визначення змін напруг акумулятора протягом часу на основі напруг (U_{20}) акумулятора й

(ii) з'єднання за допомогою мосту відповідного акумулятора (20) за допомогою відповідного короткозамикача (24) та/або виведення попереджувального повідомлення щодо падіння напруги, якщо зміна напруги (U) акумулятора протягом часу виходить за межі заданого інтервалу допуску.

6. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що вузол (27) керування виконаний для автоматичного здійснення способу з етапом:

з'єднання частини акумуляторів (20.i) у послідовну схему, так що сума напруг ($U_{20.i}$) акумулятора знаходиться в межах заданого інтервалу (Z) цільової напруги, при цьому потім, якщо дві або більше комбінацій напруг ($U_{20.i}$) акумулятора знаходяться в межах інтервалу (Z) цільової напруги, вибирається комбінація з найбільшою кількістю напруг ($U_{20.i}$) акумулятора.

7. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить

щонайменше один термодатчик (34), зокрема тепловізійну камеру, яка передбачена для визначення температури (T_i) щонайменше одного з акумуляторів (20.i).

8. Пристрій (10) для розряджання акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що вузол (27) керування виконаний для автоматичного здійснення способу з етапами:

- (a) визначення акумулятора (20.i), який з'єднаний зі з'єднувальним елементом (12.i) для акумулятора та який не перевищує мінімальну напругу (U_{\min}),
- (b) замикання або утримання замкнутим першого елемента (36a.i) схеми, зокрема реле короткого замикання, короткозамикача (24.i) з'єднувального елемента (12.i) для акумулятора,
- (c) замикання або утримання замкнутим другого елемента (36b.i) схеми, зокрема реле увімкнення, короткозамикача (24.i) з'єднувального елемента (12.i) для акумулятора,
- (d) виведення сигналу, який кодує те, що акумулятор може бути виключений,
- (e) визначення, що акумулятор (20.i) не з'єднаний зі з'єднувальним елементом (12.i) для акумулятора,
- (f) розмикання або утримання розімкненим другого елемента (36b.i) схеми, потім
- (g) розмикання або утримання розімкненим першого елемента (36a.i) схеми й потім
- (h) замикання другого елемента (36b.i) схеми.

9. Пристрій для розрядження акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що

- (a) інвертор (17) з'єднаний із електромережею (38, 38"), з якою з'єднані споживачі (40.i) електроенергії,
- (b) вузол (27) керування виконаний для автоматичного здійснення способу з етапами:

- (i) визначення цільової вихідної потужності (P_{sol}) пристрою (10) для розрядження акумуляторів та
- (ii) зменшення потужності розрядження акумуляторів (20), коли фактична вихідна потужність (P_{ist}) перевищує цільову вихідну потужність (P_{sol}).

10. Пристрій для розрядження акумуляторів за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що містить

- (a) електричний резервний накопичувач (42),
- (b) при цьому вузол (27) керування виконаний для автоматичного здійснення способу з етапами:
- (i) визначення цільової вихідної потужності (P_{sol}) пристрою (10) для розрядження акумуляторів та
- (ii) зарядження резервного накопичувача (42) таким чином, щоб фактична вихідна потужність (P_{ist}) не перевищувала цільову вихідну потужність (P_{sol}).

11. Спосіб розрядження сукупності акумуляторів (20) з автоматично здійснюваними етапами:

- (a) безперервного вимірювання відповідної напруги (U_{20}) акумулятора з сукупності акумуляторів (20),
- (b) перемикавання акумуляторів (20), в яких напруги (U_{20}) акумулятора не впали нижче заданої мінімальної напруги (U_{\min}), у послідовну схему таким чином, щоб акумулятори (20) розряджалися, та
- (c) від'єднання акумулятора (20), в якому напруга (U_{20}) акумулятора падає нижче заданої мінімальної напруги (U_{\min}), таким чином він більше не підключений послідовно.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що включає етап:

виведення повідомлення, яке кодує ті акумулятори (20), в яких відповідна напруга ($U_{20.i}$) акумулятора падає нижче мінімальної напруги (U_{\min}), та/або щодо тих з'єднувальних елементів (14.i) для акумулятора, замикні контакти (26.i) яких замкнуті коротко.

13. Спосіб за п. 11 або п. 12, який **відрізняється** тим, що включає етапи:

- (i) визначення акумулятора (20), з'єданого з неправильною полярністю, й виведення попереджувального повідомлення щодо інверсії полярності та/або
- (ii) з'єднання з правильною полярністю акумулятора (20), з'єданого з неправильною полярністю.

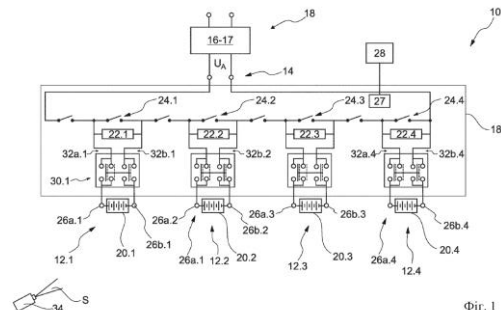


Fig. 1

(21) а 2023 00440

(22) 08.02.2023

(51) МПК

H02J 9/08 (2006.01)

H02P 3/22 (2006.01)

(71) КОЛЕСНИКОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ (UA)

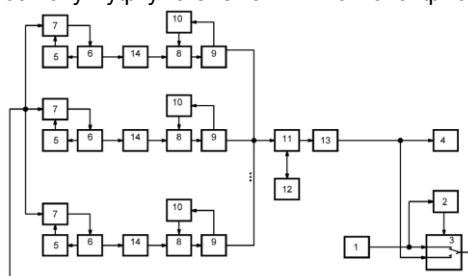
(72) Колесніков Сергій Олександрович (UA)

(54) **ЛОКАЛЬНА ЕНЕРГОСИСТЕМА РЕЗЕРВНОГО ДЖЕРЕЛА ЖИВЛЕННЯ ДЛЯ АВАРІЙНОГО ЕЛЕКТРОПОСТАЧАННЯ ПРОМИСЛОВИХ ОБ'ЄКТІВ ЦЕХОВИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ЛІНІЙ**

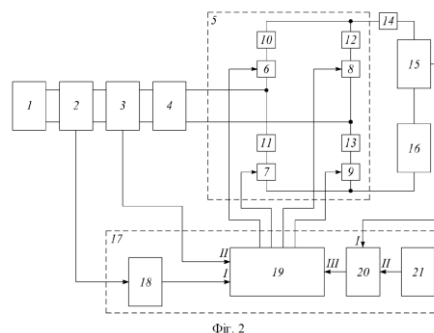
(57) 1. Локальна енергосистема резервного джерела живлення для аварійного електропостачання промислових об'єктів цехових технологічних ліній що містить, основне джерело електропостачання, реле контролю напруги, автоматичний перемикач джерел електропостачання, електричне навантаження виробничого цеху, що включає об'єкт інфраструктури та групи промислових об'єктів з приводними двигунами та системами управління, перетворювач енергії обертового валу приводного двигуна промислового об'єкта в електричну енергію, що включає генератор, випрямляч і регулятор напруги, накопичувальний блок резервного джерела живлення для аварійного електропостачання електричних навантажень, що включає зарядний пристрій, акумуляторну батарею та інвертор, яка **відрізняється** тим, що для отримання резервного джерела живлення аварійного електропостачання електричного навантаження виробничого цеху використовують механічну енергію обертових валів приводних двигунів групи промислових об'єктів виробничого цеху, при цьому в якості перетворювача механічної енергії обертового валу в електричну енергію використовують генератори змінного струму, кожен з яких співвісно пов'язаний своїм валом через пружну пелюсткову муфту із відповідним валом згаданих приводних двигунів групи промислових об'єктів, за допомогою функціонального блоку для їх з'єднання, а потужність двигуна промислового об'єкта та генератора змінного струму взяті у співвідношенні $1 \div (25-35)$.

2. Локальна енергосистема резервного джерела живлення для аварійного електропостачання промислових об'єктів цехових технологічних ліній по

п. 1, яка **відрізняється** тим, що функціональний блок, призначений для співвісного з'єднання важкодоступного вільного кінця валу приводного двигуна з валом генератора змінного струму, містить додатковий вал з елементами різьбового з'єднання, встановлений врізанням у важкодоступний вал двигуна, пелюсткову муфту та елементи шпонкової фіксації.



Фиг. 1



Фиг. 2

(21) а 2023 01237 (51) МПК
(22) 24.03.2023 H02M 07/10 (2006.01)

(71) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ (UA)

(72) Нерубацький Володимир Павлович (UA), Плахтій Олександр Андрійович (UA), Гордієнко Денис Анатолійович (UA)

(54) ОДНОФАЗНИЙ АКТИВНИЙ ВИПРЯМЛЯЧ СТРУМУ, АДАПТИВНИЙ ДО ВИКРИВЛЕННЯ НАПРУГИ ЖИВЛЯЧОЇ МЕРЕЖІ

(57) Однофазний активний випрямляч струму, адаптивний до викривлення напруги живлячої мережі, який в режимі корекції коефіцієнта потужності працює як понижуючий перетворювач, живиться від однофазного джерела живлення та, який **відрізняється** тим, що складається з датчика однофазної вхідної напруги, датчика однофазного вхідного струму, вхідного фільтра, до складу якого входять вхідний дросель та конденсатор, однофазного мостового інвертора струму, зібраного на IGBT- або MOSFET-транзисторах та послідовних діодах, дроселя для згладжування вихідного струму та датчика вихідного струму, послідовно підключеного до навантаження та системи керування, до складу якої входять блок виділення перших гармонік, контролер керування ключами, регулятор струму та блок сигналу завдання, при цьому вихідний сигнал датчика однофазної вхідної напруги подається на вхід блока виділення перших гармонік, вихідний сигнал блока виділення перших гармонік подається на перший вхід контролера керування ключами, вихідний сигнал датчика однофазного вхідного струму подається на другий вхід контролера керування ключами, вихідний сигнал датчика вихідного струму подається на перший вхід регулятора струму, вихідний сигнал блоку сигналу завдання подається на другий вхід регулятора струму, вихідний сигнал регулятора струму подається на третій вхід контролера керування ключами, вихідні сигнали контролера керування ключами подано до однофазного мостового інвертора струму та керують силовими транзисторами.

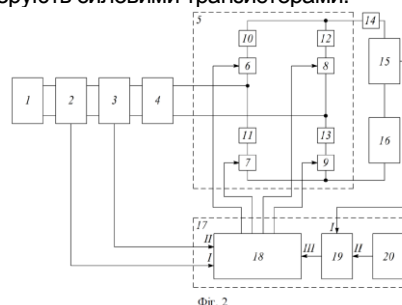
(21) а 2023 01235 (51) МПК
(22) 24.03.2023 H02M 07/10 (2006.01)

(71) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ (UA)

(72) Нерубацький Володимир Павлович (UA), Плахтій Олександр Андрійович (UA), Гордієнко Денис Анатолійович (UA)

(54) ОДНОФАЗНИЙ АКТИВНИЙ ПОНИЖУЮЧИЙ ВИПРЯМЛЯЧ СТРУМУ

(57) Однофазний активний понижуючий випрямляч струму, який в режимі корекції коефіцієнта потужності працює як понижуючий перетворювач, живиться від однофазного джерела живлення та, який **відрізняється** тим, що складається з датчика однофазної вхідної напруги, датчика однофазного вхідного струму, вхідного фільтра, до складу якого входять вхідний дросель та конденсатор, однофазного мостового інвертора струму, зібраного на IGBT- або MOSFET-транзисторах та послідовних діодах, дроселя для згладжування вихідного струму та датчика вихідного струму, послідовно підключеного до навантаження та системи керування, до складу якої входять контролер керування ключами, регулятор струму та блок сигналу завдання, при цьому вихідний сигнал датчика однофазної вхідної напруги подається на перший вхід контролера керування ключами, вихідний сигнал датчика однофазного вхідного струму подається на другий вхід контролера керування ключами, вихідний сигнал датчика вихідного струму подається на перший вхід регулятора струму, вихідний сигнал блоку сигналу завдання подається на другий вхід регулятора струму, вихідний сигнал регулятора струму подається на третій вхід контролера керування ключами, вихідні сигнали контролера керування ключами подано до однофазного мостового інвертора струму та керують силовими транзисторами.



Фиг. 2

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВИНАХОДІВ

Розділ А:

Життєві потреби людини

А 01

- (11) **127371** (51) МПК
A01D 25/04 (2006.01)
A01D 33/12 (2006.01)
- (21) а 2021 06359 (22) 09.11.2021
(24) 27.07.2023
- (72) Булгаков Володимир Михайлович (UA), Ніколаєнко Станіслав Миколайович (UA), Гадзало Ярослав Михайлович (UA), Адамчук Валерій Васильович (UA), Ружи́ло Зіновій Володимирович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)
- (54) **ВІБРАЦІЙНИЙ ВИКОПУЮЧИЙ РОБОЧИЙ ОРГАН**
- (57) Вібраційний викопуючий робочий орган, що складається з рами, на якій за допомогою шарнірів і стійок, що кінематично зв'язані з приводом їх у коливальний рух у поздовжньо-вертикальній площині, встановлені два лемеші, утворені окремими передніми та задніми частинами, з яких задні частини виконані поворотними і зв'язаними з передніми шарнірно та за допомогою пружин, який **відрізняється** тим, що як пружини застосовано пружини стиснення, а задні частини лемешів зв'язані з передніми частинами за допомогою двох коротких осей, розташованих зверху і знизу їх площин з тильних сторін лемешів, кожна з осей жорстко закріплена на задніх частинах лемешів, а передні частини лемешів мають втулки, в які рухомо встановлені консольні кінці вказаних осей, на яких містяться пружини стиснення, при цьому жорсткість нижніх пружин стиснення більша, ніж аналогічна жорсткість верхніх пружин стиснення, а зазори між вказаними передніми та задніми частинами лемешів з внутрішніх їх сторін закриті гнучкими захисними екранами, які консольно закріплені на передніх частинах лемешів.

- (11) **127370** (51) МПК
A01D 25/04 (2006.01)
A01D 33/12 (2006.01)
- (21) а 2021 06358 (22) 09.11.2021
(24) 27.07.2023

- (72) Булгаков Володимир Михайлович (UA), Ніколаєнко Станіслав Миколайович (UA), Гадзало Ярослав Михайлович (UA), Адамчук Валерій Васильович (UA), Ружи́ло Зіновій Володимирович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)
- (54) **ВІБРАЦІЙНИЙ ВИКОПУЮЧИЙ РОБОЧИЙ ОРГАН**
- (57) Вібраційний викопуючий робочий орган, що складається з рами, на якій за допомогою шарнірів і стійок, що кінематично зв'язані з приводом для надання їм коливального руху у поздовжньо-вертикальній площині, встановлені два лемеші, утворені окремими передніми та задніми частинами, з яких задні частини виконані поворотними і зв'язаними з передніми шарнірно та за допомогою пружин, який **відрізняється** тим, що як пружини застосовано пружини розтягу, передні та задні частини кожного лемеша зв'язані між собою за допомогою горизонтальних осей, які розташовані у середині їх площин з тильних сторін, одні з кінців яких жорстко закріплені на передніх частинах лемешів, а другі консольні кінці знаходяться з зазорами у втулках, що закріплені на задніх частинах лемешів, при цьому на горизонтальних осях встановлені пружини розтягу, кінці яких закріплені відповідно на передніх та задніх частинах лемешів, зверху обох частин лемешів розташовані додаткові механізми зв'язку між ними з можливістю здійснення відносних рухів передніх і задніх частин лемешів у поздовжньо-вертикальних площинах, що містять регульовані упори з можливістю обмеження величини цих рухів, а внутрішні поверхні задніх частин лемешів містять розташовані зубчасті рифи, спрямовані зубцями назад.

- (11) **127342** (51) МПК (2023.01)
A01G 9/22 (2006.01)
A01G 9/14 (2006.01)
B32B 27/36 (2006.01)
B32B 27/08 (2006.01)
B32B 27/18 (2006.01)
B32B 7/023 (2019.01)
C08G 63/181 (2006.01)
D03D 15/46 (2021.01)
D03D 15/60 (2021.01)
D04B 21/00
- (21) а 2018 11417 (22) 30.05.2017
(24) 27.07.2023
(31) 1650748-5
(32) 30.05.2016
(33) SE
(86) PCT/EP2017/063035, 30.05.2017

(72) Хольгерсон Пер (SE), Асплунд Даніель (SE)

(73) АБ ЛЮДВІГ СВЕНССОН
511 82 Kinna, Sweden (SE)

(54) ЕНЕРГОЗБЕРІГАЮЧЕ ПОКРИТТЯ ДЛЯ ТЕПЛИЦЬ

(57) 1. Покриття для теплиць, яке містить стрічки (11) з плівкового матеріалу, поєднані між собою плетеною системою поперечних ниток (12, 14, 18) та поздовжніх ниток (13a, 13b, 15, 19) в'язанням, основов'язанням або тканням з утворенням суцільного продукту, в якому принаймні кілька стрічок (11) містять плівковий матеріал у вигляді одно- або багат шарової поліестерної плівки з першим антивідбивальним покриттям на першому боці плівки та другим антивідбивальним покриттям або антивідбивальним шаром на другому боці плівки, причому плівковий матеріал має прозорість принаймні 93,5 % та товщину 10-40 мкм і щонайменше одне із зазначених антивідбивальних покриттів має показник заломлення при довжині хвилі 589 нм, який є меншим ніж 1,64, та антивідбивальний шар має показник заломлення при довжині хвилі 589 нм, який є меншим ніж 1,64, при вимірюванні у поздовжньому напрямку (ПН).

2. Покриття для теплиць за п. 1, в якому плівковий матеріал має прозорість принаймні 94,5 %.

3. Покриття для теплиць за п. 1 або 2, в якому перше та друге антивідбивальні покриття мають показник заломлення, менший за 1,60, при довжині хвилі 589 нм та при вимірюванні у поздовжньому напрямку (ПН).

4. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-3, в якому перше та друге антивідбивальні покриття вибрані з групи матеріалів, яка складається з поліакрилатів, силіконів, поліуретанів, полівінілацетату та полівінілових спиртів (ПВС) або їх комбінації.

5. Покриття для теплиць за п. 4, в якому перше та друге антивідбивальні поліакрилатні покриття містять метилметакрилатні та етилакрилатні повторювані ланки, масова частка яких більша ніж 70 %.

6. Покриття для теплиць за п. 5, в якому перше та друге антивідбивальні покриття містять метилметакрилатні повторювані ланки, масова частка яких більша ніж 50 %.

7. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 4-6, в якому перше та друге антивідбивальні поліакрилатні покриття містять повторювані ланки, що містять ароматичний структурний елемент, причому масова частка повторюваних ланок менша ніж 10 %.

8. Покриття для теплиць за п. 3 або 4, в якому друге антивідбивальне покриття є кополімером силікону та акрилової кислоти.

9. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-8, в якому перше та друге антивідбивальні покриття мають товщину, яка складає принаймні 60 нм, але менше ніж 130 нм.

10. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-9, в якому антивідбивальні покриття містять УФ-стабілізатор, масова частка якого складає принаймні 1 % сухої маси.

11. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-10, в якому перше та друге антивідбивальні покриття нанесені на плівковий матеріал перед його поперечним розтягуванням.

12. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-7, 9 та 10, в якому плівковий матеріал має отриманий в результаті спільної екструзії антивідбивальний шар.

13. Покриття для теплиць за п. 12, в якому отриманий в результаті спільної екструзії антивідбивальний шар складається з поліестеру, який при вимірюванні у поздовжньому напрямку (ПН) з довжиною хвилі 589 нм має показник заломлення, менший ніж 1,64.

14. Покриття для теплиць за п. 12 або 13, в якому отриманий в результаті спільної екструзії антивідбивальний шар містить комономер, молярна частка якого складає принаймні 2 %, але менше ніж 20 %.

15. Покриття для теплиць за п. 14, в якому згаданим комономером є ізофталева кислота (ІФК), яка додається до отриманого в результаті спільної екструзії антивідбивального шару в концентрації, більший ніж 6 % ІФК, але менший ніж 23 %.

16. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 13-15, в якому отриманий в результаті спільної екструзії антивідбивальний шар, в якому молярна частка комомеру перевищує 6 %, містить органічний УФ-стабілізатор, масова частка якого складає принаймні 1,5 %.

17. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-16, в якому плівковий матеріал має прозорість менше ніж 40 % у діапазоні довжин хвилі від 370 до 300 нм.

18. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-17, в якому плівковий матеріал має стандартну в'язкість (СВ), яка перевищує 600.

19. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-18, в якому плівковий матеріал має матовість, яка є меншою ніж 18 %.

20. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-19, в якому принаймні всі зовнішні шари містять органічний УФ-стабілізатор, масова частка якого складає принаймні 0,3 % на основі маси шару.

21. Покриття для теплиць за п. 20, в якому органічний УФ-стабілізатор вибрано з групи, яка складається з триазинів, бензотриазолів або бензоксазінонів.

22. Покриття для теплиць за п. 21, в якому органічним УФ-стабілізатором є 2-(4,6-дифеніл-1,3,5-триазин-2-іл)-5-(гексил)оксифенол або 2-(2'-гідроксифеніл)-4,6-біс(4-фенілфеніл).

23. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-22, в якому багат шаровий плівковий матеріал містить принаймні один зовнішній шар і поліестер цього зовнішнього шару має вміст ізофталевої кислоти (ІФК), масова частка якої складає 8-23 %.

24. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-23, в якому одна або кілька стрічок (11) плівкового матеріалу мають ширину, яка менша, ніж відстань між поздовжніми нитками (13a, 13b, 15, 19).

25. Покриття для теплиць за п. 24, в якому між однією стрічкою або кількома стрічками (11) та щонайменше однією з суміжних стрічок утворено проміжок, який дозволяє вентиляцію крізь покриття.

26. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-25, в якому принаймні 10 % стрічок (11) містять одно- або багат шаровий поліестерний плівковий матеріал.

27. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-26, в якому всі стрічки (11) є одно- або багат шаровим поліестерним плівковим матеріалом.

28. Покриття для теплиць за будь-яким з пп. 1-27, в якому в'язані, основов'язані або виткані стрічки приклеєно на ниткову сітку з утворенням армованого матеріалу покриття.

- (11) **127343** (51) МПК (2023.01)
A01H 5/00
C12N 5/04 (2006.01)
C12N 9/02 (2006.01)
C12N 15/82 (2006.01)
C12Q 1/32 (2006.01)
- (21) а 2019 01970 (22) 26.07.2017
(24) 27.07.2023
(31) 62/368,840
(32) 29.07.2016
(33) US
(86) PCT/US2017/043990, 26.07.2017
(72) Лару Клейтон Т. (US), Рім Джоел І. (US), Шаріфф Аабід (US), Чжан Юаньцзін (US), Чжоу Сюефин (US)
(73) **МОНСАНТО ТЕКНОЛОДЖІ ЛЛС**
800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, MO 63167, United States of America (US)
(54) СПОСІБ І КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ В РОСЛИНИ
(57) 1. Молекула рекомбінантної ДНК для надання стійкості до гербіциду, що містить послідовність ДНК, що кодує транзитний пептид, функціонально пов'язана з послідовністю ДНК, що кодує гетерологічний білок стійкості до гербіцидів, де зазначений транзитний пептид містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 97 % ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 21 і 41.
2. Молекула рекомбінантної ДНК за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гербіцидів має нечутливу до гербіцидів активність протопорфіриногеноксидази.
3. Молекула рекомбінантної ДНК за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гербіцидів містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 97 % ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 100-119, SEQ ID NO: 163-182 і SEQ ID NO: 224-228.
4. Молекула рекомбінантної ДНК за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена послідовність ДНК, що кодує транзитний пептид, містить послідовність нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 97 % ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 71 і 91.
5. Молекула рекомбінантної ДНК за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена послідовність ДНК, що кодує гетерологічний білок стійкості до гербіцидів, містить послідовність нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 97 % ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 121-162 і SEQ ID NO: 183-223, SEQ ID NO: 229-235.
6. Молекула рекомбінантної ДНК за п. 1, яка додатково містить гетерологічний промотор, функціонально пов'язаний з послідовністю ДНК, що кодує транзитний пептид.
7. ДНК-конструкція, що містить молекулу ДНК за п. 1, функціонально пов'язану з гетерологічним промотором.
8. ДНК-конструкція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гербіцидів має нечутливу до гербіцидів активність протопорфіриногеноксидази.
9. ДНК-конструкція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гер-

рбіцидів містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 100-119, SEQ ID NO: 163-182 і SEQ ID NO: 224-228.

10. ДНК-конструкція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зазначена ДНК-конструкція присутня в геномі трансгенної рослини, насінини або клітини.

11. Трансгенна рослина, насінини або клітина, що містять зазначену молекулу рекомбінантної ДНК за п. 1.

12. Трансгенна рослина, насінини або клітина за п. 11, які **відрізняються** тим, що зазначені рослина, насінини або клітина стійкі щонайменше до одного РРО гербіциду.

13. Трансгенна рослина, насінини або клітина за п. 12, які **відрізняються** тим, що вказаний РРО гербіцид вибраний з групи, що складається з ацифлуорфену, фомесафену, лактофену, фторглікофен-етилу, оксифлуорфену, флуміоксазину, азафенідину, карфентразон-етилу, сульфентразону, флутіацет-метилу, оксадіаргілу, оксадазону, пірафлюфен-етилу, сафлюфенацилу і S-3100.

14. Трансгенна рослина, насінини або клітина за п. 11, які **відрізняються** тим, що зазначені трансгенна рослина, насінини або клітина стійкі до щонайменше другого гербіциду.

15. Рекомбінантний білок для надання стійкості до гербіциду, що містить у функціональному зв'язку:

а) транзитний пептид, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 95 % ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 21 і 41; та

б) гетерологічний білок стійкості до гербіцидів.

16. Рекомбінантний білок за п. 15, який **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гербіцидів має нечутливу до гербіцидів активність протопорфіриногеноксидази.

17. Трансгенна рослина, насінини або клітина, що містять рекомбінантний білок за п. 15.

18. Спосіб отримання стійкої до гербіцидів рослини, що включає стадії:

а) трансформації рослинної клітини за допомогою зазначеної молекули рекомбінантної ДНК за п. 1; та
б) регенерування з неї стійкої до гербіцидів рослини, що містить зазначену молекулу ДНК.

19. Спосіб за п. 18, що додатково включає стадію схрещування регенованої рослини з самою собою або з іншою рослиною для отримання однієї або більшої кількості рослин потомства.

20. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гербіцидів містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 100-119, SEQ ID NO: 163-182 і SEQ ID NO: 224-228.

21. Спосіб за п. 19, що додатково включає стадію відбору рослини потомства, яка є стійкою до щонайменше одного РРО гербіциду.

22. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що зазначений РРО гербіцид вибраний з групи, що складається з: ацифлуорфену, фомесафену, лактофену, фторглікофен-етилу, оксифторофену, флуміоксазину, азафенідину, карфентразон-етилу, сульфентразону, флутіацет-метилу, оксадіаргілу, оксадазону, пірафлюфен-етилу, сафлюфенацилу і S-3100.

23. Спосіб отримання стійкої до гербіцидів трансгенної рослини, що включає стадії:

а) забезпечення популяції рослин, що містять молекулу рекомбінантної ДНК за п. 1; і
 б) відбір рослини, що містить зазначену молекулу ДНК.

24. Спосіб експресії гетерологічного білка стійкості до гербіцидів в рослині або клітині, причому спосіб включає вирощування рослини або клітини, що містить зазначену молекулу рекомбінантної ДНК за п. 1, причому вказане вирощування призводить до експресії білка стійкості до гетерологічного гербіциду.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що зазначений гетерологічний білок стійкості до гербіцидів має нечутливу до гербіцидів активність протопорфіриногеноксидази.

26. Спосіб контролю або запобігання зростанню бур'янів в зоні вирощування рослин, що включає застосування ефективною кількістю щонайменше одного РРО гербіциду в зоні вирощування рослин, яка містить зазначені трансгенні рослини або насіння за п. 12, причому зазначені трансгенні рослини або насіння є стійкими до РРО гербіциду.

27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що зазначений РРО гербіцид вибраний з групи, що складається з: ацифлуорфену, фомесафену, лактофену, фторглікофен-етилу, оксифторофену, флуміоксазину, азафенідину, карфентразон-етилу, сульфентразону, флутіацет-метилу, оксадіаргілу, оксадіазону, пірафлуфен-етилу, сафлуфенацилу і S-3100.

28. Спосіб контролю росту стійких до гербіцидів бур'янів, що включає:

а) вирощування в зоні вирощування рослин рослини або насіння за п. 12; а також

б) застосування РРО гербіциду і щонайменше одного іншого гербіциду в зазначеній зоні вирощування рослин, причому зазначені рослина або насіння є стійкими до РРО гербіциду і щонайменше одного іншого гербіциду.

29. Спосіб за п. 28, який **відрізняється** тим, що зазначений РРО гербіцид вибраний з групи, що складається з: ацифлуорфену, фомесафену, лактофену, фторглікофен-етилу, оксифторофену, флуміоксазину, азафенідину, карфентразон-етилу, сульфентразону, флутіацет-метилу, оксадіаргілу, оксадіазону, пірафлуфен-етилу, сафлуфенацилу і S-3100.

30. Спосіб за п. 28, який **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один інший гербіцид вибраний з групи, що складається з: інгібітора АККази, інгібітора ALS, інгібітора EPSPS, синтетичного ауксину, інгібітора фотосинтезу, інгібітора глутамінсинтези, інгібітора HPPD, інгібітора РРО і інгібітора жирних кислот з довгим ланцюгом.

31. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що вказаний інгібітор АККази являє собою арилоксифеноксипропіонат або циклогександіон; інгібітор ALS являє собою сульфонілсечовину, імідазоліон, триазолопіримідин або триазоліон; інгібітор EPSPS являє собою гліфосат; синтетичний ауксин являє собою феноксигербіцид, бензойну кислоту, карбонову кислоту або семікарбазон; інгібітор фотосинтезу являє собою триазин, триазинон, нітрин, бензотіадіазол або сечовину; інгібітор глутамінсинтези являє собою глюфосинат; інгібітор HPPD являє собою ізоксазол, піразолон або трикетон; інгібітор РРО являє собою дифеніловий ефір, N-фенілфталімід, арилтриазинон або піримідиндіон; або інгібітор жирних ки-

слот з дуже довгим ланцюгом являє собою хлорцетамід, оксіяцетамід або піразол.

A 24

(11) 127340

(51) МПК (2023.01)
A24F 40/00

(21) а 2018 11043

(22) 12.05.2017

(24) 27.07.2023

(31) 62/336,205

(32) 13.05.2016

(33) US

(86) РСТ/ЕР2017/061520, 12.05.2017

(72) Торсен Мітчел (US), Менерт Джон Клей (US)

(73) БРІТІШ АМЕРІКАН ТОБАККО (ІНВЕСТМЕНТС) ЛІМІТЕД

Globe House, 1 Water Street, London WC2R 3LA, United Kingdom (GB)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ НАГРІВАННЯ КУРИЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

(57) 1. Пристрій, виконаний з можливістю нагрівання, а не спалювання курильного матеріалу, для випаровування щонайменше одного компонента вказаного курильного матеріалу, причому пристрій містить:

корпус (9);

причому корпус (9) має місце введення на одному кінці, через яке в пристрій (1) під час використання вставлений одноразовий виріб (21), виконаний з можливістю видалення, що містить курильний матеріал; щонайменше один нагрівач (23), розташований всередині корпусу (9) для нагрівання вказаного курильного матеріалу всередині одноразового виробу (21); схему (25) керування, налаштовану і виконану з можливістю регулювання нагрівання курильного матеріалу в одноразовому виробі (21);

блок (27) живлення, що містить батарею (27), причому батарея (27) електрично з'єднана з нагрівачем (23) для подачі за необхідності електроенергії і знаходиться під керуванням схеми (25) керування для нагрівання курильного матеріалу в одноразовому виробі (21) з метою випаровування курильного матеріалу, не спричиняючи згорання курильного матеріалу; причому корпус (9) містить один або більше вентиляційних каналів (61) навколо зовнішньої поверхні вказаного одноразового виробу (21) в місці введення, щоб забезпечити вихід з пристрою (1) щонайменше одного нагрітого випареного компонента з вказаного курильного матеріалу і/або надходження повітря до пристрою (1);

причому місце введення утворене в горловині (33), причому горловина (33) містить множину гребінців (60), розташованих по колу навколо місця введення, що виступають всередину місця введення; причому множина гребінців (60) виступає в місце введення для зменшення ділянки місця введення, де розташована множина гребінців (60); причому множина гребінців (60) проходить в корпус (9), і гребінці (60) нахилені один до одного.

2. Пристрій за п. 1, який **відрізняється** тим, що перший вентиляційний канал (61) визначений між першою суміжною парою множини гребінців (60), і при-

чому один або більше вентиляційних каналів (61) забезпечені за допомогою першого вентиляційного каналу (61).

3. Пристрій за п. 2, який **відрізняється** тим, що другий вентиляційний канал (61) визначений між другою суміжною парою множини гребінців (60), і причому один або більше вентиляційних каналів (61) додатково забезпечені за допомогою другого вентиляційного каналу (61).

4. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що один або більше вентиляційних каналів (61) виконані з можливістю забезпечити вихід з пристрою (1) щонайменше одного нагрітого випареного компонента, що потрапив до камери (35), яка оточує вказаний одноразовий виріб (21).

5. Пристрій за п. 4, який **відрізняється** тим, що горловина (33) і камера (35) являють собою одне ціле.

6. Пристрій за п. 4, який **відрізняється** тим, що горловина (33) виконана з можливістю з'єднання з камерою (35).

7. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що горловина (33) є невід'ємною частиною корпусу (9).

8. Пристрій за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що горловина (33) є окремою від корпусу (9).

9. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що горловина (33) містить чотири гребінці (60).

10. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що множина гребінців (60) виконана з можливістю зчіплюватися з вказаним одноразовим виробом (21), що при використанні розміщений всередині пристрою (1).

11. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що пристрій додатково містить одноразовий виріб (21), що містить курильний матеріал, причому одноразовий виріб (21) під час використання вставлений в пристрій (1) з можливістю видалення.

нагрівальний елемент, який функціонально з'єднаний з джерелом електроенергії;

елемент у вигляді джерела аерозолі, який містить засіб у вигляді придатної для вдихання речовини, і механізм покрокового переміщення, який з'єднаний з нагрівальним елементом,

причому механізм покрокового переміщення виконаний з можливістю переміщення нагрівального елемента, по суті, лінійно для послідовного нагрівання щонайменше одного з двох або більше сегментів елемента у вигляді джерела аерозолі.

2. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому нагрівальний елемент розташований поблизу зовнішньої поверхні елемента у вигляді джерела аерозолі.

3. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому нагрівальний елемент розташований поблизу внутрішньої поверхні елемента у вигляді джерела аерозолі.

4. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому забезпечена можливість активування механізму покрокового переміщення за допомогою датчика, що виконаний з можливістю виявлення втягування на елементі у вигляді джерела аерозолі.

5. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому забезпечена можливість активування механізму покрокового переміщення за допомогою ручного виконавчого механізму.

6. Пристрій доставки аерозолі за п. 5, в якому ручний виконавчий механізм містить виконавчий механізм повернення з клацанням.

7. Пристрій доставки аерозолі за п. 5, в якому ручний виконавчий механізм виконаний з можливістю переміщення з нагрівальним елементом.

8. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому елемент у вигляді джерела аерозолі виконаний з можливістю знімної взаємодії з керуючим корпусом і є змінним.

9. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому засіб у вигляді придатної для вдихання речовини елемента у вигляді джерела аерозолі містить твердий або напівтвердий засіб у вигляді придатної для вдихання речовини.

10. Пристрій доставки аерозолі за п. 9, в якому засіб у вигляді придатної для вдихання речовини містить екструдовану підкладку.

11. Керуючий корпус для використання з елементом у вигляді джерела аерозолі, який містить засіб у вигляді придатної для вдихання речовини, а керуючий корпус містить:

кожух;

джерело електроенергії, яке розташоване всередині кожуха;

нагрівальний елемент, який функціонально з'єднаний з джерелом електроенергії, та механізм покрокового переміщення, який з'єднаний з нагрівальним елементом,

причому механізм покрокового переміщення виконаний з можливістю переміщення нагрівального елемента, по суті, лінійно для послідовного нагрівання щонайменше одного з двох або більше сегментів елемента у вигляді джерела аерозолі.

12. Керуючий корпус за п. 11, у якому забезпечена можливість активування механізму покрокового переміщення за допомогою датчика, що виконаний з можливістю виявлення втягування на елементі у вигляді джерела аерозолі.

(11) 127358

(51) МПК

A24F 40/46 (2020.01)

A24F 40/20 (2020.01)

A24F 40/50 (2020.01)

(21) а 2020 06111

(22) 18.03.2019

(24) 27.07.2023

(31) 15/926,579

(32) 20.03.2018

(33) US

(86) РСТ/ІВ2019/052189, 18.03.2019

(72) Ворм Стів (US), Карр Уільям Брайан (US), Томас Тімоті (US), Уілбердінг Кетрін Лінн (US), Брекстон Пол (US), Сірс Стівен Б. (US), Сур Раджеш (US), Коннер Біллі (US), Себастьян Андріс (US)

(73) RAI СТРЕТЕДЖІК ХОЛДІНГС, ІНК.

401 North Main Street, Winston-Salem, North Carolina 27101, United States of America (US)

(54) ПРИСТРІЙ ДОСТАВКИ АЕРОЗОЛЮ З ПОКРОКОВИМ ПЕРЕМІЩЕННЯМ

(57) 1. Пристрій доставки аерозолі, який містить:

керуючий корпус, що має кожух;

джерело електроенергії, яке розташоване всередині кожуха;

13. Керуючий корпус за п. 11, у якому забезпечена можливість активування механізму покрокового переміщення за допомогою ручного виконавчого механізму.

14. Керуючий корпус за п. 13, у якому ручний виконавчий механізм містить виконавчий механізм повернення з клацанням.

15. Керуючий корпус за п. 13, у якому ручний виконавчий механізм виконаний з можливістю переміщення з нагрівальним елементом.

16. Спосіб керування роботою пристрою доставки аерозолі, який містить керуючий корпус й елемент у вигляді джерела аерозолі, при цьому зазначений спосіб включає:

постачання енергією нагрівального елемента з використанням джерела електроенергії, яке розташоване в кожусі керуючого корпусу;

нагрівання першого сегмента елемента у вигляді джерела аерозолі з використанням нагрівального елемента;

переміщення нагрівального елемента, по суті, лінійно з першого положення у друге положення з використанням механізму покрокового переміщення та нагрівання другого сегмента елемента у вигляді джерела аерозолі з використанням нагрівального елемента.

17. Спосіб за п. 16, згідно з яким нагрівання першого та другого сегментів елемента у вигляді джерела аерозолі включає первісне нагрівання зовнішньої поверхні першого та другого сегментів елемента у вигляді джерела аерозолі.

18. Спосіб за п. 16, згідно з яким нагрівання першого та другого сегментів елемента у вигляді джерела аерозолі включає первісне нагрівання внутрішньої поверхні першого та другого сегментів елемента у вигляді джерела аерозолі.

19. Спосіб за п. 16, який додатково включає активування механізму покрокового переміщення з використанням датчика, що виконаний з можливістю виявлення втягування на елементі у вигляді джерела аерозолі.

20. Спосіб за п. 16, який додатково включає активування механізму покрокового переміщення з використанням ручного виконавчого механізму.

21. Спосіб за п. 20, у якому ручний виконавчий механізм містить виконавчий механізм повернення з клацанням.

22. Спосіб за п. 20, згідно з яким переміщення нагрівального елемента відносно елемента у вигляді джерела аерозолі з першого положення у друге положення включає переміщення ручного виконавчого механізму з першого положення у друге положення.

Тімоті Фредерік (US), Хаббард Соєр (US), Коннер Біллі Тайрон (US)

(73) PAI СТРЕТЕДЖІК ХОЛДІНГС, ІНК.

401 North Main Street, Winston-Salem, North Carolina 27101, United States of America (US)

(54) КУРИЛЬНИЙ ВИРІБ З ЕЛЕКТРОННИМ НАГРІВАННЯМ, АЛЕ БЕЗ ГОРІННЯ

(57) 1. Пристрій доставки аерозолі, що виконаний з можливістю утворення придатної для вдихання речовини, який містить:

керуючий корпус, що має закритий дистальний кінець та відкритий кінець для взаємодії;

нагрівальний елемент;

керуючий компонент, який розташований всередині керуючого корпусу та виконаний з можливістю керування нагрівальним елементом;

джерело живлення, яке розташоване всередині керуючого корпусу та виконане з можливістю подання живлення на керуючий компонент; і

змінний елемент джерела аерозолі, який містить засіб у вигляді придатної для вдихання речовини, причому елемент джерела аерозолі виконаний з можливістю вставляння в кінець для взаємодії керуючого корпусу та з можливістю утворення кінця, що нагрівається, і мундштукового кінця, при цьому кінець, що нагрівається, виконаний, коли він вставлений в керуючий корпус, з можливістю розміщення поблизу нагрівального елемента,

причому нагрівальний елемент виконаний з можливістю подання тепла щонайменше на частину елемента джерела аерозолі з утворенням придатного для вдихання аерозолі, при цьому забезпечена можливість втягування аерозолі через елемент джерела аерозолі,

причому нагрівальний елемент містить гнучкий нагрівальний елемент, який оточує нагрівальний циліндр, що розташований всередині частини кінця для взаємодії керуючого корпусу,

причому гнучкий нагрівальний елемент є плоским і розташований навколо нагрівального циліндра таким чином, що гнучкий нагрівальний елемент являє собою єдину обгортку навколо нагрівального циліндра,

причому гнучкий нагрівальний елемент містить щонайменше одну схему нагрівання, і при цьому нагрівальний елемент проходить за всією довжиною засобу у вигляді придатного для вдихання речовини елемента джерела аерозолі.

2. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому щонайменше частина нагрівального елемента знаходиться у прямому контакті із засобом у вигляді придатної для вдихання речовини.

3. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому керуючий компонент виконаний з можливістю подання робочого струму в діапазоні від приблизно 2,5 до приблизно 10 А.

4. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому керуючий компонент виконаний з можливістю забезпечення коефіцієнта корисної дії джерела живлення величиною приблизно 96 %.

5. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому керуючий компонент виконаний з можливістю встановлення часу для досягнення температури величиною менше ніж приблизно 10 секунд.

6. Пристрій доставки аерозолі за п. 1, в якому засіб у вигляді придатної для вдихання речовини містить тютюн або отриманий з тютюну матеріал.

(11) 127356

**(51) МПК (2023.01)
A24F 47/00**

(21) а 2020 05833

(22) 07.03.2019

(24) 27.07.2023

(31) 15/916,834

(32) 09.03.2018

(33) US

(86) PCT/IB2019/051867, 07.03.2019

(72) Сур Раджеш (US), Уілбердінг Кетрін Лінн (US), Себастьян Андріс (US), Сірс Стівен Бенсон (US), Томас

7. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому щонайменше частина засобу у вигляді придатної для вдихання речовини містить щонайменше одне з наступного: тютюновмісні кульки, тютюнові шматки, тютюнові смуги, шматочки відновленого тютюнового матеріалу та литий тютюновий лист або їх комбінації.
8. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому щонайменше частина засобу у вигляді придатної для вдихання речовини містить екструдовану конструкцію, що містить тютюн або отриманий з тютюну матеріал.
9. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому елемент джерела аерозолю містить зовнішній обгортковий матеріал, що містить паперовий матеріал, який оточує засіб у вигляді придатної для вдихання речовини.
10. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому елемент джерела аерозолю містить фільтруючий матеріал, що розташований поблизу мундштукового кінця елемента джерела аерозолю.
11. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому мундштуковий кінець елемента джерела аерозолю частково закритий.
12. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому керуючий корпус додатково містить один або більше вентиляційних отворів, що виконані з можливістю забезпечення надходження повітря з навколишнього середовища в керуючий корпус.
13. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, який додатково містить перемикач, що активується затяжкою, який викликає протікання струму від джерела живлення до нагрівального елемента.
14. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, який додатково містить кнопку з ручним керуванням, що викликає протікання струму від джерела живлення до нагрівального елемента.
15. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому джерело живлення містить батарею.
16. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, який додатково містить регулюючий струм компонент, що виконаний з можливістю регулювання раніше ініційованого протікання струму від джерела живлення до нагрівального елемента.
17. Пристрій доставки аерозолю за п. 16, в якому регулюючий струм компонент містить компонент контролю за часом.
18. Пристрій доставки аерозолю за п. 16, в якому регулюючий струм компонент виконаний з можливістю припинення подання струму до електричного нагрівального елемента після досягнення заданої температури.
19. Пристрій доставки аерозолю за п. 16, в якому регулюючий струм компонент виконаний з можливістю циклічного вмикання та вимикання подання струму до електричного нагрівального елемента після досягнення заданої температури, щоб підтримувати задану температуру протягом заданого періоду часу.
20. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому елемент джерела аерозолю утворює зовнішню поверхню, та прохід для текучого середовища вздовж довжини елемента джерела аерозолю, по суті, обмежений проходженням всередині елемента джерела аерозолю.

A 61

(11) 127349

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

(21) а 2020 00290

(22) 21.06.2018

(24) 27.07.2023

(31) 62/523,204

(32) 21.06.2017

(33) US

(86) PCT/US2018/038853, 21.06.2018

(72) Сауд Джай (US), Лутрінгер Ремі (CH), Вернер Сандра (FR), Ноель Надін (FR), Джорджи Еммануель (FR)

(73) МІНЕРВА НЬЮРОСАЄНСИЗ, ІНК.

1601 Trapelo Road, Suite 284, Waltham, Massachusetts 02451, United States of America (US)

(54) КИШКОВОРОЗЧИННА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

- (57) 1. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:
- від приблизно 19 до приблизно 29 % мас./мас. 1Н-ізоіндол-1-ону, 2-[[1-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро, гідрохлорид, гідрат (1:1:2) (гідрохлорид ролуперидону);
- від приблизно 4 до приблизно 14 % мас./мас. гіпромелози з низькою в'язкістю, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80 до приблизно 120 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °C;
- від приблизно 17 до приблизно 27 % мас./мас. гіпромелози, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80000 до приблизно 120000 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °C;
- від приблизно 19 до приблизно 29 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- від приблизно 8 до приблизно 18 % мас./мас. моногідрату лактози;
- від приблизно 0,1 до приблизно 4 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- від приблизно 0,1 до приблизно 4 % стеарату магнію;
- від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас. дисперсії співполімеру метакрилової кислоти і етилакрилату; і
- від приблизно 0,5 до приблизно 5 % мас./мас. агента, який запобігає злипанню.
2. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, де лікарська форма забезпечує при пероральному введенні суб'єкту фармакокінетичний профіль в плазмі для метаболіту BFB-520 гідрохлориду ролуперидону, який включає Стах нижче 4,0 нг/мл, нижче 3,5 нг/мл, нижче 3,0 нг/мл або нижче 2,5 нг/мл.
3. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, де лікарська форма міс-

тять приблизно 24 % мас./мас. гідрохлориду ролуперидону.

4. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка містить:

приблизно 24 % мас./мас. гідрохлориду ролуперидону;

приблизно 9 % мас./мас. гіпромелози з низькою в'язкістю, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80 до приблизно 120 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °C;

приблизно 23 % мас./мас. гіпромелози, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80000 до приблизно 120000 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °C;

приблизно 24 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;

приблизно 13 % мас./мас. моногідрату лактози;

приблизно 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;

приблизно 0,5 % мас./мас. стеарату магнію;

приблизно 5 % мас./мас. дисперсії співполімеру метакрилової кислоти і етилакрилату; і

приблизно 1 % мас./мас. агента, який запобігає злипанню.

5. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка містить:

приблизно 24 % мас./мас. гідрохлориду ролуперидону;

приблизно 9 % мас./мас. гіпромелози з низькою в'язкістю, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80 до приблизно 120 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °C;

приблизно 23 % мас./мас. гіпромелози, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80000 до приблизно 120000 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °C;

приблизно 24 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;

приблизно 13 % мас./мас. моногідрату лактози;

приблизно 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;

приблизно 1 % мас./мас. стеарату магнію;

приблизно 5 % мас./мас. дисперсії співполімеру метакрилової кислоти і етилакрилату; і

приблизно 1 % мас./мас. агента, який запобігає злипанню.

6. Спосіб лікування негативних симптомів у суб'єкта, який включає введення суб'єкту кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням за п. 1, де у суб'єкта діагностована шизофренія.

7. Спосіб за п. 6, де суб'єкт з діагнозом шизофренія має генотип CYP2D6 EM.

8. Спосіб за п. 6, який додатково включає зниження ризику подовження інтервалу QT у суб'єкта.

9. Спосіб зниження ризику подовження інтервалу QT у суб'єкта при введенні гідрохлориду ролуперидону указаному суб'єкту, який включає введення суб'єкту кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням за п. 1.

10. Спосіб за п. 6, де кишковорозчинну дозовану форму з контрольованим вивільненням вводять один раз на день.

11. Спосіб за п. 6, де суб'єкт знаходиться у ситому стані перед пероральним введенням лікарської форми.

12. Спосіб за п. 6, де суб'єкт знаходиться в стані голодування перед пероральним введенням лікарської форми.

(11) 127354

(51) МПК (2023.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00

(21) а 2020 03733

(22) 22.11.2018

(24) 27.07.2023

(31) 17203407.6

(32) 23.11.2017

(33) EP

(86) PCT/EP2018/082272, 22.11.2018

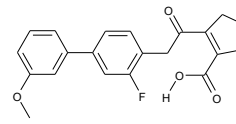
(72) Греспель Манфред (DE), Фітт Даніель (DE), Колгоф Гелла (DE), Мюлер Андреас (DE)

(73) IMMUNIK AG

Lochhamer Schlag 21, 82166 Gräfelfing, Germany (DE)

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ І/АБО АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВІДОФЛУДИМУСОМ

(57) 1. Спосіб лікування хронічного запального і/або аутоімунного захворювання, який включає введення пацієнту, який потребує цього, сполуки, яка являє собою 2-({3-фтор-3'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл}карбамоїл)циклопент-1-ен-1-карбонову кислоту відповідно до формули (I)



(I)

або її солі, або сольватів вказаної сполуки (I) або їх солей, де сполуку (I) або її солі, або сольвати сполуки (I) і їх солі спочатку вводять вказаному пацієнту в початковій добовій дозі 14-130 мкмоль діючої речовини сполуки (I) протягом періоду часу мінімум 5 і максимум 10 днів, і після цього вводять у подальшій дозі, яка в 1,5-8,0 разів вища, ніж вказана початкова добова доза.

2. Спосіб за п. 1, де вказана подальша доза становить 28-200 мкмоль діючої речовини сполуки щодня.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де вказаний пацієнт страждає на хронічне запальне і/або аутоімунне захворювання.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, де вказаний пацієнт страждає на хронічне запальне і/або аутоімунне захворювання, вибране з групи, яка складається з ревматизму, гострих імунологічних розладів, аутоімунних захворювань; захворювань, викликаних проліферацією злоякісних клітин; запальних захворювань; захворювань, які викликані протозойними інфекціями у людей і тварин; захворювань, які викликані вірус-

ними інфекціями і *pneumocystis carinii*; фіброзу, увеїту, риніту, астми або атропатії.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, де вказаний пацієнт страждає на хронічне запальне і/або аутоімунне захворювання, вибране з групи, яка включає реакції "трансплантат-проти-хазяїна" і "хазяїн-проти-трансплантата", ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, діабет 1 типу і псоріаз.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, де вказаний пацієнт страждає на запальне захворювання кишечника, зокрема виразковий коліт і хворобу Крона.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, де вводять сполуку 2-({3-фтор-3'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл}карбамоїл)циклопент-1-ен-1-карбонової кислоти або її сольват.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, де вводять кальцієву сіль вказаної сполуки або її сольват.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де перша добова доза становить 60-70 мкмоль, а подальша доза становить 120-140 мкмоль.

10. Спосіб за пп. 1-9, де першу добову дозу вводять 6-8 днів.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де сольват являє собою етанольний сольват або дигідрат.

ваючого засобу і/або перехресно-зшиваючого попередника, який є дигліцидиловим простим ефіром поліетиленгліколю.

2. Тканинний філер за п. 1, де модифікації або перехресного зшивання досягають з використанням дигліцидилового простого ефіру поліетиленгліколю, що має середню M_n приблизно 500, приблизно 1000, приблизно 2000 або приблизно 6000.

3. Тканинний філер за п. 1 або 2, де модифікації або перехресного зшивання досягають з використанням дигліцидилового простого ефіру поліетиленгліколю, який містить від приблизно 2 до приблизно 25 груп етиленгліколю.

4. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-3, де анестезуючий засіб є лідокаїном, переважно з концентрацією в тканинному філері від приблизно 0,001 % до приблизно 5 %.

5. Тканинний філер за п. 4, де концентрація лідокаїну в тканинному філері становить приблизно 0,3 %.

6. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-5, де загальна концентрація НА в тканинному філері становить від приблизно 10 мг/мл до приблизно 50 мг/мл.

7. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-6, де білок шовку є фіброїном шовку.

8. Тканинний філер за п. 7, де фіброїн шовку, по суті, не містить серицину.

9. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-8, де SPF мають середню середньозважену молекулярну масу в діапазоні від приблизно 5 кДа до приблизно 150 кДа.

10. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-9, де SPF мають середню середньозважену молекулярну масу в діапазоні від приблизно 6 кДа до приблизно 17 кДа, переважно в діапазоні від приблизно 17 кДа до приблизно 39 кДа або від приблизно 39 кДа до приблизно 80 кДа.

11. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-10, де SPF мають полідисперсність від приблизно 1 до приблизно 5,0.

12. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-11, де SPF мають полідисперсність від приблизно 1,5 до приблизно 3,0.

13. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-12, де частина SPF є модифікованою або перехресно-зшитою.

14. Тканинний філер за п. 13, де модифіковані або перехресно-зшиті SPF містять лінкер або перехресно-зшиваючу молекулу, що містить алкановий або алкільний ланцюг, просту ефірну групу і/або вторинний спирт.

15. Тканинний філер за п. 13 або 14, де модифіковані або перехресно-зшиті SPF містять лінкер або перехресно-зшиваючу молекулу, що містить ланцюг поліетиленгліколю (PEG).

16. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-15, де загальна концентрація SPF у тканинному філері становить від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 15 мг/мл.

17. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-16, де ступінь модифікації або перехресного зшивання модифікованої або перехресно-зшитої НА, модифікованих або перехресно-зшитих SPF або обох становить від приблизно 1 % до приблизно 15 %.

18. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-17, де тканинний філер має динамічний модуль пружності (G') від приблизно 25 Па до приблизно 1500 Па.

19. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-18, де тканинний філер має комплексну в'язкість від приблизно 1 Па·с до приблизно 10 Па·с.

(11) 127350

(51) МПК

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/26 (2006.01)

A61L 27/22 (2006.01)

(21) а 2020 00401

(22) 26.06.2018

(24) 27.07.2023

(31) 62/525,131

(32) 26.06.2017

(33) US

(31) 62/641,095

(32) 09.03.2018

(33) US

(86) PCT/US2018/039574, 26.06.2018

(72) Алтман Грегорі Г. (US), Сюй Пен (US), Цзинь Ерлей (US)

(73) ІВОЛВД БАЙ НЕЙЧЕР, ІНК.

196 Boston Avenue, Medford, MA 02155, United States of America (US)

(54) **ТКАНИННИЙ ФІЛЕР НА ОСНОВІ ШОВКУ І ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ**

(57) 1. Біосумісний тканинний філер, який містить білок шовку або фрагменти білка шовку (SPF), гіалуронову кислоту (НА) і анестезуючий засіб, в якому частину НА, частину SPF або обидві модифікують або перехресно зшивають з допомогою однієї або більше лінкерних молекул, що містять одне або більше з алканового або алкільного ланцюга, ефірної групи і вторинного спирту, де SPF мають середню середньозважену молекулярну масу в діапазоні від приблизно 1 кДа до приблизно 250 кДа, де модифікована або перехресно-зшита НА або модифіковані або перехресно-зшиті SPF містять лінкер або перехресно-зшиваючу молекулу, яка містить ланцюг поліетиленгліколю (PEG), де модифікації або перехресного зшивання досягають з використанням перехресно-зши-

20. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-19, де тканинний філер демонструє підвищене поглинання світла порівняно з контрольним тканинним філером, який містить полісахарид і лідокаїн, де контрольний тканинний філер не містить протеїну шовку або фрагментів протеїну шовку (SPF), і/або де тканинний філер демонструє знижене пропускання світла порівняно з контрольним тканинним філером, який містить полісахарид і лідокаїн, де контрольний тканинний філер не містить протеїну шовку або фрагментів протеїну шовку (SPF).

21. Тканинний філер за будь-яким із пп. 1-20 для застосування в лікуванні стану шкіри, для застосування в аугментації обличчя, для застосування в реконс-

трукції обличчя, для застосування в лікуванні захворювання обличчя, для застосування в лікуванні лицьового порушення, для застосування в лікуванні лицьового дефекту або для застосування в лікуванні недосконалості обличчя.

22. Тканинний філер за п. 21, де тканинний філер стійкий до біодеградації, біоерозії, біоабсорбції і/або біорезорбції протягом щонайменше приблизно 3 днів, приблизно 7 днів, приблизно 14 днів, приблизно 21 дня, приблизно 28 днів, приблизно 1 місяця, приблизно 2 місяців, приблизно 3 місяців, приблизно 4 місяців, приблизно 5 місяців або приблизно 6 місяців.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 26**

- (11) **127353** (51) МПК
B26B 1/08 (2006.01)
- (21) а 2020 02549 (22) 14.09.2018
(24) 27.07.2023
(31) 201821455434.0
(32) 06.09.2018
(33) CN
(31) 201811037339.3
(32) 06.09.2018
(33) CN
(86) PCT/CN2018/105711, 14.09.2018
(72) Чжоу Сяоган (CN)
(73) **НИНБО ХУНДІ МЕЖЕРІНГ ТЕЙП ІНДАСТРІ КО., ЛТД**
CW4, Fareast Industrial City Yuyao, Zhejiang 315400,
China (CN)
- (54) **УНІВЕРСАЛЬНИЙ НІЖ**
- (57) 1. Універсальний ніж, який містить: корпус (1), тримач (2) леза, лезо (3), рухливу кнопку (4) і фіксувальний пристрій (5), який **відрізняється** тим, що корпус (1) містить отвір (11) для висування/втягування леза, виконаний на його передньому кінці й призначений для висування або втягування леза (3), і ринву, виконану на бічній стороні корпусу (1) і призначену для переміщення рухливої кнопки (4), при цьому лезо (3), відповідно, установлене в корпусі (1) за допомогою тримача (2) леза, причому лезо (3) є керуванням за допомогою рухливої кнопки (4) для виконання висування з отвору для висування/втягування леза (11) або втягування до нього; при цьому фіксувальний пристрій (5) містить фіксувальний стрижень (51) і регулювальний пристрій (52), причому для фіксації леза (3) фіксувальний стрижень (51) є регульованим за допомогою регулювального пристрою (52); при цьому корпус (1) додатково містить: канавку (12) для установки тримача леза за допомогою ковзання, виконану на передній стороні корпусу (1), що проходить через нижню частину корпусу (1), і отвір (11) для висування/втягування леза, який збігається з тримачем (2) леза, ринву (21) для леза, яка виконана на передній стороні тримача (2) леза, проходить через передню сторону та задню сторону тримача (2) леза та збігається з лезом (3), і спрямований дотори скіс (211), виконаний у нижній частині передньої секції ринви (21) для леза, при цьому тримач (2) леза вставлений із заднього кінця канавки (12), призначеної для установки тримача леза за допомогою ковзання в корпусі (1) в положення, в якому він, відповідно, збігається з корпусом (1) й з'єднаний з ним, причому задній кінець леза (3), який, відповідно, є відповідним рухливий кнопці (4) і з'єднаний з нею, при цьому вона установлена з можливістю переміщення в ринві (21) для леза тримача (2) леза, причому рухлива кнопка (4) відкрита як з боку верхніх виїмок ринви (21) для леза, так і з боку канавки (12), для

установки тримача леза за допомогою ковзання, при цьому фіксувальний стрижень (51) установлено між нижньою частиною ринви (21) для леза й лезом (3), причому регулювальний пристрій (52) установлено на задньому кінці корпусу (1), при цьому фіксувальний стрижень (51) виконаний з можливістю висування/втягування переміщення у ринві (21) для леза за допомогою керування регулювальним пристроєм (52), причому завдяки скосу (211) передній кінець фіксувального стрижня (51) виконаний з можливістю зменшення зазору між фіксувальним стрижнем (51) і лезом (3) для щільної фіксації леза (3).

2. Універсальний ніж за п. 1, який **відрізняється** тим, що ринва (21) для леза тримача (2) леза має множинну симетрично розташованих фіксуючих зубчастих пазів (22), виконаних на його двох паралельних сторонах; при цьому рухлива кнопка (4) містить нижню пластину (41), пружну зворотну пластину (42), фіксувальний штифт (43) і штовхальну частину (44); причому нижня пластина (41) має виступ (411), розташований на її передньому кінці, а лезо (3) має отвір (31), який виконаний на його задньому кінці й збігається з виступом (411); при цьому нижня пластина (41) має паз (412) для установки пружної пластини, який виконаний на передній стороні її заднього кінця й збігається з пружною зворотною пластиною (42), причому паз (412) для установки пружної пластини додатково має виконаний в ньому осьовий настановний паз (413), перпендикулярно пересічний і співпадаючий з фіксувальним штифтом (43) і відповідний йому; при цьому штовхальна частина (44) має V-подібну канавку (441), яка виконана на її нижньому кінці й збігається з фіксувальним штифтом (43); причому пружна зворотна пластина (42), відповідно, установлена в пазу (412) для установки пружної пластини нижньої пластини (41); при цьому фіксувальний штифт (43), відповідно, установлений в осьовому настановному пазу (413) і розташований на пружній зворотній пластині (42), причому частина фіксувального штифта (43) виступає з боку нижньої пластини (41); при цьому штовхальна частина (44), відповідно, захищена на нижній пластині (41), а V-подібна канавка (441), відповідно, охоплює частину нижньої пластини (41), що виступає від фіксувального штифта (43); причому задній кінець леза (3) і рухлива кнопка (4) з'єднані за допомогою відповідної взаємодії між виступом (411) і отвором (31); при цьому, коли до рухливої кнопки (4) не прикладене зусилля, частина кінця фіксувального штифта (43), що виступає від нижньої пластини (41), відповідно, входить у зачеплення з фіксувальним зубчастим пазом (22); а коли до рухливої кнопки (4) додано зусилля для натискання рухливої кнопки (4), то спрямований вниз компонент зусилля V-подібної канавки (441) притискає й вдавлює фіксувальний штифт (43) для подолання сили пружності пружної зворотної пластини (42), щоб деформувати й придавлювати пружну зворотну пластину (42), тоді як фіксувальний штифт (43) притискається й вдавлюється в осьовий настановний паз (413), так що фіксувальний штифт (43) і фіксувальний зубчастий паз (22) від'єднуються один від одного.

3. Універсальний ніж за п. 1, який **відрізняється** тим, що регулювальний пристрій (52) містить стопорний гвинт (521), стопорний кронштейн (522) і фіксувальне кільце (523); при цьому стопорний кронштейн (522)

є U-подібною конструкцією, також причому U-подібний відкритий кінець стопорного кронштейна (522) і задній кінець фіксувального стрижня (51), відповідно, шарнірно з'єднані один з одним; причому фіксувальне кільце (523) має виконаний в ньому різьбовий отвір (5231), яке співвісне зі стопорним гвинтом (521) і збігається з ним; при цьому стопорний кронштейн (522) має паз (5221) для встановлення кільця, який виконаний на стороні свого U-подібного закритого кінця й збігається з фіксувальним кільцем (523), причому стопорний кронштейн (522) має різьбове гніздо (5222), виконане на його U-подібній відкритій нижній частині, що проходить через паз (5221) для встановлення кільця й збігається з стопорним гвинтом (521); при цьому фіксувальне кільце (523), відповідно, вставлене в паз (5221) для встановлення кільця стопорного кронштейна (522), причому фіксувальне кільце (523) виконано з можливістю вільного обертання у пазу (5221) для встановлення кільця навколо осі, яка є осью ліній фіксувального кільця (523), при цьому як різьбовий отвір (5231), так і різьбове гніздо (5222) розташовані співвісно; причому стопорний гвинт (521), відповідно, прикріплений до заднього кінця корпусу (1), при цьому гвинтова різьба стопорного гвинта (521) виконана в напрямку, протилежному напрямку отвору (11) для висування/втягування леза; причому канавка (12) для установки тримача леза за допомогою ковзання має паз (121) для переміщення кронштейна, який виконаний окремо на протилежних сторонах її заднього кінця й збігається з стопорним кронштейном (522); при цьому фіксувальний стрижень (51) виконаний з можливістю висування/втягування переміщення у ринві (21) для леза шляхом регулювання нарізного сполучення між фіксувальним кільцем (523) і стопорним гвинтом (521).

4. Універсальний ніж за п. 3, який **відрізняється** тим, що корпус (1) має стопорну й установчу виїмки (13), виконані окремо на верхній і нижній сторонах його заднього кінця, причому стопорний кронштейн (522) має стопорний настановний блок (5223), що розташований окремо на його верхній і нижній сторонах й збігається з стопорною й установчою виїмками (13); при цьому, коли зазор між переднім кінцем фіксувального стрижня (51) і лезом (3) зменшується за рахунок скошу (211) для щільної фіксації леза (3), стопорна й установча виїмки (13) і стопорний настановний блок (5223) мають відповідний зазор, утворений між ними.

5. Універсальний ніж за п. 1, який **відрізняється** тим, що корпус (1) містить зовнішній корпус (14) і внутрішній корпус (15); при цьому як отвір (11) для висування/втягування леза, так і канавка (12) для установки тримача леза за допомогою ковзання розташовані в зовнішньому корпусі (14), причому канавка (12) для установки тримача леза за допомогою ковзання має гніздо (122) корпусу, яке виконане в його нижній частині й збігається з внутрішнім корпусом (15); при цьому внутрішній корпус (15) має ринву (151) для тримача леза, що збігається з тримачем (2) леза; причому після того як внутрішній корпус (15), відповідно, з'єднаний із гніздом (122) корпусу, внутрішній корпус (15) проходить через тримач (2) леза і проходить через канавку (12) для установки тримача леза за допомогою ковзання й ринви (151) для тримача леза, щоб закріпити внутрішній корпус (15) на зовнішньому корпусі (14).

6. Універсальний ніж, який містить: корпус (1), тримач (2) леза, лезо (3), рухливу кнопку (4) і фіксувальний пристрій (5), який **відрізняється** тим, що корпус (1) містить отвір (11) для висування/втягування леза, виконаний на його передньому кінці й призначений для висування або втягування леза (3), при цьому лезо (3), відповідно, установлене в корпусі (1) за допомогою тримача (2) леза, причому лезо (3) є керованим за допомогою рухливої кнопки (4) для виконання висування з отвору для висування/втягування леза (11) або втягування до нього; при цьому фіксувальний пристрій (5) містить фіксувальний стрижень (51) і регулювальний пристрій (52), причому для фіксації леза (3) фіксувальний стрижень (51) є керованим за допомогою регулювального пристрою (52); при цьому корпус (1) містить лівий корпус (16) і правий корпус (17), зчеплені збоку й прикріплені один до одного, причому правий корпус (17) має канавку (171) для ковзання тримача леза, яка виконана на його внутрішній стінці та проходить через отвір (11) для висування/втягування леза й збігається з тримачем (2) леза; при цьому корпус (1) має ринву (18) для рухливої кнопки, яка виконана на його верхній стороні, проходить через канавку (171) для ковзання тримача леза й збігається з рухливою кнопкою (4); причому лівий корпус (16) має скошений виступ (161), розташований на його внутрішній стінці й у позиції поруч із отвором (11) для висування/втягування леза; при цьому лезо (3) жорстко зчеплене з тримачем (2) леза, причому тримач (2) леза, що втримує лезо (3), відповідно, установлений у канавці (171) для ковзання тримача леза; при цьому рухлива кнопка (4), відповідно, зв'язана й з'єднана із тримачем (2) леза й відкрита з боку корпусу в позиції ринви (18) для рухливої кнопки; причому фіксувальний стрижень (51) установлений між внутрішньою стінкою лівого корпусу (16) і лезом (3), при цьому регулювальний пристрій (52) установлений на задньому кінці корпусу (1); причому фіксувальний стрижень (51) виконаний з можливістю висування/втягування переміщення у напрямку відносно отвору (11) для висування/втягування леза за допомогою регулювального пристрою (52), при цьому передній кінець фіксувального стрижня (51) виконаний з можливістю зменшення зазору між фіксувальним стрижнем (51) і лезом (3) завдяки скошеному виступу (161) для щільної фіксації леза (3).

7. Універсальний ніж за п. 6, який **відрізняється** тим, що рухлива кнопка (4) містить з'єднувальний стрижень (45) та штовхальну частину (44'), нероз'ємно зв'язані одне з одним, причому тримач (2) леза має з'єднувальне гніздо (23), виконане в ньому для, відповідно, обхвату ним з'єднувального стрижня (45); при цьому канавка (171) для ковзання тримача леза правого корпусу (17) має множину еквідистантних настановних зубчастих пазів (172), виконаних на її верхньому краї, і множину настановних виступів (451), що розташовані на бічному краї з'єднувального стрижня (45), відповідно, та збігаються з настановними зубчастими пазами (172); при цьому рухлива кнопка (4) забезпечує зв'язок і з'єднання із тримачем (2) леза шляхом, відповідно, обхвату з'єднувальним гніздом (23) з'єднувального стрижня (45), причому осьовий напрямок з'єднувального гнізда (23) спрямований до отвору ринви (18) рухливої кнопки; при цьому штовхальна частина (44') відкрита з боку корпусу (1) у

позиції ринви (18) для рухливої кнопки; причому пружний зворотний елемент, що має напрямок діючого зусилля, яке збігається з осьовим напрямком з'єднувального гнізда (23), установлений між рухливою кнопкою (4) і тримачем (2) леза, при цьому один з настановних виступів (451) взаємодіє з одним з настановних зубчастих пазів (172) під впливом зусилля пружного зворотного елемента; причому при натисканні на рухливу кнопку (4) вона долає спрямоване вниз зусилля повернення пружного зворотного елемента, так що настановний виступ (451) від'єднується від настановного зубчастого паза (172), щоб штовхати рухливу кнопку (4) для приведення в дію тримача (2) леза з лезом (3) для виконання висувного/втягнутого переміщення у канавці (171) для ковзання тримача леза; при цьому коли лезо (3) утягнене в положення для вивільнення рухливої кнопки (4), настановний виступ (451) під впливом зворотного зусилля пружного зворотного елемента зчіплюється з настановним зубчастим пазом (172).

8. Універсальний ніж за п. 7, який **відрізняється** тим, що лезо (3) має фіксувальний отвір (32), який виконаний в лезі й, відповідно, взаємодіє із тримачем (2) леза; при цьому лівий корпус (16) має кнопку (162) для зміни леза, установлену на його внутрішній бічній стінці, причому кнопка (162) для зміни леза має один кінець, який, відповідно, входить у зачеплення з лівим корпусом (16), і інший кінець, який проходить через лівий корпус (16), причому виступає від зовнішньої сторони лівого корпусу (16) і фіксувальний отвір (32), відповідно, охоплює задню частину кінця кнопки (162) для зміни леза, яка виступає з лівого корпусу (16).

9. Універсальний ніж за п. 6, який **відрізняється** тим, що регульовальний пристрій (52) містить стопорний гвинт (521') і фіксувальне кільце (523'), причому фіксувальне кільце (523') має різьбовий отвір (5231'), співвісне зі стопорним гвинтом (521') і збігається з ним; при цьому корпус (1) має гніздо (19) для кільця, яке виконане на його нижньому кінці й збігається з фіксувальним кільцем (523'); причому фіксувальне кільце (523'), відповідно, вставлено в гніздо (19) для кільця; при цьому передній кінець стопорного гвинта (521') відповідним чином і жорстко з'єднаний з заднім кінцем й фіксувальним стрижнем (51), а задній кінець стопорного гвинта (521') і різьбовий отвір (5231') фіксувального кільця (523'), відповідно, з'єднані за допомогою гвинтової різьби; при цьому фіксувальний стрижень (51) закріплений за допомогою гвинтової різьби між фіксувальним кільцем (523') і стопорним гвинтом (521') для регулювання висувного/втягнутого переміщення у напрямку, відповідно, отвору (11) для висування/втягування леза.

C23C 2/06 (2006.01)
C23C 2/12 (2006.01)
C23C 2/26 (2006.01)
C23C 2/40 (2006.01)
C22C 18/04 (2006.01)
C22C 21/02 (2006.01)
C22C 21/04 (2006.01)
C22C 21/08 (2006.01)
C22C 21/10 (2006.01)
C22C 38/00
C22C 38/02 (2006.01)
C22C 38/04 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/44 (2006.01)
C22C 38/48 (2006.01)
C22C 38/50 (2006.01)
C22C 38/54 (2006.01)
C22C 38/58 (2006.01)
C23C 28/02 (2006.01)
B23K 103/04 (2006.01)

(21) а 2021 04835

(22) 23.11.2017

(24) 27.07.2023

(31) РСТ/ВВ2016/057100

(32) 24.11.2016

(33) ІВ

(62) а 2019 05570, 23.05.2019

(72) Енріон Тома (FR), Жаколо Ронан (FR), Бове Мартен (FR)

(73) АРСЕЛОРМИТТАЛ

24-26, Boulevard d'Avranches L-1160 Luxembourg (LU)

(54) **ГАРЯЧЕКАТАНА ЛИСТОВА СТАЛЬ ІЗ НАНЕСЕНИМ ПОКРИТТЯМ ДЛЯ ГАРЯЧОГО ШТАМПУВАННЯ, ГАРЯЧЕШТАМПОВАНА СТАЛЕВА ДЕТАЛЬ ІЗ НАНЕСЕНИМ ПОКРИТТЯМ І СПОСОБИ ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ**

(57) 1. Гарячекатана листовая сталь з покриттям, яка містить:

гарячекатану листову сталь, яка має товщину, яка знаходиться в межах від 1,8 до 5 мм, хімічний склад якої містить, у масових відсотках:

$0,04 \leq C \leq 0,38$,
 $0,40 \leq Mn \leq 3$,
 $0,005 \leq Si \leq 0,70$,
 $0,005 \leq Al \leq 0,1$,
 $0,001 \leq Cr \leq 2$,
 $0,1 \leq Ni \leq 2$,
 $0,001 \leq Ti \leq 0,2$,
 $Nb \leq 0,1$,
 $B \leq 0,010$,
 $0,0005 \leq N \leq 0,010$,
 $0,0001 \leq S \leq 0,05$,
 $0,0001 \leq P \leq 0,1$,
 $Mo \leq 0,65$,
 $W \leq 0,30$,
 $Ca \leq 0,006$,

при цьому решта являє собою залізо і неминучі домішки,

при цьому згадана гарячекатана листовая сталь характеризується глибиною окиснення по границях зерен, яка становить менше ніж 4 мкм;

при цьому згадана гарячекатана листовая сталь має структуру, яка складається з фериту і перліту; і

В 32

(11) 127366

(51) МПК (2023.01)

B32B 15/01 (2006.01)

B21D 22/02 (2006.01)

C21D 8/02 (2006.01)

C23C 2/02 (2006.01)

покриття з Al або сплаву Al має товщину, яка знаходиться в межах від 10 до 33 мкм, на кожній стороні гарячекатаної листової сталі.

2. Листова сталь за п. 1, в якій $0,075 \leq C \leq 0,38$.

3. Листова сталь за п. 1 або 2, в якій покриття включає інтерметалічний шар, який має товщину, меншу або рівну 15 мкм.

4. Листова сталь за будь-яким з пп. 1-3, в якій гарячекатана листова сталь з покриттям також містить на кожній стороні покриття з Zn, яке має товщину, меншу або рівну 1,1 мкм.

5. Спосіб виготовлення гарячештампованої сталеві деталі з покриттям, який включає такі стадії:

забезпечують наявність гарячекатаної листової сталі з покриттям за будь-яким з пп. 1-4, розрізують гарячекатану листову сталь з покриттям для одержання заготовки, нагрівають заготовку в печі до температури T_c для одержання нагрітої заготовки, переводять нагріту заготовку в матрицю штампа і здійснюють гаряче штампування нагрітої заготовки в матриці штампа для одержання, в такий спосіб, гарячештампованої заготовки,

охолоджують гарячештамповану заготовку до температури, яка становить менше ніж 400°C , для одержання гарячештампованої сталеві деталі з покриттям.

6. Спосіб за п. 5, в якому після розрізання гарячекатаної листової сталі з покриттям для одержання заготовки і до нагрівання заготовки до температури T_c заготовку зварюють з ще однією заготовкою, виготовленою зі сталі, яка характеризується хімічним складом, який містить, у масових відсотках:

$0,04 \leq C \leq 0,38$,

$0,40 \leq Mn \leq 3$,

$0,005 \leq Si \leq 0,70$,

$0,005 \leq Al \leq 0,1$,

$0,001 \leq Cr \leq 2$,

$0,001 \leq Ni \leq 2$,

$0,001 \leq Ti \leq 0,2$,

$Nb \leq 0,1$,

$B \leq 0,010$,

$0,0005 \leq N \leq 0,010$,

$0,0001 \leq S \leq 0,05$,

$0,0001 \leq P \leq 0,1$,

$Mo \leq 0,65$,

$W \leq 0,30$,

$Ca \leq 0,006$,

при цьому решта являє собою залізо і неминучі домішки.

7. Спосіб за п. 5, в якому після розрізання гарячекатаної листової сталі з покриттям для одержання заготовки і до нагрівання заготовки до температури T_c заготовку зварюють з ще однією заготовкою, виготовленою зі сталі, яка характеризується хімічним складом, який містить, у масових відсотках:

або $0,24 \leq C \leq 0,38$ і $0,40 \leq Mn \leq 3$,

або $0,38 \leq C \leq 0,43$ і $0,05 \leq Mn \leq 0,40$,

$0,10 \leq Si \leq 0,70$,

$0,015 \leq Al \leq 0,070$,

$0,001 \leq Cr \leq 2$,

$0,25 \leq Ni \leq 2$,

$0,015 \leq Ti \leq 0,1$,

$0 \leq Nb \leq 0,06$,

$0,0005 \leq B \leq 0,0040$,

$0,003 \leq N \leq 0,010$,

$0,0001 \leq S \leq 0,005$,

$0,0001 \leq P \leq 0,025$,

при цьому рівні вмісту титану і азоту задовольняють такому співвідношенню:

$Ti/N > 3,42$,

причому рівні вмісту вуглецю, марганцю, хрому і кремнію задовольняють такому співвідношенню:

$$2,6C + \frac{Mn}{5,3} + \frac{Cr}{13} + \frac{Si}{15} \geq 1,1\%$$

при цьому хімічний склад необов'язково містить один з кількох наступних елементів, у масових відсотках:

$0,05 \leq Mo \leq 0,65$,

$0,001 \leq W \leq 0,30$,

$0,0005 \leq Ca \leq 0,005$,

при цьому решта являє собою залізо і неминучі домішки.

8. Гарячештампована сталева деталь з покриттям, яка містить щонайменше одну ділянку, що має товщину, яка знаходиться в межах від 1,8 до 5 мм, при цьому згадана гарячештампована сталева деталь з покриттям має покриття з Al або сплаву Al, причому покриття характеризується рівнем поверхневого процентного вмісту поруватості, меншим або рівним 3 %, при цьому згадана ділянка одержана зі сталі, яка характеризується таким хімічним складом, який містить, у масових відсотках:

$0,04 \leq C \leq 0,38$,

$0,40 \leq Mn \leq 3$,

$0,005 \leq Si \leq 0,70$,

$0,005 \leq Al \leq 0,1$,

$0,001 \leq Cr \leq 2$,

$0,1 \leq Ni \leq 2$,

$0,001 \leq Ti \leq 0,2$,

$Nb \leq 0,1$,

$B \leq 0,010$,

$0,0005 \leq N \leq 0,010$,

$0,0001 \leq S \leq 0,05$,

$0,0001 \leq P \leq 0,1$,

$Mo \leq 0,65$,

$W \leq 0,30$,

$Ca \leq 0,006$,

при цьому решта являє собою залізо і неминучі домішки.

9. Застосування гарячештампованої сталеві деталі з покриттям за п. 8 або гарячештампованої сталеві деталі з покриттям, одержаної способом за будь-яким з пп. 5-7, для виготовлення деталей шасі для автомобільних транспортних засобів.

10. Застосування гарячештампованої сталеві деталі з покриттям за п. 8 або гарячештампованої сталеві деталі з покриттям, отриманої способом за будь-яким з пп. 5-7, для виготовлення незабарвлено-го кузова для автомобільних транспортних засобів.

11. Застосування гарячештампованої сталеві деталі з покриттям за п. 8 або гарячештампованої сталеві деталі з покриттям, отриманої способом за будь-яким з пп. 5-7, для виготовлення важелів підвіски для автомобільних транспортних засобів.

В 62

- (11) **127365** (51) МПК
B62D 25/20 (2006.01)
B60K 1/04 (2019.01)
- (21) а 2021 04147 (22) 25.11.2019
 (24) 27.07.2023
 (31) РСТ/ВВ2018/060168
 (32) 17.12.2018
 (33) ВВ
 (86) РСТ/ВВ2019/060110, 25.11.2019
 (72) Шнайдер Ніколас (FR)
 (73) АРСЕЛОРМИТТАЛ
 24-26, Boulevard d'Avranches, 1160 Luxembourg,
 Luxembourg (LU)
- (54) ПОСИЛЮЮЧА КОНСТРУКЦІЯ ПЕРЕДНЬОЇ ПІДЛОГИ АВТОМОБІЛЯ, ЩО МАЄ АКУМУЛЯТОРНИЙ БЛОК У ТУНЕЛІ
- (57) 1. Посилююча конструкція (1) передньої підлоги транспортного засобу (3) з акумуляторним блоком (5) у тунелі (7), що включає щонайменше: панель (11) передньої підлоги; поперечну балку (13) передньої підлоги, що проходить у поперечному напрямку від нижнього обв'язувального бруса (9) до тунелю (7) і прикріплена до щонайменше панелі (11) передньої підлоги, при цьому поперечна балка (13) передньої підлоги містить частину, яка не деформується (14), розташовану на кінці поперечної балки (13) передньої підлоги, найближчому до нижнього обв'язувального бруса (9), і частину, яка деформується (16), розташовану на кінці поперечної балки (13) передньої підлоги, найближчому до тунелю (7), причому опір пластичної деформації частини, яка не деформується (14), більше опору пластичної деформації частини, яка деформується (16), і опір пластичної деформації частини, яка деформується (16), більше опору пластичної деформації панелі (11) передньої підлоги.
2. Посилююча конструкція (1) передньої підлоги за п. 1, у якій поперечна балка (13) передньої підлоги складається тільки з частини, яка деформується (16), і частини, яка не деформується (14).
3. Посилююча конструкція (1) передньої підлоги за п. 1 або 2, у якій частина, яка не деформується (14), поперечної балки (13) передньої підлоги має довжину, обмірювану в поперечному напрямку, у діапазоні від 40 до 90 % загальної довжини поперечної балки (13) передньої підлоги.
4. Посилююча конструкція (1) передньої підлоги за будь-яким із пп. 1-3, у якій частина, яка не деформується (14), поперечної балки (13) передньої підлоги містить посилену частину, яка не деформується (36), розташовану на кінці частини, яка не деформується (14), найближчому до нижнього обв'язувального бруса (9), і не посилену частину, яка не деформується (37), розташовану на кінці частини, яка не деформується (14), найближчому до тунелю (7), при цьому опір пластичної деформації посиленої частини, яка не деформується (36), більше опору пластичної деформації згаданої не посиленої частини, яка не деформується (37).
5. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-4, у якій частина, яка не деформується

ється (14), поперечної балки (13) передньої підлоги має межу міцності на розрив щонайменше 1300 МПа.

6. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-5, у якій частина, яка деформується (16), поперечної балки (13) передньої підлоги має межу міцності на розрив щонайменше 500 МПа, деформацію руйнування щонайменше 0,6 і критичний кут вигину щонайменше 75°.

7. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-6, у якій поперечна балка (13) передньої підлоги виготовлена способом гарячого штампування зі сталеві звареної за викрійкою заготовки.

8. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-7, у якій поперечна балка (13) передньої підлоги виготовлена способом гарячого штампування зі сталеві прокатої по викрійці заготовки.

9. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-8, у якій панель (11) передньої підлоги має границю текучості щонайменше 210 МПа.

10. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-9, що додатково містить елемент (15) посилення нижнього обв'язувального бруса, розташований поверх поперечної балки (13) передньої підлоги, який проходить у поперечному напрямку від нижнього обв'язувального бруса (9) до тунелю (7), при цьому згаданий елемент (15) посилення прикріплений до нижнього обв'язувального бруса (9).

11. Посилююча конструкція передньої підлоги (1) за будь-яким із пп. 1-10, яка додатково містить елемент (17) посилення тунелю, розташований поверх поперечної балки (13) передньої підлоги, який проходить у поперечному напрямку від тунелю (7) до нижнього обв'язувального бруса (9), при цьому згаданий елемент (17) посилення прикріплений до тунелю (7).

12. Спосіб виготовлення посилюючої конструкції (1) передньої підлоги за будь-яким із пп. 1-9, який включає етапи, на яких:

забезпечують наявність панелі (11) передньої підлоги; забезпечують наявність тунелю (7); забезпечують наявність нижнього обв'язувального бруса (9); забезпечують наявність щонайменше однієї поперечної балки (13) передньої підлоги; прикріплюють тунель (7), нижній обв'язувальний брус (9) і поперечну балку (13) передньої підлоги до панелі (11) передньої підлоги.

13. Спосіб за п. 12 виготовлення посилюючої конструкції (1) передньої підлоги за п. 10, що додатково включає етапи, на яких:

забезпечують наявність елемента (15) посилення нижнього обв'язувального бруса; прикріплюють зазначений елемент (15) посилення до нижнього обв'язувального бруса (9).

14. Спосіб за будь-яким із пп. 12 або 13 виготовлення посилюючої конструкції (1) передньої підлоги за п. 11, що додатково включає етапи, на яких:

забезпечують наявність елемента (17) посилення тунелю; прикріплюють зазначений елемент (17) посилення до тунелю (7).

Розділ С:

C07D 411/12 (2006.01)
A01P 3/00

Хімія. Металургія

C 07

(11) 127348

(51) МПК
C07C 317/24 (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)
A01N 41/10 (2006.01)

(21) а 2020 00151

(22) 15.06.2018

(24) 27.07.2023

(31) 201731021418

(32) 19.06.2017

(33) IN

(86) PCT/IB2018/054407, 15.06.2018

(72) Десай Джинеш Амрутлал (IN), Панчал Дігіш Манубхай (IN), Шрофф Джайдев Раджнікант (AE), Шрофф Вікрам Раджнікант (AE)

(73) ЮПЛ ЛТД

Agrochemical Plant, Durgachak, Midnapore Dist., West Bengal, Haldia 721 602, India (IN)

(54) ПОЛІМОРФИ ХЕЛАТУ МЕТАЛУ Й МЕЗОТРИОНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

(57) 1. Форма I хелату міді й мезотріону, яка демонструє порошкову дифракційну рентгенограму, виражену у градусах кута $2\theta(\pm 0,2^\circ)$, на якій показано наступні відбиття: 9,1; 10,6; 11,8; 13,7; 15,9; 16,6; 18,3; 21,4; 22,1; 22,4; 24,1 і 27,7.

2. Гербіцидна композиція, яка містить форму I хелату міді й мезотріону за п. 1 і гербіцид на основі хлорацетаніліду.

3. Гербіцидна композиція за п. 2, де гербіцид на основі хлорацетаніліду вибраний із групи, яка складається з ацетохлору, алахлору, бутахлору, бутенахлору, делахлору, діетатилу, диметахлору, етахлору, етапрохлору, метазахлору, метолахлору, S-метолахлору, претилахлору, пропахлору, пропізохлору, припахлору, тербухлору, тенилхлору та ксилахлору.

4. Гербіцидна композиція за п. 3, де гербіцид на основі хлорацетаніліду являє собою S-метолахлор або метолахлор.

5. Спосіб одержання гербіцидної композиції за п. 2, причому вказаний спосіб включає етапи:

а) одержання форми I хелату міді й мезотріону за п. 1:
i) одержання дисперсії мезотріону з використанням гідроксиду натрію й води; і

ii) забезпечення осадження форми I хелату міді й мезотріону шляхом додавання розчину солі міді;

b) додавання гербіциду на основі хлорацетаніліду;

с) гомогенізації суміші.

6. Спосіб контролю небажаних видів бур'янів, причому вказаний спосіб включає застосування ефективної кількості композиції, яка містить форму I хелату міді й мезотріону за п. 1 або композиції, що містить її, щодо бур'янів або щодо місця їх зростання.

(11) 127364

(51) МПК (2023.01)
C07D 277/56 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)

(21) а 2021 03605

(22) 28.11.2019

(24) 27.07.2023

(31) 18209591.9

(32) 30.11.2018

(33) EP

(86) PCT/EP2019/082975, 28.11.2019

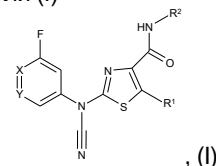
(72) Бернс Девід (GB), Монако Маттіа Ріккардо (CH), Рендіне Стефано (CH), Ламберт Клеменс (CH), Едмундс Ендрю (CH), Блум Матіас (CH)

(73) СІНГЕНТА ПАРТИСІПЕЙШНС АГ

Rosentalstrasse 67, 4058 Basel, Switzerland (CH)

(54) МІКРОБІОЦИДНІ ТІАЗОЛЬНІ ПОХІДНІ

(57) 1. Сполука формули (I)



де

Y являє собою C-F, C-H або N;

R¹ являє собою водень, галоген, ціано, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкіл або HC(O)NH-;R² являє собою C₁-C₈алкіл, C₁-C₈галогеналкіл, C₁-C₈алкокси, C₃-C₈циклоалкіл, C₃-C₈циклоалкілC₁-C₂алкіл (де циклоалкільні групи необов'язково заміщені 1-3 групами, представленими R³), феніл, фенілC₁-C₂алкіл (де фенільні кільця необов'язково заміщені 1-3 групами, представленими R³), гетероарил, гетероарилC₁-C₂алкіл, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне ароматичне моноциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані із азоту, кисню та сірки, гетероцикліл, гетероциклілC₁-C₂алкіл, де гетероцикліл являє собою 4-, 5- або 6-членне неароматичне моноциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані із азоту, кисню та сірки, або 5-12-членну неароматичну анелювану або спіроциклічну карбобі- або карботрициклічну кільцеву систему, що необов'язково містить 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, окремо вибраних із азоту, кисню та сірки, де кожна зі спіроциклічних карбобі- або карботрициклічних кільцевих систем необов'язково зв'язана з рештою молекули за допомогою C₁-C₂алкіленового лінкера;R³ являє собою галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкіл, C₃-C₈циклоалкіл або C₃-C₈циклоалкілC₁-C₂алкіл;

X являє собою N або C-H;

або її сіль або N-оксид.

2. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою хлор, бром, метил, метокси або HC(O)NH-.3. Сполука за п. 1 або 2, де R¹ являє собою метил або HC(O)NH-.4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R¹ являє собою метил.5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R² являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₃алкокси, C₃-C₆циклоалкіл, C₃-C₆циклоалкілC₁-C₂алкіл (де циклоалкільні групи необов'язково заміщені 1-3 групами, представленими R³), феніл, фенілC₁-C₂алкіл (де фенільні кільця необов'язково заміщені 1-3 групами, представленими R³), гетероарил, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне ароматичне моноциклічне кільце, що міс-

тять 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані із азоту, кисню та сірки, гетероциклілі, де гетероциклілі являє собою 4-, 5- або 6-членне неароматичне моноциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані із азоту, кисню та сірки, або 5-12-членну неароматичну спіроциклічну карбобі- або карботрициклічну кільцеву систему, що необов'язково містить один гетероатом, вибраний із азоту, кисню та сірки.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де R^2 являє собою C_1 - C_6 алкілі, C_3 - C_6 циклоалкілі, C_3 - C_6 циклоалкілі- C_1 - C_2 алкілі (де циклоалкіліні групи необов'язково заміщені 1 або 2 групами, представленими R^3), феніл- C_1 - C_2 алкілі (де феніліні кільця необов'язково заміщені 1 або 2 групами, представленими R^3) або 5-12-членну неароматичну спіроциклічну карбобі- або карботрициклічну кільцеву систему.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де R^2 являє собою н-бутил, ізобутил, н-пентил, ізопентил, 2,2-диметилпропіл, н-гексил, 1-(циклопропілметил)циклопропілметил, циклобутил, 2,2-диметилциклобутил, 1-метилциклопентил, бензил, 1-фенілетил, 3,5-біс(трифторметил)фенілметил, спіро[3.3]гептаніл, спіро[3.4]октаніл або спіро[циклобутан-1,2'-інданіл].

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R^3 являє собою C_1 - C_3 алкілі, C_1 - C_3 галогеналкілі або C_3 - C_6 циклоалкілі- C_1 - C_2 алкілі.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де X являє собою N.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де Y являє собою C-F.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де сполука формули (I) являє собою 2-[ціано-(2,6-дифтор-4-піридил)аміно]-N-(2,2-диметилциклобутил)-5-формамідотіазол-4-карбоксамід (1.b.25), 2-[ціано-(2,6-дифтор-4-піридил)аміно]-N-[1-(циклопропілметил)циклопропіл]метил-5-метилтіазол-4-карбоксамід (1.f.23), 2-[ціано-(2,6-дифтор-4-піридил)аміно]-5-метил-N-спіро[3.3]гептан-3-іл-тіазол-4-карбоксамід (1.e.23), 2-[ціано-(2,6-дифтор-4-піридил)аміно]-5-метил-N-спіро[3.4]октан-3-ілтіазол-4-карбоксамід (1.c.23), 2-[ціано-(2,6-дифтор-4-піридил)аміно]-5-метил-N-спіро[циклобутан-2,2'-індан]-1-ілтіазол-4-карбоксамід (1.d.23) або 2-[ціано-(2,6-дифтор-4-піридил)аміно]-N-(2,2-диметилциклобутил)-5-метилтіазол-4-карбоксамід (1.b.23).

12. Агрохімічна композиція, що містить фунгіцидно ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-11.

13. Композиція за п. 12, що додатково містить щонайменше один додатковий активний інгредієнт та/або агрохімічно прийнятний розріджувач або носій.

14. Спосіб контролю або попередження зараження корисних рослин фітопатогенними мікроорганізмами, де фунгіцидно ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-11 або композиції, що містить дану сполуку як активний інгредієнт, застосовують щодо рослин, їхніх частин або їхнього місця зростання.

15. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-11 як фунгіциду.

(21) а 2018 07628

(22) 07.12.2016

(24) 27.07.2023

(31) 15199377.1

(32) 10.12.2015

(33) EP

(86) PCT/EP2016/080107, 07.12.2016

(72) Текауц Гюнтер (АТ), Кіршнек Дірк (АТ), Лінгарт Вальтер (АТ)

(73) АННІКІ ГМБГ

Dr. Auner Strasse 20/1, 8074 Raaba-Grambach, Austria (АТ)

НОВОЛАНА ГМБХ

Paracelsusweg 1, 8144 Tobelbad, Austria (АТ)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2,5-ФУРАНДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ (FDCA)

(57) 1. Спосіб одержання 2,5-фурандикарбонОВОЇ кислоти (FDCA) шляхом окиснення 5-гідроксиметил-2-фурфуралу (HMF), вказаний HMF знаходиться в розчині у висококиплячому полярному апротонному розчиннику і воді, який характеризується комбінацією:

- першої стадії окиснення, на якій HMF щонайменше частково окиснюють у вказаному розчині з утворенням першої реакційної суміші, що включає щонайменше одну одноатомну кислоту, вибрану з групи, яка включає 5-гідроксиметилфуран-2-карбонову кислоту (HMFА) і 5-формілфуран-2-карбонову кислоту (FFCA), і необов'язково FDCA,

- стадії екстракції після першої стадії окиснення, на якій вказаний висококиплячий полярний апротонний розчинник екстрагують з вказаної першої реакційної суміші розчинником для екстракції, де вказана щонайменше одна одноатомна кислота залишається у водній фазі,

- другої стадії окиснення, на якій вказану щонайменше одну одноатомну кислоту окиснюють в FDCA.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що висококиплячий полярний розчинник вибраний з групи, яка включає диметилсульфоксид (DMSO), N-метил-2-піролідон (NMP), N,N-диметилформамід (DMF) або N,N-диметилацетамід (DMA) і їх суміші.

3. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що на першій стадії окиснення використовують основу зі значенням рКа, що дорівнює від 7,5 до 13,0, переважно вибрану з групи, яка включає фосфати, карбонати і їх суміші, найбільш переважно вибрану з групи, яка включає Na_2PO_4 , Na_2HPO_4 і їх суміші.

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що вміст води у вказаному розчині до першої стадії окиснення дорівнює від 1 до 80 %, переважно від 30 до 50 %.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що розчинник для екстракції для стадії екстракції вибраний з групи, яка включає етил-ацетат, трихлорметан і їх суміші.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що окиснювальний реагент для вказаної першої стадії окиснення або вказаної другої стадії окиснення, або для обох стадій окиснення вибраний з групи, яка включає кисень або повітря.

7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що на вказаній першій стадії окиснення частина HMF залишається такою, що не прореагувала, і/або окиснюється в 2,5-диформілфурані (DFF), і що на вказаній стадії екстракції вказаний HMF,

(11) 127338

(51) МПК

C07D 307/68 (2006.01)

який не прореагував, і/або вказаний DFF екстрагують з вказаної першої реакційної суміші.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що вказаний екстрагований HMF, який не прореагував, і/або вказаний екстрагований DFF рециркулюють в розчин до першої стадії окиснення.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що після стадії екстракції розчинник для екстракції і висококиплячий полярний розчинник відділяють один від одного.

(11) 127355

(51) МПК

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

(21) а 2020 04625

(22) 16.01.2019

(24) 27.07.2023

(31) 62/618,538

(32) 17.01.2018

(33) US

(86) PCT/US2019/013844, 16.01.2019

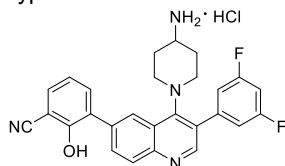
(72) Редді Джаячандра П. (US), Мірмехрабі Махмуд (US), Кота Мадхукар (US), Даш Уттам (US), Чжао Цзянь (US), Чжу Юньфей (US)

(73) КРІНЕТІКС ФАРМАЦЕУТИКАЛС, ІНК.

10222 Barnes Canyon Road, Building #2, San Diego, California 92121, United States of America (US)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ МОДУЛЯТОРІВ СОМАТОСТАТИНУ

(57) 1. Сполука, яка являє собою 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид, яка характеризується наступною структурою:



2. Сполука за п. 1, яка являє собою кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) з піками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета і 19,1° 2-Тета, або порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), по суті такою, як показано на фіг. 1, або обома дифрактограмами.

3. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за п. 2, який характеризується:

- термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC) з ендотермою, яка починається при приблизно 207 °C і має пік при приблизно 220 °C;

- термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), яка по суті є такою, як показано на фіг. 2(a);

- термограмою термogrавіметричного аналізу (TGA), яка по суті є такою, як показано на фіг. 2(b);

- інфрачервоним спектром (IR) з піками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ і 1117 см⁻¹;

- інфрачервоним спектром (IR), який по суті є таким, як показано на фіг. 3;

- незмінною XRPD при нагріванні до приблизно 200 °C, при впливі більш ніж 90 % відносної вологості протягом приблизно 24 годин або при впливі приблизно 75 % RH і 40 °C протягом одного тижня, або їхніми комбінаціями; або

- їхніми комбінаціями.

4. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за п. 2, який характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) з піками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета і 19,1° 2-Тета.

5. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за п. 2, який характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), яка по суті є такою, як показано на фіг. 1.

6. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за будь-яким з пп. 2-5, який характеризується термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC) з ендотермою, яка починається при приблизно 207 °C і має пік при приблизно 220 °C.

7. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за будь-яким з пп. 2-5, який характеризується термограмою диференціальної скануючої калориметрії (DSC), яка по суті є такою, як показано на фіг. 2(a).

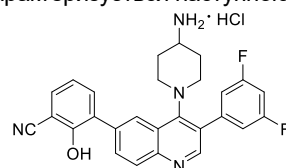
8. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за будь-яким з пп. 2-7, який характеризується незмінною XRPD при нагріванні до приблизно 200 °C.

9. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за будь-яким з пп. 2-8, який характеризується незмінною XRPD при впливі більш ніж 90 % відносної вологості протягом 24 годин і при впливі приблизно 75 % RH і 40 °C протягом одного тижня.

10. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за будь-яким з пп. 2-9, який характеризується інфрачервоним спектром (IR) з характеристичними піками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ і 1117 см⁻¹.

11. Кристалічний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид за будь-яким з пп. 2-9, який характеризується інфрачервоним спектром (IR), який по суті є таким самим, як IR-спектр, показаний на фіг. 3.

12. Сполука за п. 1, де сполука являє собою аморфний 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлорид, який характеризується наступною структурою:



13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, де фармацевтична композиція складена для введення ссавцю шляхом перорального введення.

15. Фармацевтична композиція за п. 13 або 14, де фармацевтична композиція знаходиться в формі твердої фармацевтичної композиції.

16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 13-15, де фармацевтична композиція знаходиться в формі таблетки, пілюлі або капсули.

17. Спосіб отримання кристалічного 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлориду, причому спосіб включає стадії, на яких:

(а) переводять у завись 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу дигідрохлорид в 5 об'ємах суміші ізопропанол:вода (1:1);

(і) нагрівають завись з (а) до приблизно 45 °С;

(іі) додають від приблизно 0,5 до приблизно 1,2 еквівалента розчину гідроксиду амонію, розчину бікарбонату натрію або розчину гідроксиду натрію в нагріту завись стадії (а)(і) з отриманням значення рН приблизно 4,0-6,0;

(ііі) додають воду протягом приблизно 2 годин до суміші стадії (а)(іі); і

(іv) фільтрують суспензію стадії (а)(ііі) з отриманням 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлориду; або

(b) додають прийнятний розчинник до 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу;

(і) додають приблизно 1 еквівалент соляної кислоти до суміші розчинника і 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу (b); і

(іі) фільтрують тверді речовини, отримані на стадії (b)(іі), з отриманням 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлориду; або

(с) перемішують 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу дигідрохлорид в від приблизно 20 об'ємах до приблизно 50 об'ємах води; і

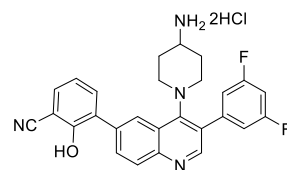
(і) фільтрують тверді речовини стадії (с) з отриманням 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлориду.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що розчин гідроксиду амонію використовують в (а)(іі).

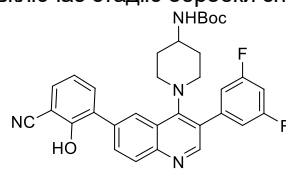
19. Спосіб за п. 17 або 18, який **відрізняється** тим, що кількість розчину гідроксиду амонію, який використовували в (а)(іі), становить приблизно 0,8 еквівалента, а значення отриманого рН становить приблизно 4,5-4,7.

20. Спосіб отримання за п. 17, який **відрізняється** тим, що прийнятний розчинник в (b) являє собою метанол, етанол, ізопропіловий спирт, ацетон, метилацетат, етилацетат, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, воду або їхні комбінації.

21. Спосіб отримання 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу дигідрохлориду:



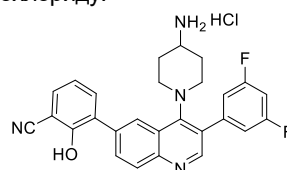
який включає стадію обробки сполуки A-VI



сполука A-VI

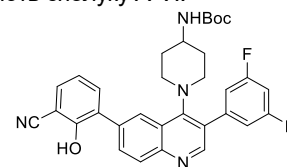
соляною кислотою в прийнятному розчиннику.

22. Спосіб отримання 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлориду:



який включає стадії, на яких:

(1) обробляють сполуку A-VI:



сполука A-VI

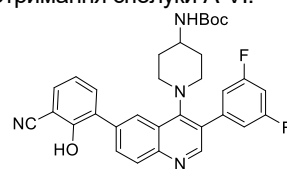
соляною кислотою в прийнятному розчиннику з отриманням 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу дигідрохлориду; і

(2) обробляють 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу дигідрохлорид водним аміаком з отриманням 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-хінолін-6-іл]-2-гідроксибензонітрилу моногідрохлориду.

23. Спосіб за п. 21 або 22, який **відрізняється** тим, що прийнятим розчинником є ізопропіловий спирт, етилацетат або ізопропілацетат.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 21-23, який **відрізняється** тим, що прийнятим розчинником є ізопропіловий спирт.

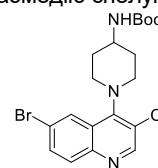
25. Спосіб отримання сполуки A-VI:



сполука A-VI

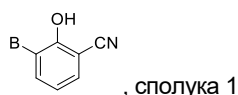
який включає стадії, на яких:

(1) здійснюють взаємодію сполуки A-IV:



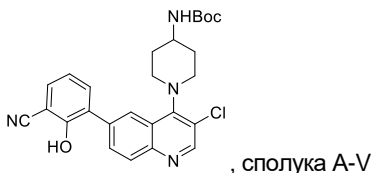
сполука A-IV

зі сполукою 1:



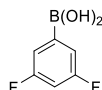
де

В являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або трифторборат; в присутності каталізатора приєднання, прийнятної основи і в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки A-V:



та

(2) здійснюють взаємодію сполуки A-V з 3,5-дифтор-фенілбороною кислотою:



в присутності каталізатора приєднання, прийнятної основи і в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки A-VI.

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що В являє собою боронову кислоту або трифторборат.

27. Спосіб за п. 25 або 26, який **відрізняється** тим, що: каталізатор приєднання стадії (1) являє собою паладієвий каталізатор;

прийнятна основа стадії (1) являє собою триетиламін, діізопропілетиламін, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин, трибутиламін, бікарбонат натрію, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 або K_3PO_4 ; і прийнятний розчинник стадії (1) являє собою ацетонітрил, диметилформамід, етанол, тетрагідрофуран, ізопропіловий спирт, 1,4-діоксан, воду або їхні комбінації.

28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що: стадію (1) проводять при температурі приблизно 80-85 °C.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 25-28, який **відрізняється** тим, що:

каталізатор приєднання стадії (1) являє собою паладієвий каталізатор;

прийнятна основа стадії (1) являє собою K_2CO_3 ; і прийнятний розчинник стадії (1) являє собою суміш 1,4-діоксану і води.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 25-29, який **відрізняється** тим, що:

каталізатор приєднання стадії (2) являє собою паладієвий каталізатор;

прийнятна основа стадії (2) являє собою триетиламін, діізопропілетиламін, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин, трибутиламін, бікарбонат натрію, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 або K_3PO_4 ; і

прийнятний розчинник стадії (2) являє собою ацетонітрил, диметилформамід, етанол, тетрагідрофуран, ізопропіловий спирт, 1,4-діоксан, воду або їхні комбінації.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 25-30, який **відрізняється** тим, що:

стадію (2) проводять при температурі від приблизно 90 °C до приблизно 100 °C.

32. Спосіб за будь-яким з пп. 25-31, який **відрізняється** тим, що:

каталізатор приєднання стадії (2) являє собою паладієвий каталізатор;

прийнятна основа стадії (2) являє собою K_2CO_3 ; і прийнятний розчинник стадії (2) являє собою суміш 1,4-діоксану і води.

33. Спосіб за будь-яким з пп. 25-32, який **відрізняється** тим, що сполуку A-V виділяють перед стадією (2).

34. Спосіб за будь-яким з пп. 25-32, в якому сполуку A-V не виділяють перед стадією (2).

35. Спосіб за будь-яким з пп. 25-34, причому спосіб додатково включає перекристалізацію сполуки A-VI з прийнятного розчинника.

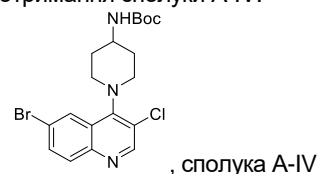
36. Спосіб за п. 35, який **відрізняється** тим, що: прийнятний розчинник являє собою метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, метанол, етанол, ізопропіловий спирт, дихлорметан/петролейний ефір, ацетонітрил, тетрагідрофуран/воду, тетрагідрофуран/петролейний ефір, диметилформамід/воду, дихлорметан/метил-трет-бутиловий ефір, метанол/метил-трет-бутиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір або толуол.

37. Спосіб за п. 35, який **відрізняється** тим, що: прийнятний розчинник являє собою етилацетат або ізопропілацетат.

38. Спосіб за будь-яким з пп. 35-37, причому спосіб додатково включає обробку перекристалізованої сполуки A-VI поглиначем металів.

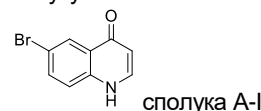
39. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що: поглинач металів містить SiO_2 , вугілля, водний розчин L-цистеїну, поглинач металів Silicycle, Si-тіол, SiliaBond DMT або цистеїн SiliaBond.

40. Спосіб отримання сполуки A-IV:

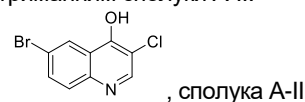


який включає стадії, на яких:

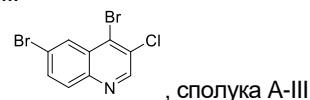
(1) хлорують сполуку A-I



прийнятним хлоруючим агентом в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки A-II:



(2) бромують сполуку A-II прийнятним бромуючим агентом в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки A-III:

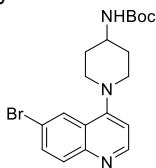


та

(3) піддають 4-(N-Вос-аміно)піперидин реакції сполучення зі сполукою A-III в присутності прийнятної основи і в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки A-IV;

або

(i) піддають 4-(N-Вос-аміно)піперидин реакції сполучення з 6-бром-4-хлорхіноліном в присутності прийнятої основи і в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки 4:



, сполука 4

та

(ii) хлорують сполуку 4 прийнятим хлоруючим агентом в прийнятному розчиннику з отриманням сполуки A-IV.

41. Спосіб за п. 40, який **відрізняється** тим, що:

хлоруючий агент стадії (1) являє собою N-хлорсукцинімід, трихлорізоціанурову кислоту, сульфурилхлорид, хлор, гіпохлорит натрію, гіпохлорит кальцію, гіпохлористу кислоту або 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексادیєн-1-он; і

прийнятний розчинник стадії (1) являє собою оцтову кислоту, воду, етанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан або N,N-диметилформамід.

42. Спосіб за п. 40 або 41, який **відрізняється** тим, що: хлоруючий агент стадії (1) являє собою N-хлорсукцинімід; і

прийнятний розчинник стадії (1) являє собою оцтову кислоту.

43. Спосіб за будь-яким з пп. 40-42, який **відрізняється** тим, що:

бромуючий агент стадії (2) являє собою трибромід фосфору, оксибромід фосфору, бромистоводневу кислоту, бром або дибромтрифенілфосфоран; і прийнятний розчинник стадії (2) являє собою ацетонітрил, воду, етанол, ізопропанол, дихлорметан, толуол, N,N-диметилформамід, оцтову кислоту або ацетон.

44. Спосіб за будь-яким з пп. 40-43, який **відрізняється** тим, що:

бромуючий агент стадії (2) являє собою трибромід фосфору; і прийнятний розчинник стадії (2) являє собою N,N-диметилформамід.

45. Спосіб за будь-яким з пп. 40-44, який **відрізняється** тим, що:

прийнятна основа стадії (3) являє собою триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло-ундець-7-ен, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин, трибутиламін, бікарбонат натрію, Na_2CO_3 , K_2CO_3 або Cs_2CO_3 ; і прийнятний розчинник стадії (3) являє собою N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, діоксан, тетрагідрофуран, толуол, ацетонітрил, етанол або ізопропанол.

46. Спосіб за будь-яким з пп. 40-45, який **відрізняється** тим, що:

основа стадії (3) являє собою діізопропілетиламін; і прийнятний розчинник стадії (3) являє собою диметилсульфоксид.

47. Спосіб за будь-яким з пп. 40-46, який **відрізняється** тим, що:

прийнятна основа стадії (i) являє собою триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло-ундець-7-ен,

1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин, трибутиламін, бікарбонат натрію, Na_2CO_3 , K_2CO_3 або Cs_2CO_3 ; і прийнятний розчинник стадії (i) являє собою N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, діоксан, тетрагідрофуран, толуол, ацетонітрил, етанол або ізопропанол.

48. Спосіб за будь-яким з пп. 40-46, який **відрізняється** тим, що:

основа стадії (i) являє собою K_2CO_3 ; і

прийнятний розчинник стадії (i) являє собою N,N-диметилформамід.

49. Спосіб за будь-яким з пп. 40-48, який **відрізняється** тим, що:

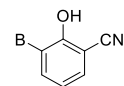
хлоруючий агент стадії (ii) являє собою N-хлорсукцинімід, трихлорізоціанурову кислоту, сульфурилхлорид, хлор, гіпохлорит натрію, гіпохлорит кальцію, гіпохлористу кислоту або 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексادیєн-1-он; і

прийнятний розчинник стадії (ii) являє собою оцтову кислоту, воду, етанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан або N,N-диметилформамід.

50. Спосіб за будь-яким з пп. 40-48, який **відрізняється** тим, що хлоруючий агент стадії (ii) являє собою N-хлорсукцинімід; і

прийнятний розчинник стадії (ii) являє собою толуол.

51. Спосіб отримання сполуки 1:

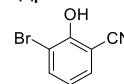


, сполука 1

де В являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти;

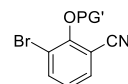
який включає стадії, на яких:

(1) захищають гідроксильну групу сполуки 2:



сполука 2

прийнятною захисною групою (PG') з отриманням сполуки 2a:



, сполука 2a

(2) здійснюють взаємодію сполуки 2a з борилуючим агентом при прийнятних реакційних умовах, і

(3) видаляють захисну групу (PG') з отриманням сполуки 1.

52. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що В являє собою боронову кислоту.

53. Спосіб за п. 51, який додатково включає стадію, на якій (4) перетворюють В в трифторборат.

54. Спосіб за будь-яким з пп. 51-53, який **відрізняється** тим, що:

борилуючий агент являє собою триізопропілборат, триметилборат, тетрагідроксидиборон, пінаколборан, катехолборан, біс(неопентилгліколято)диборон, біс(пінаколято)диборон, біс(гексилгліколято)диборон, біс(катехолято)диборон, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан, 4,6,6-триметил-1,3,2-діоксаборинан, діізопропіламінборан, біс(неопентилгліколято)диборон, біс(катехолято)диборон або біс(пінаколято)диборон.

55. Спосіб за будь-яким з пп. 51-54, який **відрізняється** тим, що прийнятні реакційні умови стадії (2) включають застосування реагентів обміну галоген-метал.

56. Спосіб за будь-яким з пп. 51-55, який **відрізняється** тим, що прийнятні реакційні умови стадії (2) включають застосування реагентів обміну галоген-метал, вибраних з реактивів Грін'єра і алкїлітїєвих реагентів.

57. Спосіб за будь-яким з пп. 51-56, який **відрізняється** тим, що прийнятні реакційні умови стадії (2) включають застосування хлориду ізопропілмагнію в тетрагідрофурани.

58. Спосіб за будь-яким з пп. 51-57, який **відрізняється** тим, що борилуючий агент являє собою три-ізопропілборат, а прийнятні реакційні умови стадії (2) включають застосування хлориду ізопропілмагнію в тетрагідрофурани.

59. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що прийнятні реакційні умови стадії (2) включають застосування опосередкованих перехідним металом реакційних умов.

60. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що прийнятні реакційні умови стадії (2) включають застосування опосередкованих металічним паладієм реакційних умов.

61. Спосіб за будь-яким з пп. 51-60, який **відрізняється** тим, що прийнятна захисна група (PG') являє собою метоксиметил, етоксіетил, метоксипропіл, бензил, параметоксibenзил, 2-метоксіетоксиметил, бензил, параметоксibenзил, 2-нафтилметил, метил, алїл, тетрагідропіранїл, ацетил, бензоїл, 2,2,2-трихлоретилкарбонїл, триметилсилїл, триетилсилїл, триізопропілсилїл, трет-бутилдиметилсилїл або трет-бутилдифенїлсилїл.

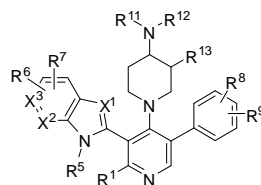
62. Спосіб за п. 56, який **відрізняється** тим, що видалення захисної групи на стадії (3) виконують обробкою соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, пара-толуолсульфоною кислотою, ZnBr₂, воднем над Pd/C, 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохіноном (DDQ), трибромідом бору, трихлоридом бору, триметилсилїлїодидом, Pd(PPh₃)₄, тетра-н-бутиламоїнію фторидом (TBAF) або HF-піридином.

63. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що прийнятна захисна група (PG') являє собою метоксиметил; і

видалення захисної групи на стадії (3) виконують шляхом обробки соляною кислотою.

(54) МОДУЛЯТОРИ СОМАТОСТАТИНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Сполука формули (III) або її фармацевтично прийнятна сіль:



, формула (III)

де

R¹ являє собою -NR²R³, -OR² або R⁴;

R² являє собою водень, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, або -CH₂CN;

R³ являє собою водень, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CN або CH₂CF₃;

або R² і R³ беруться разом з атомом N, до якого вони приєднані, з утворенням заміщеного або незаміщеного азетидинїлу, заміщеного або незаміщеного піроїдинїлу, заміщеного або незаміщеного піперидинїлу, заміщеного або незаміщеного тіоморфолїнілу або заміщеного або незаміщеного піперазинїлу; R⁴ являє собою F, Cl, Br, -CN, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -S(=O)₂CH₃, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃ або C(=O)N(CH₃)₂;

R⁵ являє собою водень або C₁-C₄алкїл;

кожний R⁶ та R⁷ являє собою незалежно водень, галоген, заміщений або незаміщений C₁-C₄алкїл, заміщений або незаміщений C₁-C₄фторалкїл, заміщений або незаміщений C₂-C₄алкенїл, заміщений або незаміщений C₂-C₄алкїл, заміщений або незаміщений C₁-C₆гетероалкїл, заміщений або незаміщений фенїл, заміщений або незаміщений C₃-C₆циклоалкїл, заміщений або незаміщений моноциклїчний C₃-C₆гетероциклоалкїл, заміщений або незаміщений моноциклїчний C₁-C₅гетероарил, -CN, -OR¹⁵, -CO₂R¹⁵, C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)N(R¹⁵)OR¹⁵, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)R¹⁵, -NR¹⁵C(=O)OR¹⁵, -OC(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)NR¹⁵OR¹⁵, -C(R¹⁵)=NOR¹⁵, -SR¹⁵, -S(=O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴ або -SO₂N(R¹⁵)₂;

R⁸ являє собою водень, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, азетидинїл або піроїдинїл;

R⁹ являє собою водень, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃, -OCF₃;

X¹ являє собою N або C-R¹⁰;

R¹⁰ являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -N(R¹⁵)₂, C₁-C₄алкїл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкїл, або C₁-C₄фторалкокси;

X² являє собою C-R⁷ або N;

X³ являє собою C-R⁷ або N;

R¹¹ являє собою водень;

R¹² являє собою водень, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, циклопропіл, CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанїл, тетрагідрофуранїл або тетрагідропіранїл;

(11) 127346

(51) МПК (2023.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 35/00
A61P 27/02 (2006.01)

(21) а 2019 10112

(22) 15.03.2018

(24) 27.07.2023

(31) 62/472,480

(32) 16.03.2017

(33) US

(86) PCT/US2018/022665, 15.03.2018

(72) Хан Сандон (US), Кїм Сун Хїі (US), Жу Юнфей (US)

(73) КРІНЕТІКС ФАРМАСЬЮТІКАЛС, ІНК.

10222 Barnes Canyon Road, Building #2, San Diego, California 92121, United States of America (US)

R^{13} являє собою водень, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ або $-CF_3$;

кожний R^{14} незалежно вибраний з заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 гетероалкілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_7 циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного моноциклічного C_2 - C_6 гетероциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного фенілу та заміщеного або незаміщеного моноциклічного гетероарили;

кожний R^{15} незалежно вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 гетероалкілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_7 циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного моноциклічного C_2 - C_6 гетероциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного фенілу та заміщеного або незаміщеного моноциклічного гетероарили;

або два R^{15} на одному і тому самому атомі N взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, з утворенням заміщеного або незаміщеного гетероциклу, що містить N:

де термін "заміщений" означає, що зазначена група заміщена однією або двома додатковими групами, індивідуально і незалежно вибраними з галогену, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ і $-OCF_3$.

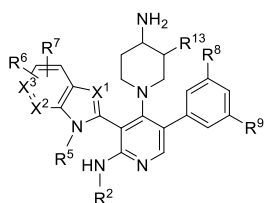
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-NR^2R^3$.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою водень.

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-OR^2$.

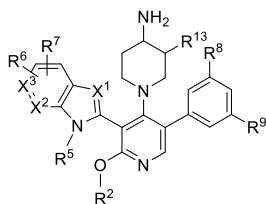
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} являє собою водень або $-CH_3$.

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому сполука характеризується структурою формули (V) або є її фармацевтично прийнятною сіллю:



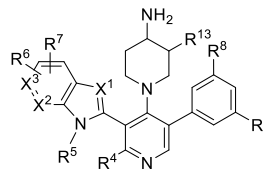
формула (V).

7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому сполука характеризується структурою формули (VI) або є її фармацевтично прийнятною сіллю:



формула (VI).

8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому сполука характеризується структурою формули (VII) або є її фармацевтично прийнятною сіллю:



формула (VII).

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X^1 являє собою N.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X^2 являє собою $C-R^7$ та X^3 являє собою $C-R^7$.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X^2 являє собою N та X^3 являє собою $C-R^7$; або X^2 являє собою $C-R^7$ та X^3 являє собою N.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^6 являє собою водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 фторалкіл, C_2 - C_4 алкеніл, C_2 - C_4 алкініл, C_1 - C_6 гетероалкіл, моноциклічний C_3 - C_5 гетероциклоалкіл, моноциклічний C_1 - C_5 гетероарил, $-CN$, $-OR^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)N(R^{15})OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{15}$, $-NR^{15}C(=O)OR^{15}$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-C(R^{15})=N-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ або $-SO_2N(R^{15})_2$;

кожний R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 фторалкіл, C_2 - C_4 алкеніл, C_2 - C_4 алкініл, C_1 - C_6 гетероалкіл, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1$ - C_4 алкіл) або $-O-(C_1$ - C_4 фторалкіл).

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^6 являє собою водень, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-CCH$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанілокси, тетрагідрофуранілокси, тетрагідропіранілокси, азетидиніл, піролідиніл, тетразоліл, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NCH_3C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-NCH_3C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NHOCH_3$, $-NHC(=O)NCH_3OCH_3$, $-NCH_3C(=O)NCH_3OCH_3$, $-CH=N-OH$, $-CH=N-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$ або $-SO_2N(CH_3)_2$;

кожний R^7 незалежно являє собою водень, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-CCH$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ або $-OCF_3$.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^6 являє собою водень, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CCH$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, азетидиніл, піролідиніл, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NCH_3C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-NCH_3C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NHOCH_3$, $-NHC(=O)NCH_3OCH_3$, $-NCH_3C(=O)NCH_3OCH_3$, $-CH=N-OH$, $-CH=N-OCH_3$, $-SO_2CH_3$ або $-SO_2NH_2$;

кожний R^7 незалежно являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃ або -OCF₃.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^6 являє собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄фторалкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, C₁-C₆гетероалкіл, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄алкіл) або -O-(C₁-C₄фторалкіл); кожний R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄фторалкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, C₁-C₆гетероалкіл, моноциклічний C₃-C₅гетероциклоалкіл, моноциклічний C₁-C₅гетероарил, -CN, -OR¹⁵, -CO₂R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)N(R¹⁵)OR¹⁵, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)R¹⁵, -NR¹⁵C(=O)OR¹⁵, -OC(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)NR¹⁵OR¹⁵, -C(R¹⁵)=N-OR¹⁵, -SR¹⁵, -S(=O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴ або -SO₂N(R¹⁵)₂.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^6 являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH=CH₂, -CCH, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃ або -OCF₃; кожний R^7 незалежно являє собою водень, F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -CCH, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанілокси, тетрагідрофуранілокси, тетрагідропіранілокси, азетидиніл, піролідиніл, піразоліл, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHOCH₃, -C(=O)N(CH₃)OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -NCH₃C(=O)OCH₃, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHCH₃, -OC(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHCH₃, -NCH₃C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)NHOCH₃, -NHC(=O)NCH₃OCH₃, -NCH₃C(=O)NCH₃OCH₃, -CH=N-OH, -CH=N-OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃ або -SO₂N(CH₃)₂.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃ або -OCF₃; кожний R^7 незалежно являє собою водень, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CCH, -CN, -OH, -OCH₃, -OCF₃, азетидиніл, піролідиніл, тетразоліл, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHOCH₃, -C(=O)N(CH₃)OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NCH₃C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -NCH₃C(=O)OCH₃, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHCH₃, -OC(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHCH₃, -NCH₃C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)NHOCH₃, -NHC(=O)NCH₃OCH₃, -NCH₃C(=O)NCH₃OCH₃, -CH=N-OH, -CH=NOCH₃, -SO₂CH₃ або -SO₂NH₂.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^6 являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, або -OCF₃; та

кожний R^7 являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, або -OCF₃.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^8 являє собою водень, F, Cl, Br, -CH₃, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃ або -OCF₃; та

R^9 являє собою водень, F, Cl, Br, -CH₃, -CF₃, -CN, -OH, -OCH₃ або -OCF₃.

20. Сполука за п. 1, при цьому сполука являє собою:

1-1: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
1-2: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-3: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-5: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(1-етил-5,6-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-6: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-7: 4-[транс-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл]-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-8: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(5-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;

1-9: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-5-сульфонамід;

1-10: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(7-метил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;

1-11: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(7-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-12: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-5-карбонітрил;

1-13: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(7-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;

1-14: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[5-(трифторметокси)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;

1-15: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(6,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-16: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[5-(оксетан-3-ілокси)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;

1-17: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-N-метокси-1H-1,3-бензодіазол-7-карбоксамід;

1-18: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-N-метокси-N-метил-1H-1,3-бензодіазол-7-карбоксамід;

1-19: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-циклобутоксид-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-20: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-циклопропокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-21: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-7-карбонітрил;

1-22: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[7-[(гідроксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;

1-23: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-N-метокси-1H-1,3-бензодіазол-5-карбоксамід;

1-24: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-N-метокси-N-метил-1H-1,3-бензодіазол-5-карбоксамід;
 1-25: 3-[6-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-3-іл]-5-метилбензонітрил;
 1-26: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[5-(3-фторазетидин-1-іл)-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-27: метил-N-{2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-7-іл}карбамат;
 1-28: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-метилпіридин-2-амін;
 1-29: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(6-хлор-1-метил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-30: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-N-етил-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-32: 3-[6-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-3-іл]-5-фторбензонітрил;
 1-33: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-індол-6-карбонітрил;
 1-40: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[5-[(метоксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-41: транс-4-аміно-1-[2-аміно-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3,5-диметилфеніл)піридин-4-іл]піридин-3-карбонітрил;
 1-42: транс-4-аміно-1-[2-аміно-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-4-іл]піридин-3-карбонітрил;
 1-43: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-[5-(азетидин-1-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл]5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-44: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[4-[(метоксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-45: метил-N-{2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-5-іл}карбамат;
 1-46: 1-{2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-5-іл}-3-метоксисечовину;
 1-47: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[5-[(гідроксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-48: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-метилпіридин-2-амін;
 1-49: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-N-етил-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-50: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-N-етил-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-53: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(5-метансульфоніл-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-54: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;

1-55: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-метилпіридин-2-амін;
 1-56: 3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-(2-метоксіетил)-4-(4-метилпіридин-1-іл)піридин-2-амін;
 1-57: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,6-дифтор-1-метил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-58: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-59: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(4-фтор-6-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-60: 2-[(2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-4-фтор-1H-1,3-бензодіазол-6-іл)оксі]ацетонітрил;
 1-61: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[7-фтор-5-[(метоксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-62: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-[6-фтор-4-[(гідроксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-65: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-етиніл-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-66: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-етиніл-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-67: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метоксифеніл)піридин-2-амін;
 1-68: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метоксифеніл)піридин-2-амін;
 1-69: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол-5-карбонітрил;
 1-70: 2-[4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-(метиламіно)піридин-3-іл]-1H-1,3-бензодіазол-6-карбонітрил;
 1-71: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(7-метокси-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-N-метилпіридин-2-амін;
 1-72: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(7-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-метилпіридин-2-амін;
 1-73: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(7-хлор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-74: 2-[(2-[2-аміно-4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-3-іл]-5-фтор-1H-1,3-бензодіазол-7-іл)оксі]ацетонітрил;
 1-75: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-метилпіридин-2-амін;
 1-76: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-[7-метокси-5-[(метоксііміно)метил]-1H-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-77: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-78: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3,5-диметилфеніл)піридин-2-амін;
 1-79: 4-(4-амінопіридин-1-іл)-5-(3-хлор-5-метилфеніл)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;

1-80: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-метокси-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-81: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-амін;
 1-82: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-хлор-7-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-амін;
 1-83: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3,5-диметилфеніл)-3-(6-фтор-4-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-84: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3,5-диметилфеніл)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-85: 2-[2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)піридин-3-іл]-7-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-5-карбонітрил;
 1-86: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3,5-дифторфеніл)-3-[5-(трифторметокси)-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл]піридин-2-амін;
 1-87: 2-([2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)піридин-3-іл]-5-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-7-іл)оксіацетонітрил;
 1-88: 2-([2-аміно-4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)піридин-3-іл]-7-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-5-іл)оксіацетонітрил;
 1-89: 2-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-(метиламіно)піридин-3-іл]-7-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-5-карбонітрил;
 1-90: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-91: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-92: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-хлорфеніл)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-2-амін;
 1-93: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-метилфеніл)піридин-2-амін;
 1-94: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-хлор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-амін;
 2-1: 1-[3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-метоксипіридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 2-2: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-метоксипіридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 2-3: 1-[5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-метокси-3-(5-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)піридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 2-4: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-ол;
 2-5: 1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-метоксипіридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 2-6: 3-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-6-метоксипіридин-3-іл]-5-метилбензонітрил;
 2-7: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-ол;
 2-8: 2-[4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-метоксипіридин-3-іл]-1Н-1,3-бензодіазол-5-карбонітрил;

2-9: 1-(3-(6-хлор-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-метоксипіридин-4-іл)піперидин-4-амін;
 2-10: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-2-ол;
 2-11: 1-[2-хлор-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)піридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 2-14: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3,5-дифторфеніл)-2-метоксипіридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 4-1: 3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N-метил-4-[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]піридин-2-амін;
 4-2: 2-[2-аміно-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]піридин-3-іл]-1Н-1,3-бензодіазол-6-карбонітрил;
 4-3: 2-[2-аміно-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]піридин-3-іл]-7-фтор-1Н-1,3-бензодіазол-5-карбонітрил;
 4-4: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-3-(7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-N,N-диметилпіридин-2-амін;
 4-5: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-амін;
 4-6: 4-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-амін;
 4-7: 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-(3-фторазетидин-1-іл)піридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 4-9: 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-5-(3-фторфеніл)піридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 4-10: 3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]піридин-2-амін;
 4-11: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодіазол-2-іл)-5-(3-фтор-5-метилфеніл)-2-(піперазин-1-іл)піридин-4-іл]піперидин-4-амін;
 або є її фармацевтично прийнятною сіллю.
 21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один фармацевтично прийнятний допоміжний засіб.
 22. Фармацевтична композиція за п. 21, при цьому фармацевтична композиція має форму таблетки, пілюлі, капсули, рідини, суспензії, гелю, дисперсії, розчину, емульсії, мазі або лосьйону.
 23. Спосіб лікування захворювання або стану у ссавця, якому корисне модулювання активності соматостатинового рецептора підтипу 2 (SSTR2), що включає введення сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятої солі, ссавцю, якому це потрібно, де захворювання або стан являє собою акромегалію, нейроендокринну пухлину, офтальмічне захворювання або стан, невропатію, нефропатію, респіраторне захворювання або стан, злоскісну пухлину, біль, нейродегенеративне захворювання або стан, запальне захворювання або стан, психіатричне захворювання або стан, або їх комбінації.
 24. Спосіб за п. 23, в якому ссавцем є людина.
 25. Спосіб за п. 23, в якому ссавцем є собака або кішка.

(11) 127357

(51) МПК (2023.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00

(21) а 2020 06100

(22) 17.04.2019

(24) 27.07.2023

(31) 62/659,408

(32) 18.04.2018

(33) US

(86) PCT/US2019/027932, 17.04.2019

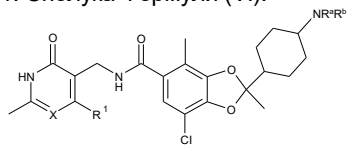
(72) Коте Александр (US), Гелінг Віктор С. (US), Кханна Авінаш (US), Муан Людівін (US), Стакі Якоб І. (US)

(73) КОНСТЕЛЛАТІОН ФАРМАЦЕУТИКАЛС, ІНК.

215 First Street, Suite 200, Cambridge, MA 02142, United States of America (US)

(54) МОДУЛЯТОРИ МЕТИЛМОДИФІКУЮЧИХ ФЕРМЕНТІВ, КОМПОЗИЦІЇ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

(57) 1. Сполука Формули (VI):

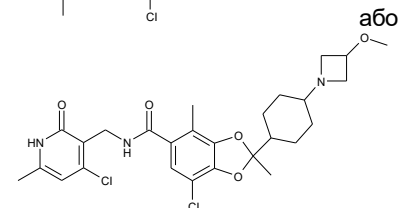
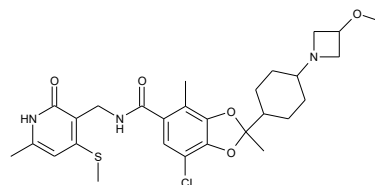
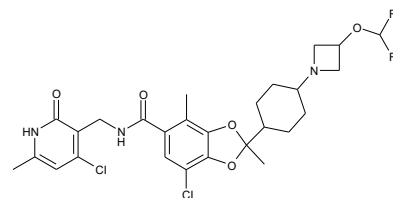
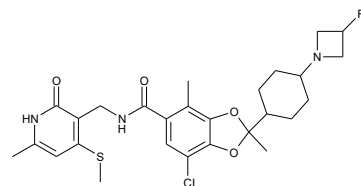
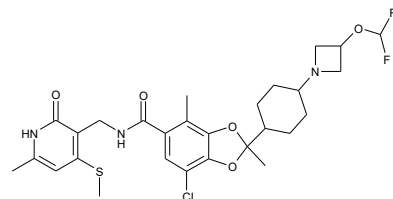
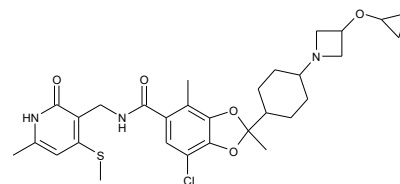
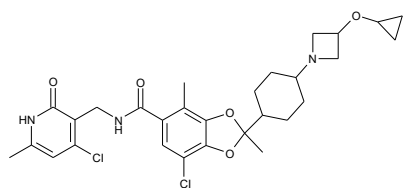
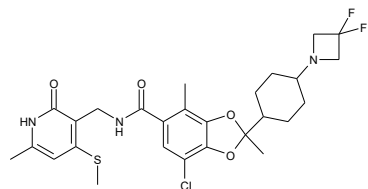
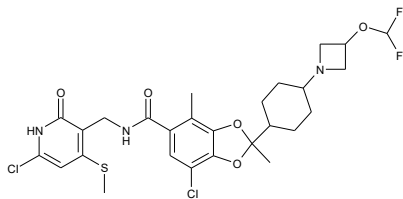
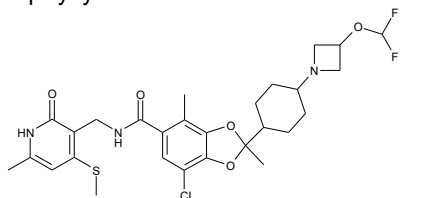


(VI)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

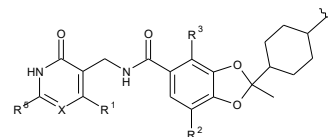
R¹ являє собою хлор або -SCH₃;X являє собою CH₃;R^a і R^b разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл, заміщений 1 або 2 галогенами або -OR^c, де R^c являє собою -CH₃, -CHF₂ або циклопропіл.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що сполука має Формулу:

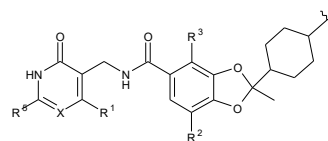


або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що група

і NR^aR^b мають транс-орієнтацію щодо циклогексили.

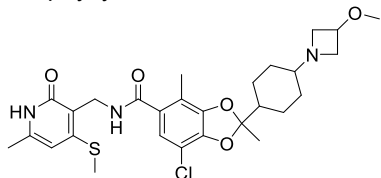
4. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що група

і NR^aR^b мають цис-орієнтацію щодо циклогексили.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що стереохімічна конфігурація хірального центра 1,3-діоксоланілу є R.

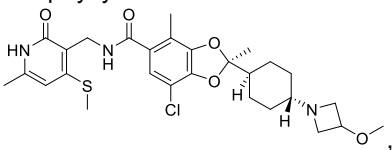
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що стереохімічна конфігурація хірального центра 1,3-діоксоланілу є S.

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука має Формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що сполука має Формулу:



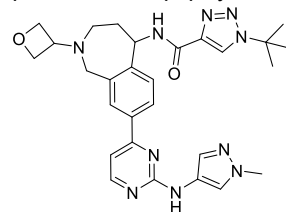
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі або композиції за п. 9 для лікування раку.

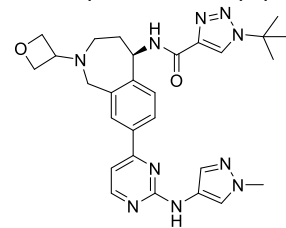
11. Застосування сполуки за п. 10, яке **відрізняється** тим, що рак вибирають з раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку товстої кишки, нирковоклітинної карциноми, мультиформної гліобластоми, раку сечового міхура, меланому, раку бронхів, лімфоми, холангіосаркоми, множинної мієломи, раку легень, раку яєчників і раку печінки.

(57) 1. Сполука, представлена формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, представлена формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Кристалічна форма А (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-4-іл)-2-(оксетан-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[с]азепін-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, де кристалічна форма характеризується щонайменше трьома піками на порошковій рентгенівській дифрактограмі (ПРД) при кутах 2θ , вибраних з $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ та $22,4^\circ$.

4. Кристалічна форма А за п. 3, де кристалічна форма характеризується щонайменше чотирма піками на ПРД при кутах 2θ , вибраних з $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ та $22,4^\circ$.

5. Кристалічна форма А за п. 3, де кристалічна форма характеризується щонайменше п'ятьма піками на ПРД при кутах 2θ , вибраних з $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ та $22,4^\circ$.

6. Кристалічна форма А за п. 3, де кристалічна форма характеризується піками на ПРД при кутах 2θ , вибраних з $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ та $22,4^\circ$.

7. Кристалічна форма А за п. 3, де кристалічна форма характеризується піками на ПРД при кутах 2θ , вибраних з $4,3^\circ$, $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $8,7^\circ$, $9,7^\circ$, $11,9^\circ$, $13,1^\circ$, $14,8^\circ$, $15,2^\circ$, $16,1^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$, $20,5^\circ$, $21,2^\circ$, $22,4^\circ$, $22,8^\circ$, $23,8^\circ$ та $25,6^\circ$.

8. Кристалічна форма А за будь-яким з пп. 3-7, де кристалічна форма А характеризується температурою плавлення $186,0 \pm 2^\circ\text{C}$, визначеною за допомогою аналізу диференційної скануючої калориметрії (ДСК).

9. Кристалічна форма А за будь-яким з пп. 3-8, де кристалічна форма А має профіль ДСК, практично такий самий, що й профіль ДСК, зображений на Фіг. 2.

10. Кристалічна форма А за будь-яким з пп. 3-9, де кристалічна форма А являє собою гідрат.

11. Кристалічна форма А за будь-яким з пп. 3-10, де кристалічна форма А має чистоту щонайменше 70, 80, 85, 90, 95, 97, 99, 99,5 або 99,9 %.

12. Кристалічна форма G (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-4-іл)-2-(оксетан-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[с]азепін-5-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, де кристалічна форма характеризується щонайменше трьома піками на ПРД при кутах 2θ , вибраними з $3,6^\circ$, $8,9^\circ$, $10,9^\circ$, $12,6^\circ$, $20,2^\circ$ та $21,8^\circ$.

(11) 127347

(51) МПК (2023.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 35/00

(21) а 2019 11128

(22) 13.04.2018

(24) 27.07.2023

(31) 62/485,745

(32) 14.04.2017

(33) US

(86) PCT/US2018/027415, 13.04.2018

(72) Гопкінс Брайан Т. (US), Ма Бінь (US), Принс Робін (US), Маркс Айзек (US), Ліссікатос Джозеф П. (US), Чжен Фенмей (US), Пітерсон Метью (US), Пейшнс Деніел Б. (US)

(73) БАЙОДЖЕН МА ІНК.

225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, United States of America (US)

(54) АНАЛОГ БЕНЗОАЗЕПІНУ ЯК ІНГІБІТОР ДЛЯ ТИРОЗИНКІНАЗИ БРУТОНА

13. Кристалічна форма G за п. 12, де кристалічна форма характеризується щонайменше чотирма піками на ПРД при кутах 2 θ , вибраних з 3,6°, 8,9°, 10,9°, 12,6°, 20,2° та 21,8°.

14. Кристалічна форма G за п. 12, де кристалічна форма характеризується піками на ПРД при кутах 2 θ , вибраних з 3,6°, 8,9°, 10,9°, 12,6°, 20,2° та 21,8°.

15. Кристалічна форма G за п. 12, де кристалічна форма характеризується піками на ПРД при кутах 2 θ , вибраних з 3,6°, 8,9°, 11,0°, 12,6°, 14,5°, 15,4°, 16,3°, 18,4°, 20,2°, 21,8°, 23,4°, 25,4°, 26,8° та 34,2°.

16. Кристалічна форма G за будь-яким з пп. 12-15, де кристалічна форма G характеризується температурою плавлення 217,3 \pm 2 °C, визначеною за допомогою аналізу диференційної скануючої калориметрії (ДСК).

17. Кристалічна форма G за будь-яким з пп. 12-16, де кристалічна форма G має профіль ДСК, практично такий самий, що й профіль ДСК, зображений на Фіг. 5.

18. Кристалічна форма G за будь-яким з пп. 12-17, де кристалічна форма G є безводною.

19. Кристалічна форма G за будь-яким з пп. 12-18, де кристалічна форма G має чистоту щонайменше 70, 80, 85, 90, 95, 97, 99, 99,5 або 99,9 %.

20. Фармацевтична композиція, яка містить (i) сполуку за будь-яким з пп. 1-2 або її фармацевтично прийнятну сіль, (ii) кристалічну форму A за будь-яким з пп. 3-11, (iii) кристалічну форму G за будь-яким з пп. 12-19 та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

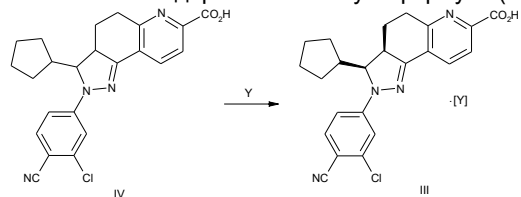
21. Спосіб лікування розладу, який реагує на інгібування тирозинкінази Брутона, у суб'єкта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості (i) сполуки за будь-яким з пп. 1-2 або її фармацевтично прийнятної солі, (ii) кристалічної форми A за будь-яким з пп. 3-11, або (iii) кристалічної форми G за будь-яким з пп. 12-19.

22. Спосіб за п. 21, де розлад являє собою аутоімунний розлад.

23. Спосіб за п. 22, де аутоімунний розлад являє собою розсіяний склероз.

(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (III), де сполуку формули (III) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (g):

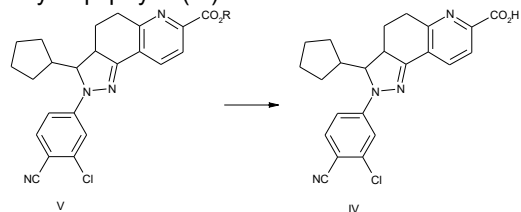
(g) здійснюють взаємодію сполуки формули (IV) і хіральної основи Y з одержанням сполуки формули (III):



де зазначена хіральна основа Y вибрана із (1S,2S)-циклогександіаміну, (1R,2R)-циклогександіаміну, хініну, хінідину або їхніх дейтерованих похідних.

2. Спосіб за п. 1, де зазначена стадія (g) є реакцією у кетонівому розчиннику, естерному розчиннику або тетрагідрофурані.

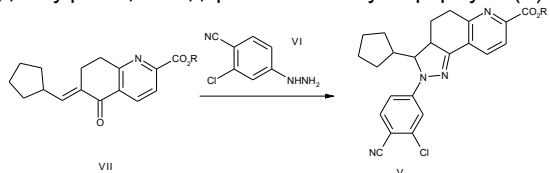
3. Спосіб за п. 1 або 2, де сполуку формули (IV) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (f): (f) сполуку формули (V) гідролізують з одержанням сполуки формули (IV):



де R є C₁₋₆алкілом.

4. Спосіб за п. 3, де зазначену сполуку формули (V) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (e):

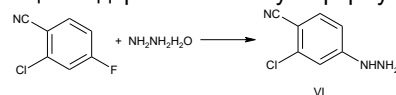
(e) сполуку формули (VII) і сполуку формули (VI) вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (V):



де R є C₁₋₆алкілом.

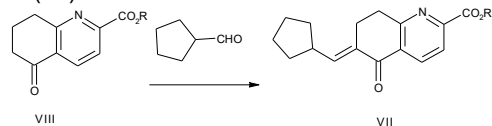
5. Спосіб за п. 4, де зазначену сполуку формули (VI) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (d):

(d) 2-хлор-4-фторбензонітрил і гідразину гідрат вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (VI)



6. Спосіб за п. 4, де зазначену сполуку формули (VII) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (c):

(c) сполуку формули (VIII) і циклопентилформальдегід вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (VII):



де R є C₁₋₆алкілом.

(11) 127368 (51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)

(21) а 2021 05530 (22) 02.03.2020

(24) 27.07.2023

(31) 201910155700.0

(32) 01.03.2019

(33) CN

(31) 201910187667.X

(32) 13.03.2019

(33) CN

(86) PCT/CN2020/077413, 02.03.2020

(72) Хуанг Женьхуа (CN), Го Пенфей (CN), Лі Чен (CN)

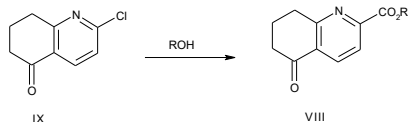
(73) КБП БАЙОСАЙЕНСІЗ КО., ЛТД.

401, Building 2, Jinan Pharm Valley, North Section Of Gangxing Three Road, High-Tech Development Zone, Jinan, Shandong 250101, China (CN)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТРИЦИКЛІЧНОЇ СПОЛУКИ І ЇЇ ПРОМІЖНОГО ПРОДУКТУ

7. Спосіб за п. 6, де зазначену сполуку формули (VIII) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (b):

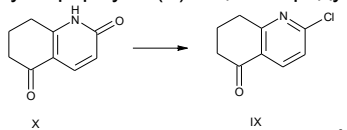
(b) сполуку формули (VIII) одержують зі сполуки формули (IX) і ROH, переважно сполуку формули (VIII) одержують зі сполуки формули (IX) і ROH в присутності CO:



де R є C₁₋₆алкілом.

8. Спосіб за п. 7, де зазначену сполуку формули (IX) одержують шляхом здійснення описаної нижче стадії (a):

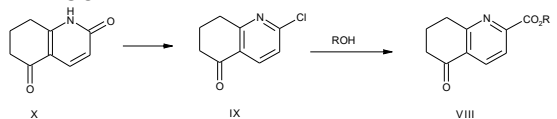
(a) сполуку формули (IX) одержують зі сполуки формули (X), переважно сполуку формули (IX) одержують зі сполуки формули (X) і ацилхлориду:



де ацилхлорид вибраний із фосфорилхлориду, карбонілхлориду і сульфурилхлориду.

9. Спосіб за п. 6, де зазначену сполуку формули (VIII) одержують шляхом здійснення описаних нижче стадій (a) і (b):

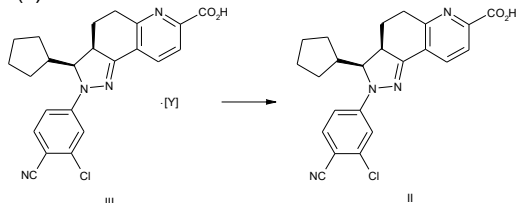
(a) сполуку формули (IX) одержують зі сполуки формули (X), переважно сполуку формули (IX) одержують зі сполуки формули (X) і ацилхлориду, де ацилхлорид вибраний із фосфорилхлориду, карбонілхлориду і сульфурилхлориду;
(b) сполуку формули (VIII) одержують зі сполуки формули (IX) і ROH, переважно сполуку формули (VIII) одержують зі сполуки формули (IX) і ROH в присутності CO:



де R є C₁₋₆алкілом.

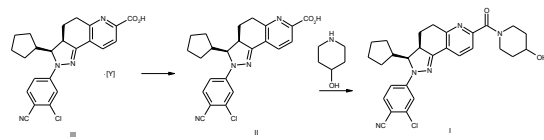
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де спосіб також включає застосування сполуки формули (III) для одержання сполуки формули (II), причому спосіб включає такі стадії:

(h) сполуку формули (III) додають до розчину кислоти і вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (II):



де Y вибраний із (1S,2S)-циклогександіаміну, (1R,2R)-циклогександіаміну, хініну, хінідину або їхніх дейтерованих похідних.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де спосіб також включає застосування сполуки формули (III) для одержання сполуки формули (I), причому спосіб включає такі стадії:

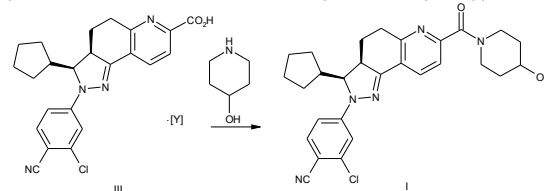


(h) сполуку формули (III) додають до розчину кислоти і вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (II);

(i) сполуку формули (II) і 4-гідроксилпіперидин вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (I), де Y вибраний із (1S,2S)-циклогександіаміну, (1R,2R)-циклогександіаміну, хініну, хінідину або їхніх дейтерованих похідних.

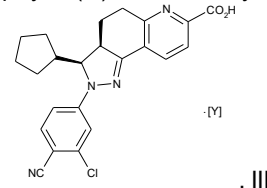
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де спосіб також включає застосування сполуки формули (III) для одержання сполуки формули (I), причому спосіб включає такі стадії:

сполуку формули (III) і 4-гідроксилпіперидин вводять у реакцію з одержанням сполуки формули (I):



де Y вибраний із (1S,2S)-циклогександіаміну, (1R,2R)-циклогександіаміну, хініну, хінідину або їхніх дейтерованих похідних.

13. Сполука формули (III), яка має таку структуру:



де Y вибраний із (1S,2S)-циклогександіаміну, (1R,2R)-циклогександіаміну, хініну, хінідину або їхніх дейтерованих похідних.

(11) 127341

(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(21) а 2018 11212

(22) 13.04.2017

(24) 27.07.2023

(31) 62/323,228

(32) 15.04.2016

(33) US

(31) 62/323,249

(32) 15.04.2016

(33) US

(31) 62/432,314

(32) 09.12.2016

(33) US

(86) PCT/US2017/027317, 13.04.2017

(72) Лу Дерік Т. (US), Хуан Лін (US), Джонсон Леслі С. (US), Сон Томас (US), Скрібнер Джуніпер (US), Бонвіні Езіо (US)

(73) МЕКРОУДЖЕНІКС, ІНК.

9704 Medical Center Drive Rockville, MD 20850,
United States of America (US)

(54) ВИДІЛЕНА В7-Н3-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНА МОЛЕКУЛА

(57) 1. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула, яка **відрізняється** тим, що зазначена В7-Н3-зв'язувальна молекула містить антитіло, діатіло або його епітоп-зв'язувальний фрагмент, який здатний зв'язуватися з В7-Н3, де зазначена В7-Н3-зв'язувальна молекула включає:

(i) гуманізований варіабельний домен легкого ланцюга (VL), що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 20; і

(ii) гуманізований варіабельний домен важкого ланцюга (VH), що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21.

2. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 1, яка додатково включає домен Fc з IgG людини.

3. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначений IgG людини є IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини.

4. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що зазначений домен Fc є варіантним доменом Fc, який включає:

(a) одну або кілька амінокислотних модифікацій, які зменшують афінність варіантного домену Fc до FcyR; й/або

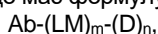
(b) одну або кілька амінокислотних модифікацій, які збільшують період напіввиведення у сироватці варіантного домену Fc.

5. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначені модифікації, які зменшують афінність варіантного домену Fc до FcyR, включають заміну L234A; L235A; або L234A і L235A, де нумерація відповідає індексу EU, як в Kabat.

6. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що зазначені модифікації, які збільшують період напіввиведення у сироватці варіантного домену Fc, включають заміни M252Y; M252Y і S254T; M252Y і T256E; M252Y, S254T і T256E; або K288D і H435K, де нумерація відповідає індексу EU, як у Kabat.

7. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 1-6, яка містить вказане антитіло або його епітопзв'язувальний фрагмент.

8. Кон'югат анти-В7-Н3 антитіла та лікарського засобу (В7-Н3-ADC), який є виділеною В7-Н3 зв'язуючою молекулою, що має формулу:



де:

Ab є гуманізованим В7-Н3-антитілом або його В7-Н3-зв'язувальним фрагментом, який зв'язує з В7-Н3 і включає:

(i) гуманізований варіабельний домен легкого ланцюга (VL), що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 20; і 5

(ii) гуманізований варіабельний домен важкого ланцюга (VH), що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21;

D є цитотоксичним лікарським компонентом;

LM включає щонайменше один зв'язок або лінкерну молекулу, яка ковалентно зв'язує Ab і D; 10

m є цілим числом від 0 до n й означає кількість LM у В7-Н3-ADC; і

n є цілим числом від 1 до 10 й означає кількість цитотоксичних лікарських компонентів, ковалентно зв'язаних з молекулою В7-Н3-ADC.

9. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 8, яка **відрізняється** тим, що зазначене Ab додатково включає домен Fc з IgG людини.

10. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначений IgG людини є IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини.

11. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що зазначений домен Fc є варіантним доменом Fc, який включає:

(a) одну або кілька амінокислотних модифікацій, які зменшують афінність варіантного домену Fc до FcyR; й/або

(b) одну або кілька амінокислотних модифікацій, які збільшують період напіввиведення у сироватці варіантного домену Fc.

12. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 11, яка **відрізняється** тим, що зазначені модифікації, які зменшують афінність варіантного домену Fc до FcyR, включають заміну L234A; L235A; або L234A і L235A, де нумерація відповідає індексу EU, як у Kabat.

13. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 11 або 12, яка **відрізняється** тим, що зазначені модифікації, які збільшують період напіввиведення у сироватці 30 варіантного домену Fc, включають заміни M252Y; M252Y і S254T; M252Y і T256E; M252Y, S254T і T256E; або K288D і H435K, де нумерація відповідає індексу EU, як у Kabat.

14. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 8-13, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна із зазначених LM є лінкерною молекулою.

15. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 14, яка **відрізняється** тим, що лінкерна молекула LM включає здатний до розщеплення лінкер.

16. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 15, яка **відрізняється** тим, що здатний до розщеплення лінкер є пептидним лінкером.

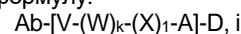
17. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 16, яка **відрізняється** тим, що зазначений пептидний лінкер є дипептидним лінкером валін-цитрулін.

18. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 15-17, яка **відрізняється** тим, що зазначена лінкерна молекула LM додатково включає здатний до самоелімінації спейсер між розщеплюваним лінкером і D.

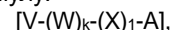
19. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 18, яка **відрізняється** тим, що зазначений здатний до самоелімінації спейсер включає пара-амінобензильний оксикарбонільний компонент.

20. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 14-19, яка **відрізняється** тим, що зазначена лінкерна молекула додатково включає малеїмідний лінкерний компонент між лінкером, який здатний розщеплюватися, й Ab.

21. Виділена В7-Н3-зв'язувальна молекула за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат включає наступну формулу:



LM включає формулу:

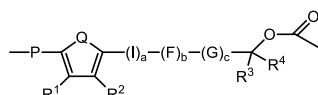


де:

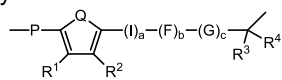
V є лінкером, який здатний розщеплюватися,

(W)_k-(X)₁-A - подовжена самоелімінуюча спейсерна система, яка самоелімінується 1,(4+2n)-елімінацією,

W і X є кожний електронний каскадний спейсер $I_{a-}(4+2n)$, що є однаковими або різними, A є або спейсерною групою формули $(Y)_m$, де Y є $I_{a-}(4+2n)$ - електронний каскадний спейсер, або групою формули U, що є спейсером циклізації-елімінації, k, l і m незалежно є цілим числом від 0 (включно) до 5 (включно), n є цілим числом від 0 (включно) до 10 (включно), за умови, що:
коли A дорівнює $(Y)_m$, то $k+l+m \geq 1$, і
якщо $k+l+m=1$, то $n > 1$;
коли A дорівнює U, тоді $k+l \geq 1$;
W, X і Y незалежно вибрані з сполук, які мають формулу:



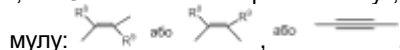
або формулу:



де: Q є $-R^5C=CR^6-$, S, O, NR^5 , $-R^5C=N-$, або $-N=CR^5-$, P є NR^7 , O або S

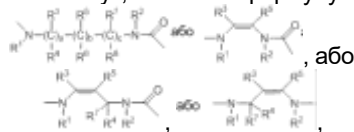
a, b і c незалежно є цілим числом від 0 (включно) до 5 (включно);

I, F і G незалежно вибрані з сполук, які мають формулу:



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ і R^9 незалежно є H, C_{1-6} алкіл, C_{3-20} гетероциклічний, C_{5-20} арил, C_{1-6} алкокси, гідрокси (OH), аміно (NH_2), монозаміщений аміно (NR_xH), дизаміщений аміно ($NR_x^1R_x^2$), нітро (NO_2), галоген, CF_3 , CN, $CONH_2$, SO_2Me , $CONHMe$, циклічний C_{1-5} алкіламіно, імідазоліл, C_{1-6} алкілпіперазиніл, морфоліно, тіол (SH), тіоефір (SR_x), тетразол, карбокси ($COOH$), карбоксилат ($COOR_x$), сульфокси ($S(=O)_2OH$), сульфонат ($S(=O)_2OR_x$), сульфоніл ($S(=O)_2R_x$), сульфідоксид ($S(=O)OH$), сульфінат ($S(=O)OR_x$), сульфініл ($S(=O)R_x$), фосфоноокси ($OP(=O)(OH)_2$) і фосфат ($OP(=O)(OR_x)_2$), де R_x, R_x^1 і R_x^2 незалежно вибрані з C_{1-6} алкільної групи, C_{3-20} гетероциклічної групи або C_{5-20} арильної групи, два або більше замісників $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ або R^9 необов'язково зв'язані один з одним з утворенням однієї або декількох аліфатичних або ароматичних циклічних структур;

U вибраний з сполук, які мають формулу:



де:

a, b і c незалежно вибрані як число 0 або 1; за умови, що $a+b+c=2$ або 3;

R^1 і/або R^2 незалежно є H, C_{1-6} алкіл, причому зазначений алкіл необов'язково заміщений однією або декількома з наступних груп: гідрокси (OH), простий ефір (OR_x), аміно (NH_2), монозаміщений аміно (NR_xH), дизаміщений аміно ($NR_x^1R_x^2$), нітро (NO_2), галоген, CF_3 , CN, $CONH_2$, SO_2Me , $CONHMe$, циклічний C_{1-5} алкіламіно, імідазоліл, C_{1-6} алкілпіперазиніл, морфоліно, тіол (SH), тіоефір (SR_x), тетразол, карбокси ($COOH$), карбоксилат ($COOR_x$), сульфокси ($S(=O)_2OH$), сульфонат ($S(=O)_2OR_x$), сульфоніл ($S(=O)_2R_x$), сульфідоксид ($S(=O)OH$), сульфінат ($S(=O)OR_x$), сульфініл ($S(=O)R_x$), фосфоноокси ($OP(=O)(OH)_2$) і фосфат

($OP(=O)(OR_x)_2$), де R_x, R_x^1 і R_x^2 вибрані з C_{1-6} алкільної групи, C_{3-20} гетероциклічної групи або C_{5-20} арильної групи; і

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 і R^8 незалежно є H, C_{1-6} алкіл, C_{3-20} гетероциклічний, C_{5-20} арил, C_{1-6} алкокси, гідрокси (OH), аміно (NH_2), монозаміщений аміно (NR_xH), дизаміщений аміно ($NR_x^1R_x^2$), нітро (NO_2), галоген, CF_3 , CN, $CONH_2$, SO_2Me , $CONHMe$, циклічний C_{1-5} алкіламіно, імідазоліл, C_{1-6} алкілпіперазиніл, морфоліно, тіол (SH), тіоефір (SR_x), тетразол, карбокси ($COOH$), карбоксилат ($COOR_x$), сульфокси ($S(=O)_2OH$), сульфонат ($S(=O)_2OR_x$), сульфоніл ($S(=O)_2R_x$), сульфідоксид ($S(=O)OH$), сульфінат ($S(=O)OR_x$), сульфініл ($S(=O)R_x$), фосфоноокси ($OP(=O)(OH)_2$) і фосфат ($OP(=O)(OR_x)_2$), де R_x, R_x^1 і R_x^2 вибрані з C_{1-6} алкільної групи, C_{3-20} гетероциклічної групи або C_{5-20} арильної групи і два або більше замісників $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ або R^8 необов'язково зв'язані один з одним з утворенням однієї або декількох аліфатичних або ароматичних циклічних структур.

22. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 21, яка **відрізняється** тим, що зазначена лінкерна молекула LM включає:

- (1) п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл;
- (2) п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл;
- (3) п-аміноцинамілоксикарбоніл;
- (4) п-аміноцинамілоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл;
- (5) п-амінобензилоксикарбоніл-п-аміноцинамілоксикарбоніл;
- (6) п-аміноцинамілоксикарбоніл-п-аміноцинамілоксикарбоніл;
- (7) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл;
- (8) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл-п-аміноцинамілоксикарбоніл;
- (9) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл;
- (10) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл-п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл;
- (11) п-амінобензилоксикарбоніл(метиламіно)етил(метиламіно)карбоніл;
- (12) п-аміноцинамілоксикарбоніл(метиламіно)етил(метиламіно)карбоніл;
- (13) п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл(метиламіно)етил(метиламіно)карбоніл;
- (14) п-аміноцинамілоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл(метиламіно)етил(метиламіно)карбоніл;
- (15) п-амінобензилоксикарбоніл-п-аміноцинамілоксикарбоніл(метиламіно)етил(метиламіно)карбоніл;
- (16) п-аміноцинамілоксикарбоніл-п-аміноцинамілоксикарбоніл(метиламіно)етил(метиламіно)карбоніл;
- (17) п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензил;
- (18) п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензилоксикарбоніл-п-амінобензил;
- (19) п-аміноцинаміл;
- (20) п-аміноцинамілоксикарбоніл-п-амінобензил;
- (21) п-амінобензилоксикарбоніл-п-аміноцинаміл;
- (22) п-аміноцинамілоксикарбоніл-п-аміноцинаміл;
- (23) п-амінофенілпентадієніл;
- (24) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл-п-аміноцинаміл;
- (25) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл-п-амінобензил; або

(26) п-амінофенілпентадієнілоксикарбоніл-п-амінофенілпентадієніл.

23. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 14-22, яка **відрізняється** тим, що зазначена лінкерна молекула LM кон'югована з бічним ланцюгом амінокислоти у поліпептидному ланцюзі зазначеного Ab і зв'язує зазначене Ab з молекулою зазначеного цитотоксичного лікарського компонента D.

24. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за пп. 14-23, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин, радіоізотоп, імуномодулятор, цитокін, лімфокін, хемокін, фактор росту, фактор некрозу пухлини, гормон, антагоніст гормону, фермент, олігонуклеотид, ДНК, РНК, міРНК, РНКі, мікроРНК, фотоактивний терапевтичний агент, антиангіогенний агент, проапоптотичний агент, пептид, ліпід, вуглевод, хелатуючий агент або їх комбінації.

25. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 24, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин і вибраний з групи, яка складається з тубулізину, аурислатину, мейтанзиноїду, каліхеаміцину, піролобензодіазепіну, дуокарміцину, екзотоксину *Pseudomonas*, токсину *Diphtheria*, ботулінічного токсину А, ботулінічного токсину В, ботулінічного токсину С, ботулінічного токсину F, рицину, абрину, сапорину та їх цитотоксичних фрагментів.

26. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин тубулізин і вибраний з групи, що включає тубулізин А, тубулізин В, тубулізин С і тубулізин D.

27. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин аурислатин і вибраний з групи, що складається з MMAE (N-метилвалін-валін-долаїзолеуїн-долапроїн-норфедрину) та MMAF (N-метилвалін-валін-долаїзолеуїн-долапроїн-фенілаланіну).

28. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин майтанзиноїд і вибраний з групи, що складається з майтанзину, DM1 і DM4.

29. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин каліхеаміцин і вибраний з групи, що складається з каліхеаміцину γ1, каліхеаміцину β1Br, каліхеаміцину γ1Br, каліхеаміцину α2I, каліхеаміцину α3I, каліхеаміцину β1I, каліхеаміцину γ1I та каліхеаміцину Δ1I.

30. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин піролобензодіазепіну та вибраний з групи, яка складається з вадастуксимабу талірину, SJG-136, SG2000, SG2285 і SG2274.

31. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений цитотоксичний лікарський компонент D включає цитотоксин дуокарміцин.

32. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 31, яка **відрізняється** тим, що цитотоксин дуокарміцин вибраний з групи, яка складається з дуокарміцину

А, дуокарміцину В1, дуокарміцину В2, дуокарміцину С1, дуокарміцину С2, дуокарміцину D, дуокарміцину SA, CC-1065, адозелезину, бізелезину, карцезелезину (U-80244), секо-дуокарміцину та спіро-дуокарміцину (DUBA).

33. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 31 або 32, яка **відрізняється** тим, що цитотоксичний лікарський компонент D включає секо-дуокарміцин.

34. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за пп. 14-33, яка **відрізняється** тим, що зазначена лінкерна молекула LM ковалентно пов'язана із зазначеним Ab через відновлені міжланцюгові дисульфідні зв'язки.

35. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 3, де зазначений IgG людини є людським IgG1.

36. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 1-35, де зазначена зв'язувальна молекула містить домен константної області ланцюга каппа IgG людини.

37. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за п. 36, де домен константної області ланцюга каппа IgG людини містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1.

38. Виділена B7-H3-зв'язувальна молекула за будь-яким із пп. 14-21 і 24-37, де зазначена зв'язувальна молекула містить вказане антитіло та зазначене антитіло містить:

(i) легкий ланцюг, що містить варіабельний домен легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 20 і каппа домен CL послідовності SEQ ID NO: 1; і

(ii) важкий ланцюг, що містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21, домен CH1 послідовності SEQ ID NO: 3, шарнірний домен послідовності SEQ ID NO: 7 і домен Fc, що містить домен CH2-CH3 послідовності SEQ ID NO: 12;

зазначений D містить секо-дуокарміцин; і зазначений LM містить лінкерну молекулу, яка містить малеїмідну лінкерну групу, дипептидний лінкер валін-цитрулін і групу пара-амінобензілоксикарбоніл.

39. Фармацевтична композиція, яка включає ефективну кількість виділеної B7-H3-зв'язувальної молекули за будь-яким із пп. 1-38 і фармацевтично прийнятний носій, ексципієнт або розріджувач.

40. Застосування виділеної B7-H3-зв'язувальної молекули за будь-яким із пп. 1-38 як лікарського засобу для лікування захворювання або стану, який пов'язаний з експресією B7-H3 або характеризується експресією B7-H3.

41. Застосування за п. 40, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання або стан, який пов'язаний з експресією B7-H3 або характеризується експресією B7-H3, являє собою рак.

42. Застосування за п. 41, яке **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з групи, яка складається з: пухлини надниркової залози, СНІД-асоційованого раку, альвеолярної саркоми м'яких тканин, астроцитарної пухлини, раку надниркової залози, раку сечового міхура, раку кісток, раку головного та спинного мозку, метастатичної пухлини головного мозку, В-клітинної неоплазії, раку молочної залози, пухлини сонної артерії, раку шийки матки, хондросаркоми, хордоми, хромофобної нирковоклітинної карциноми, світлоклітинної карциноми, раку ободової кишки, колоректального раку, шкірної доброякісної фіброзної гістіоцити, десмопластичної дрібнокругло-

клітинної пухлини, епендимомы, пухлини Юінґа, позаскелетної міксоїдної хондросаркоми, недосконалого кісткового фіброгенезу, фіброзної дисплазії кісток, раку жовчного міхура або жовчного протоку, гастричного раку, гестаційного трофобластного захворювання, пухлини зародкових клітин, раку голови і шиї, гліобластоми, гемобластозів, гепатоцелюлярної карциноми, пухлини острівцевих клітин, саркоми Капоші, раку нирки, лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, волосатоклітинного лейкозу, ліпосаркоми/злоякісної ліпоматозної пухлини, раку печінки, лімфому, лімфому Беркіта, дифузійної В-великоклітинної лімфому, фолікулярної лімфому, лімфому з клітин зони мантиї, лімфому з клітин маргінальної зони, неходжкінської лімфому, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфому, раку легень, недрібноклітинного раку легень (NSCLC), медулобластоми, меланоми, менінгіоми, мезотеліоми фарингеального раку, множинної ендокринної неоплазії, множинної мієломи, мієлодиспластичного синдрому, нейробластоми, нейроендокринної пухлини, раку яєчників, раку підшлункової залози, папілярної карциноми щитовидної залози, пухлини парашитовидної залози, дитячого онкологічного захворювання, пухлини периферійних нервових оболонок, феохромоцитомы, пухлини гіпофіза, раку передміхурової залози, увеальної меланоми заднього полюса, ниркового метастатичного раку, нирковоклітинної карциноми, рабдоїдної пухлини, рабдіоміосаркоми, саркоми, раку шкіри, синьо-дрібноокруглоклітинних пухлин дітей, саркоми м'яких тканин, плоскоклітинного раку, плоскоклітинного раку голови і шиї (SCCHN), раку шлунка, синовіальної саркоми, раку яєчка, карциноми тимуса, тимоми, раку щитовидної залози, метастатичного раку щитовидної залози і раку матки.

43. Застосування за п. 41, яке **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з групи, яка складається з: недрібноклітинного раку легень (NSCLC), плоскоклітинного раку голови і шиї (SCCHN), раку передміхурової залози і метастатичного раку щитовидної залози.

44. Застосування за п. 43, де зазначений рак є раком передміхурової залози.

45. Застосування фармацевтичної композиції за п. 39 як лікарського засобу для лікування захворювання або стану, який пов'язаний з експресією B7-H3 або характеризується експресією B7-H3.

46. Застосування за п. 45, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання або стан, який пов'язаний з експресією B7-H3 або характеризується експресією B7-H3, являє собою рак.

47. Застосування за п. 46, яке **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з групи, яка складається з: пухлини надниркової залози, СНІД-асоційованого раку, альвеолярної саркоми м'яких тканин, астроцитарної пухлини, раку надниркової залози, раку сечового міхура, раку кісток, раку головного та спинного мозку, метастатичної пухлини головного мозку, В-клітинної неоплазії, раку молочної залози, пухлини сонної артерії, раку шийки матки, хондросаркоми, хордоми, хромофобної нирковоклітинної карциноми, світлоклітинної карциноми, раку ободової кишки, колоректального раку, шкірної доброякісної фіброзної гістіоцитомы, десмопластичної дрібноокруглоклітинної пухлини, епендимомы, пухлини Юінґа, поза-

скелетної міксоїдної хондросаркоми, недосконалого кісткового фіброгенезу, фіброзної дисплазії кісток, раку жовчного міхура або жовчного протоку, гастричного раку, гестаційного трофобластного захворювання, пухлини зародкових клітин, раку голови і шиї, гліобластоми, гемобластозів, гепатоцелюлярної карциноми, пухлини острівцевих клітин, саркоми Капоші, раку нирки, лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, волосатоклітинного лейкозу, ліпосаркоми/злоякісної ліпоматозної пухлини, раку печінки, лімфому, лімфому Беркіта, дифузійної В-великоклітинної лімфому, фолікулярної лімфому, лімфому з клітин зони мантиї, лімфому з клітин маргінальної зони, неходжкінської лімфому, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфому, раку легень, недрібноклітинного раку легень (NSCLC), медулобластоми, меланоми, менінгіоми, мезотеліоми фарингеального раку, множинної ендокринної неоплазії, множинної мієломи, мієлодиспластичного синдрому, нейробластоми, нейроендокринної пухлини, раку яєчників, раку підшлункової залози, папілярної карциноми щитовидної залози, пухлини парашитовидної залози, дитячого онкологічного захворювання, пухлини периферійних нервових оболонок, феохромоцитомы, пухлини гіпофіза, раку передміхурової залози, увеальної меланоми заднього полюса, ниркового метастатичного раку, нирковоклітинної карциноми, рабдоїдної пухлини, рабдіоміосаркоми, саркоми, раку шкіри, синьо-дрібноокруглоклітинних пухлин дітей, саркоми м'яких тканин, плоскоклітинного раку, плоскоклітинного раку голови і шиї (SCCHN), раку шлунка, синовіальної саркоми, раку яєчка, карциноми тимуса, тимоми, раку щитовидної залози, метастатичного раку щитовидної залози і раку матки.

48. Застосування за п. 46, яке **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з групи, яка складається з: недрібноклітинного раку легень (NSCLC), плоскоклітинного раку голови і шиї (SCCHN), раку передміхурової залози і метастатичного раку щитовидної залози.

49. Застосування за п. 46, де зазначений рак є раком передміхурової залози.

50. Застосування виділеної B7-H3-зв'язувальної молекули за будь-яким із пп. 1-38 для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або стану, пов'язаного з експресією B7-H3 або характеризується експресією B7-H3.

51. Застосування за п. 50, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання або стан, який пов'язаний з експресією B7-H3 або характеризується експресією B7-H3, являє собою рак.

52. Застосування за п. 51, яке **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з групи, яка складається з: пухлини надниркової залози, СНІД-асоційованого раку, альвеолярної саркоми м'яких тканин, астроцитарної пухлини, раку надниркової залози, раку сечового міхура, раку кісток, раку головного та спинного мозку, метастатичної пухлини головного мозку, В-клітинної неоплазії, раку молочної залози, пухлини сонної артерії, раку шийки матки, хондросаркоми, хордоми, хромофобної нирковоклітинної карциноми, світлоклітинної карциноми, раку ободової кишки, колоректального раку, шкірної доброякісної фіброзної гістіоцитомы, десмопластичної дрібноокруглоклітинної пухлини, епендимомы, пухлини Юінґа, по-

заскелетної міксоїдної хондросаркоми, недосконалого кісткового фіброгенезу, фібрознаї дисплазії кісток, раку жовчного міхура або жовчного протоку, гастричного раку, гестаційного трофобластного захворювання, пухлини зародкових клітин, раку голови і шиї, гліобластоми, гемобластозів, гепатоцелюлярної карциноми, пухлини острівцевих клітин, саркоми Капоші, раку нирки, лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, волосатоклітинного лейкозу, ліпосаркоми/злоякісної ліпоматозної пухлини, раку печінки, лімфоми, лімфоми Беркіта, дифузійної В-великоклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, лімфоми з клітин зони мантиї, лімфоми з клітин маргінальної зони, неходжкінської лімфоми, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, раку легень, недрібноклітинного раку легень (NSCLC), медулобластоми, меланоми, менингіоми, мезотеліоми фарингеального раку, множинної ендокринної неоплазії, множинної мієломи, мієлодиспластичного синдрому, нейробластоми, нейроендокринної пухлини, раку яєчників, раку підшлункової залози, папілярної карциноми щитовидної залози, пухлини парашитовидної залози, дитячого онкологічного захворювання, пухлини периферійних нервових оболонок, феохромоцити, пухлини гіпофіза, раку передміхурової залози, увеальної меланоми заднього полюса, ниркового метастатичного раку, нирковоклітинної карциноми, рабдоїдної пухлини, рабдоміосаркоми, саркоми, раку шкіри, синьо-дрібноокруглоклітинних пухлин дітей, саркоми м'яких тканин, плоскоклітинного раку, плоскоклітинного раку голови і шиї (SCCHN), раку шлунка, синовіальної саркоми, раку яєчка, карциноми тимуса, тимому, раку щитовидної залози, метастатичного раку щитовидної залози і раку матки.

53. Застосування за п. 52, яке **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з групи, яка складається з: недрібноклітинного раку легень (NSCLC), плоскоклітинного раку голови і шиї (SCCHN), раку передміхурової залози і метастатичного раку щитовидної залози.

54. Застосування за п. 52, де зазначений рак є раком передміхурової залози.

(73) ЮНІВЕРСИТИ ОФ ЛЕСТЕР

University Road, Leicester, Leicestershire LE1 7RH, United Kingdom (GB)

ОМЕРОС КОРПОРЕЙШН

201 Elliott Avenue West, Seattle, WA 98119, United States of America (US)

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЗМЕНШЕННЯ УРАЖЕННЯ НИРОК У СУБ'ЄКТА, ЩО СТРАЖДАЄ НА СТЕРОЇДЗАЛЕЖНУ ІМУНОГЛОБУЛІН-А-НЕФРОПАТІЮ (IgAN)

(57) 1. Спосіб профілактики або зменшення ураження нирок у суб'єкта, що страждає на стероїдзалежну імуноглобулін-А-нефропатію (IgAN), який включає введення моноклонального антитіла проти людської мананзв'язувальної лектинасоційованої серинові протеази-2 (MASP-2) або його фрагмента, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 67, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 69, в кількості, ефективній для зменшення протеїнурії у даного суб'єкта, який страждає на стероїдзалежну імуноглобулін-А-нефропатію (IgAN).

2. Спосіб за п. 1, де інгібуюче MASP-2 антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у кількості і протягом періоду часу, ефективних для досягнення щонайменше 20-відсоткового зменшення 24-годинної екскреції білка з сечею, порівнюючи з вихідною 24-годинною екскрецією білка з сечею у суб'єкта до лікування.

3. Спосіб за п. 1, де антитіло або його фрагмент вибирають із групи, що складається з рекомбінантного антитіла, антитіла зі зниженою ефекторною функцією, химерного антитіла, гуманізованого антитіла і людського антитіла.

4. Спосіб за п. 1, де інгібуюче MASP-2 антитіло пригнічує осадження C3b в 90 % людській сироватці з IC₅₀ 30 nM або менше.

5. Спосіб за п. 1, де застосування додатково включає ідентифікацію людини, що має стероїдзалежну імуноглобулін-А-нефропатію (IgAN), до етапу введення суб'єкту композиції, яка містить кількість інгібуючого MASP-2 антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, ефективну для зменшення протеїнурії.

6. Спосіб за п. 1, де композицію вводять у кількості, достатній для поліпшення функції нирок і зменшення дози кортикостероїдів у зазначеного суб'єкта.

7. Спосіб за п. 1, де інгібуюче MASP-2 антитіло вводять підшкірно, інтраперитонеально, внутрішньом'язово, внутрішньоартеріально або внутрішньовенно.

(11) 127339

(51) МПК

C07K 16/40 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

(21) а 2018 08433

(22) 05.01.2017

(24) 27.07.2023

(31) 62/275,025

(32) 05.01.2016

(33) US

(31) 62/407,979

(32) 13.10.2016

(33) US

(86) PCT/US2017/012345, 05.01.2017

(72) Бранскілл Найджел Джон (GB), Демопулос Грегорі А. (US), Дадлер Томас (US), Швєбле Ханс-Вільгельм (GB)

C 12

(11) 127337

(51) МПК (2023.01)

C12N 15/863 (2006.01)

C12N 7/01 (2006.01)

C12N 7/04 (2006.01)

C12N 15/39 (2006.01)

C12N 15/117 (2010.01)

A61K 39/25 (2006.01)

A61K 39/275 (2006.01)

A61K 39/285 (2006.01)
A61K 39/295 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 43/00

- (21) **a 2016 06912** (22) **25.11.2014**
 (24) **27.07.2023**
 (31) **13005541.1**
 (32) **28.11.2013**
 (33) **EP**
 (86) **PCT/EP2014/075522, 25.11.2014**
 (72) Хаусманн Юрген (DE), Вольферштеттер Міхаель (DE)
 (73) **БАВАРИАН НОРДІК А/С**
 Hejreskovvej 10A, DK-3490 Kvistgaard, Denmark (DK)
 (54) **РЕКОМБІНАНТНИЙ ПОКСВІРУС ДЛЯ ІНДУКЦІЇ ПОСИЛЕНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**
 (57) 1. Рекombінантний поксвірус, який містить гетерологічні нуклеїнові кислоти, що експресують збільшену кількість дволанцюгової РНК (длРНК) на ранній стадії інфекції, де гетерологічні нуклеїнові кислоти, які генерують длРНК, містять послідовності, що кодують комплементарні транскрипти РНК, де експресія послідовностей, які кодують комплементарні транскрипти, спрямовується для кожного раннім або негайно-раннім поксвірусним промотором, де комплементарні частини транскриптів РНК випаляються після транскрипції з формуванням длРНК, де комплементарні частини транскриптів РНК перекриваються на більше ніж 100 нуклеотидів, і де поксвірус являє собою ортопоксвірус.
 2. Рекombінантний поксвірус за п. 1, який додатково містить гетерологічні послідовності, що кодують одну або більше костимулюючих молекул.
 3. Рекombінантний поксвірус за п. 2, де одна або більше костимулюючих молекул являють собою TRICOM (B7-1, ICAM-1 і LFA-3).
 4. Рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-3, який додатково містить гетерологічні послідовності, що кодують один або більше бактеріальних, вірусних, грибкових, паразитарних або пухлинних антигенів.
 5. Рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-4, де ортопоксвірус вибраний із групи, що складається із вірусу вісповакцини, вірусу коров'ячої віспи та вірусу віспи мавп.
 6. Рекombінантний поксвірус за п. 5, де вірус вісповакцини вибраний із групи, що складається із вірусу вісповакцини Western Reserve, вірусу вісповакцини "Копенгаген", Dryvax (також відомого як вірус вісповакцини Wyeth), вірусу вісповакцини Lister, вірусу вісповакцини Acambis 2000 і 3000, вірусу віспи кролів, вірусу віспи буйволів, модифікованого вірусу вісповакцини Анкара (MVA) і модифікованого вірусу вісповакцини Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN).
 7. Рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-6, де комплементарні транскрипти РНК містять кодуючі білок відкриті рамки читування (BP3) або не кодуючі білок гени.
 8. Рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-7, де комплементарні частини транскриптів РНК перекриваються на 100-1000 нуклеотидів.
 9. Рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-7, де комплементарні частини транскриптів РНК перекриваються на більше ніж 700 нуклеотидів.
 10. Рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-9, де дві послідовності, що кодують комплементарні транскрипти, розділені одним або більше важливими вірусними генами.

11. Рекombінантний поксвірус за п. 10, де смислова матрична РНК (мРНК) транскрибується з однієї з двох послідовностей, а антисмислова мРНК транскрибується з іншої послідовності.
 12. Рекombінантний поксвірус за п. 11, де смислові або антисмислові РНК транскрибуються з обох ниток однієї вставки гетерологічної послідовності.
 13. Рекombінантний поксвірус за п. 11, де смислові або антисмислові РНК транскрибуються з обох ниток послідовності нативного поксвірусу.
 14. Спосіб послаблення стандартних реплікаційно-компетентних штамів вірусу вісповакцини та інших видів, що походять від ортопоксвірусу, шляхом експресії ранньої длРНК, як описано у будь-якому з пп. 1-13.
 15. Спосіб підвищення природженої імунної активації, який включає введення рекombінантного поксвірусу за будь-яким із пп. 1-13 хребетному суб'єкту, де зазначене введення підвищує вироблення інтерферонів типу I (ІФН типу I), цитокінів і хемокинів у суб'єкта.
 16. Спосіб за п. 15, де вироблення ІФН типу I включає транскрипцію інтерферон-бета (ІФН-β)-кодуючої матричної РНК (мРНК), і де транскрипція ІФН-β мРНК підвищується щонайменше в два рази.
 17. Спосіб за п. 15, де вироблення ІФН типу I включає секрецію білка ІФН-β, і де секреція білка ІФН-β підвищується щонайменше в два рази.
 18. Фармацевтична композиція, яка містить рекombінантний поксвірус за будь-яким із пп. 1-13 і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.
 19. Застосування рекombінантного поксвірусу за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтичної композиції за п. 18 як лікарського засобу.
 20. Застосування за п. 19 для посилення природженої імунної активації.
 21. Застосування за п. 20, що включає введення рекombінантного поксвірусу хребетному суб'єкту, де зазначене введення посилює вироблення інтерферонів типу I (ІФН типу I), цитокінів і хемокинів у суб'єкта.
 22. Застосування за п. 21, де вироблення ІФН типу I включає а) транскрипцію інтерферон-бета (ІФН-β)-кодуючої матричної РНК (мРНК), і де транскрипція ІФН-β мРНК підвищується щонайменше в два рази, або б) де вироблення ІФН типу I включає секрецію білка ІФН-β, і де секреція білка ІФН-β підвищується щонайменше в два рази.

C 21

- (11) **127367** (51) МПК (2023.01)
C21B 5/00
 (21) **a 2021 04860** (22) **17.02.2020**
 (24) **27.07.2023**
 (31) **2019-026220**
 (32) **18.02.2019**
 (33) **JP**
 (86) **PCT/JP2020/006011, 17.02.2020**
 (72) Сакаї Гіросі (JP), Нісіока Кокі (JP), Накано Каору (JP)
 (73) **НІППОН СТІЛ КОРПОРЕЙШН**
 6-1, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1008071, Japan (JP)

ДЖЕЙЕФІ СТИЛ КОРПОРЕЙШН

2-3, Uchisaiwai-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000011, Japan (JP)

КАБУСИКИ КАЙСЯ КОБЕ СЕЙКО СЕ (КОБЕ СТИЛ, ЛТД.)

2-4, Wakino-hama-Kaigandori 2-chome, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 6518585, Japan (JP)

НІППОН СТИЛ ІНДЖІНІРІНГ КО., ЛТД.

5-1, Osaki 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 1418604, Japan (JP)

(54) СПОСІБ ЕКСПЛУАТАЦІЇ ДОМЕННОЇ ПЕЧІ

- (57)** 1. Спосіб експлуатації доменної печі, в якому відновний газ, що містить атоми водню і атоми вуглецю, вдувають в доменну піч, який включає: отримання кореляції між споживанням вуглецю у відновному газі і $\text{Input}\Delta\text{C}$ шляхом обчислення споживання вуглецю у відновному газі і зменшення $\text{Input}\Delta\text{C}$ в питомому споживанні вуглецю відносно базової роботи для роботи, при якій відновний газ вдувають в доменну піч за умов, що молярне співвідношення C/H атомів вуглецю і атомів водню у відновному газі та кількість відновного газу, який вдувають на тонну чавуну, є різними; визначення витрати вуглецю у відновному газі, коли зменшення $\text{Input}\Delta\text{C}$ в питомій витраті вуглецю є заданим цільовим значенням або вище, на основі кореляції, отриманої для C/H; і регулювання кількості відновного газу, що вдувають в доменну піч, на основі певної витрати вуглецю у відновному газі і частки вуглецю у відновному газі.
2. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 1, в якому молярне співвідношення C/H атомів вуглецю і атомів водню у відновному газі становить 0,15 або вище.
3. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 2, в якому кореляцію представляють квадратичним виразом витрати вуглецю у відновному газі.
4. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 3, в якому кореляція представлена як $Y=a1X^2+b1X+c1$ (де X представляє витрату вуглецю у відновному газі, Y представляє зменшення $\text{Input}\Delta\text{C}$ в питомій витраті вуглецю, при цьому всі коефіцієнти a1, b1 і c1 представляють значення, які не залежать від молярного співвідношення C/H).
5. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 4, в якому витрату вуглецю у відновному газі встановлюють в діапазоні від 21 до 107 кг/т чавуну.
6. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 4 або 5, в якому витрату вуглецю у відновному газі встановлюють в діапазоні від 21 до 65 кг/т чавуну.
7. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 1, в якому молярне співвідношення C/H атомів вуглецю і атомів водню у відновному газі становить вище 0 і нижче 0,15.
8. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 7, в якому молярне співвідношення C/H атомів вуглецю і атомів водню у відновному газі становить 0,13 або нижче.
9. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 7 або 8, в якому молярне співвідношення C/H атомів вуглецю і атомів водню у відновному газі становить 0,10 або нижче.
10. Спосіб експлуатації доменної печі за будь-яким з пп. 7-9, в якому кореляція представлена як $Y=a2X^2+b2X+c2$ (де X представляє витрату вуглецю у відновному газі, Y представляє зменшення $\text{Input}\Delta\text{C}$ в питомій витраті вуглецю, при цьому щонайменше

один з коефіцієнтів a2, b2 і c2 представляє функцію, що включає в себе молярне співвідношення C/H як змінну величину).

11. Спосіб експлуатації доменної печі за будь-яким з пп. 1-10, в якому, коли відновний газ вдувають в доменну піч, температуру полум'я регулюють, щоб вона була 2000 °C або вищою.

12. Спосіб експлуатації доменної печі за п. 11, в якому для того, щоб регулювати температуру полум'я, щоб вона була 2000 °C або вищою, регулюють щонайменше одне з витрати дуття або коефіцієнта збагачення дуття киснем в гарячому дутті.

13. Спосіб експлуатації доменної печі за будь-яким з пп. 1-12, в якому відновний газ вибирають з групи, яка складається з коксового газу, природного газу, підданого риформінгу колошникового газу (BFG), комунального газу, змішаного з них газу, а також водневого змішаного газу, отриманого шляхом змішування з ними газоподібного водню.

C 25**(11) 127352****(51) МПК****C25C 7/02** (2006.01)**C25C 7/06** (2006.01)**C25C 3/08** (2006.01)**C25C 3/16** (2006.01)**C25C 3/24** (2006.01)**(21) а 2020 02448****(22) 17.09.2018****(24) 27.07.2023****(31) 62/559,860****(32) 18.09.2017****(33) US****(86) PCT/US2018/051323, 17.09.2018**

(72) Гайерс Роберт (US), Ламботт Гійом (US), Гумберт Меттью (US), Бредшоу Річард (US)

(73) БОСТОН ЕЛЕКТРОМЕТАЛЛУРДЖИКАЛ КОРПОРЕЙШН

6C Gill Street, Woburn, Massachusetts 01801, United States of America (US)

(54) СИСТЕМИ І СПОСОБИ ЕЛЕКТРОЛІЗУ РОЗПЛАВЛЕНИХ ОКСИДІВ

- (57)** 1. Металургійний агрегат для виконання електролізу розплавлених оксидів, який містить: вогнетривку посудину, яка має бічні сторони і основу, причому основа утворює множину отворів, які знаходяться по центру всередині основи, при цьому бічні сторони і основа утворюють внутрішній об'єм вогнетривкої посудини, причому вогнетривка посудина містить щонайменше два шари матеріалу, причому зовнішній шар містить ізоляційний матеріал, і при цьому внутрішній шар містить матеріал, виконаний сумісним з електролітом, що міститься у внутрішньому об'ємі вогнетривкої посудини; кришку, що знімається, сполучену з вогнетривкою посудиною і виконану з можливістю утворення ущільнення з вогнетривкою посудиною, причому кришка утворює множину наскрізних отворів; і струмовідвід, суміжний із основою вогнетривкої посудини, причому струмовідвід містить струмопровідні

виступи, розташовані всередині згаданої множини отворів, які знаходяться по центру всередині основи.

2. Металургійний агрегат за п. 1, який додатково містить газонепроникне ущільнення, встановлене навколо першого отвору зі згаданої множини утворених у кришці наскрізних отворів, причому газонепроникне ущільнення виконане з можливістю приймання і пропускання рухомого анода через газонепроникне ущільнення та утворений у кришці перший наскрізний отвір.

3. Металургійний агрегат за п. 2, в якому газонепроникне ущільнення виконане з можливістю обмеження вивільнення газу з вогнетривкої посудини через перший отвір зі згаданої множини утворених у кришці наскрізних отворів.

4. Металургійний агрегат за п. 1, у якому згадана множина утворених у кришці наскрізних отворів містить випускний отвір, підібраний за розмірами для розподілу газу з вогнетривкої посудини, і впускний отвір, підібраний за розмірами для розподілу матеріалу у вогнетривку посудину.

5. Металургійний агрегат за п. 1, у якому вогнетривка посудина містить порошок шар, який утворює бічні стінки вогнетривкої посудини, і шар сумісності, який утворює основу вогнетривкої посудини, і при цьому шар сумісності також утворює бічні стінки вогнетривкої посудини.

6. Металургійний агрегат за п. 1, у якому вогнетривка посудина додатково містить проміжний шар матеріалу, розташований із утворенням щонайменше частини внутрішнього об'єму вогнетривкої посудини.

7. Металургійний агрегат за п. 1, у якому внутрішній шар характеризується питомою теплопровідністю нижче ніж або $25 \text{ Вт/(м}\cdot\text{К)}$.

8. Металургійний агрегат за п. 1, у якому ізоляційний матеріал характеризується питомою теплопровідністю нижче ніж або $5 \text{ Вт/(м}\cdot\text{К)}$.

9. Металургійний агрегат для виконання електролізу розплавлених оксидів, який містить:

вогнетривку посудину, яка має основу, причому основа утворює множину отворів, які знаходяться по центру всередині основи, причому вогнетривка посудина містить щонайменше два шари матеріалу, причому зовнішній шар містить ізоляційний матеріал, і при цьому внутрішній шар містить матеріал, виконаний сумісним з електролітом, який міститься у внутрішньому об'ємі вогнетривкої посудини; струмовідвід, суміжний із основою вогнетривкої посудини, причому струмовідвід містить струмопровідні виступи, розташовані всередині згаданої множини отворів, які знаходяться по центру всередині основи; і вузол кріплення електрода, причому вузол кріплення електрода містить:

вертикально переміщуваний тримач, при цьому вертикально переміщуваний тримач виконаний із можливістю сполучення з електродом і електричного з'єднання електрода з джерелом живлення; станину, причому станина містить вертикальний напрямний пристрій, і струмознімач, рухомо з'єднаний із вертикальним напрямним пристроєм.

10. Металургійний агрегат за п. 9, який додатково містить основу агрегату, яка містить платформу, на якій підтримується вогнетривка посудина.

11. Металургійний агрегат за п. 10, який додатково містить струмовідвід, розташований між платформою

і основою агрегату, причому струмовідвід механічно з'єднаний із вогнетривкою посудиною.

12. Металургійний агрегат за п. 9, у якому вузол кріплення електрода додатково містить ферму, яка з'єднує вертикально переміщуваний тримач зі струмознімачем.

13. Металургійний агрегат за п. 12, у якому ферма являє собою зігнуту ферму, яка проходить від першого кінця на струмознімачі до другого кінця, з яким з'єднаний вертикально переміщуваний тримач.

14. Металургійний агрегат за п. 13, у якому другий кінець зігнутої ферми позиціонує вертикально переміщуваний тримач в осьовому суміщенні щодо вертикальної осі з отвором кришки, знімно сполученої із вогнетривкою посудиною і виконаної із можливістю утворення ущільнення з вогнетривкою посудиною, причому кришка утворює множину наскрізних отворів.

15. Металургійний агрегат за п. 9, який додатково містить перше джерело живлення, електрично з'єднане з електродом за допомогою вертикально переміщуваного тримача, і друге джерело живлення, електрично з'єднане зі струмознімачем.

16. Металургійний агрегат за п. 9, у якому електрод є анодом, причому перший кінець анода проходить у внутрішньому об'ємі, утвореному вогнетривкою посудиною, і при цьому дистальна частина анода сполучена з вертикально переміщуваним тримачем.

17. Металургійний агрегат для виконання електролізу розплавлених оксидів, який містить:

вогнетривку посудину, яка має основу, причому основа утворює множину отворів, які знаходяться по центру всередині основи, причому вогнетривка посудина містить щонайменше два шари матеріалу, причому зовнішній шар містить ізоляційний матеріал, і при цьому внутрішній шар містить матеріал, виконаний сумісним з електролітом, який міститься у внутрішньому об'ємі вогнетривкої посудини; струмовідвід, суміжний із основою вогнетривкої посудини, причому струмовідвід містить струмопровідні виступи, розташовані всередині згаданої множини отворів, які знаходяться по центру всередині основи; кришку, знімно сполучену з вогнетривкою посудиною і виконану з можливістю утворення ущільнення з вогнетривкою посудиною, причому кришка утворює множину наскрізних отворів, і при цьому перший отвір із множини отворів містить випускний проріз; вузол кріплення електрода; і систему випуску, з'єднану з випускним прорізом кришки, причому система випуску виконана з можливістю окиснення відхідних потоків, які приймаються з вогнетривкої посудини.

18. Металургійний агрегат за п. 17, у якому другий отвір зі згаданої множини утворених у кришці наскрізних отворів містить впускний проріз, і при цьому металургійний агрегат додатково містить систему подачі, з'єднану з впускним прорізом і виконану з можливістю подачі матеріалу до вогнетривкої посудини.

19. Металургійний агрегат за п. 17, який додатково містить газонепроникне ущільнення, встановлене навколо додаткового отвору зі згаданої множини утворених у кришці наскрізних отворів, причому газонепроникне ущільнення підібране за розмірами для прийому і пропускання рухомого анода через газонепроникне ущільнення і утворений в кришці додатковий наскрізний отвір.

20. Металургійний агрегат за п. 17, в якому вогнетривка посудина містить порошковий шар, який утворює бічні стінки вогнетривкої посудини, і шар сумісності, який утворює основу вогнетривкої посудини, і

при цьому шар сумісності також утворює бічні стінки вогнетривкої посудини.

Розділ G:**Фізика****G 01**

- (11) **127362** (51) МПК (2023.01)
G01B 11/16 (2006.01)
G01M 5/00
- (21) а 2021 00052 (22) 06.01.2021
(24) 27.07.2023
- (72) Панченко Олександр Валентинович (UA), Максименко Олександр Парфенович (UA), Іваницький Ярослав Лаврентійович (UA)
- (73) **ПАНЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ВАЛЕНТИНОВИЧ**
просп. Голосіївський, 68, кв. 219, м. Київ, 03040 (UA)
- МАКСИМЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАРФЕНОВИЧ**
вул. Лисенка, 10, кв. 10, м. Львів, 79008 (UA)
- ІВАНИЦЬКИЙ ЯРОСЛАВ ЛАВРЕНТІЙОВИЧ**
вул. Антонича, 16, кв. 50, м. Львів, 79049 (UA)
- (54) **СПОСІБ БЕЗКОНТАКТНОГО ВИМІРЮВАННЯ ПЕРЕМІЩЕНЬ, ЧАСТОТИ ТА АМПЛІТУДИ КОЛИВАНЬ ЕЛЕМЕНТІВ НЕСУЧИХ КОНСТРУКЦІЙ І СИСТЕМА ДЛЯ ЙОГО ЗДІЙСНЕННЯ**
- (57) 1. Спосіб безконтактного вимірювання переміщень, частоти та амплітуди коливань елементів несучих конструкцій, що включає вимірювання та реєстрацію лазерного випромінювання оптичною системою з використанням лазерного модуля, екрана, відеокамери, об'єктива та персонального комп'ютера з програмним забезпеченням, для чого перший лазерний модуль жорстко закріплюють на середині горизонтально розміщеного на опорах елемента несучої конструкції, встановлюють екран під кутом до напрямку поширення лазерного променя і перпендикулярно до оптичної осі об'єктива відеокамери, формують лазерним променем на екрані, на якому нанесені мітки, світлову плямку і за допомогою відеокамери реєструють перше зображення екрана, сформоване об'єктивом на фоточутливій матриці відеокамери, та зберігають його в комп'ютері, прикладають до елемента несучої конструкції навантаження та реєструють друге зображення екрана і також зберігають його в комп'ютері, визначають масштаб зареєстрованих зображень за відстанню між мітками, нанесеними на екрані, та проводять їх бінарізацію, і за допомогою програмних засобів визначають координати центрів світлових плямок на зареєстрованих зображеннях, розраховують різницю цих координат та визначають вертикальні переміщення середини елемента несучої конструкції, який **відрізняється** тим, що відеокамеру з об'єктивом розташовують за екраном і між ними встановлюють інтерференційний світлофільтр, смуга пропускання якого узгоджена з довжиною хвилі випромінювання лазерних модулів, та закривають простір між екраном і відеокамерою захисним непрозорим пило- та вологонепроникним кожухом, причому площину екрана розміщують відносно вертикалі під кутом від 0° до менше 90°, а відносно напрямку поширення лазер-

них променів під кутами від більше 0° до менше 180°, а на елементі несучої конструкції між опорами, зліва і справа на заданій відстані від першого лазерного модуля, встановлюють додаткові лазерні модулі, які мають таку ж довжину хвилі випромінювання, що і у першого лазерного модуля, та скеровують їх випромінювання під довільним кутом відносно вертикалі в межах більше 0° і менше 180° на екран, та формують за допомогою додаткових лазерних модулів на екрані мінімум ще дві світлові плямки, проводять фільтрацію зареєстрованих зображень екрана перед їх бінарізацією, після чого визначають координати центрів всіх світлових плямок на першому та другому відфільтрованому і бінаризованому зображеннях, визначають кут нахилу площини екрана відносно вертикалі та відстані між лазерними модулями і опорами балки, і за цими даними розраховують горизонтальні та вертикальні переміщення елемента несучої конструкції у кожній точці, де встановлені лазерні модулі, а також устанавлюють місце розташування і величину максимального прогину осі елемента несучої конструкції між опорами за розрахованими значеннями горизонтальних і вертикальних переміщень елемента несучої конструкції, багаторазово повторюючи неперервно у часі описані вище дії, визначають частоти і амплітуди коливань елемента несучої конструкції у кожній точці, де встановлені лазерні модулі, аналізують отриману інформацію та оцінюють технічний стан елемента несучої конструкції.

2. Система для безконтактного вимірювання переміщень, частоти та амплітуди коливань елементів несучих конструкцій, яка містить лазерний модуль, жорстко закріплений на середині горизонтально розміщеного на опорах елемента несучої конструкції так, що лазерний промінь, скерований під кутом до вертикального напрямку, прикладеного до елемента несучої конструкції навантаження, влучає у екран з нанесеними на ньому штрихами, площа якого розміщена під кутом до напрямку поширення лазерного променя і перпендикулярно до оптичної осі об'єктива, який формує зображення екрана на фоточутливій матриці відеокамери, підключеної за допомогою лінії зв'язку до персонального комп'ютера із встановленим програмним забезпеченням, яка **відрізняється** тим, що додатково введено мінімум ще два лазерних модулі з такою ж довжиною хвилі випромінювання, що і у першого, які жорстко закріплені до елемента несучої конструкції зліва і справа на відстані від першого лазерного модуля між опорами, причому механізми кріплення лазерних модулів забезпечені пристроями юстування для обертання лазерних модулів навколо вертикалі і націлювання їх осей випромінювання під довільним кутом відносно вертикалі в межах більше 0° і менше 180° на екран, площа якого розміщена відносно вертикалі під кутом від 0° до менше 90°, а відносно напрямку поширення лазерних променів під кутами від більше 0° до менше 180°, який виготовлено з напівпрозорого кольорового матеріалу, що має матові поверхні і колір якого узгоджено з довжиною хвилі випромінювання лазерних модулів, а відеокамера з об'єктивом розташовані за екраном на фіксованій відстані від нього і між ними встановлено інтерференційний світлофільтр, смуга пропускання

якого узгоджена з довжиною хвилі випромінювання лазерних модулів, а простір між екраном і відеокameraмрою закритий захисним непрозорим пило- та вологонепроникним кожухом.

- (11) **127359** (51) МПК (2023.01)
G01S 7/52 (2006.01)
G01S 15/00
H04R 17/00
H04R 1/44 (2006.01)
H10N 30/80 (2023.01)

(21) а 2020 06629 (22) 15.10.2020
(24) 27.07.2023

(72) Дерепан Анатолій Войткович (UA), Лейко Олександр Григорович (UA), Майборода Олександр Миколайович (UA), Зінковський Анатолій Павлович (UA), Позднякова Ольга Миколаївна (UA), Аверічев Ілля Володимирович (UA), Кочарян Оксана Олександрівна (UA), Бігун Наталя Сергіївна (UA), Богданов Олексій Вікторович (UA), Бартків Богдан Ярославович (UA)

(73) **ДЕРЕПА АНАТОЛІЙ ВОЙТКОВИЧ**
вул. Ревуцького, 7, кв. 177, м. Київ-91, 02091 (UA)

(54) **ВИПРОМІНЮЮЧИЙ ГІДРОАКУСТИЧНИЙ ТРАКТ**

(57) Випромінюючий гідроакустичний тракт, що містить послідовно з'єднані між собою задавальний генератор і циліндричний гідроакустичний випромінювач, який утворений із М співвісних п'єзокерамічних кілець, який **відрізняється** тим, що склад випромінюючого гідроакустичного тракту додатково оснащений М-1 задавальними генераторами, при цьому виходи всіх М генераторів з'єднано з входами відповідних п'єзокерамічних кілець гідроакустичного випромінювача, а генератори виконані з можливістю збуджувати кожне із п'єзокерамічних кілець час-

тотно-залежною напругою $u_v = \frac{F_v + g_v Z_v}{N_v}$, де v -

номер кільця в гідроакустичному випромінювачі, F_v - сила реакції середовища на зовнішню поверхню v -го п'єзокерамічного кільця, Z_v і N_v - власний механічний імпеданс і коефіцієнт електромеханічної трансформації v -го п'єзокерамічного кільця, або генератори виконані з можливістю збуджувати всі М п'єзокерамічних кілець гідроакустичного випромінювача, які збуджуються коливальною швидкістю $g_v = g_{\max}$, яка відповідає максимальній механічній міцності п'єзокераміки, із якої виготовлені кільця гідроакустичного випромінювача.

G 06

- (11) **127351** (51) МПК
G06F 21/30 (2013.01)

(21) а 2020 00674 (22) 28.06.2018
(24) 27.07.2023
(31) 201710543859.0

(32) 05.07.2017

(33) CN

(86) PCT/CN2018/093432, 28.06.2018

(72) Чень Дачжи (CN)

(73) **ЧЕНДУ ЦЯНЬНЮЦАО ІНФОРМЕЙШН ТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД.**

No. 1609, 16th Floor, Hemei Haitang Center (Tianfu Chuangke), No. 2039, South Section of Tianfu Avenue, Tianfu New Area, China (Sichuan) Pilot Free Trade Zone, Chengdu, Sichuan 610000, China (CN)

(54) **СПОСІБ НАДАННЯ ПРАВ СТОСОВНО ПРАВ НА РОБОТУ ДЛЯ ЗНАЧЕНЬ ПОЛЯ ФОРМИ**

(57) 1. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми, що включає крок надання прав на роботу для значень поля форми та крок вибору отримувача, де відсутнє послідовне відношення між кроком надання прав на роботу для значень поля форми та кроком вибору отримувача; крок надання прав на роботу для значень поля форми містить наступні кроки:

S1: вибір форми, яка має бути авторизована, та відображення полів у формі, які потребують контролю права на роботу; та

S2: надання прав на роботу для кожного значення полів відповідно;

вказаний отримувач є однією або кількома ролями, роллю є незалежна особа, а не група або клас, одна роль може бути пов'язана з унікальним користувачем у один й той самий період, та один користувач пов'язаний з однією або кількома ролями; при цьому вказане право на роботу містить одне з або обидва: право на перегляд та право на внесення змін.

2. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми за п. 1, який **відрізняється** тим, що режими відображення значення поля, що не має права на перегляд, складаються з:

(1) відображення поля відповідно до значення поля, але з прихованим значенням поля за допомогою символу приховування; та

(2) невідображення значення поля або поля відповідно до значення поля.

3. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми за п. 1, який **відрізняється** тим, що вибрано тільки одного отримувача, а при виборі форми, яка має бути авторизована, відображається оператор, який авторизує значення поля форми для отримувача, та час операції.

4. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми за п. 1, який **відрізняється** тим, що вказана роль пов'язана з відділом, роль є унікальною у відділі, роль авторизована відповідно до змісту роботи ролі, а користувач отримує права через відповідну роль.

5. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми за п. 4, який **відрізняється** тим, що назва вказаної ролі є унікальною для відділу, а номер ролі є унікальним у системі.

6. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми за п. 4 або 5, який **відрізняється** тим, що, коли користувач переводиться у інший відділ, зв'язок користувача з роллю у початковому відділі скасовується, а потім користувач пов'язується з роллю у новому відділі.

7. Спосіб надання прав стосовно прав на роботу для значень поля форми за п. 1, який **відрізняється**

тим, що також включає крок авторизації шаблону, який містить:

- (1) вибір отримувача та авторизованої форми, вибір однієї або більше ролей як отримувача;
- (2) авторизацію отримувача: вибір існуючої ролі або створеного шаблону як шаблону авторизації, та надан-

ня прав на роботу для значень поля форми у шаблоні авторизації для отримувача; та

- (3) отримання значення поля форми прав на роботу після збереження прав на роботу з або без змін.
-

Розділ Н:

Електрика

Н 01

- (11) **127345** (51) МПК
H01S 3/08 (2023.01)
H01S 3/10 (2006.01)
H01S 3/034 (2006.01)
H01S 3/086 (2006.01)
H01P 3/20 (2006.01)
- (21) а 2019 09749 (22) 11.09.2019
 (24) 27.07.2023
 (72) Дзюбенко Михайло Іванович (UA), Маслов Вячеслав Олександрович (UA), Одаренко Євген Миколайович (UA), Радіонов Володимир Петрович (UA)
 (73) ІНСТИТУТ РАДІОФІЗИКИ ТА ЕЛЕКТРОНІКИ ІМ. О.Я. УСИКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
 вул. Ак. Проскури, 12, м. Харків, 61085 (UA)
 (54) ЧАСТКОВО ПРОЗОРЕ ДЗЕРКАЛО
 (57) Частково прозоре дзеркало, що містить розташовані на прозорій круглій пластині клаптики металеві плівки, розміри яких та/або відстані між якими послідовно змінюються у напрямку від центра пластини до її країв у межах окремих концентричних кільцевих груп, яке **відрізняється** тим, що прозора кругла пластина має з обох боків ступінчасті зміни профілю поверхні на межах окремих концентричних кільцевих груп.

- (11) **127361** (51) МПК
H01S 3/08 (2023.01)
H01S 3/086 (2006.01)
H01S 3/05 (2006.01)
- (21) а 2020 08353 (22) 28.12.2020
 (24) 27.07.2023
 (72) Дзюбенко Михайло Іванович (UA), Радіонов Володимир Петрович (UA)
 (73) ІНСТИТУТ РАДІОФІЗИКИ ТА ЕЛЕКТРОНІКИ ІМ. О.Я. УСИКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
 вул. Ак. Проскури, 12, м. Харків, 61085 (UA)
 (54) ЛАЗЕРНИЙ РЕЗОНАТОР З ВНУТРІШНІМ РОЗШИРЕННЯМ АПЕРТУРИ ПУЧКА ВИПРОМІНЮВАННЯ
 (57) Лазерний резонатор з внутрішнім розширенням апертури пучка випромінювання, що містить опукле та увігнуте циліндричні дзеркала та активний елемент прямокутного перерізу, який **відрізняється** тим, що на одному торці активного елемента встановлено прямокутний відбивач у вигляді призми з куту 90° при вершині, а на протилежному торці активного елемента встановлено опукле та увігнуте циліндричні дзеркала таким чином, що твірні циліндричних поверхонь дзеркал паралельні ребру вершини призми, а по одному з двох прямолінійних крайків кожного циліндричного дзеркала розташовані впритул до про-

тилежних країв торцевої грані активного елемента, при цьому дотичні площини, що можна провести до циліндричних дзеркал через ці крайки, утворюють кут 90° одна до одної та кути по 45° до торцевої грані, а другі прямолінійні крайки кожного циліндричного дзеркала розташовані в роздільній площині, що можна провести через ребро вершини призми під кутом φ до бокової грані активного елемента, яка суміжна з опуклим дзеркалом, цей кут φ обумовлює розширення пучка випромінювання в активній речовині та вибирається з урахуванням посилення активної речовини, а напрямні циліндричних дзеркал мають форму частини параболи та забезпечують умову, що всі паралельні промені, що проведені у напрямку від поверхні опуклого дзеркала до поверхні увігнутого дзеркала, які паралельні торцю активного елемента та перпендикулярні ребру прямокутного відбивача, після віддзеркалення від увігнутого дзеркала, а потім від обох граней прямокутного дзеркала будуть мати напрямок на фокусну лінію оптичної системи, яка є лінією перетину роздільної площини та продовження бокової грані активного елемента, яка межує з прямолінійною кромкою опуклого дзеркала.

- (11) **127344** (51) МПК
H01S 3/08 (2023.01)
H01S 3/10 (2006.01)
H01S 3/034 (2006.01)
- (21) а 2019 03681 (22) 10.04.2019
 (24) 27.07.2023
 (72) Дзюбенко Михайло Іванович (UA), Каменів Юрій Юхимович (UA), Масалов Сергій Олександрович (UA), Радіонов Володимир Петрович (UA)
 (73) ІНСТИТУТ РАДІОФІЗИКИ ТА ЕЛЕКТРОНІКИ ІМ. О.Я. УСИКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
 вул. Ак. Проскури, 12, м. Харків, 61085 (UA)
 (54) ВИХІДНЕ ДЗЕРКАЛО ЛАЗЕРНОГО РЕЗОНАТОРА
 (57) Вихідне дзеркало лазерного резонатора, що складається з паралельних металевих стрічок, розміщених на круглій прозорій пластині, яке **відрізняється** тим, що товщина стрічок неоднакова: менша в центральній частині дзеркала і більша у його країв.

Н 02

- (11) **127363** (51) МПК
H02P 9/42 (2006.01)
H02P 9/44 (2006.01)
H02J 3/24 (2006.01)
- (21) а 2021 01320 (22) 16.03.2021
 (24) 27.07.2023
 (72) Федів Євген Ігорович (UA), Сівакова Ольга Михайлівна (UA)
 (73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"
 вул. Степана Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)

(54) СПОСІБ ОБМЕЖЕННЯ ПІДВИЩЕННЯ ЧАСТОТИ В ЕЛЕКТРОЕНЕРГЕТИЧНІЙ СИСТЕМІ

(57) Спосіб обмеження підвищення частоти в електроенергетичній системі з енергоблоками електростанцій, шунтовими реакторами, які регульовані зустрічно-паралельно увімкнутими керованими напівпровідниковими вентилями, а також споживачами електроенергії, збільшенням споживання активної потужності, який **відрізняється** тим, що напівпровідникові вентиля вибирають двоопераційними і їх відкривають керуючими імпульсами у природні моменти часу відкривання, а закривають керуючими імпульсами раніше природних моментів часу їх закривання.

H 05**(11) 127369****(51)** МПК**H05B 6/10** (2006.01)**H05B 6/02** (2006.01)**F24H 1/10** (2022.01)**(21) а 2021 05669****(22) 07.10.2021****(24) 27.07.2023**

(72) Жильцов Андрій Володимирович (UA), Березюк Андрій Олександрович (UA), Курка Віталій Петрович (UA), Андросович Олександр Юрійович (UA), Ярмоленко Богдан Вікторович (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)****(54) ТРИФАЗНИЙ ПРИСТРІЙ ІНДУКЦІЙНОГО НАГРІВУ РІДКИХ І ГАЗОПОДІБНИХ СЕРЕДОВИЩ**

(57) Трифазний пристрій індукційного нагріву рідких і газоподібних середовищ, що складається з корпусу, внутрішнього і зовнішнього теплообмінників та обмотки, трубних дощок, двох роз'ємних азбоцементних плит, шпильок та болтів, який **відрізняється** тим, що додатково містить дві незалежні обмотки у вигляді пустотілих трубок, які розміщені одна відносно одної на відстані вздовж корпусу між внутрішніми і зовнішніми теплообмінними апаратами, у вигляді пучків феромагнітних труб, та підключені з існуючою обмоткою до трифазної мережі, що забезпечує її симетричне навантаження.

(11) 127360**(51)** МПК**H05H 1/26** (2006.01)**H05H 1/42** (2006.01)**H05H 1/46** (2006.01)**G21B 1/05** (2006.01)**(21) а 2020 07686****(22) 03.12.2020****(24) 27.07.2023**

(72) Дем'янчук Борис Олександрович (UA), Бондус Вікторія Борисівна (UA), Бондус Дмитро Костянтинівич (UA)

(73) ДЕМ'ЯНЧУК БОРИС ОЛЕКСАНДРОВИЧ**вул. Акад. Вільямса, 50/3, кв. 80, м. Одеса, 65113 (UA)****БОНДУС ВІКТОРІЯ БОРИСІВНА****вул. Акад. Вільямса, 50/3, кв. 80, м. Одеса, 65013 (UA)****БОНДУС ДМИТРО КОСТЯНТИНОВИЧ****вул. Акад. Вільямса, 50/3, кв. 80, м. Одеса, 65113 (UA)****(54) СПОСІБ ТА ПРИСТРІЙ ПЕРЕТВОРЕННЯ ЕНЕРГІЇ**

(57) 1. Спосіб перетворення енергії шляхом випромінювання електромагнітного поля мікрохвильового генератора із оточення фокуса металевого еліпсоїдального реактора плазмоутворення, що викликає в оточенні другого фокуса цього реактора об'ємний іскровий розряд і нерівноважне плазмоутворення у суміші дисперсних частинок плазмоутворюючої речовини і частинок металів, які попередньо подають крізь вхідні бокові протилежні канали цього реактора в напрямку його другого фокуса, далі подають як пальне лише оксиди металів та спричиняють потік плазми крізь вихідний шлюз цього металевого реактора в зовнішнє магнітне поле для розділення різнополярних частинок плазми і уловлення їх відповідними збиральними електродами, який **відрізняється** тим, що посилюють концентрацію енергії поля в другому фокусі реактора шляхом неспрямованого випромінювання електромагнітного поля з круговою поляризацією і тороїдною просторовою формою діаграми спрямованості із першого фокуса за допомогою спірального циліндричного випромінювача, фідера і мікрохвильового генератора хвиль надвисокочастотного діапазону та за допомогою одного із двох джерел постійного струму, від акумулятора - для початку процесу плазмоутворення, від збиральних електродів - в процесі стабільного плазмоутворення.

2. Пристрій перетворення енергії, що містить металевий еліпсоїдальний реактор плазмоутворення, який має форму еліпсоїда обертання, витягнутого вздовж осі обертання з вхідним і вихідним шлюзами, що розташовані у вершинах полюсів еліпсоїда, і з двома каналами та вентиляторами в цих каналах для подачі в реактор дисперсних частинок плазмоутворюючої речовини та металу і оксиду металу, де вхідні канали реактора розташовані діаметрально протилежно в середній частині довжини реактора і спрямовані на другий фокус еліпсоїдального реактора, а випромінювач розташований в цьому реакторі в оточенні його першого фокуса, перпендикулярно його поздовжній осі в напрямку на другий його фокус, також мікрохвильовий генератор плазмоутворення, джерело магнітного поля для розділення різнополярних зарядів та збиральні електроди, які розташовані ліворуч та праворуч вздовж джерела магнітного поля, де вхід джерела магнітного поля з'єднаний з вихідним шлюзом металевого еліпсоїдального реактора, який **відрізняється** тим, що у склад пристрою додатково введені хвилевід, фідер, пульт управління з датчиками і вимірниками параметрів режиму роботи пристрою, акумулятор і блок заряджання акумулятора та перемикач, де входи пульта управління підключені до виходу акумулятора і виходів збиральних електродів, а вихід пульта - до перемикача, вхід якого підключений до виходу акумулятора і до виходів збиральних електродів, а вихід - до вентиляторів, до входу блока заряджання акумулятора та до входу мікрохвильового генератора.

тора плазмоутворення, який виконаний у вигляді зовнішнього мікрохвильового генератора надвисокочастотного діапазону хвиль, при цьому вихід мікрохвильового генератора плазмоутворення з'єднаний зі входом хвилеводу, вихід якого підключений до фідера, а вихід фідера з'єднаний з випромінювачем електромагнітних хвиль, який виконаний спіральним, циліндричним, неспрямованим і двокроковим та має форму просторової спіралі мідного проводу усередині діелектричної втулки з міжвитковим центром випро-

мінювання із спіралі та закріплений вхідним кінцем у вхідному шлюзі металевого реактора за допомогою діелектричної втулки з різьбою і металевої гайки, яка закріплюється разом з екраном фідера на металевому корпусі реактора, а середина довжини спірального циліндричного випромінювача розташовується у першому фокусі металевого еліпсоїдального реактора.

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ

Розділ А:

Життєві потреби людини

A 01

- (11) **153605** (51) МПК (2023.01)
A01C 7/00
A01C 7/12 (2006.01)
- (21) **u 2023 00085** (22) **09.01.2023**
(24) **27.07.2023**
(72) Амосов Володимир Васильович (UA), Артеменко Дмитро Юрійович (UA), Богатирьов Дмитро Володимирович (UA), Богатирьова Катерина Дмитрівна (UA), Скрипник Іван Олександрович (UA)
- (73) **ЦЕНТРАЛЬНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
пр. Університетський, 8, м. Кропивницький, 25006 (UA)
- (54) **КОТУШКОВИЙ ВИСІВНИЙ АПАРАТ**
- (57) Котушковий висівний апарат, який має корпус з розміщеними усередині котушкою і муфтою, виконаною у вигляді гільзи, що охоплює котушку і клапан, який відрізняється тим, що котушка оснащена хвостовиком з різьбовим кінцем, виконаним з можливістю фіксації відносно стінки корпусу, а гільза в зоні викиду насіння має наскрізний отвір, нижній виріз якого розташований в зоні кромки скидання клапана.

- (11) **153587** (51) МПК (2023.01)
A01G 31/02 (2006.01)
A01G 31/06 (2006.01)
A01G 29/00
- (21) **a 2021 01002** (22) **01.03.2021**
(24) **27.07.2023**
(72) Мельник Олександр Сергійович (UA), Солоня Олена Василівна (UA)
- (73) **ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, 21008 (UA)
- (54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВИРОЩУВАННЯ ГІДРОПОННОЇ ПРОДУКЦІЇ**
- (57) Пристрій для вирощування гідропонної продукції, який містить встановлену на опорах з можливістю обертання навколо горизонтальної осі стрижневу конструкцію у формі призми, до якої шарнірно прикріплені лотки з можливістю здійснення поступального руху при обертанні призми, який відрізняється тим,

що призма виконана восьмигранною з осями у вершинах її основ, на яких шарнірно підвішені перфоровані лотки з отворами для гідропонних стаканів, причому пристрій містить встановлену внизу з можливістю занурення коренів гідропонних рослин ємність для гідропонного розчину з розчинозбірниками.

A 23

- (11) **153616** (51) МПК (2023.01)
A23L 2/00
A23L 2/52 (2006.01)
A23L 2/54 (2006.01)
A23L 2/58 (2006.01)
A23L 2/60 (2006.01)
B01F 23/236 (2022.01)
B01F 101/14 (2022.01)
- (21) **u 2023 00970** (22) **09.03.2023**
(24) **27.07.2023**
(72) Глуховська Олена Василівна (UA)
- (73) **АКВА ЕН.ЕР.ДЖИ. ІНВЕСТМЕНТС ЛІМІТЕД**
Lampousas, 1, P.C.1095, Nicosia, Cyprus (CY)
- (54) **СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА НАПОЮ ЕНЕРГЕТИЧНОГО БЕЗАЛКОГОЛЬНОГО СИЛЬНОГАЗОВАНОГО**
- (57) 1. Спосіб виробництва напою енергетичного безалкогольного сильногазованого, що включає водоготування, приготування пастеризованого цукрового сиропу, приготування купажного сиропу, охолодження купажного сиропу, змішування з підготовленою охолодженою водою у певній пропорції, насичення діоксидом вуглецю, розлив, закупорювання, маркування і пакування, який відрізняється тим, що для приготування купажного сиропу в купажну ємність згідно з рецептурою вносять цукор у вигляді цукрового сиропу, сік лимонний концентрований, бензоат натрію, лимонну кислоту та аскорбінову кислоту, кофеїн, таурин, вітамінну суміш у вигляді водних розчинів, суміш рослинних екстрактів Біттер, екстракт бергамоту та канабісу, натуральний барвник, натуральну ароматичну основу Масло апельсина і доводять купажний сироп підготовленою водою до заданого об'єму, причому всі розчини компонентів підлягають фільтрації перед додаванням в купажну ємність, також після додавання кожного компонента суміш ретельно перемішують, при цьому компоненти вносять, не допускаючи їх змішування між собою, після внесення кожного додають підготовлену питну воду та після внесення кожного компонента ємності для розчинення промивають підготовленою питною водою і переносять промивні води в купажний резервуар.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що готовий купажний сироп перемішують протягом 10-15 хвилин, виключають мішалку і залишають на 2 години для асиміляції ароматичних речовин і видалення пухирців повітря із сиропу, потім купажний сироп охолоджують, змішують з підготовленою охолодженою водою у певній пропорції, насичують діоксидом вуглецю і подають на розлив у відповідну тару.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що компоненти вносять в такому співвідношенні, %:

цукор	9,2-9,8
кислота лимонна	0,21-0,27
сік лимонний концентрований	0,18
кофеїн	0,032
таурин	0,12
вітамінна суміш	0,005
екстракт канабісу	0,01
суміш рослинних екстрактів Біттер	0,12
екстракт бергамоту	0,016
натуральна ароматична основа Масло апельсина	0,02
натуральний барвник хлорофілін	0,005
антиоксидант аскорбінова кислота (E300)	0,015
бензоат натрію (E211)	0,015
діоксид вуглецю	0,4-0,6
підготовлена вода	решта.

кожного компонента ємності для розчинення промивають підготовленою питною водою і переносять промивні води в купажний резервуар.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що готовий купажний сироп вимішують протягом 10-15 хвилин, виключають мішалку і залишають на 2 години для асиміляції ароматичних речовин і видалення пухирців повітря із сиропу, потім купажний сироп охолоджують, змішують з підготовленою охолодженою водою у певній пропорції, насичують діоксидом вуглецю і подають на розлив у відповідну тару.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що компоненти вносять в такому співвідношенні, %:

цукор	9,5-10,1
кислота лимонна (E330)	0,15-0,21
ароматизатор Апельсиновий Гренадин	0,015
натуральний барвник цукровий колер (E150d)	0,009
бензоат натрію (E211)	0,015
діоксид вуглецю	0,4-0,6
підготовлена вода	решта.

A 43

(11) 153617

(51) МПК (2023.01)
A23L 2/00
A23L 2/52 (2006.01)
A23L 2/54 (2006.01)
A23L 2/58 (2006.01)
A23L 2/60 (2006.01)
B01F 23/236 (2022.01)
B01F 101/14 (2022.01)

(21) u 2023 00971

(22) 10.03.2023

(24) 27.07.2023

(72) Глуховська Олена Василівна (UA)

(73) АКВА ЕН.ЕР.ДЖИ. ІНВЕСТМЕНТС ЛІМІТЕД
Lampousas, 1, P.C.1095, Nicosia, Cyprus (CY)

(54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА НАПОЮ БЕЗАЛКОГОЛЬНОГО СИЛЬНОГАЗОВАНОГО

(57) 1. Спосіб виробництва напою безалкогольного сильногазованого, що включає водоготування, приготування пастеризованого цукрового сиропу, приготування купажного сиропу, охолодження купажного сиропу, змішування з підготовленою охолодженою водою у певній пропорції, насичення діоксидом вуглецю, розлив, закупорювання, маркування і пакування, який **відрізняється** тим, що для приготування купажного сиропу в купажну ємність вносять цукор у вигляді цукрового сиропу, бензоат натрію у вигляді водного розчину, лимонну кислоту у вигляді водного розчину, натуральний барвник цукровий колер (E150d), ароматизатор і доводять купажний сироп підготовленою водою до заданого об'єму, причому всі розчини компонентів підлягають фільтрації перед додаванням в купажну ємність, а після додавання кожного компонента суміш ретельно перемішують, при цьому компоненти вносять, не допускаючи їх змішування між собою, після внесення кожного додають підготовлену питну воду та після внесення

(11) 153607

(51) МПК
A43B 7/02 (2022.01)

(21) u 2023 00404

(22) 06.02.2023

(24) 27.07.2023

(72) Іванченко Артем Олегович (UA), Іванченко Олег Васильович (UA), Морозов Ігор Євгенович (UA), Рибка Євгеній Олексійович (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ ГВАРДІЇ УКРАЇНИ

майдан Захисників України, 3, м. Харків, 61001 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ОБІГРІВУ СТОПИ З ПРИЛАДОМ КОНТРОЛЮ ВЛАСНИХ ПАРАМЕТРІВ

(57) Пристрій для обігріву стопи з приладом контролю власних параметрів, що містить терморегулятор, який складено з декількох шарів, що складаються з плоского електрорезистивного нагрівального елемента, який розміщено між двома електроізоляційними шарами, пов'язаними з зовнішніми шарами, протилежні кінці електрорезистивного нагрівального елемента мають електричні шини у вигляді металевих смуг, зв'язаних струмопровідними проводами із джерелом живлення, при цьому нижній електроізоляційний шар має тепловідбивач, а електрорезистивні нагрівальні елементи виконані у вигляді плоскої стрічки з вуглецевих ниток, струмопровідні проводи розміщені усередині гнучкого чохла і зв'язані з верхнім кінцем гнучкого чохла за допомогою швидкокорознімного з'єднання, а нижній кінець гнучкого чохла з'єднаний з зовнішніми шарами пристрою для обігріву стопи, при цьому на зовнішній бік верхнього кінця гнучкого чохла нанесено протиковзне покриття, а також встановлено електронний терморегулятор з кнопкою управління температурою нагріву, пов'язаний з металевими смугами електричних шин джерела живлення та електрорезистивним нагрівальним елементом, який **відрізняється** тим, що до кола живлення послідовно підключений та встановлений на електрон-

ний терморегулятор з кнопкою управління температурою нагріву прилад контролю власних параметрів, що містить екран з показниками контролю.

A 45

(11) 153610

(51) МПК
A45F 3/08 (2006.01)
A45F 3/14 (2006.01)
F41H 1/02 (2006.01)
A41D 13/05 (2006.01)

(21) u 2023 00498

(22) 13.02.2023

(24) 27.07.2023

(72) Євтушенко Юрій Вікторович (UA), Романчук Тамара Анатоліївна (UA)

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ПІДПРИЄМСТВО "ТЕМП-3000"

вул. Жилинська, 45, м. Київ, 01033 (UA)

(54) СИСТЕМА РОЗПОДІЛУ НАВАНТАЖЕННЯ

(57) 1. Система розподілу навантаження від спорядження на плечах та/або спині людини, що містить розвантажувальний пояс та сполучений з ним супінатор для перенесення щонайменше частини ваги спорядження з плечей та хребта на розвантажувальний пояс або опорний елемент, сполучений з ним, супінатор містить нижню поперечну частину, виконану з можливістю нерухомого з'єднання з розвантажувальним поясом, та верхню поздовжню частину, розташовану з боку спини людини та сполучену зі спорядженням, яка **відрізняється** тим, що нижня поперечна частина та верхня поздовжня частина виконані жорстко-пружними, причому верхня поздовжня частина рухомо з'єднана з нижньою поздовжньою частиною за допомогою швидкокорознімного з'єднання, виконаного з можливістю від'єднання верхньої поздовжньої частини від нижньої поперечної частини.
2. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що верхня поздовжня частина нерухомо сполучена зі спорядженням.
3. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що верхня поздовжня частина сполучена зі спорядженням з можливістю руху вверх-вниз відносно спорядження.
4. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що верхня поздовжня частина з'єднана з нижньою поздовжньою частиною з можливістю її руху у одній із взаємно перпендикулярних площин, що проходять крізь місце з'єднання верхньої поздовжньої частини та нижньої поздовжньої частини.
5. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що верхня поздовжня частина з'єднана з нижньою поздовжньою частиною з можливістю її руху у обох взаємно перпендикулярних площинах, що проходять крізь місце з'єднання верхньої поздовжньої частини та нижньої поздовжньої частини.
6. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що швидкокорознімне з'єднання верхньої поздовжньої частини та нижньої поздовжньої частини містить кріплення для гнучкого елемента пристрою швидкого скидання.

A 47

(11) 153594

(51) МПК (2023.01)
A47B 96/00
A47B 57/08 (2006.01)
G06Q 50/32 (2012.01)

(21) u 2022 04207

(22) 07.11.2022

(24) 27.07.2023

(72) Статних Дмитро Миколайович (UA), Наконечний Назар Ігорович (UA), Носов Дмитро Валерійович (UA)

(73) КОУСТРОК ХОЛДІНГЗ ЛІМІТЕД

Thasou 3, Dadlaw Business Centre Neo, Flat/Office 313, 1087 Nicosia, Republic of Cyprus (CY)

(54) МЕТАЛЕВА ЧАРУНКОВА ШАФА З ПІДВИЩЕНИМ ЗАХИСТОМ ВІД ЗЛОМУ ДВЕРЦЯТ

(57) 1. Металева чарункова шафа з підвищеним захистом від злому дверцят, що включає щонайменше один вертикальний ряд чарунок, розташований у корпусі, що містить задню, дві бокові, а також верхню і нижню стінки, в якому розміщені чарунки утворені полицями та закриті дверцятами, встановленими на наскрізному стрижні, та замикаються за допомогою замка, яка **відрізняється** тим, що дверцята із сторони відкривання/закривання чарунок мають подовжений в напрямку глибини чарунки вертикальний торець, а у місці дотику подовженого вертикального торця до бокової стінки корпусу виконано спеціальний вигин, що утворює кишеню, до якої заходить подовження вертикального торця дверцят.
2. Металева чарункова шафа за п. 1, яка **відрізняється** тим, що дверцята чарунки складаються із зовнішнього короба, що містить зовнішню поверхню та перпендикулярні до неї стінки по периметру, висотою, рівною товщині дверцят, при цьому верхня та нижня стінки загинаються паралельно зовнішній поверхні під прямим кутом та утворюють площину кріплення внутрішньої поверхні, що закриває короб із середини.
3. Металева чарункова шафа за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що обидві частини дверцят містять відповідні прорізи в горизонтальних торцях для проходження стрижня та встановлення втулок.
4. Металева чарункова шафа за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що під нижнім горизонтальним торцем дверцят розміщений відлив.
5. Металева чарункова шафа за п. 1, яка **відрізняється** тим, що замок дверцят є електромеханічним, робота якого керується з центрального комп'ютера та/або віддаленого сервера.
6. Металева чарункова шафа за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що на внутрішній поверхні основного полотна дверцят зовнішньої частини дверцят встановлено замкову скобу, призначену для замикання дверцят за допомогою замка.
7. Металева чарункова шафа за п. 1, яка **відрізняється** тим, що бокова стінка з боку відкривання дверцят представляє собою панель, до якої кріпиться кожух встановлення замків, який складається з двох роз'ємних частин, зовнішня з яких має криволінійну поверхню та, при цьому у передній частині з боку відкривання дверцят, ширина вертикального торця кожуха менша за його ширину в центральній частині, а перехід від меншої до центральної ширини виконаний шляхом утворення вигину.

8. Металева чарункова шафа за п. 1, яка **відрізняється** тим, що подовжений торець дверцят з боку їх відкривання при закриванні заходить в області меншої ширини вертикального торця кожуха встановлення замків в утвореному вигині кармані.

9. Металева чарункова шафа за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що у порожнині кожуха замків розміщується замок, а на його передньому вертикальному торці відповідний виріз, до якого заходить замкова скоба і контактує із замком.

A 61

(11) **153600** (51) МПК
A61B 17/30 (2006.01)

(21) **u 2022 04653** (22) **09.12.2022**
(24) **27.07.2023**

(72) Федірко Володимир Олегович (UA)

(73) **ФЕДІРКО ВОЛОДИМИР ОЛЕГОВИЧ**

вул. Проф. Караваєва, 8А, м. Київ, 03058 (UA)

(54) **ПІНЦЕТ МІКРОНЕЙРОХІРУРГІЧНИЙ ЛОЖКОВО-ВІКОНЧАТИЙ БАЙОНЕТНОГО ТИПУ ЗА ФЕДІРКОМ**

(57) 1. Пінцет мікронейрохірургічний ложково-вікончатий байонетного типу, що містить конструктив проксимальний (1) утримуючого відділу пінцета (2) із плоскими робочими браншами (3) та кінцевими ложками-віконцями (4), внутрішній край яких не є ріжучим, який **відрізняється** тим, що виготовлений з титану сірого матового кольору, містить кінцеві ложки-віконця (4) діаметром 2 мм, дистальні відділи робочих браншів (5) мають одну площину з кінцевими ложками-віконцями (4).

2. Пінцет за п. 1, який **відрізняється** тим, що виготовлений зі сплаву титану ВТ6.

(11) **153588** (51) МПК
A61C 13/38 (2006.01)
F24F 6/02 (2006.01)
F24F 6/18 (2006.01)
B22C 5/08 (2006.01)

(21) **u 2021 05240** (22) **15.09.2021**
(24) **27.07.2023**

(72) Турницький Михайло Ярославович (UA)

(73) **ТУРНИЦЬКИЙ МИХАЙЛО ЯРОСЛАВОВИЧ**

вул. Шевченка, 334, кв. 140, м. Львів, 79039 (UA)

(54) **СТОМАТОЛОГІЧНИЙ БОКС ДЛЯ СТВОРЕННЯ ВОЛОГОГО СЕРЕДОВИЩА**

(57) 1. Стоматологічний бокс для створення вологого середовища, що містить корпус, бак для води з фільтром, оснащений платою ультразвуку, вентилятором та регулятором інтенсивності, та реле регулювання, який **відрізняється** тим, що корпус додатково оснащено камерою зволоження з дверцятами, вентилятор при цьому встановлено всередині камери зволоження, а датчик вологості та панель управління з'єднані з регулятором інтенсивності вологості в камері зволоження.

2. Стоматологічний бокс за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково містить програмне та/або апаратне забезпечення для автоматизації роботи.

(11) **153593** (51) МПК (2023.01)
A61K 36/00
A61P 3/00

(21) **u 2022 03659** (22) **30.09.2022**
(24) **27.07.2023**

(72) Лещова Марина Олексіївна (UA), Бригадиренко Віктор Васильович (UA)

(73) **ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, 49600 (UA)

(54) **СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ РАЦІОНУ ССАВЦІВ ЗА ДОПОМОГОЮ СУХОЇ ТРАВИ ORIGANUM VULGARE ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ НАДМІРНІЙ ЖИРОВІЙ ДІЄТІ**

(57) Спосіб оптимізації раціону ссавців за допомогою сухої трави *Origanum vulgare* для нормалізації обмінних процесів при надмірній жировій дієті, що включає додавання 5 % сухої подрібненої трави від добової сухої маси раціону.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 22**

(11) **153619** (51) МПК (2023.01)
B22D 27/02 (2006.01)
B22D 1/00

(21) **у 2023 01165** (22) **21.03.2023**
(24) **27.07.2023**

(72) Іванов Артем Володимирович (UA), Цуркін Володимир Миколайович (UA), Жданов Олександр Олександрович (UA), Честних Микола Володимирович (UA), Дьогтев Юрій Никанорович (UA)

(73) **ІНСТИТУТ ІМПУЛЬСНИХ ПРОЦЕСІВ І ТЕХНОЛОГІЙ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
пр. Богоявленський, 43А, м. Миколаїв, 54018 (UA)

(54) **СПОСІБ ОБРОБКИ МЕТАЛЕВОГО РОЗПЛАВУ СПЛАВУ НА ОСНОВІ АЛЮМІНІЮ**

(57) Спосіб обробки металевого розплаву сплаву на основі алюмінію, що включає виплавлення сплаву при температурі від 700 до 740 °С та пропускання через розплав імпульсного електричного струму протягом визначеного часу обробки, залежно від маси сплаву, термодинамічний стан якого характеризує густина внутрішньої енергії розплаву, який **відрізняється** тим, що обробку здійснюють при пропусканні через розплав одночасно, як мінімум, двох різних типів струму (постійний, змінний, імпульсний) або одного типу струму з різними електричними характеристиками, а час обробки розплаву, залежно від маси сплаву, визначають за формулою:

$$t = \frac{E_{\Sigma} \cdot M}{\rho \cdot \sum_{i=1}^n P_i},$$

де t - час обробки, с;

E_{Σ} - сума густин внутрішньої енергії розплаву рідкометалевої системи, яка характеризує її термодинамічний стан при обробці вибраною кількістю струмів n , які одночасно пропускаються через розплав, має значення від $0,1 \cdot 10^8$ до $0,3 \cdot 10^8$, Дж/м³;

M - маса розплаву, кг;

ρ - густина розплаву, кг/м³;

$\sum_{i=1}^n P_i$ - сумарна потужність вибраних струмів n , які одночасно пропускають через розплав, Вт.

(11) **153591** (51) МПК
B22F 9/14 (2006.01)

(21) **у 2022 03308** (22) **09.09.2022**
(24) **27.07.2023**

(72) Лопатько Костянтин Георгійович (UA), Олішевський Валентин Вікторович (UA), Винарчук Катерина Во-

лодимирівна (UA), Лопатько Серафим Костянтинович (UA), Поєдинок Наталія Леонідівна (UA), Бабко Євген Миколайович (UA)

(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)

(54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ОТРИМАННЯ КОЛОЇДНИХ РОЗЧИНІВ МЕТАЛІВ**

(57) Пристрій для отримання колоїдних розчинів металів, що містить генератор розрядних імпульсів, розрядну камеру, електроди, який **відрізняється** тим, що розрядна камера оснащена розпилювачем повітря, який розташований на дні розрядної камери, а для подачі повітря в розрядну камеру використовують компресор.

В 60

(11) **153620** (51) МПК (2023.01)
B60K 17/04 (2006.01)
F41A 27/00
F41A 23/00

(21) **у 2023 01277** (22) **27.03.2023**
(24) **27.07.2023**

(72) Сандлер Альберт Кирилович (UA), Карпілов Олександр Юрійович (UA)

(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ОДЕСЬКА МОРСЬКА АКАДЕМІЯ"**

вул. Дідріхсона, 8, м. Одеса, 65029 (UA)

САНДЛЕР АЛЬБЕРТ КИРИЛОВИЧ

вул. Бреуса, 26/2, кв. 231, м. Одеса, 65017 (UA)

КАРПІЛОВ ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ

вул. Сегедська, 17, кв. 20, м. Одеса, 65009 (UA)

(54) **ТРАНСМІСІЯ САМОРОШІЙНОЇ ГАРМАТИ**

(57) Трансмсія саморушійної гармати, що складається із силової установки з органами керування, моста зі станинами, коліс, кермового механізму та гальм, яка **відрізняється** тим, що як силову установку використовують сполучені з мостом, колесами і гальмами пневмодвигуни, робоче тіло для яких через трубопроводи, арматуру та блок керування надходить від газогенераторів на основі стандартних артилерійських пострілів, що застосовуються у гарматі.

(11) **153590** (51) МПК
B60W 10/20 (2006.01)

(21) **у 2022 03203** (22) **05.09.2022**
(24) **27.07.2023**

(72) Богомолов Віктор Олександрович (UA), Байцур Максим Вячеславович (UA), Єременко Антон Васильович (UA), Кирчатий Володимир Іванович (UA), Клименко Валерій Іванович (UA), Леонтьєв Дмитро Миколайович (UA), Михалевич Микола Григорович (UA), Мормило Яков Михайлович (UA), Подригало Михайло Абович (UA), Третяк Віктор Михайлович (UA)

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АВТОМОБІЛЬНО-ДОРОЖНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
вул. Ярослава Мудрого, б. 25, м. Харків, 61002 (UA)

(54) СПОСІБ КЕРУВАННЯ РУХОМ ЧОТИРИГУСЕНИЧНОЇ МАШИНИ

(57) 1. Спосіб керування рухом чотиригусеничної машини, що включає в себе керування поворотом передньої та задньої поворотних платформ, на яких встановлюють по дві гусениці, який **відрізняється** тим, що передня і задня поворотні платформи мають можливість повертатись незалежно одна від одної в площині дороги під дією різниці тягових зусиль, прикладених на зовнішніх та внутрішніх передніх та задніх гусеницях, що забезпечує поворот вправо, вліво, навколо власної вертикальної осі, а також рух "боком" і "крабом".

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при входженні у поворот чотиригусеничної машини на передній зовнішній гусениці створюють більше тягове зусилля у порівнянні з передньою внутрішньою гусеницею, а на задній зовнішній гусениці - менше тягове зусилля у порівнянні з тяговим зусиллям на задній внутрішній гусениці, при цьому передня і задня платформи повертаються у протилежних напрямках.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при виході з повороту чотиригусеничної машини на передній внутрішній гусениці створюють менше тягове зусилля у порівнянні з передньою зовнішньою гусеницею, а на задній зовнішній гусениці - більше тягове зусилля у порівнянні з тяговим зусиллям на задній внутрішній гусениці, при цьому передня і задня платформи повертаються у вихідне положення.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що для виконання повороту чотиригусеничної машини навколо власної вертикальної осі, передня і задня поворотні платформи мають можливість повертатись на 90° одна відносно одної у протилежні сторони.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що для виконання руху "боком" і "крабом" передня та задні поворотні платформи повертаються одна відносно одної на однакові кути, причому для руху "боком" вказаний кут повороту складає 90°.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при прямолінійному русі чотиригусеничної машини передня і задня поворотні платформи жорстко фіксуються від можливого повороту.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при русі чотиригусеничної машини на вході у маневр руху "крабом" на зовнішніх передніх і задніх гусеницях створюють більші тягові зусилля в порівнянні з тяговими зусиллями на передніх та задніх внутрішніх гусеницях, а при завершенні маневру руху "крабом" на зовнішніх передніх і задніх гусеницях створюють менші тягові зусилля в порівнянні з тяговими зусиллями на передніх та задніх внутрішніх гусеницях.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у сталому режимі повороту передня та задня поворотні платформи фіксуються у своєму кінцевому положенні, а на передній та задній зовнішніх гусеницях створюють тягові зусилля, більші відносно передньої та задньої внутрішніх гусениць.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при завершенні входження у маневр руху "крабом" передня та задня поворотні платформи фіксуються у

своєму кінцевому положенні, а на всіх гусеницях створюють однакові тягові зусилля.

B 61

(11) 153602

(51) МПК (2023.01)

B61D 1/00

B61D 17/00

B61F 1/02 (2006.01)

(21) у 2022 04830

(22) 19.12.2022

(24) 27.07.2023

(72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ватуля Гліб Леонідович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Нерубацький Володимир Павлович (UA)

(73) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ

площа Фейєрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)

(54) ПАСАЖИРСЬКИЙ ВАГОН З ЕНЕРГОПОГЛИНАЮЧИМ МАТЕРІАЛОМ В СКЛАДОВИХ НЕСУЧОЇ КОНСТРУКЦІЇ

(57) Пасажи́рський вагон, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісні візки, модуля автозчепного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою, шворневими, кінцевими, поперечними балками, ребрами жорсткості, листами посилення, модуля кузова з системами життєзабезпечення, який **відрізняється** тим, що хребтова та поперечні балки складаються з прямокутних труб, заповнених матеріалом з енергопоглинаючими властивостями, балки шворневі та кінцеві також заповнені матеріалом з енергопоглинаючими властивостями.

(11) 153603

(51) МПК (2023.01)

B61D 1/00

(21) у 2022 05055

(22) 28.12.2022

(24) 27.07.2023

(72) Ловська Альона Олександрівна (UA), Нерубацький Володимир Павлович (UA)

(73) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ

майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)

(54) ПІВВАГОН УНІВЕРСАЛЬНИЙ З ЕНЕРГОПОГЛИНАЛЬНИМИ СКЛАДОВИМИ

(57) Піввагон, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісні візки, модуля автозчепного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою, кінцевими, проміжними балками і модуля кузова, який містить дві бокові стіни, що мають обшиву і каркас, який складається з верхнього та нижнього об'язувань, вертикальних стійок, та дві торцеві стіни, що мають обшиву і каркас, який складається з верхнього об'язування, горизонтальних поясів, бокових та проміжних стійок, який **відрізняється** тим, що хребтова балка ви-

конана з С-подібного профілю, перекритого горизонтальним листом та заповненого енергопоглинальним матеріалом, на верхньому горизонтальному листі розміщений двотавр.

карабіні, що від'єднується, причому зусилля для роз'єднання більше, ніж у карабінів утримання сітки.

В 64

- (11) **153615** (51) МПК (2023.01)
B64F 3/00
- (21) **и 2023 00851** (22) **03.03.2023**
(24) **27.07.2023**
- (72) Дудар Зоя Володимирівна (UA), Дейнеко Жанна Валентинівна (UA), Сковороднікова Вікторія Валеріївна (UA), Копоть Михайло Андрійович (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ**
просп. Науки, 14, м. Харків, 61166 (UA)
- (54) **ПАСИВНА СИСТЕМА ЗНИЩЕННЯ БЕЗПІЛОТНИХ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ**
- (57) Пасивна система знищення безпілотних літальних апаратів (БПЛА), яка містить два балони з газом, який легший за повітря, два троси, що утримують балони з газом, який легший за повітря, два пристрої утримання та спуску балонів та сітку, що закріплена між тросами, при цьому балони з газом, який легший за повітря, з'єднані з тросами, троси з'єднані з пристроями утримання та спуску балонів, сітка з'єднана одною стороною з першим аеростатом, а другою стороною - з другим аеростатом, яка **відрізняється** тим, що сітка має додаткові троси, що утворюють каркасну осередкову структуру, всередині кожного каркасного осередку розташовані набірні чарунки, що складаються з тросиків з карабінами на краях та кілець, причому ці чарунки кріпляться до каркасної структури роз'ємами з певним зусиллям на від'єднання, в деяких кільцях чарунок розміщено вибуховий елемент, а також присутні трос для стягування всієї конструкції в каркасному осередку і трос для висмикування чеки для здійснення підризу, причому трос для висмикування чеки закріплений жорстко на каркасному тросі, а трос для стягування всієї конструкції - на

В 66

- (11) **153599** (51) МПК
B66D 1/02 (2006.01)
- (21) **и 2022 04495** (22) **29.11.2022**
(24) **27.07.2023**
- (72) Пугач Андрій Анатолійович (UA), Єфременко Ольга Геннадіївна (UA)
- (73) **ПУГАЧ АНДРІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ**
вул. Набережно-Корчуватська, 27, кв. 54, м. Київ, 03045 (UA)
- ЄФРЕМЕНКО ОЛЬГА ГЕННАДІЇВНА**
вул. Мартиросяна, 18, кв. 40, м. Київ, 03186 (UA)
- (54) **ПІДЙОМНИЙ ПРИСТРІЙ**
- (57) 1. Підйомний пристрій, що містить вертикальну стійку, оснащену кріпильним елементом для фіксації пристрою, лебідку з тросом і приводним механізмом та вантажну підвіску, який **відрізняється** тим, що верхній кінець троса лебідки з'єднаний з кріпильним елементом, а нижній кінець троса закріплений на валу приводного механізму лебідки, при цьому вертикальна стійка обладнана основним і направляючим роликами для троса лебідки, а вантажна підвіска виконана із затискачами для зміщення механізму на висоті в ліву та праву сторони.
2. Підйомний пристрій за п. 1, який **відрізняється** тим, що приводний механізм виконаний у вигляді електродвигуна і оснащений пультом управління.
3. Підйомний пристрій за п. 1, який **відрізняється** тим, що вал приводного механізму лебідки оснащений механізмом для розподілення намотки троса на вал приводного механізму.
4. Підйомний пристрій за п. 1, який **відрізняється** тим, що вантажна підвіска додатково обладнана системою і поясом безпеки.

Розділ С:**Хімія. Металургія****С 07**

- (11) **153592** (51) МПК
C07F 9/09 (2006.01)
C23F 11/08 (2006.01)
- (21) u 2022 03482 (22) 21.09.2022
(24) 27.07.2023
- (72) Гомеля Микола Дмитрович (UA), Степова Олена Валеріївна (UA), Хоменко Анна Сергіївна (UA), Гах Тетяна Олександрівна (UA), Ганошенко Олена Миколаївна (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ПОЛТАВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА ІМЕНІ ЮРІЯ КОНДРАТЮКА"**
просп. Першотравневий, 24, м. Полтава, 36011 (UA)
- (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІНГІБІТОРУ КОРОЗІЇ СТАЛІ У МІНЕРАЛІЗОВАНОМУ СЕРЕДОВИЩІ
- (57) Спосіб одержання інгібітору корозії сталі у мінералізованому середовищі за допомогою синтезу алкілімідазолінів з високим виходом при проведенні реакції взаємодії каприлової кислоти з діетилентриаміном в розчині, який **відрізняється** тим, що синтез алкілімідазолінів проводять з використанням рослинної сировини (соняшникової олії) та етилендіаміну в октанолі-1.

С 21

- (11) **153608** (51) МПК
C21C 5/48 (2006.01)
- (21) u 2023 00406 (22) 06.02.2023
(24) 27.07.2023
- (72) Русаков Роман Юрійович (UA), Петренко Віталій Олександрович (UA), Пройдак Юрій Сергійович (UA), Мамешин Валерій Сергійович (UA), Гореславець Олександр Юрійович (UA), Драний Анатолій Іванович (UA), Бочанов Андрій Юрійович (UA), Верещак Антон Іванович (UA), Бекіров Мубаріз Аділ огли (UA), Баханов Анатолій Панасович (UA), Супрун Володимир Павлович (UA), Бугайова Олена Володимирівна (UA),

- Керейко Аліна Олегівна (UA), Ферко Олександр Іванович (UA), Ганжа Віктор Микитович (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ**
вул. Лазаряна, 2, м. Дніпро, 49010 (UA)
- (54) **ФУРМА ДЛЯ ПРОДУВАННЯ КИСНЕМ РІДКОГО МЕТАЛУ В КОНВЕРТЕРІ**
- (57) Фурма для продування киснем рідкого металу в конвертері, що містить внутрішню сталеву трубу для підведення кисню, середню сталеву трубу для підведення води та зовнішню сталеву трубу для відведення води від наконечника фурми, який являє собою мідну тарілку з денцем і з каналами водоохолоджувальної зони між соплами, причому мідна тарілка наконечника фурми з'єднана спеціальними зварними швами з центральною сталеву гільзою з ущільнюючими гумовими кільцями і з зовнішнім циліндричним сталевим кільцем, крім того фурма оснащена циліндричною сталеву перегородкою з радіальними сталевими елементами, що центрують, з вікнами для проколу води між пелюстками, які розташовані в сторону денця мідної тарілки, і з торцем, розташованим в сторону, протилежну денцю мідної тарілки, при цьому внутрішня поверхня сталеву стакана, з'єданого зварним швом з внутрішньою сталеву трубою, виконана з посадочним отвором під ущільнюючі гумові кільця центральної сталеву гільзи фурми, і зовнішнє циліндричне сталеве кільце фурми з'єднано зварним швом з торцем зовнішньої сталеву труби, а торці внутрішньої, середньої і зовнішньої сталевих труб розташовані перпендикулярно до осі мідної тарілки наконечника фурми, яка **відрізняється** тим, що торець циліндричної сталеву перегородки фурми встановлено у контакті по всьому діаметру з торцем середньої сталеву труби установки і циліндрична сталеву перегородка фурми з'єднана зварними швами через радіальні сталеві елементи, що центрують, з зовнішнім циліндричним сталевим кільцем фурми, при цьому осі внутрішньої, середньої і зовнішньої сталевих труб розташовані співвісно з віссю мідної тарілки наконечника фурми за допомогою радіальних сталевих фіксаторів між цими сталевими трубами, при цьому радіальні сталеві фіксатори сталевих труб з'єдані зварними швами з зовнішніми поверхнями внутрішньої та середньої сталевих труб з посадочними зазорами до відповідних внутрішніх поверхонь середньої сталеву труби і зовнішньої сталеву труби, яка оснащена монтажною трубою сталеву вставкою між зовнішнім циліндричним сталевим кільцем фурми і торцем зовнішньої сталеву труби.

Розділ Е:

Будівництво

Е 04

- (11) **153601** (51) МПК
E04B 5/10 (2006.01)
- (21) **и 2022 04806** (22) **19.12.2022**
(24) **27.07.2023**
- (72) Пługін Андрій Аркадійович (UA), Муригіна Надія Олександрівна (UA), Мірошніченко Сергій Валерійович (UA), Костюк Тетяна Олександрівна (UA), Панченко Сергій Володимирович (UA), Ватуля Гліб Леонідович (UA), Пługін Дмитро Артурович (UA), Калінін Олег Анатолійович (UA), Пługін Олексій Андрійович (UA), Лобяк Олексій Вікторович (UA), Муригін Андрій Вікторович (UA), Дудін Олексій Аркадійович (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**
майдан Фейсрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)
- (54) **СПОСІБ УЛАШТУВАННЯ ПРОКЛАДНОГО ШАРУ МІЖ СТАЛЕВИМИ БАЛКАМИ ЗАЛІЗНИЧНОГО МОСТА І ЗАЛІЗОБЕТОННИМИ ПЛИТАМИ БЕЗБАЛАСТНОГО МОСТОВОГО ПОЛОТНА**
- (57) Спосіб улаштування прокладного шару між сталевими балками залізничного моста і залізобетонними плитами безбаластного мостового полотна, який полягає в заготівлі та укладанні прокладного шару на верхню полицю сталевих балок перед укладанням плит, який **відрізняється** тим, що прокладний шар попередньо виготовляють у вигляді рулонів із нетканого матеріалу об'ємної структури, цементу, дрібного заповнювача і добавок-прискорювачів твердіння, на верхню полицю балок встановлюють локальні опори висотою, рівною проектній товщині прокладного шару, рулонний матеріал просочують водою, розкочують, укладають в декілька шарів загальною товщиною, на 30-60 % більшою проектної товщини прокладного шару, та ущільнюють вагою плит безбалас-

тного мостового полотна шляхом їх укладання в проектне положення.

Е 06

- (11) **153606** (51) МПК
E06B 5/16 (2006.01)
- (21) **и 2023 00398** (22) **06.02.2023**
(24) **27.07.2023**
- (72) Тодоров Олексій Петрович (UA)
- (73) **ТОДОРОВ ОЛЕКСІЙ ПЕТРОВИЧ**
вул. Крайня, буд. 14, с. Новоолександрівка, Дніпропетровський р-н, Дніпропетровська обл., 52070 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ВОГНЕСТІЙКОЇ ПРОФІЛЬНОЇ КОНСТРУКЦІЇ**
- (57) Спосіб виготовлення вогнестійкої будівельної конструкції, що включає заповнення внутрішніх порожнин порожнистих металевих профілів вогнестійким термокомпенсуючим наповнювачем, який **відрізняється** тим, що попередньо готують вогнестійкий термокомпенсуючий наповнювач у вигляді багаточастикових гранул, при цьому вибирають природний мінеральний, наприклад перліт або вермикуліт, або синтетичний силікатний матеріал, наприклад силікагель, пористий або спінений, що містить хімічно зв'язану воду в кількості 60-70 % від загальної ваги матеріалу, з діаметром частинок 2-8 мм, насипною щільністю 350-800 г/л, для чого вибраний природний мінеральний або синтетичний матеріал попередньо пропускають через зрошувач, де насичують його вологою до 80 %, після чого покривають акриловою фарбою для блокування вологи, що міститься в ньому, і отриманим матеріалом заповнюються внутрішні порожнини вказаної металевої профільної конструкції, при цьому проливають його після заповнення сполучним матеріалом на основі водорозчинних силікатів, наприклад рідким склом ($\text{NaO}(\text{SiO}_2)$, $\text{K}_2\text{O}(\text{SiO}_2)$), після затвердіння отриманого вогнестійкого термокомпенсуючого матеріалу проводять складання конструкції.

Розділ F:

**Машинобудування.
Освітлювання. Опалювання.
Зброя. Підrivні роботи**

F 24

- (11) **153586** (51) МПК (2023.01)
F24D 3/08 (2006.01)
F24D 17/00
F24S 20/40 (2018.01)
- (21) а 2020 00430 (22) 27.01.2020
(24) 27.07.2023
- (72) Нікітін Євген Євгенович (UA), Дутка Олександр Васильович (UA), Федоренко Володимир Миколайович (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ ГАЗУ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
вул. Дегтярівська, 39, м. Київ, 03113 (UA)
- (54) **СИСТЕМА ЦЕНТРАЛІЗОВАНОГО ТЕПЛОПОСТАЧАННЯ**
- (57) Система централізованого теплопостачання, що включає джерело теплової енергії, до якого приєднані магістральні трубопроводи з засувками, з'єднані з центральним тепловим пунктом з розподільними трубопроводами, з'єднаними з окремими пристроями споживачів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково оснащена під'єднаними до центрального теплового пункту сонячними колекторами з акумулятором тепла.

F 26

- (11) **153618** (51) МПК
F26B 3/02 (2006.01)
F26B 17/26 (2006.01)
- (21) u 2023 01163 (22) 21.03.2023
(24) 27.07.2023
- (72) Гончарук Інна Вікторівна (UA), Полевода Юрій Алікович (UA), Токарчук Олексій Анатолійович (UA), Замрій Михайло Анатолійович (UA), Ревва Віктор Юрійович (UA)
- (73) **ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, 21008 (UA)
- (54) **ІНФРАЧЕРВОНА СУШАРКА**
- (57) Інфрачервона сушарка конвеєрного типу, що складається з транспортерної стрічки, секцій інфрачервоних випромінювачів, яка **відрізняється** тим, що вздовж термостійкої стрічки по чергово розташовані пристрої для рихлення та вирівнювання сипкого вантажу при переміщенні.

F 41

- (11) **153604** (51) МПК
F41H 5/007 (2006.01)
- (21) u 2023 00053 (22) 05.01.2023
(24) 27.07.2023
- (72) Балакін Валерій Федорович (UA), Балаханова Тетяна Валеріївна (UA), Кадильникова Тетяна Михайлівна (UA), Кузнєцов Євген Вікторович (UA), Савкин Святослав Віталійович (UA), Свиридов Семен Олександрович (UA), Стасевський Станіслав Леонідович (UA), Сторожко Кирило Дмитрович (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ**
вул. Лазаряна, 2, м. Дніпро, 49010 (UA)
- (54) **СПОСІБ ДИНАМІЧНОГО БРОНЬОВОГО ЗАХИСТУ НА ОСНОВІ ВІБРАЦІЙНОГО ВПЛИВУ**
- (57) Спосіб динамічного броньового захисту на основі вібраційного впливу, при якому оснащують датчиками удару і вібраційною установкою броньову плиту, який **відрізняється** тим, що при попаданні снаряда в броньову плиту спрацьовують датчики включення джерела вібрації і відбувається введення додаткової енергії вібрації в об'єм матеріалу броні, тривалість вібраційної дії обумовлюють часом повного нівелювання енергії удару снаряда та повернення броньової плити в стан спокою, а параметри вібрації визначають з фізичних особливостей броньової плити, як коливальної системи з певним рівнем власної частоти коливань, що визначає резонансну частоту вібрації, що діє в напрямку удару.

F 42

- (11) **153589** (51) МПК
F42B 3/08 (2006.01)
- (21) u 2022 02656 (22) 25.07.2022
(24) 27.07.2023
- (72) Родіков Володимир Геннадійович (UA), Окіпняк Дмитро Анатолійович (UA), Окіпняк Анатолій Сергійович (UA), Лазарчук Катерина Ярославівна (UA), Саловський Степан Андрійович (UA), Маковський Микола Миколайович (UA), Фомов Андрій Леонідович (UA)
- (73) **ОКІПНЯК ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ**
вул. Слов'янська, 4, кв. 1, м. Львів, 79000 (UA)
ОКІПНЯК АНАТОЛІЙ СЕРГІЙОВИЧ
просп. Грушевського, 50, кв. 44, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32300 (UA)
ЛАЗАРЧУК КАТЕРИНА ЯРОСЛАВІВНА
вул. Огієнка, 39, кв. 41, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32300 (UA)
САЛОВСЬКИЙ СТЕПАН АНДРІЙОВИЧ
вул. Зелена, 107, с. Серники, Львівська обл., 81250 (UA)
МАКОВСЬКИЙ МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ
вул. Гагаріна, 56, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32300 (UA)

ФОМОВ АНДРІЙ ЛЕОНІДОВИЧ

вул. Пушкінська, 44-а, кв. 102, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32300 (UA)

РОДІКОВ ВОЛОДИМИР ГЕННАДІЙОВИЧ

просп. Грушевського, 50, кв. 52, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32300 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ УНІВЕРСАЛЬНИЙ ОСКОЛОЧНО-ФУГАСНИЙ

(57) Пристрій універсальний осколочно-фугасний, що містить корпус, вибухову речовину, підривник, запал

МД-5М, який **відрізняється** тим, що його корпус виготовлений з набірних металевих пластин, попередньо поділених на сегменти, які скручені між собою трьома шпильками, на корпусі розміщені чотири кріплення для встановлення стоек стабілізатора, а верхня частина корпусу додатково обладнана швидкознімною кришкою з втулкою для встановлення пристрою ініціювання підриву.

Розділ G:

Фізика

G 01

(11) 153598 (51) МПК
G01C 3/20 (2006.01)

(21) u 2022 04322 (22) 15.11.2022
(24) 27.07.2023

(72) Білоус Андрій Михайлович (UA), Миронюк Віктор Валентинович (UA), Леснік Олександр Миколайович (UA), Макаревич Анатолій Миколайович (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)

(54) СПОСІБ ТАКСАЦІЇ НАДЗЕМНОЇ ФІТОМАСИ ДЕРЕВ, ЩО РОСТУТЬ В УМОВАХ УРБАНІЗОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА

(57) Спосіб таксації надземної фітомаси дерев, що ростуть в умовах урбанізованого середовища, в якому вимірюють діаметр стовбура дерева на висоті 1,3 м за допомогою мірної вилки, на основі якого визначають площу поперечного перерізу стовбура ($g_{1,3}$), висоту дерева (h) вимірюють висотоміром, видове число стовбура (f) встановлюють розрахунково-аналітичним шляхом, який **відрізняється** тим, що для таксації фітомаси використовують видове число дерева (f_d) та середню базисну щільність деревини у корі стовбурів і гілок дерев (p_d), а розрахунки проводять наступним чином:

$$V_d = g_{1,3} \cdot h \cdot f_d \cdot p_d, (2)$$

де $g_{1,3}$ - площа поперечного перерізу стовбура на висоті 1,3 м;

h - висота дерева;

f_d - видове число дерева;

p_d - середня базисна щільність деревини у корі стовбура і гілок крони;

$$f_d = \frac{V_d}{V_{\text{ц}}} = \frac{V_d}{g_{1,3} \cdot h} = f(d; h; a_0, a_1, \dots, a_n), (3)$$

де V_d - об'єм дерева;

$V_{\text{ц}}$ - об'єм циліндра;

$g_{1,3}$ - площа поперечного перерізу стовбура на висоті 1,3 м;

h - висота дерева;

d - діаметр стовбура на висоті 1,3 м;

a_0, a_1, \dots, a_n - параметри рівняння;

$$p_d = \frac{m}{V_d}, (4)$$

де m - маса деревини.

(11) 153598

(51) МПК (2023.01)
G01K 11/00

(21) u 2022 04337 (22) 17.11.2022
(24) 27.07.2023

(72) Ткач Олег Васильович (UA), Герасимчук Ігор Дмитрович (UA), Божок Аркадій Михайлович (UA), Овчарук Василь Іванович (UA), Овчарук Олег Васильович (UA)

(73) ТКАЧ ОЛЕГ ВАСИЛЬОВИЧ

Хмельницьке шосе, 13, кв. 164, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32305 (UA)

ГЕРАСИМЧУК ІГОР ДМИТРОВИЧ

вул. Степана Бандери, 51, кв. 16, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32302 (UA)

БОЖОК АРКАДІЙ МИХАЙЛОВИЧ

вул. Жукова, 21, кв. 7, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32315 (UA)

ОВЧАРУК ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ

вул. Центральна, 152, с. Колибаївка, Кам'янець-Подільський р-н, Хмельницька обл., 32370 (UA)

ОВЧАРУК ОЛЕГ ВАСИЛЬОВИЧ

вул. Соборна, 16, кв. 7, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32315 (UA)

(54) ПНЕВМОПЕРЕТВОРЮВАЧ ТЕМПЕРАТУРИ СИСТЕМИ АВТОМАТИКИ

(57) Пневмоперетворювач температури системи автоматики, що містить зовнішню трубку і установлений у середині, зв'язаний з нею одним кінцем, стержень, на протилежному кінці якого закріплена заслінка, взаємодіюча з механізмом керування пневмоопору перетворювача, який **відрізняється** тим, що пневмоперетворювач виконаний двоступеневим, перший механічний ступінь якого виконаний у вигляді додаткової системи важелів і тяг в складі першого і другого важелів, одні кінці яких шарнірно з'єднані з додатковою циліндричною напрямною, середня точка першого важеля зв'язана із стержнем, а другий кінець через тягу - із середньою точкою другого важеля, другий кінець якого зв'язаний через тягу із рухомих фланцем приймального сильфона, а другий ступінь пневматичний і включає приймальний сильфон, з'єднаний другим торцем з нерухомим фланцем з перепускним дроселем, а також зв'язаний з ним одними кінцями дві гофровані пневмолінії, другі кінці яких зв'язані із фланцем проміжного сильфона, з яким торцем з'єднаний перший сильфон диференціатора, через тягу зв'язаний з фланцем підсумовуючого сильфона, протилежний торець якого з'єднаний із суцільним фланцем, зв'язаним діаметрально розміщеними, з осьовими отворами, двома стержнями, протилежні кінці яких через сильфон зв'язані із циліндричною напрямною, з отворами в місцях їх з'єднання, а також взаємодіючими з торцевою кришкою, яка з'єднана з циліндричною напрямною і одним торцем другого виконавчого сильфона диференціатора, протилежний торець якого з'єднаний із фланцем, зв'язаним з одним кінцем виконавчого штока, а другий кінець його - із заслінкою, при цьому шток проходить через осьовий отвір торцевого фланця кришки, з отворами для перепуску повітря, а між флан-

цями кришки і виконавчого сильфона установлена відновлювальна пружина.

- (11) **153597** (51) МПК (2023.01)
G01N 1/00
- (21) **и 2022 04323** (22) **15.11.2022**
(24) **27.07.2023**
- (72) Малюк Микола Олексійович (UA), Мазуркевич Анатолій Йосипович (UA), Климчук Вадим Васильович (UA), Бокотько Роман Романович (UA), Савчук Тарас Любомирович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)
- (54) **СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ**
- (57) Спосіб отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, що включає двоступеневе центрифугування крові на рефрижераторній центрифугі, який **відрізняється** тим, що час м'якого центрифугування становить від 4 до 7 хвилин.

- (11) **153611** (51) МПК
G01N 3/28 (2006.01)
- (21) **и 2023 00505** (22) **13.02.2023**
(24) **27.07.2023**
- (72) Івченко Олександр Васильович (UA), Ковзель Максим Анатолійович (UA)
- (73) **ІВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ**
бул. Слави, 42, корп. 2, кв. 70, м. Дніпро, 49126 (UA)
КОВЗЕЛЬ МАКСИМ АНАТОЛІЙОВИЧ
вул. Телевізійна, 2, кв. 8, м. Дніпро, 49005 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИПРОБУВАННЯ МАТЕРІАЛІВ НА АБРАЗИВНИЙ ЗНОС**
- (57) 1. Спосіб випробування матеріалів на абразивний знос, що включає зношування щонайменше одного спеціального зразка у вигляді диска при його обертанні навколо осі в камері, заповненій сипучим абразивом, який стискають (ущільнюють) за допомогою прикладеного осьового зусилля, і контроль зносу за втратою маси зразка, який **відрізняється** тим, що в процесі обертання зразка абразив стискають, прикладаючи зусилля до верхньої кришки та безпосередньо до штока приводу обертання зразка.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зношуванню піддають тільки зовнішню бічну поверхню зразка.
3. Спосіб за пп. 1 та 2, який **відрізняється** тим, що випробуванню одночасно піддають декілька однотипних зразків (більше одного), відрізняючись за хімічним складом, твердістю, структурним станом.

- (11) **153614** (51) МПК
G01N 33/483 (2006.01)

- (21) **и 2023 00709** (22) **23.02.2023**
(24) **27.07.2023**
- (72) Малюк Микола Олексійович (UA), Бокотько Роман Романович (UA), Шкундя Дар'я Юріївна (UA), Сердюков Ярослав Костянтинівич (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ ШЛЯХОМ ВИМІРЮВАННЯ ПЛОЩІ ВОЛОГОЇ ПЛЯМИ, ОТРИМАНОЇ ЗІ ЗРАЗКІВ ТКАНИН ТРУПІВ КОТІВ**
- (57) Спосіб визначення давності настання смерті шляхом вимірювання площі вологої плями, отриманої зі зразків тканин, який **відрізняється** тим, що використовують зразки тканин трупів котів, при цьому від трупів відбирають зразки м'язової тканини вагою 3 г, пресують на фільтрувальному папері упродовж 15 хвилин, отримуючи вологу пляму, після чого за допомогою планіметра визначають площу вологої плями, що утворилася, по зовнішньому та внутрішньому обводах для подальшого порівняння із значеннями, що відповідають певним проміжкам часу з моменту загибелі.

- (11) **153609** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)
- (21) **и 2023 00496** (22) **10.02.2023**
(24) **27.07.2023**
- (72) Салій Анатолій Григорович (UA), Тюрін Віталій Вікторович (UA), Опенько Павло Вікторович (UA), Кас'яненко Максим Вікторович (UA), Миронюк Микола Юрійович (UA), П'явчук Олександр Олександрович (UA), Барабаш Олег Володимирович (UA), Ткачов Володимир Васильович (UA), Майстров Олексій Олексійович (UA), Коломійцев Олексій Володимирович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОБОРОНИ УКРАЇНИ ІМЕНІ ІВАНА ЧЕРНЯХОВСЬКОГО**
пр. Повітрофлотський, 28, м. Київ-49, 03049 (UA)
- (54) **КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ ПОХИЛОЇ ДАЛЬНОСТІ ДО ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТОТ МІЖМОДОВИХ БИТТІВ, МОЖЛИВІСТЮ ФОРМУВАННЯ І ОБРОБКИ ЇХ ЗОБРАЖЕННЯ ТА ПРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ**
- (57) Канал вимірювання похилої дальності до літальних апаратів з використанням частот міжмодових биттів, можливістю формування і обробки їх зображення та гіростабілізацією, що містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою, селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів, призми для частоти міжмодових биттів $\Delta\nu_m$, блок дефлекторів, перемикач для частот міжмодових биттів $\Delta\nu_m$ і $2\Delta\nu_m$, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який складений з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від перешкод, приймальну оптику, фотодетектори, широкопasmовий підсилювач, модифікований інформаційний блок, резонансні підсилювачі, налаштовані на відповідні частоти міжмодових биттів, формувач імпульсів, схему "І", фільтр із заданою смугою пропускання, диференційований ланцюжок, випрям-

ляч, тригер, детектор, диференційовану оптику, підсилювач, фільтр, лічильник та спеціалізовану електронну обчислювальну машину, який **відрізняється** тим, що додатково введено гіростабілізовану платформу.

G 02

(11) 153595

(51) МПК (2023.01)
G02B 13/00
F04B 37/00

(21) у 2022 04303
(24) 27.07.2023

(22) 14.11.2022

(72) Мельницький Василь Іванович (UA), Баранов Віктор Георгійович (UA), Баранов Андрій Вікторович (UA), Руснак Віталій Михайлович (UA), Божок Аркадій Михайлович (UA)

(73) МЕЛЬНИЦЬКИЙ ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ
вул. Татарська, 2, м. Кам'янець-Подільський, 32300 (UA)

БАРАНОВ ВІКТОР ГЕОРГІЙОВИЧ
вул. Травнева, 118, с. Мушка Китайгородська, Кам'янець-Подільський р-н, Хмельницька обл., 32308 (UA)

БАРАНОВ АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ
вул. Героїв Майдану, 32, м. Львів, 79000 (UA)

РУСНАК ВІТАЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ
пр. Грушевського, 50, кв. 15, м. Кам'янець-Подільський, 32300 (UA)

БОЖОК АРКАДІЙ МИХАЙЛОВИЧ
вул. Жукова, 21, кв. 7, м. Кам'янець-Подільський, 32300 (UA)

(54) ПНЕВМАТИЧНИЙ ПІДСИЛЮВАЧ СИГНАЛІВ СИСТЕМ АВТОМАТИКИ

(57) 1. Пневматичний підсилювач сигналів систем автоматики, який містить корпус, установлені в ньому зовнішній і внутрішній сильфони, зв'язані одними торцями із спільним рухомим фланцем, а протилежними торцями - з корпусом, канали із соплами вхідного тиску повітря і скидання його в атмосферу і двосопловий перетворювач, виконаний у вигляді штока, зв'язаного одним кінцем із спільним фланцем, а другим кінцем - із заслінкою, який **відрізняється** тим, що між спільним фланцем і заслінкою розміщений прискорювач сигналів, виконаний у вигляді приймального сильфона, який одним торцем зв'язаний із спільним фланцем, а другим торцем через нерухомий фланець, з'єднаний тягами з корпусом, - з проміжним сильфоном, другий торець якого через рухомий фланець зв'язаний з торцем першого виконавчого сильфона прискорювача, а через тягу - з фланцем диференціюючого сильфона, другі торці яких - з торцем другого спільного фланця виконавчого сильфона, останній з яких через систему важелів і тяг з'єднаний з протилежним фланцем другого виконавчого сильфона, з установленим в ньому підсумовуючим сильфоном, фланець якого через шток зв'язаний із заслінкою, при цьому камера приймального сильфона з камерою проміжного сильфона сполучена через дросель, камера першого виконавчого

сильфона через гофровану пневмолінію - безпосередньо, а камера диференціюючого сильфона через осьові отвори в діаметрально розміщених стержнях, гнучкі гофровані пневмолінії і отвори у внутрішньому сильфоні в місцях їх з'єднання - з атмосферою.

2. Пневматичний підсилювач сигналів систем автоматики за п. 1, який **відрізняється** тим, що система важелів і тяг містить діаметрально зв'язані із спільним фланцем виконавчих сильфонів з осьовими отворами стержні, тягами з'єднані із крайніми точками важелів, середні точки яких шарнірно зв'язані з кронштейнами, нерухомо закріпленими на корпусі, а другі крайні точки важелів через тяги - з другим фланцем виконавчого сильфона.

G 06

(11) 153612

(51) МПК
G06F 7/06 (2006.01)

(21) у 2023 00514
(24) 27.07.2023

(22) 13.02.2023

(72) Мартинюк Тетяна Борисівна (UA), Круківський Богдан Ігорович (UA)

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
вул. Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, 21021 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ РАНЖУВАННЯ ЧИСЕЛ

(57) Пристрій для ранжування чисел, що містить n регістрів, де n - кількість чисел, які сортуються, та n вихідних лічильників, причому виходи розрядів i-го вихідного лічильника є виходами рангу i-го числа пристрою, n вхідних лічильників, n вузлів рангу, елемент АБО, причому інформаційні входи пристрою з'єднані з входами відповідних регістрів, вхід початкового встановлення пристрою з'єднаний з першим входом n вузлів рангів, вхід тактових імпульсів пристрою підключений до входу зворотної лічби n вхідних лічильників, інформаційні входи n вхідних лічильників з'єднані з виходами відповідних регістрів, а вихід кожного з n вхідних лічильників є виходом ознаки нуля відповідного вхідного лічильника і з'єднаний з другим входом відповідного вузла рангів, вихід кожного з n вузлів рангів з'єднаний з входом прямої лічби відповідного вихідного лічильника, інформаційний вхід якого з'єднаний з інформаційним входом початкового стану пристрою, вихід ознаки кожного з n вузлів рангів з'єднаний з відповідним входом елемента АБО, вихід якого підключений до входу дозволу кожного з n вузлів рангів, який **відрізняється** тим, що введено додатковий лічильник і другий інформаційний вхід початкового стану, причому вихід елемента АБО з'єднаний з входом зворотної лічби додаткового лічильника, другий інформаційний вхід початкового стану пристрою з'єднаний з інформаційним входом додаткового лічильника, а його вихід ознаки нуля є виходом сигналу "Кінець" пристрою.

Розділ Н:**Електрика****Н 01**

- (11) **153613** (51) МПК (2023.01)
H01P 1/00
H03B 5/00
H03B 7/00
H04B 1/00
- (21) **u 2023 00531** (22) **13.02.2023**
(24) **27.07.2023**
- (72) Омельяненко Михайло Юрійович (UA), Романенко Тарас Володимирович (UA), Турєєва Ольга Василівна (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ "КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО"**
просп. Перемоги, 37, м. Київ-56, 03056 (UA)
- (54) **ХВИЛЕВІДНО-ПЛАНАРНИЙ ПЕРЕХІД**
- (57) Хвилевідно-планарний перехід, що містить порожнисту металеву трубу прямокутного перерізу, частина якої, прилегла до першого її кінця, утворює прямокутний хвилевід, а частина, прилегла до її другого кінця, служить екраном мікросмужкової лінії, містить розташовану між широкими стінками згаданої

труби паралельно до її вузьких стінок діелектричну пластину з розташованими на її лицьовій і зворотній сторонах тонкими металевими провідниками, провідник, що розташований на зворотній стороні діелектричної пластини, починаючи з границі, розташованої на відстані від першого кінця труби до другого кінця труби, є суцільним і таким, що закорочує її широкі стінки і утворює земляний електрод і границю мікросмужкової лінії, провідник на лицьовій стороні діелектричної пластини зі згаданої границі до другого кінця труби утворює сигнальний провідник мікросмужкової лінії, який **відрізняється** тим, що провідник на лицьовій стороні діелектричної пластини зі згаданої границі до другого кінця труби утворює сигнальний провідник мікросмужкової лінії, провідник на лицьовій стороні діелектричної пластини продовжений з зазначеної границі мікросмужкової лінії в бік першого кінця труби на відстань порядку 0,3 від довжини хвилі на центральній частоті робочої смуги частот переходу, провідник на зворотній стороні діелектричної пластини продовжується в тому ж напрямку і співпадає з проекцією провідника на лицьовій стороні діелектричної пластини на її зворотну сторону, а до кінців зазначених продовжених провідників під'єднані два ідентичні опозитно спрямовані в напрямку до протилежних широких стінок труби Г-подібні зонди, кінцівки яких розташовані вздовж осі труби в напрямку до зазначеної границі мікросмужкової лінії.

СПОВІЩЕННЯ

ВИНАХОДИ

Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на винахід

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Ім'я або повне найменування та адреса володільця патенту	Ім'я або повне найменування та адреса правонаступника володільця патенту	Реєстраційний номер рішення
114408	АРКАДА ЛАЙСЕНС СП. ЗО.О., ul. Wroclawska 3, PL-65-001 Zielona Gora, Poland (PL)	Ааркада Сп. з о.о., ul. Dekoracyjna 3, 65-155 Zielona Góra, Poland (PL)	4897

Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	(46) Дата публікації та номер бюлетеня	Слід читати
126898	22.02.2023, Бюл. № 8	<p>(57) 1. Спосіб, реалізований із застосуванням комп'ютерної системи, визначення варіації числа копій (ВЧК) послідовності нуклеїнової кислоти, що представляє інтерес, у досліджуваному зразку, що містить фрагменти безклітинної нуклеїнової кислоти, отримані з двох або більше геномів, причому зазначений спосіб включає:</p> <p>(а) приймання рідів послідовності, отриманих у результаті секвенування фрагментів безклітинної нуклеїнової кислоти у досліджуваному зразку;</p> <p>(б) вирівнювання рідів послідовності фрагментів безклітинної нуклеїнової кислоти або вирівнювання фрагментів, які містять ріди послідовності, з блоками референсного геному, який містить послідовність, що представляє інтерес, з одержанням, таким чином, міток досліджуваної послідовності, причому референсний геном розділений на множину блоків;</p> <p>(с) визначення розмірів фрагмента щонайменше деяких фрагментів безклітинної нуклеїнової кислоти, які присутні у досліджуваному зразку;</p> <p>(д) обчислення перекриттів міток послідовності для блоків референсного геному шляхом виконання для кожного блока:</p> <p>(i) визначення кількості міток послідовності, які вирівнюються із блоком, та</p> <p>(ii) нормування цієї кількості міток послідовності, які вирівнюються з цим блоком шляхом підрахунку міжблокових варіацій, викликаних факторами, відмінними від варіації числа копій;</p> <p>(е) визначення t-статистики для послідовності, що представляє інтерес, із застосуванням перекриттів блоків у послідовності, що представляє інтерес, та перекриттів блоків у референсній області для послідовності, що представляє інтерес; та</p> <p>(ф) визначення варіації числа копій у послідовності, що представляє інтерес, із застосуванням відношення правдоподібності, обчисленого з t-статистики, та інформації відносно розмірів фрагментів безклітинної нуклеїнової кислоти,</p> <p>де спосіб включає здійснення етапів (д) та (е) двічі, один раз для фрагментів у першому домені розмірів із застосуванням міток послідовності для фрагментів безклітинної нуклеїнової кислоти, розміри яких належать до першого домену розмірів, та повторно для фрагментів у другому домені</p>

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	(46) Дата публікації та номер бюлетеня	Слід читати
		<p>розмірів із застосуванням міток послідовності для фрагментів безклітинної нуклеїнової кислоти, розміри яких належать до другого домену розмірів, причому другий домен розмірів відрізняється від першого домену розмірів, таким чином отримуючи першу t-статистику для послідовності, що представляє інтерес, із застосуванням міток послідовності у першому домені розмірів, та другу t-статистику для послідовності, що представляє інтерес, із застосуванням міток послідовності у другому домені розмірів, у якому зазначений етап (f) включає: обчислення відношення правдоподібності за першою t-статистикою та другою t-статистикою, й визначення варіації числа копій у послідовності, що представляє інтерес, із застосуванням співвідношення правдоподібності,</p> <p>й у якому зазначене відношення правдоподібності обчислюють за першою t-статистикою та другою t-статистикою й обчислюють як першу правдоподібність того, що досліджуваний зразок є анеуплоїдним зразком, відносно другої правдоподібності того, що досліджуваний зразок є еуплоїдним зразком. ...</p> <p>... 12. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що зазначене одне або більше значень фракції плода включають значення фракції плода, обчислене із застосуванням частот множини 8-мерів, виявлених у рідках. ...</p>

КОРИСНІ МОДЕЛІ

Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Ім'я або повне найменування та адреса володільця патенту	Ім'я або повне найменування та адреса правонаступника володільця патенту	Реєстраційний номер рішення
151271, 151274	Глущенко Світлана Олександрівна, вул. Верещагіна, 85, м. Запоріжжя, 69071	ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "КР ІНГРЕДІЄНТС", вул. Дніпровська набережна, буд. 26-Ж, офіс 46, м. Київ, 02132	2523

Відновлення чинності майнових прав інтелектуальної власності

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту
125570

ЗМІСТ

Відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів	2.1
Розділ А: Життєві потреби людини	2.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	2.80
Розділ С: Хімія. Металургія	2.94
Розділ D: Текстиль та папір	2.185
Розділ Е: Будівництво	2.204
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	2.205
Розділ G: Фізика	2.215
Розділ H: Електрика	2.234
 Відомості про державну реєстрацію винаходів	 3.1
Розділ А: Життєві потреби людини	3.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	3.11
Розділ С: Хімія. Металургія	3.16
Розділ G: Фізика	3.40
Розділ H: Електрика	3.43
 Відомості про державну реєстрацію корисних моделей	 4.1
Розділ А: Життєві потреби людини	4.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	4.5
Розділ С: Хімія. Металургія	4.8
Розділ Е: Будівництво	4.9
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	4.10
Розділ G: Фізика	4.12
Розділ H: Електрика	4.15
 Сповідання	 6.1.1
 Винаходи	 6.1.1
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на винахід	6.1.1
Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації	6.1.1

Корисні моделі	6.2.1
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель	6.2.1
Відновлення чинності майнових прав інтелектуальної власності	6.2.1

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

**ВИНАХОДИ
КОРИСНІ МОДЕЛІ
КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ
ВИРОБІВ**

**Бюлетень № 30, 2023
Том 1**

Відповідальний за випуск

І.Є. Матусевич

Редагування:

Добриніна І.В.
Белоус Т.П.
Грицай Н.П.
Зедгенідзе О.В.
Козирева В.Д.
Кондратська Н.Й.
Кухар І.В.

Солодовник А.О.
Харченко Р.Ч.

Комп'ютерна верстка:

Андрусенко Я.В.
Гуцалюк О.В.
Казбан М.М.
Мироненко І.М.