



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

# ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

Том 1

Офіційний електронний  
бюлетень

**№ 35**

**2024 рік**



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

## **ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ**

ВИНАХОДИ. КОРИСНІ МОДЕЛІ.  
КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ ВИРОБІВ.  
ДОДАТКОВА ОХОРОНА ПРАВ НА ВИНАХОДИ

**Том 1**

Офіційний електронний бюлетень

Заснований 1993 року

**Бюлетень № 35**

Відомості, вміщені в даному бюлетені,  
вважаються опублікованими 28 серпня 2024 р.



## **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, відомості про додаткову охорону прав на винаходи, сповіщення щодо винаходів, корисних моделей, компонувань напівпровідникових виробів та додаткової охорони прав на винаходи. Бюлетень може містити розділ «Офіційні повідомлення».

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

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

- |  |  |
|--|--|
| (11) номер реєстрації, що є номером патенту/номер сертифіката додаткової охорони   | (66) номер (номери) та дата (дати) подання попередньої (попередніх) заявки (заявок), діловодство за якою (якими) припинено                                   |
| (16) дата державної реєстрації додаткової охорони  | (68) номер реєстрації, що є номером базового патенту   |
| (21) номер заявки  | (71) ім'я або повне найменування заявника (заявників)  |
| (22) дата подання заявки   | (72) ім'я винахідника (винахідників)   |
| (23) інші дати   | (73) ім'я або повне найменування, адреса володільця (володільців) патенту/володільця (володільців) сертифіката додаткової охорони та двобуквений код держави |
| (24) дата, з якої є чинними права на винахід (корисну модель)  | (85) дата переходу міжнародної заявки до національної фази відповідно до Договору про патентну кооперацію  |
| (31) номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції  | (86) номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору про патентну кооперацію  |
| (32) дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції   | (92) номер та дата першого національного дозволу на розміщення продукту на ринку   |
| (33) двобуквений код держави - учасниці Паризької конвенції чи регіональної організації, до якої подана попередня заявка | (94) строк дії сертифіката додаткової охорони  |
| (41) дата публікації відомостей про заявку на державну реєстрацію винаходу та номер бюлетеня                             | (95) назва продукту, що охороняється основним патентом і стосовно якого було подано клопотання на отримання додаткової охорони                               |
| (46) дата публікації відомостей про державну реєстрацію патенту/сертифіката додаткової охорони та номер бюлетеня         | (98) дата подання клопотання про видачу сертифіката додаткової охорони   |
| (51) індекс (індекси) Міжнародної патентної класифікації   |  |
| (54) назва винаходу (корисної моделі)  |  |
| (57) формула винаходу (корисної моделі)  |  |
| (62) номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21)                              |  |

# ОФІЦІЙНІ ПОВІДОМЛЕННЯ

---

## Зміни до відомостей про представників у справах інтелектуальної власності

### Міхашина Людмила Михайлівна. Реєстр. № 14

Місце роботи: ТОВ "Міхашина та партнери" (ЄДРПОУ - 30635693), засновник.  
Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:  
ВАПП, AIRPI, UNION, INTA.  
Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:  
участь у національних та міжнародних професійних заходах.

### Девізорова Надія Вікторівна. Реєстр. № 203

Місце роботи: ТОВ "Міхашина та партнери" (ЄДРПОУ - 30635693), директор.  
Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:  
ВАПП, НАПА, AIRPI, UNION, INTA.  
Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:  
участь у національних та міжнародних професійних заходах.

### Девізорова Наталія Вікторівна. Реєстр. № 204

Місце роботи: ТОВ "Міхашина та партнери" (ЄДРПОУ - 30635693), професіонал у сфері інтелектуальної власності.  
Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:  
ВАПП, AIRPI, UNION, INTA.  
Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:  
участь у національних та міжнародних професійних заходах.

### Коваль Максим Павлович. Реєстр. № 208

Адреса для листування: вул. Оболонська, 29, оф. 001, м. Київ, 04071  
Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:  
Українська група Міжнародної асоціації із захисту промислової власності (AIRPI);  
Міжнародна асоціація по товарних знаках (INTA).  
Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:  
у 2021 році отримав ступінь бакалавра права в Національному університеті "Одеська юридична академія";  
у 2023 році отримав ступінь магістра права в Міжрегіональній Академії управління персоналом (МАУП).

### Іллюшко Наталія Олександрівна. Реєстр. № 227

Місце роботи: Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України. В. о. зав. відділом з питань інтелектуальної власності, інноваційної і інформаційної діяльності та трансферу технологій.  
Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:  
Курс підвищення кваліфікації в Інституті інтелектуальної власності Національного університету "Одеська юридична академія" - 2002 р.;  
Курс підвищення кваліфікації "Об'єкти промислової власності: проблеми і тенденції 2006 року, стратегія плани 2007 року" - 15.04.2007;  
Курс дистанційного навчання "Основи інтелектуальної власності" Світової Академії ВОІВ - 2008 р.;  
Навчальний семінар "Актуальні аспекти охорони торговельних марок в Україні" - 17.04.2008;  
Регіональний семінар, присвячений роз'ясненню положень Мадридської угоди про міжнародну реєстрацію знаків, м. Одеса - 10.10.2013;  
Міжнародний науково-практичний семінар "Інтелектуальна власність та інновації" - 28.03.2013;  
Тренінговий курс "Врегулювання охорони, розподілу та використання прав інтелектуальної власності у договорах наукових установ НАН України та виконання наукових досліджень" - листопад 2023 р.;  
Онлайн-конференція "ТИЖДЕНЬ ІВ В УКРАЇНІ У СПІВПРАЦІ З ВОІВ" - 26-29.04.2021.

**Литвинова Олена Петрівна. Реєстр. № 231**

Місце роботи: відсутнє.

Телефон: +38 (044) 484-60-28; +38 (050) 331-88-56

E-Mail: [lep@naverex.kiev.ua](mailto:lep@naverex.kiev.ua)

Адреса для листування: вул. Січових Стрільців (Артема), 26-А, кв. 29,  
м. Київ, 04053

**Постоялкіна Олена Володимирівна. Реєстр. № 353**

Місце роботи: ТОВ "Патентно-юридична фірма "Пахаренко і партнери", юрист.

**Федоренко Людмила Анатоліївна. Реєстр. № 411**

Місце роботи: ТОВ "Міхашина та партнери" (ЄДРПОУ - 30635693), професіонал у сфері інтелектуальної власності.

Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:  
НАПА, INTA.

Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:  
участь у національних та міжнародних професійних заходах.

**Тулінова Олена Анатоліївна. Реєстр. № 488**

Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:

Основи інтелектуальної власності (WIPO), 01.10.2017-17.11.2017.

**Лук'янчук Людмила Володимирівна. Реєстр. № 498**

Місце роботи: Патентно-правова фірма "Пахаренко і партнери", радник.

Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:

Клуб інтелектуальної власності;

Вищий суд з інтелектуальної власності /ІР-суд/ Захист ОПІВ;

Інтелектуальний майдан;

РАУ: Авторське та медіа право;

Асоціація патентних повірених.

Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:

"Сертифікований спеціаліст з питань інтелектуальної власності, трансферу технологій та управління інноваційною діяльністю", 22.05.2020 Кваліфікаційне свідоцтво сільськогосподарського експерта-дорадника. Дорадчі послуги з питань "Інноваційного розвитку об'єктів права інтелектуальної власності (ОПІВ) у сільському господарстві та АПК".

**Шум Олена Михайлівна. Реєстр. № 501**

Місце роботи: ТОВ "КСЛ Партнерз" (ЄДРПОУ - 35467616), патентний повірений, адвокат.

Адреса для листування: вул. Генерала Г. Воробйова, 13-В, кв. 124, м. Київ, 03049

WEB-сторінка: [www.kpartners.ua](http://www.kpartners.ua)

Відомості про участь у громадських організаціях патентних повірених:

учасник Національної Асоціації патентних повірених України (НАПА).

Відомості про підвищення рівня професійної компетентності:

учасник Національної Асоціації патентних повірених України (НАПА), членство в Міжнародній асоціації торговельних марок INTA.

# ВІДОМОСТІ ПРО ЗАЯВКИ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВІНАХОДІВ

Відомості в розділі публікуються в редакції заявника

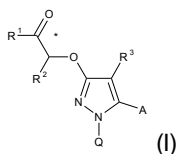
## Розділ А:

### Життєві потреби людини

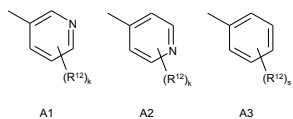
#### А 01

(21) а 2024 00405 (51) МПК  
(22) 23.06.2022 A01N 43/56 (2006.01)  
C07D 231/22 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

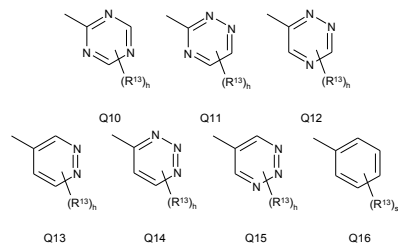
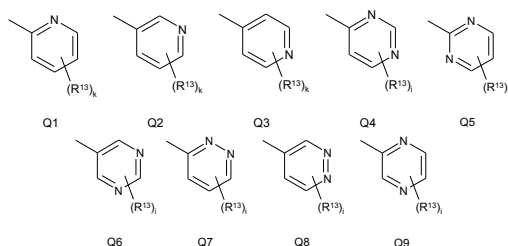
(31) 21181914.9  
(32) 25.06.2021  
(33) EP  
(85) 01.08.2024  
(86) PCT/EP2022/067124, 23.06.2022  
(71) БАЄР АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)  
(72) Бускато Естелла (DE), Хельмке Хендрік (DE), Якобі Харальд (DE), Мюллер Томас (DE), Болленбах-Валь Біргіт (DE), Дітген Джан (DE), Гатцвайлер Ельмар (DE), Бояк Гуйдо (DE)  
(54) (1,4,5-ТРИЗАМІЩЕНИЙ-1Н-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ)ОКСІ-2-АЛКОКСІАЛКІЛ-КИСЛОТИ ТА ПОХІДНІ АЛКІЛ-КИСЛОТ, ЇХ СОЛІ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ГЕР-БІЦИДНО АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ  
(57) 1. (1,4,5-Тризаміщений-1Н-піразол-3-іл)оксі-2-алкокси-алкіл кислоти та їх похідні загальної формули (I)



та їх агрохімічно прийнятні солі, N-оксиди, гідрати та гідрати солей та N-оксидів, де  
А вибирають з групи, що складається з А1, А2 або А3



Q вибирається з групи, що складається з Q1-Q16



R<sup>1</sup> означає OR<sup>1a</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>1a</sup> означає водень або

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, який є незаміщеним або незалежно заміщеним "m" залишками, вибраними з групи, що складається з COOR<sup>5</sup>, галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, ціано та нітро або означає (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл- або

означає гетероциклі, гетероарил, арил або

означає гетероциклі-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, який є незаміщеним або незалежно заміщеним "m" залишками, вибраними з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілу;

R<sup>9</sup> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-алкіл;

означає водень, арил, гетероарил, гетероциклі, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-алкіл-, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-алкеніл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-алкініл, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, ціано, OR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, де вищезазначені алкільні, циклоалкільні, алкенільні, циклоалкенільні та алкінільні радикали є незаміщеними або кожен незалежно заміщений "m" залишками, вибраними з групи, що складається з неов'язково моно- або полізаміщеного арилу, галогену, ціано, нітро, OR<sup>5</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, C(R<sup>6</sup>)=NOR<sup>8</sup>; або

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють один, якщо необхідно, "m" залишок із групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілу, OR<sup>5</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>6</sup> та C(R<sup>6</sup>)=NOR<sup>8</sup>, насичене, частково або повністю ненасичене п'яти-, шести- або семичленне кільце, яке, крім цього атому азоту, містить атоми "r" вуглецю, "o" атоми кисню, "p" атоми сірки та "q" елементи з групи, що складається з NR<sup>7</sup>, CO та NCOR<sup>7</sup> як кільцеві атоми; R<sup>5</sup> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл, арил;

R<sup>6</sup> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл, арил;

R<sup>7</sup> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл;

$R^8$  означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл- або (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл;

$R^2$  означає метокси, етокси;

$R^3$  означає галоген, ціано, ізоціано, NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-галогенциклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілкарбоніл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілкарбоніл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілоксикарбоніл-, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкініл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл-S(O)<sub>n</sub>, CHO та NH<sub>2</sub>;

$R^{12}$  означає галоген, ціано, NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл;

$R^{13}$  означає галоген, ціано, NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілкарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілкарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксі, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілS(O)<sub>n</sub>, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкініл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкініл;

h дорівнює 0, 1 або 2;

i дорівнює 0, 1, 2 або 3;

k дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2;

o дорівнює 0, 1 або 2;

p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 3, 4, 5 або 6;

s дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

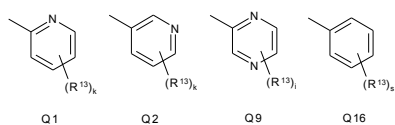
2. Сполуки формули (I) за п. 1 або їх агрохімічно прийнятна сіль, N-оксид, гідрат або

гідрат солей або N-оксидів, де

A означає A1-1, A1-2, A1-3, A1-4, A2-1, A3-1, A3-2, A3-3, A3-4 та A3-5

A1-1	A1-2	A1-3	A1-4	
A2-1				
A3-1	A3-2	A3-3	A3-4	A3-5

Q вибирають з групи, що складається з Q1, Q2, Q9 і Q16



$R^1$  означає OR<sup>1a</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

$R^{1a}$  означає водень або

означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, який є незаміщеним або незалежно заміщеним "m" залишками, вибраними з групи, що складається з COOR<sup>5</sup>, галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксі, ціано та нітро або

означає (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл або

означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, який є незаміщеним або незалежно заміщеним "m" залишками, вибраними з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілу;

$R^9$  означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

$R^{10}$  означає водень, феніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, ціано, OR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, де вищезазначені алкільні, циклоалкільні, алкенільні, циклоалкенільні та алкінільні радикали є незаміщеними або кожен незалежно заміщений "m" залишками, вибраними з групи, що складається з необов'язково моно- або полізаміщеного фенілу, галогену, ціано, нітро, OR<sup>5</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> або

$R^9$  та  $R^{10}$  з атомом азоту, з яким вони зв'язані, вони утворюють один, якщо необхідно, "m" залишок із групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкілу, OR<sup>5</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>6</sup> та C(R<sup>6</sup>)=NOR<sup>8</sup>, насичене, частково або повністю ненасичене п'яти-, шести- або семичленне кільце, яке, крім цього атома азоту, містить атоми "r" вуглецю, "o" атоми кисню, "p" атоми сірки та "q" елементи з групи, що складається з NR<sup>7</sup>, CO та NCOR<sup>7</sup> як кільцеві атоми;  $R^5$  означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл або феніл;

$R^6$  означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл або феніл;

$R^7$  означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл або (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл;

$R^8$  означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл або (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл;

$R^2$  означає метокси, етокси;

$R^3$  означає галоген, ціано, ізоціано, NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-галогенциклоалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкініл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкініл;

$R^{13}$  означає галоген, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксі, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілS(O)<sub>n</sub>, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-алкініл, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-галогеналкініл;

i дорівнює 0, 1 або 2;

k дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

m дорівнює 0, 1, 2;

n дорівнює 0, 1, 2;

o дорівнює 0, 1, 2;

p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 3, 4, 5 або 6;

s дорівнює 0, 1, 2, 4, 5.

3. Сполуки формули (I) за п. 1 або 2 або їх агрохімічно прийнятна сіль, N-оксид, гідрат або гідрат солей або N-оксидів, де

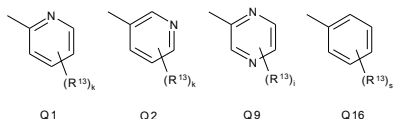
A означає A1-1, A1-2, A1-3, A1-4, A2-1, A3-1, A3-2, A3-3, A3-4 та A3-5

A1-1	A1-2	A1-3	A1-4	



A2-1				
A3-1	A3-2	A3-3	A3-4	A3-5

Q вибирається з групи, що складається з Q1, Q2, Q9 і Q16



R<sup>1</sup> означає OR<sup>1a</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>1a</sup> означає водень або

означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, який є незаміщеним або незалежно заміщеним "m" залишками, вибраними з групи, що складається з COOR<sup>5</sup>, галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілу або означає арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-, який є незаміщеним або незалежно заміщеним "m" залишками, вибраними з групи, що складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілу;

R<sup>9</sup> означає водень;

R<sup>10</sup> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, де вищезазначені залишки є незаміщеними або кожен незалежно заміщений "m" залишками, вибраними з групи, що складається з фенілу, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup> означає етил, метил, CF<sub>3</sub> або CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> означає водень;

R<sup>7</sup> означає водень, метил або етил;

R<sup>8</sup> означає метил або етил;

R<sup>2</sup> означає метокси, етокси

R<sup>3</sup> означає галоген, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-галогенциклоалкіл;

R<sup>13</sup> означає фтор, хлор, бром, ціано, метил, етил, метокси, етокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

i дорівнює 0, 1 або 2;

k дорівнює 0, 1, або 2;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2;

s дорівнює 0, 1 або 2.

4. Сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-3 або їх агрохімічно прийнятна сіль, N-оксид, гідрат або гідрат солей або N-оксидів, де

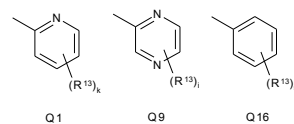
A вибирається з групи, що складається з

A означає A1-1, A1-2, A1-3, A1-4, A2-1, A3-1, A3-2, A3-3, A3-4 та A3-5

A1-1	A1-2	A1-3	A1-4	

A2-1				
A3-1	A3-2	A3-3	A3-4	A3-5

Q вибирається з групи, що складається з Q1, Q9 і Q16



R<sup>1</sup> означає OR<sup>1a</sup>,

R<sup>1a</sup> означає водень, етил, метил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)COOMетил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMетил;

R<sup>2</sup> означає етокси, метокси;

R<sup>3</sup> означає хлор, бром, йод, ціано, циклопропіл, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> або CF<sub>3</sub>;

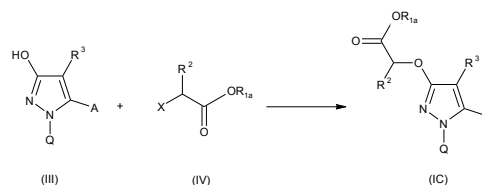
R<sup>13</sup> означає фтор, хлор, метил, MeS(O), MeS або CF<sub>3</sub>;

i дорівнює 0, 1 або 2;

k дорівнює 0, 1 або 2;

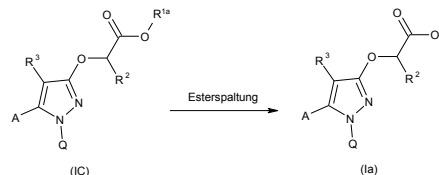
s дорівнює 0, 1 або 2.

5. Спосіб одержання сполук формули (Ic) або їх агрохімічно прийнятної солі за одним із пп. 1-4, у якому сполуки загальної формули (III) та (IV),



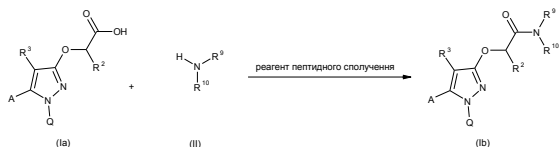
де R<sup>2</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, A та Q мають наведене вище значення, та X є хлор, бром або йод, здійснюють у присутності сульфуючого реагенту, такого як пентасульфід фосфору та реактив Ловессона.

6. Спосіб отримання сполук формули (Ia) або їх агрохімічно прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-4 з використанням сполуки загальної формули (Ic)



де R<sup>2</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, A та Q мають наведене вище значення, здійснюють в присутності основи або кислоти Льюїса.

7. Спосіб одержання сполук формули (Ib) або їх агрохімічно прийнятної солі за одним із пунктів 1-4, в якому сполуки загальної формули (Ia) та (II)



де  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^2$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^3$ , A та Q мають значення, наведені вище, здійснюють в присутності амідного сполучного реагенту.

8. Агрохімічний засіб, що містить а) принаймні одну сполуку формули (I) та її агрохімічно прийнятну сіль, як визначено в одному або кількох пунктах 1-4, і б) допоміжні речовини та добавки, що є традиційними для захисту рослин.

9. Агрохімічний засіб, що містить

а) принаймні одну сполуку формули (I) або її агрохімічно прийнятну сіль, як визначено в одному або кількох пунктах 1-4,

б) один або більше компонентів а) різних агрохімічних активних інгредієнтів і необов'язково

в) допоміжні речовини та добавки, що є традиційними для захисту рослин.

10. Спосіб боротьби з небажаними рослинами або регулювання росту рослин, який відрізняється тим, що ефективну кількість принаймні однієї сполуки формули (I) або її агрохімічно прийнятної солі, як визначено в одному або кількох пунктах 1-4, наносять на рослини, насіння або площу, на якій ростуть рослини.

11. Застосування сполук формули (I) або їх агрохімічно прийнятної солі, як визначено в одному або кількох пунктах 1-4, як гербіцидів або регуляторів росту рослин.

12. Застосування за п. 11, де сполуки формули (I), а також їх агрохімічно прийнятну сіль використовують для боротьби зі шкідливими рослинами або для регулювання росту культурних рослин.

13. Застосування за п. 12, де культурні рослини є трансгенними або нетрансгенними культурними рослинами.

Пюре авокадо	23,47
Цистозіра	0,70
Сироп	
Цукор	23,47
Вода	17,60
Глюкозний сироп	11,74
Агар-агар (сила 900)	0,94
Суміш цукрової пудри і кукурудзяного крохмалю для опудрювання	4,46.

## A 61

(21) а 2023 02396

(22) 19.10.2021

(51) МПК (2024.01)

A61F 2/10 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 5/00

A61L 27/22 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/36 (2006.01)

(31) 20202744.7

(32) 20.10.2020

(33) EP

(85) 19.09.2023

(86) PCT/EP2021/078898, 19.10.2021

(71) ШТРАУХ ГЕОРГ (DE)

(72) Штраух Георг (DE)

(54) ВОЛОСИНА З ПОКРИТТЯМ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Імплантовувана волосина, яка відрізняється тим, що принаймні одна придатна до імплантації частина волосини покрита композицією, що містить принаймні один білок шовку, яка безпосередньо перебуває в контакт з волосиною.

2. Імплантовувана волосина за пунктом 1, причому принаймні один білок шовку має послідовність, принаймні на 90 % гомологічну до послідовності білка павутинного шовку або білка шовку комах, причому переважно принаймні один білок шовку має послідовність, принаймні на 90 % гомологічну до послідовності білка шовку представників одного з родів *Araneus*, *Bombyx*, *Nephila*, *Antheraea*, *Arachnura*, *Caerostris*, *Argiope*, *Cyrtophora*, *Celaenia*, *Gasteracantha*, *Ordgarius*, *Neoscona*, *Zygiella*, *Parawixia*, *Neoscona*, *Dolophones*, *Aculeperia*, *Eriophora*, *Anepsion*, *Tegenaria*, *Neurodes*, *Cyclosa*, *Astracantha*, *Eriovixia*, *Nephilengys*, *Herennia*, *Acusilas*, *Neoscona*, *Poltys*, *Arkys*, *Poecilopachys*, *Hyalophora*, *Samia*, *Attacus*, *Circula*, *Gonometa* і/або *Anaphe*, причому більш переважно принаймні один білок шовку має послідовність, принаймні на 90 % гомологічну до послідовності білка шовку представників видів, вибраних із групи, що включає *Bombyx mori*, *Bombyx mandarina*, *Antheraea pernyi*, *Antheraea yamamai*, *Antheraea mylitta*, *Antheraea roylei*, *Antheraea proylei*, *Antheraea paphia*, *Antheraea frithi*, *Antheraea assama*, *Araneus didenatus*, *Nephila clavipes*, *Araneus bicentenarius*, *Arachnura higginsii*, *Araneus circuli*, *Araneus diadematus*, *Caerostris darwini*, *Argiope picta*, *Argiope trifasciata*, *Nephila antipodiana*, *Cyrtophora beccarii*, *Celaenia excavata*, *Gasteracantha kuhlii*, *Argiope aurantia*, *Ordgarius furcatus*, *Ordgarius magnificus*, *Neoscona nautica*, *Neoscona rufememorata*, *Zygiella calyptrata*, *Parawixia dehaani*, *Neoscona oxancensis*, *Gasteracantha cancri*.

## A 21

(21) а 2023 00751

(22) 27.02.2023

(51) МПК

A21D 13/50 (2017.01)

(71) ДЕРЖАВНИЙ ТОРГОВЕЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Антонюк Ірина Юріївна (UA), Медведєва Анжеліка Олександрівна (UA), Васильєва Олена Олександрівна (UA)

(54) ЗЕФІР ПІДВИЩЕНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ ЦІННОСТІ З ПЮРЕ АВОКАДО ТА ЦИСТОЗІРОЮ

(57) Зефір, що містить: меренгу, сироп і суміш цукрової пудри та кукурудзяного крохмалю для опудрювання, при чому меренга складається з: цукру, яєчних білків, яка відрізняється тим, що меренга додатково містить пюре авокадо та морську водорість цистозіру, у наступному співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

Меренга

Білки яєчні

Цукор

9,40

8,22

formis, *Gasteracantha arcuata*, *Cyrtophora moluccensis*, *Cyrtophora pamasia*, *Dolophones conifera*, *Dolophones turrigera*, *Gasteracantha doriae*, *Gasteracantha mammosa*, *Cyrtophora exanthematica*, *Aculeperia ceropegia*, *Eriophora pustulosa*, *Anepsion depressum*, *Gasteracantha quadrispinosa*, *Eriophora transmarina*, *Araneus bicentenarius*, *Nephila maculata*, *Gasteracantha hasseltii*, *Tegenaria atrica*, *Heurodes turrigera*, *Cyclosa insulana*, *Astracantha minax*, *Araneus mitificus*, *Eriovixia laglasei*, *Cyclosa bifida*, *Nephilengys malabarensis*, *Argiope versicolor*, *Herennia ornaticornis*, *Argiope aemula*, *Cyrtophora unicolor*, *Cyrtophora hirta*, *Argiope keyserlingi*, *Acusilas coccineus*, *Argiope argentata*, *Gasteracantha cancriformis*, *Neoscona domiciliorum*, *Argiope aetheria*, *Argiope Keyserlingi*, *Poltys illepidus*, *Arkys clavatus*, *Arkys lancearius*, *Poecilopachys australasia*, *Nephila clavipes*, *Nephila senegalensis*, *Nephila madagascariensis*, *Hyalophora cecropia*, *Samia Samia cynthia*, *Attacus atlas*, *Circula trifenestrata*, *Gonometa postica*, *Gonometa rufobrunnea*, *Anaphe panda* і/або *Anaphe moloneyi*, зокрема причому принаймні один білок шовку має послідовність, принаймні на 90 % гомологічну до послідовності білка шовку представників виду, вибраного з групи, що включає *Bombyx mori*, *Antheraea pernyi*, *Araneus diadematus*, *Nephila clavipes*, *Araneus bicentenarius* та *Caerostris darwini*.

3. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1 або 2, причому принаймні один білок шовку відрізняється тим, що він:

(a) вибраний із групи, що включає фіброїн, серицин, спідроїн 1 та спідроїн 2; і/або

(b) містить принаймні дві ділянки послідовностей, які в кожному випадку включають в себе одну з наведених далі послідовностей SEQ ID NO: 1-6:

GPGXX (SEQ ID NO: 1),

GVPGX (SEQ ID NO: 2),

GSGXX (SEQ ID NO: 3),

GGYXX (SEQ ID NO: 4),

PQQXX (SEQ ID NO: 5),

GYGXX (SEQ ID NO: 6),

причому кожен із X незалежно один від одного може означати будь-яку природну амінокислоту, переважно вибрану з групи, що включає V, G, A, S, Y, P та Q.

4. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-3, причому принаймні одна придатна до імпантації частина волосини є придатним до імпантації кінцем волосини або придатним до імпантації згином посередині волосини, або придатною для згинання частиною посередині волосини.

5. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-4, причому імпантовувана волосина є волосиною людини.

6. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-5, причому імпантовувана волосина є відрізаною волосиною людини без волосяного фолікула і без кореня волосини, і без волосяної цибулини.

7. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-4, причому імпантовувана волосина є синтетичною волосиною або волосиною тварини.

8. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-7, причому імпантовувана волосина по всій довжині має середній діаметр від 0,02 мм до 0,15 мм.

9. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-8, причому імпантовувана волосина має принаймні одну із таких ознак:

(1) імпантовувана волосина на придатній до імпантації частині має потовщення, максимальний обхват якого не перевищує подвоєний середній обхват волосини;

(2) імпантовувана волосина на придатній до імпантації частині має штучне потовщення, утворюване композицією, причому максимальний обхват потовщення навколо волосини відповідає щонайменше подвоєному середньому обхвату волосини;

(3) імпантовувана волосина на придатній до імпантації частині містить штучну фіксувальну структуру, яка необов'язково може бути вибрана із групи, що включає форму конуса, зрізаного конуса, потовщеного циліндра, гриба, краплини, еліпсоїда, прямокутного паралелепіпеда, спіралеподібну форму, гвинтоподібну форму, кільцеподібну форму, сферу, стільникову структуру, часткове обмотування волосини волокном або стрічкою і комбінацію з двох або більше таких форм, і необов'язково може мати додаткові елементи, що видаються вбік від структури волосини і/або фіксувальної структури;

(4) імпантовувана волосина частково розрізана на придатній до імпантації частині;

(5) імпантовувана волосина на придатній до імпантації частині містить волосяний фолікул або корінь волосини, або волосяну цибулину, які покриті композицією;

(6) дві або більше імпантовуваних волосин на придатних для імпантації частинах охоплені однією покривною або фіксувальною структурою;

(7) покриття має зони із різною міцністю і/або біологічною стабільністю, зокрема всередині близько до волосини має вищу міцність і/або біологічну стабільність, аніж на зовнішній стороні,

(8) покриття імпантовуваної волосини, яке містить принаймні один білок шовку, виконане із можливістю транспортування білка шовку або продукту розкладу після імпантації до розміщеної поза тілом волосини і/або шкіри голови, де слугує для догляду за волосиною і/або шкірою.

10. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-9, причому імпантовувана волосина покрита композицією шляхом 3D-формування, зокрема 3D-друку.

11. Імпантовувана волосина за пунктом 10, причому її одержання охоплює принаймні часткове розплавлення композиції і/або принаймні одного білка шовку, зокрема за допомогою фемтосекундного лазера.

12. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-11, причому її одержання охоплює часткове видалення білка шовку, нанесеного на волосину, зокрема шляхом плазмової абляції, зокрема за допомогою фемтосекундного лазера.

13. Імпантовувана волосина за будь-яким із пунктів 1-12, причому імпантовувана волосина принаймні частково покрита твердою або пастоподібною композицією, що має поверхневу 3D-структуру в нано- або мікрометричному діапазоні, форма якої значною мірою відрізняється від циліндричної форми.

14. Спосіб одержання імпантовуваної волосини за будь-яким із пунктів 1-13, причому спосіб включає такі стадії:

(i) одержання:

(A) волосини, яка не розміщена на тілі людини або тварини, і

(В) композиції, що містить принаймні один білок шовку; та

(ii) введення в контакт із композицією принаймні однієї придатної до імплантації частини волосини.

15. Спосіб за пунктом 14, причому спосіб включає такі стадії:

(i) одержання:

(А) волосини, яка не розміщена на тілі людини або тварини, і

(В) рідкої або пастоподібної, або твердої композиції, що містить принаймні один білок шовку; (ii) введення в контакт із рідкою або пастоподібною, або твердою композицією принаймні однієї придатної до імплантації частини волосини; та

(iii) необов'язково висушування одержаної на стадії (ii) імплантованої волосини.

16. Спосіб за будь-яким із пунктів 14 або 15, причому стадія (ii) введення в контакт включає занурення волосини або її частини в рідку або пастоподібну композицію.

17. Спосіб за будь-яким із пунктів 14-16 причому стадія (ii) введення в контакт включає намащування або обприскування волосини або її частини рідкою або пастоподібною, або твердою композицією.

18. Спосіб за будь-яким із пунктів 14-17, причому стадія (ii) введення в контакт включає фіксацію композиції на волосині або на її частині шляхом 3D-формування, причому одержують поверхневу 3D-структуру в нано- або мікрометричному діапазоні, форма якої значною мірою відрізняється від циліндричної форми.

19. Спосіб за будь-яким із пунктів 14-18, причому стадія (ii) введення в контакт включає фіксацію композиції на волосині або на її частині шляхом часткового розплавлення композиції і/або принаймні одного білка шовку, зокрема за допомогою фемтосекундного лазера.

20. Спосіб за будь-яким із пунктів 14-19, причому спосіб включає додаткову стадію часткового видалення білка шовку, нанесеного на волосину, зокрема шляхом плазмової абляції, зокрема за допомогою фемтосекундного лазера, причому переважно одержують поверхневу 3D-структуру в нано- або мікрометричному діапазоні, форма якої значною мірою відрізняється від циліндричної форми.

21. Спосіб за будь-яким із пунктів 14-20, причому спосіб включає такі стадії:

(i) одержання:

(А) волосини, яка не розміщена на тілі людини або тварини, і

(В) значною мірою твердої або пастоподібної композиції, що містить принаймні один білок шовку, яка необов'язково може являти собою одне або кілька волокон або принаймні частково висушену композицію за будь-яким із пунктів 15-17;

(ii) введення в контакт або утримання в контакті з композицією принаймні однієї придатної до імплантації частини волосини, причому стадії (i) та (ii) необов'язково можуть бути здійснені також одночасно, (iii) фіксацію композиції на волосині або її частині шляхом часткового розплавлення композиції, що містить принаймні один білок шовку, переважно за допомогою світлового імпульсу, зокрема фемтосекундного лазера,

причому одержують переважно поверхневу 3D-структуру в нано- або мікрометричному діапазоні, форма

якої значною мірою відрізняється від циліндричної форми.

22. Косметичне застосування імплантованої волосини за будь-яким із пунктів 1-13 для імплантації в шкіру людини або тварини, зокрема в шкіру голови людини.

23. Косметичний спосіб імплантації імплантованої волосини за будь-яким із пунктів 1-13 у шкіру людини або тварини, зокрема в шкіру голови людини, що включає такі стадії:

(i) одержання волосини за будь-яким із пунктів 1-13;

(ii) введення волосини в шкіру людини або тварини, зокрема в шкіру голови людини, за допомогою голки.

24. Спосіб косметичного догляду за волосиною, причому волосина вибрана з групи, що включає

(а) імплантовану імплантовану волосину за будь-яким із пунктів 1-13 на голові або на тілі,

(b) видовження волосини (Extensions),

(c) наклеювані вії,

(d) видовження вій,

(e) перуки, і

(f) накладки,

причому спосіб включає стадію нанесення на волосину рідкої або пастоподібної, або твердої композиції, що містить принаймні один білок шовку.

25. Спосіб косметичного догляду за волосиною, причому спосіб включає стадію нанесення на волосину рідкої або пастоподібної, або твердої композиції, що містить принаймні один білок шовку, і причому волосину освітлюють і/або фарбують:

(a') перед стадією нанесення композиції, що містить принаймні один білок шовку, (b') на стадії нанесення композиції, що містить принаймні один білок шовку, або (c') після стадії нанесення композиції, що містить принаймні один білок шовку, причому волосина переважно є волосиною за будь-яким із пунктів 1-13 на голові або на тілі, причому переважно здійснюють спосіб за пунктом 24.

(21) а 2024 03533  
(22) 12.12.2022

(51) МПК  
A61F 2/64 (2006.01)  
A61F 2/74 (2006.01)  
A61F 2/50 (2006.01)  
A61F 2/68 (2006.01)  
A61F 2/76 (2006.01)

(31) 10 2021 006 128.4  
(32) 13.12.2021  
(33) DE  
(85) 09.07.2024

(86) РСТ/ЕР2022/085367, 12.12.2022

(71) ОТТОБОК СЕ УНД КО. КГАА (DE)

(72) Вебер Мартін (DE), Ауберґер Роланд (DE), Гоффманн Роберт (DE), Хьориг Віктор Гергард (DE), Ньортеманн Йенс (DE), Шу Андреас (DE), Кролль-Ориваль Олаф (DE)

(54) ШТУЧНИЙ КОЛІННИЙ СУГЛОБ І СПОСІБ КЕРУВАННЯ НИМ

(57) 1. Штучний колінний суглоб з верхньою частиною (10) і нижньою частиною (20), які шарнірно з'єднані одна з одною з можливістю повороту навколо осі (12) повороту, з гідравлічним пристроєм (30) опору між верхньою частиною (10) і нижньою частиною (20), за допомогою якого забезпечується опір поворотному ру-

ху, причому пристрій (30) опору має перемикальний клапан (50) в гідравлічній лінії (37), причому цей перемикальний клапан (50) має тіло клапана, яке виконане з можливістю зміщення в напрямку зміщення і яке в першому положенні блокує або частково перекриває згадану гідравлічну лінію (37), а у другому положенні вивільняє цю гідравлічну лінію (37) і виконане або розташоване таким чином, що компонента сили тиску, яка діє від гідравлічного текучого середовища на тіло (55) клапана перпендикулярно згаданому напрямку зміщення, створює втримувальну силу, яка протидіє зміщенню тіла (55) клапана, який **відрізняється** тим, що з тілом (55) клапана узгоджений виконавчий елемент (60) для прикладення сили вивільнення, який забезпечує переміщення тіла (55) клапана з першого у друге положення, причому виконавчий елемент (60) пов'язаний з пристроєм (70) керування, який з'єднаний з датчиком для реєстрації даних стану і призначений для активації виконавчого елемента (60) на основі згаданих даних стану, причому сила вивільнення встановлена меншою, ніж втримувальна сила при попередньо заданій силі тиску.

2. Штучний колінний суглоб за п. 1, який **відрізняється** тим, що виконавчий елемент (60) виконаний у вигляді двигуна або електромагніту.

3. Штучний колінний суглоб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що з тілом (55) клапана узгоджений протидіючим силі вивільнення накопичувач (56) енергії і/або магніт.

4. Штучний колінний суглоб за п. 3, який **відрізняється** тим, що пружинний елемент/накопичувач енергії виконаний налаштуванням/регульованим.

5. Штучний колінний суглоб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що сила вивільнення, що прикладається виконавчим елементом (60), є регульованою.

6. Штучний колінний суглоб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що між виконавчим елементом (60) і тілом (55) клапана розташована передача, зокрема налаштовувана передача, важільний механізм або комбінація куліс.

7. Штучний колінний суглоб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що гідравлічний пристрій (30) опору має гідравлічну камеру (35) з розташованим в ній поршнем (34), який ділить гідравлічну камеру (35) на камеру (31) екстензії і камеру (32) флексії, які знаходяться одна з одною в з'єднанні по текучому середовищу через гідравлічну лінію (37), причому зі щонайменше однією камерою (31, 32) узгоджений зворотний клапан (52) з підключеним паралельно до нього дросельним клапаном (51).

8. Штучний колінний суглоб за п. 7, який **відрізняється** тим, що перемикальний клапан (50) підключений паралельно дросельному клапану (51).

9. Штучний колінний суглоб за п. 7 або 8, який **відрізняється** тим, що з кожною гідравлічною камерою (31, 32) узгоджений зворотний клапан (52), і ці зворотні клапани (52) розташовані діючими протилежно.

10. Штучний колінний суглоб за будь-яким з пп. 7-9, який **відрізняється** тим, що передбачений щонайменше один датчик (41, 41а) для реєстрації напрямку потоку і/або для реєстрації тиску.

11. Штучний колінний суглоб за будь-яким з пп. 7-10, який **відрізняється** тим, що перед або після перемикального клапана (50) в напрямку потоку підключений дросельний клапан (51).

12. Штучний колінний суглоб за будь-яким з пп. 7-11, який **відрізняється** тим, що дросельні клапани (51) є регульованими.

13. Штучний колінний суглоб за будь-яким з пп. 7-12, який **відрізняється** тим, що з щонайменше одним дросельним клапаном (51) узгоджений другий зворотний клапан (52), який підключений паралельно першому зворотному клапану (52) і підключений в напрямку потоку перед або після дросельного клапана (51) і який діє протилежно першому зворотному клапану (52) і з яким узгоджений датчик (41) стану.

14. Штучний колінний суглоб за будь-яким з пп. 7-13, який **відрізняється** тим, що в поршні (34) розташований щонайменше один переважувальний клапан (36), який розташований в з'єднувальному каналі (341), що з'єднує камеру (32) флексії з камерою (31) екстензії.

15. Штучний колінний суглоб за будь-яким з пп. 7-14, який **відрізняється** тим, що зі щонайменше одним зворотним клапаном (52) узгоджений датчик (41) для реєстрації стану зворотного клапана (52).

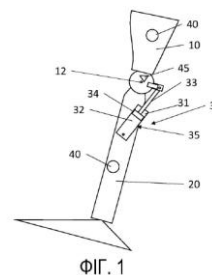
16. Спосіб керування штучним колінним суглобом за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що опір змінюють залежно від просторової орієнтації нижньої частини (20) і/або верхньої частини (10), яку визначають за допомогою інерціального датчика (40) кута під час використання штучного колінного суглоба, причому цей певний просторовий кут порівнюють зі щонайменше одним пороговим значенням і при досягненні або перевищенні цього порогового значення активують або деактивують виконавчий елемент (60).

17. Спосіб керування штучним колінним суглобом за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що опір змінюють залежно від змін просторової орієнтації нижньої частини (20) і/або верхньої частини (10), які визначають інерціальним датчиком (40) кута під час використання штучного колінного суглоба, причому певну швидкість зміни порівнюють зі щонайменше одним пороговим значенням і при досягненні або перевищенні цього порогового значення активують або деактивують виконавчий елемент (60).

18. Спосіб за п. 16 або 17, який **відрізняється** тим, що введене після активації виконавчого елемента (60) згинання штучного колінного суглоба завдяки гідродинамічним властивостям перемикального клапана (50) може здійснюватися безперешкодно до природного реверса руху колінного суглоба.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 16-18, який **відрізняється** тим, що після активації виконавчого елемента (60) згинання штучного колінного суглоба завдяки властивостям перемикального клапана (50) може вводитися лише, якщо згинальний момент в момент часу активації виконавчого елемента (60) не перевищує заданого порогового значення.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що порогове значення є негативним, що відповідає моменту екстензії штучного колінного суглоба.



ФІГ. 1

- (21) а 2024 01573 (51) МПК (2024.01)  
(22) 21.09.2022 A61K 9/00  
A61K 9/10 (2006.01)  
A61K 47/20 (2006.01)  
A61K 47/34 (2017.01)
- (31) 63/246,446  
(32) 21.09.2021  
(33) US  
(31) 63/310,884  
(32) 16.02.2022  
(33) US  
(85) 27.03.2024  
(86) PCT/EP2022/076186, 21.09.2022  
(71) ЛАБОРАТОРИОС ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. (ES)  
(72) Гутьерро Адуріс Ібон (ES), Франко Родріґес Гільєрмо (ES)  
(54) АНТИПСИХОТИЧНА ІН'ЄКЦІЙНА КОМПОЗИЦІЯ З УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ  
(57) 1. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням, що містить порошкоподібну суміш, що містить порошкоподібний препарат та порошкоподібний кополімер ПМГК, в якій  
а) препарат вибраний із групи, що складається з ризперидону, паліперидону або їх суміші; та  
б) кополімер ПМГК має співвідношення мономерів лактиду (Л) до гліколіду (Г) від 50:50±10 % до 75:25±10 %, 50:50±10 % або 75:25±10 % та розподіл розміру частинок, вибраний із групи, що складається з:  
і) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФССА <786>;  
іі) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом дифракційного лазерного аналізу;  
ііі) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм, та не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФССА <786>;  
іv) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФССА <786>;  
v) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу та з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;  
vi) розподілу розміру частинок за об'ємом з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;  
vii) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм;  
viii) розподілу розміру частинок за об'ємом D10 близько 10-50 мкм;  
ix) розподілу розміру частинок за об'ємом D90 близько 170-300 мкм;  
x) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм, D10 близько 10-50 мкм та D90 близько 170-300 мкм; та

- xi) комбінації будь-яких перерахованих вище; та ДМСО.  
2. Фармацевтичний комплект, що містить ДМСО та порошкоподібну суміш за п. 1.  
3. Спосіб отримання ін'єкційної суспензії з уповільненим вивільненням, спосіб, що містить:  
а) змішування ДМСО, сополімеру ПМГК та препарату для отримання згаданої ін'єкційної суспензії, в якій частинки препарату суспендовані в полімерному розчині, утвореному ДМСО та згаданим кополімером ПМГК, та в якій  
б) препарат вибраний із групи, що складається з ризперидону, паліперидону або їх суміші; та  
с) кополімер ПМГК має співвідношення мономерів лактиду (Л) до гліколіду (Г) від 50:50±10 % до 75:25±10 %, 50:50±10 % або 75:25±10 % та розподіл розміру частинок, вибраний із групи, що складається з:  
і) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФССА <786>;  
іі) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом дифракційного лазерного аналізу;  
ііі) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм, та не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФССА <786>;  
іv) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФССА <786>;  
v) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу та з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;  
vi) розподілу розміру частинок за об'ємом з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;  
vii) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм;  
viii) розподілу розміру частинок за об'ємом D10 близько 10-50 мкм;  
ix) розподілу розміру частинок за об'ємом D90 близько 170-300 мкм;  
x) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм, D10 близько 10-50 мкм та D90 близько 170-300 мкм; та  
xi) комбінації будь-яких перерахованих вище.  
4. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням за п. 1, яка має:  
а) вміст препарату від 25 мг до 150 мг;  
б) структурна в'язкість в діапазоні близько 1,0-7,0 Па·с;  
с) відношення мас ДМСО та препарату може становити від 5:1 до 4:1; та  
д) відношення мас препарату та (ПМГК+препарат), виражене у відсотках маси препарату від загальної маси препарату з ПМГК, близько 15-40 %.

5. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням за п. 4, яка має:

- а) вміст препарату близько 10-15 % за масою;
- б) вміст ДМСО близько 55-65 % за масою; та
- с) вміст ПМГК близько 24-30 % за масою; згадані значення вказані у відсотках від загальної маси композиції.

6. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 4 або 5 для застосування при лікуванні пацієнта, що потребує її.

7. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням за п. 6 для застосування при лікуванні захворювання, порушення або стану, що піддається терапії рisperидоном та/або паліперидоном.

8. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням за п. 7, яка після введення формує імплантат, що забезпечує досягнення терапевтичних рівнів речовини, що діє, в плазмі з першої доби та протягом щонайменше 28 діб.

9. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням для застосування за п. 7 або 8, в якій захворювання, стан або порушення вибрано з групи, що складається з психозу, маячного психозу, психотичної депресії, obsесивно-компульсивного розладу, шизофренії, біполярного розладу, шизоафективних розладів, нешизофренічних психозів, синдрому Аспергера, синдрому Туретта, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, розладів особистості, агресії, депресії, деменції, розумової відсталості та поведінкових порушень при розумовій відсталості та аутизмі, розладів аутистичного спектру, тривожності, розладів харчової поведінки, нервової тривожності, безсоння, ідіопатичної дистонії, зловживання психоактивними речовинами та будь-якої їх комбінації.

10. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням для застосування за будь-яким з пп. 7-9, в якій захворювання, стан або порушення вибрано із групи, що складається з шизофренії, шизоафективного розладу, біполярного розладу та біполярної манії.

11. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням для застосування за будь-яким з пп. 7-10 для лікування гострих нападів згаданого захворювання, стану чи порушення.

12. Ін'єкційна композиція з уповільненим вивільненням для застосування за будь-яким з пп. 6-11, в якій згадана ін'єкційна суспензія з тривалим вивільненням вводиться внутрішньом'язово.

13. Фармацевтичний комплект, що містить препарат, ДМСО та кополімер ПМГК, в якому:

- а) препарат вибраний із групи, що складається з рisperидону, паліперидону або їх суміші; та
- б) кополімер ПМГК має співвідношення мономерів лактиду (Л) до гліколіду (Г) від 50:50±10 % до 75:25±10 %, 50:50±10 % або 75:25±10 % та розподіл розміру частинок, вибраний із групи, що складається з:
  - i) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФСША <786>;
  - ii) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом дифракційного лазерного аналізу;
  - iii) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, пере-

важно не більше 250 мкм, та не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФСША <786>;

iv) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФСША <786>;

v) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу та з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;

vi) розподілу розміру частинок за об'ємом з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;

vii) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм;

viii) розподілу розміру частинок за об'ємом D10 близько 10-50 мкм;

ix) розподілу розміру частинок за об'ємом D90 близько 170-300 мкм;

x) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм, D10 близько 10-50 мкм та D90 близько 170-300 мкм; та

xi) комбінації будь-яких перерахованих вище; в якому ДМСО міститься в першому контейнері, а ПМГК та препарат разом містяться у другому контейнері.

14. Фармацевтичний комплект, що містить препарат, ДМСО та кополімер ПМГК, в якому:

а) препарат вибраний із групи, що складається з рisperидону, паліперидону або їх суміші; та

б) кополімер ПМГК має співвідношення мономерів лактиду (Л) до гліколіду (Г) від 50:50±10 % до 75:25±10 %, 50:50±10 % або 75:25±10 % та розподіл розміру частинок, вибраний із групи, що складається з:

i) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФСША <786>;

ii) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом дифракційного лазерного аналізу;

iii) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 10 % частинок розміром більше 300 мкм, переважно не більше 250 мкм, та не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФСША <786>;

iv) розподілу розміру частинок масою з вмістом не більше 70 % частинок розміром менше 150 мкм при вимірюванні методом аналітичного просіювання відповідно до ФСША <786>;

v) розподілу розміру частинок за об'ємом з D90 не більше 300 мкм, переважно не більше 280 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу та з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;

vi) розподілу розміру частинок за об'ємом з D80 не менше 135 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу;

vii) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм;

viii) розподілу розміру частинок за об'ємом D10 близько 10-50 мкм;

ix) розподілу розміру частинок за об'ємом D90 близько 170-300 мкм;

х) розподілу розміру частинок за об'ємом D50 близько 50-150 мкм, D10 близько 10-50 мкм та D90 близько 170-300 мкм; та

хї) комбінації будь-яких перерахованих вище;

у якому ДМСО міститься у першому контейнері, ПМГК - у другому контейнері, а препарат - у третьому контейнері.

15. Комплект за п. 13 або 14, в якому:

а) кількість препарату становить від близько 25 мг до близько 150 мг;

) відношення мас препарату та (ПМГК+препарат), виражене у відсотках маси препарату від загальної маси рисперидону з ПМГК, близько 15-40 %;та/або

с) відношення мас ДМСО та препарату становить від 5:1 до 4:1.

16. Комплект за п. 13, 14 або 15, в якому:

а) кількість препарату становить близько 100 мг; кількість ДМСО - близько 467 мг, а кількість ПМГК - близько 200 мг;

б) кількість препарату становить близько 75 мг, кількість ДМСО - близько 350 мг, кількість ПМГК - близько 150 мг;

с) кількість препарату становить близько 115 мг (або близько 100-130 мг, або близько 105-125 мг, або близько 110-120 мг), кількість ДМСО становить близько 537 мг (або близько 515-560 мг, або близько 520-550 мг, або близько 530-545 мг), а кількість ПМГК становить близько 230 мг (або близько 215-245 мг або близько 220-235 мг); або

д) кількість препарату становить близько 90 мг (або близько 75-105 мг або близько 80-100 мг, або близько 85-105 мг), кількість ДМСО становить близько 420 мг (або близько 405-435 мг, або близько 415-425 мг) а кількість ПМГК становить близько 180 мг (або близько 165-200 мг, або близько 170-190 мг, або близько 175-185 мг).

17. Винахід за будь-яким з пп. 1-16, в якому ПМГК відсортований за розміром.

18. Винахід за п. 17, в якому ПМГК є просіяним та/або подрібненим.

19. Винахід за п. 18, в якому ПМГК є тонко подрібненим, розмеленим, подрібненим у молотковому млині, дробленим, розтертим та/або подрібненим на порошок.

20. Винахід за будь-яким з пп. 1-19, в якому ПМГК містить блоковані складноєфірні кінцеві групи.

21. Винахід за будь-яким з пп. 1-20, у якому препарат має розподіл розміру частинок за об'ємом з D10 від 10 мкм та більше, D50 від 60 до 130 мкм та D90 не більше 225 мкм при вимірюванні методом лазерного дифракційного аналізу

(21) а 2024 02450  
(22) 12.10.2022

(51) МПК (2024.01)  
A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/397 (2006.01)  
C07D 205/12 (2006.01)  
C07D 273/00  
A61P 25/00

(31) 63/255,272  
(32) 13.10.2021

(33) US

(85) 13.05.2024

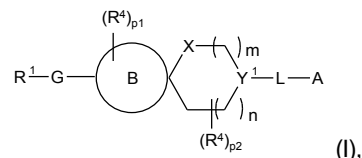
(86) PCT/US2022/046386, 12.10.2022

(71) ВЕНКУА БАЙО, ІНК. (US)

(72) Гант Кевін (US), Чжен Цзяньбін (US), Шень Сиди (US), Бриттін Джеремая (US), Лей Чжицюань (US), Шейка Греґ (US)

(54) НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ МОДУЛЯТОРИ АКТИВНОСТІ ГЛЮКОЦЕРОБРОЗИДАЗИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений арил, галогеналкіл або нітрогензахисну групу;

G являє собою зв'язок, -NR<sup>A</sup>-, -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -O-, -OC(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)- або -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-;

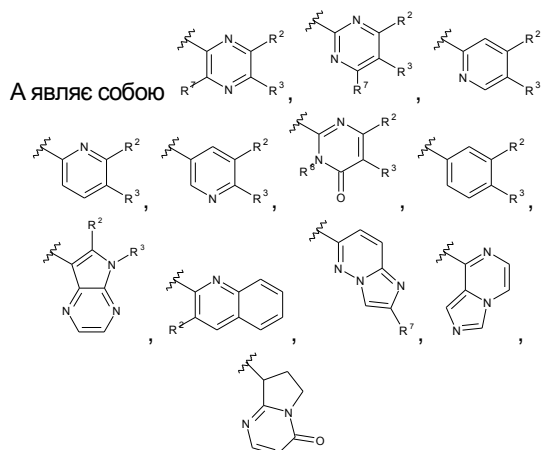
B являє собою циклоалкіл або гетероцикліл, що містить щонайменше один атом нітрогену в своєму кільці; у кожному випадку R<sup>4</sup> незалежно являє собою галоген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений арил, або у двох варіантах R<sup>4</sup> на різних атомах карбону об'єднані з утворенням кільця з містчковими зв'язками або у двох варіантах R<sup>4</sup> на тому ж атомі карбону утворюють з цим карбоном карбоніл або циклоалкіл;

X являє собою -O-, -NR<sup>A</sup>- або -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-;

Y¹ являє собою N або CR<sup>5</sup>;

у кожному випадку кожен R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> незалежно являє собою гідроген, галоген або заміщений або незаміщений алкіл;

L являє собою зв'язок, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -NR<sup>A</sup>- або -NHC(=O)-;



або заміщений або незаміщений 5-членний гетероарил;

кожен R² і R³ незалежно являє собою гідроген, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений



ний карбоцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил; або  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений карбоцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил;

$R^7$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси;

$R^8$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл;

кожен  $R^A$  незалежно являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або нітрогензахисну групу;

кожне  $m$  і  $n$  незалежно дорівнює 0, 1 або 2; і кожне  $p_1$  і  $p_2$  незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою заміщений або незаміщений гетероарил або нітрогензахисну групу.

3. Сполука за п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою заміщений або незаміщений гетероарил.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою заміщений або незаміщений піридиніл або заміщений або незаміщений піримідиніл.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою заміщений піридиніл або заміщений піримідиніл.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою піридиніл, заміщений щонайменше одним варіантом, вибраним із галогену, незаміщеного алкілу або галогеналкілу; або піримідиніл, заміщений щонайменше одним варіантом з галогену, незаміщеного алкілу або галогеналкілу.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою піридиніл, заміщений щонайменше одним варіантом, вибраним із галогеналкілу.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою піридиніл, заміщений щонайменше одним варіантом із трифторметилу.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою піримідиніл, заміщений щонайменше одним варіантом із незаміщеного алкілу або галогеналкілу.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою піримідиніл, заміщений щонайменше одним варіантом з метилу або трифторметилу.

11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

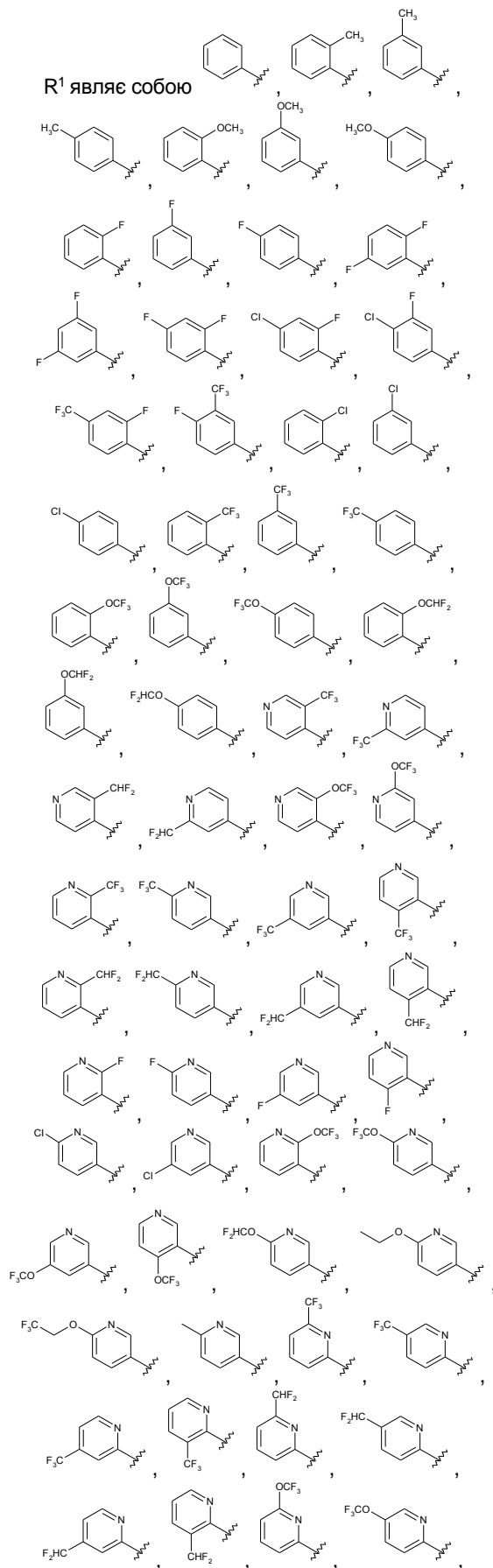
$R^1$  являє собою заміщений або незаміщений феніл.

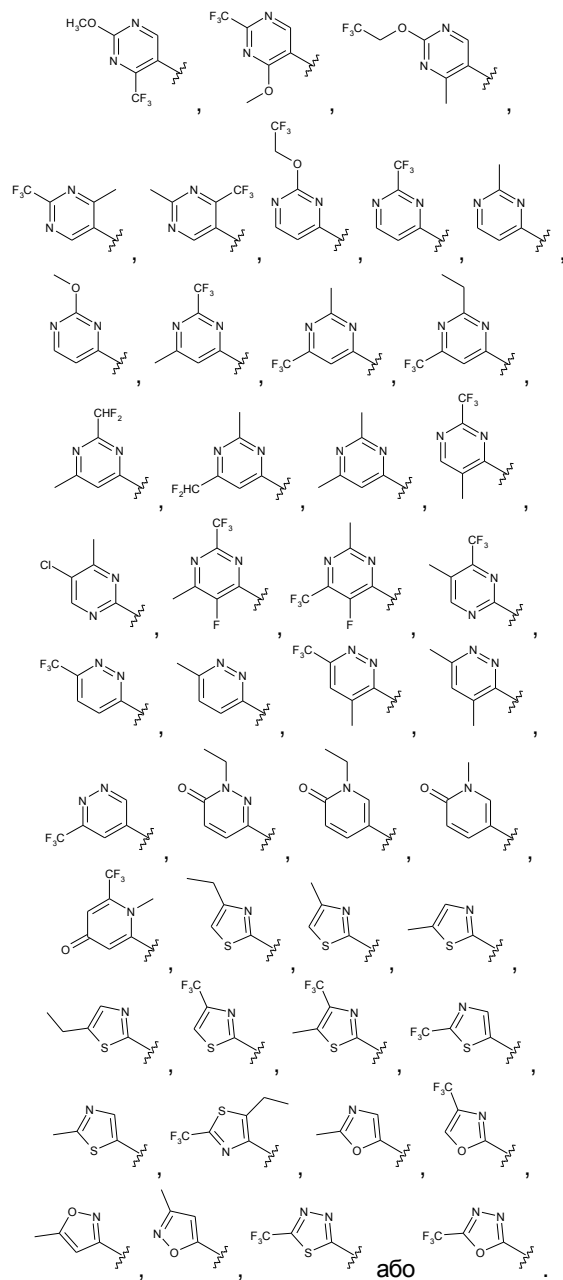
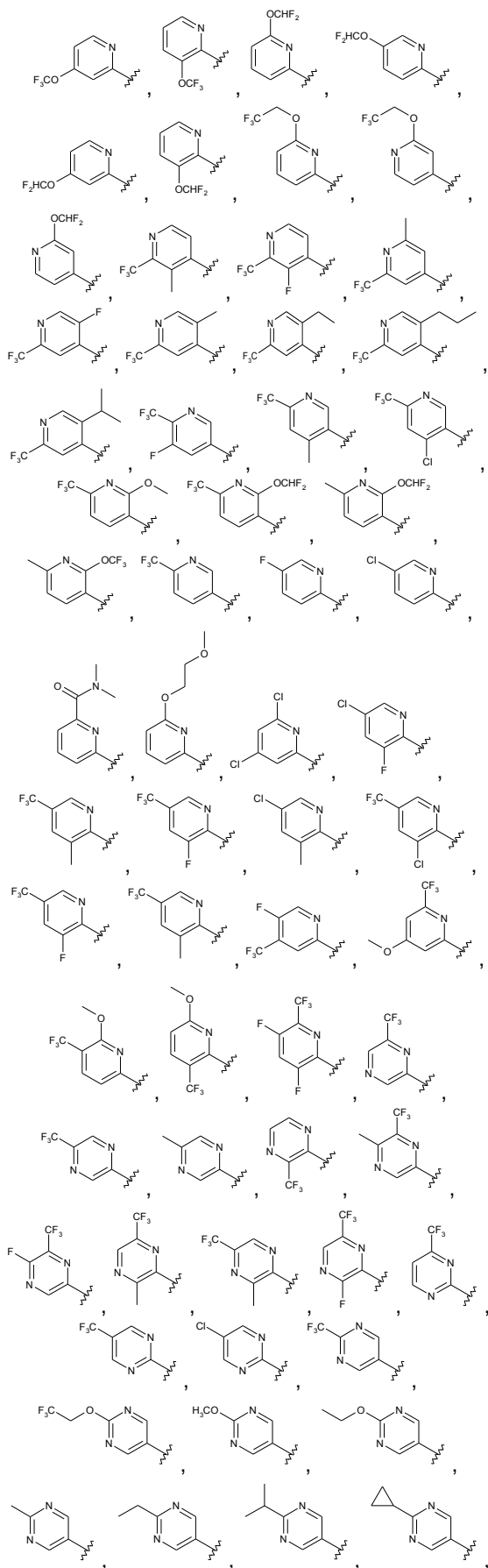
12. Сполука за будь-яким із п. 1 або п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений галогеном або галогеналкілом.

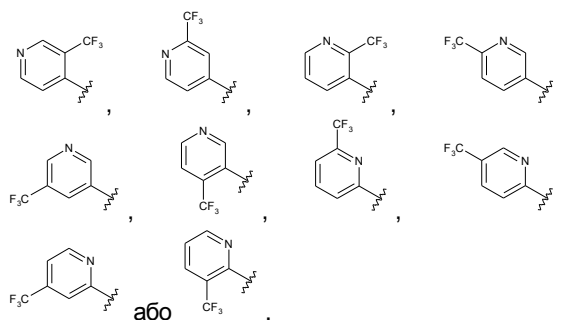
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  являє собою

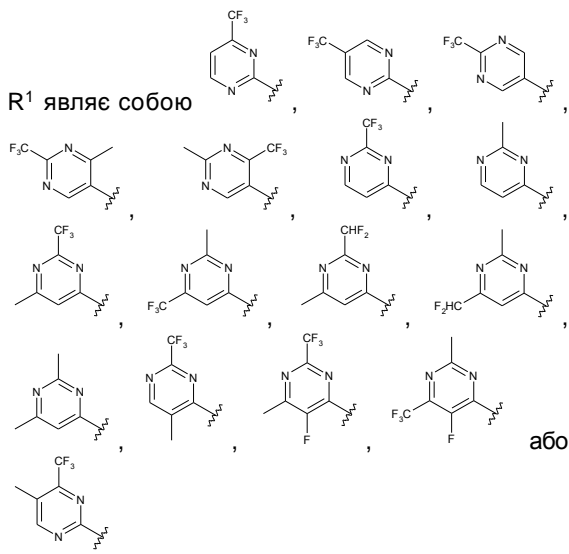




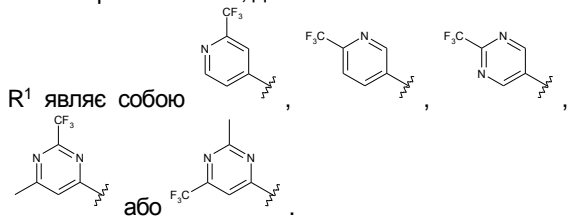
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:  
R<sup>1</sup> являє собою



15. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

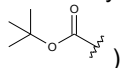


16. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

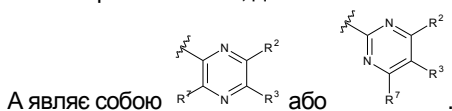


17. Сполука за будь-яким із п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

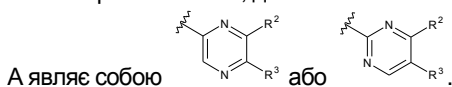
$R^1$  являє собою нітрогенозахисну групу (наприклад,



18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

кожен  $R^2$  та  $R^3$  незалежно являє собою гідроген або заміщений або незаміщений гетероарил; або  $R^2$  та  $R^3$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил або заміщений або незаміщений гетероциклі.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероарил.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^2$  та  $R^3$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений піразолі.

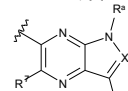
23. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^2$  та  $R^3$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероциклі.

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

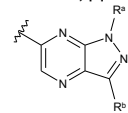
$R^2$  та  $R^3$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений дигідроімідазол-2-он.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



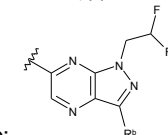
А являє собою гідроген, незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або незаміщений  $C_{1-4}$  алкокси; Х являє собою N або  $CR^a$ ; кожен  $R^a$  незалежно являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероциклі; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



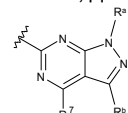
А являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл, або заміщений або незаміщений гетероциклі; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



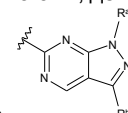
А являє собою; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



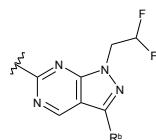
А являє собою гідроген, незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або незаміщений  $C_{1-4}$  алкокси;  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероциклі; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



А являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероциклі; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



A являє собою ; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

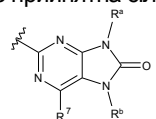
31. Сполука за будь-яким із пп. 25-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^b$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

32. Сполука за будь-яким із пп. 25-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

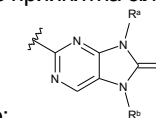
$R^b$  являє собою гідроген.

33. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, 23 або 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



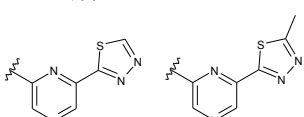
A являє собою ; де  $R^7$  являє собою гідроген, незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або незаміщений  $C_{1-4}$  алкокси;  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикл; і  $R^b$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

34. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, 23 або 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

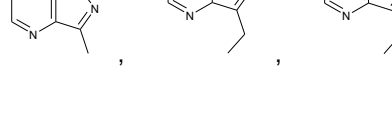
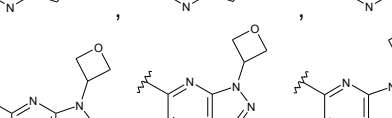
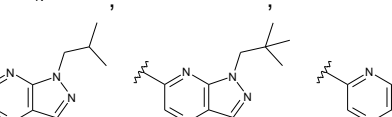
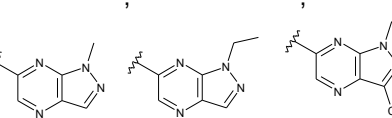
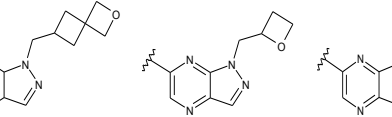
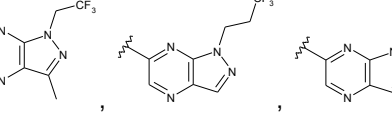
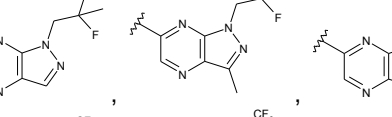
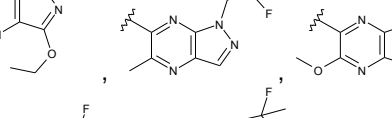
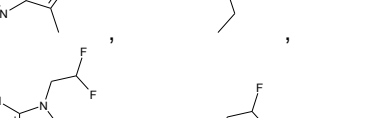
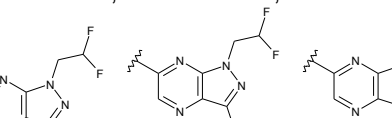
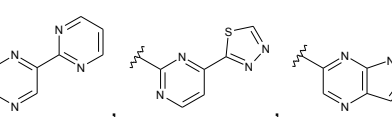
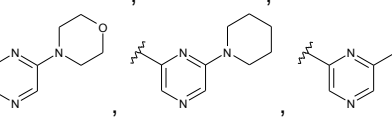
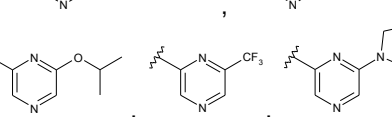
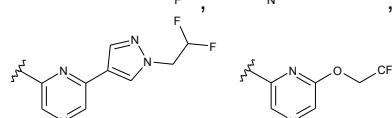
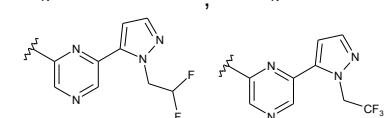
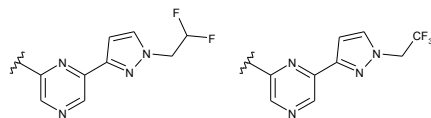
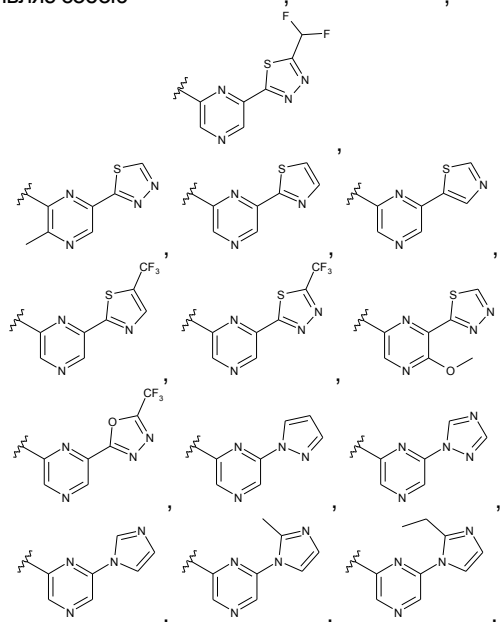


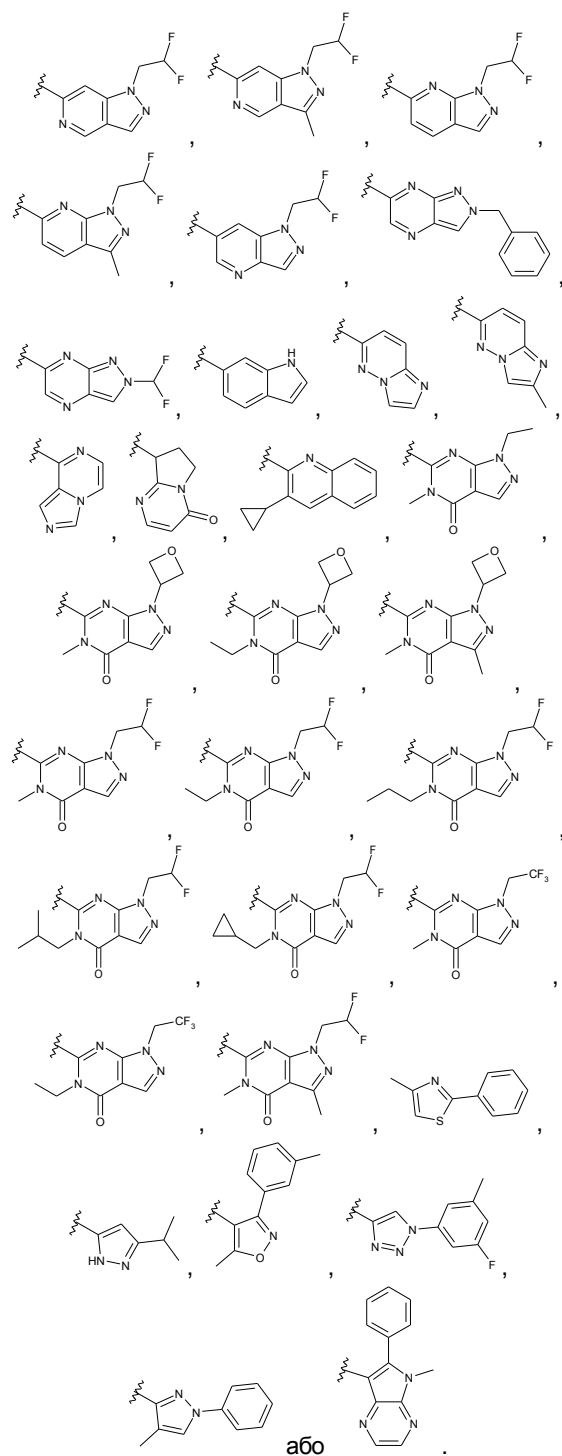
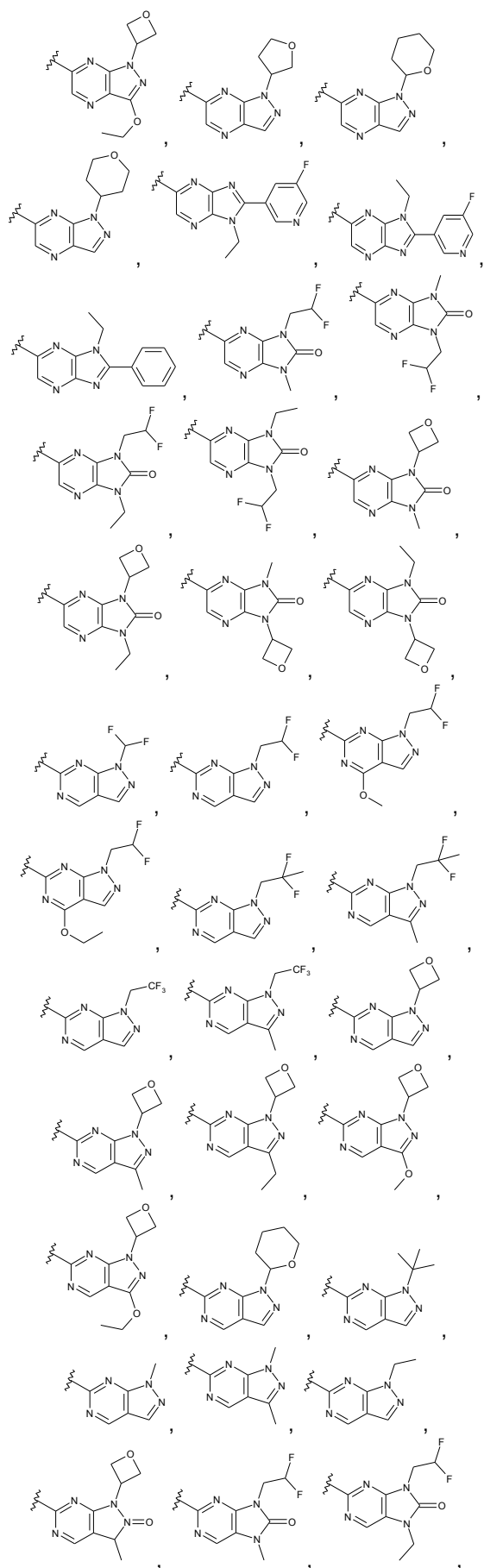
A являє собою; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикл; і  $R^b$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

35. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



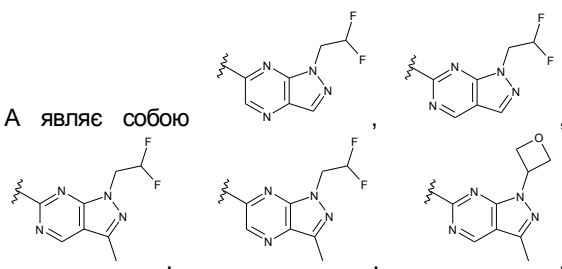
A являє собою

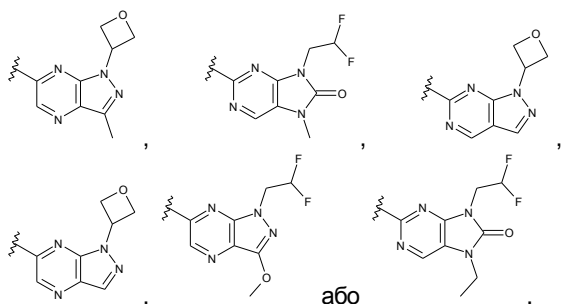




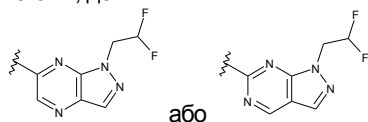
36. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

А являє собою





37. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



А являє собою

або

38. Сполука за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Г являє собою зв'язок або -O-.

39. Сполука за будь-яким із пп. 1-38 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Г являє собою зв'язок.

40. Сполука за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y<sup>1</sup> являє собою N.

41. Сполука за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y<sup>1</sup> являє собою CR<sup>5</sup>.

42. Сполука за будь-яким із пп. 1-41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

т дорівнює 1; і n дорівнює 1.

43. Сполука за будь-яким із пп. 1-41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

т дорівнює 0; і n дорівнює 0.

44. Сполука за будь-яким із пп. 1-41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

т дорівнює 2; і n дорівнює 0.

45. Сполука за будь-яким із пп. 1-41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

т дорівнює 1; і n дорівнює 0.

46. Сполука за будь-яким із пп. 1-41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

т дорівнює 0; і n дорівнює 1.

47. Сполука за будь-яким із пп. 1-41 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

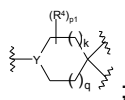
т дорівнює 0; і n дорівнює 2.

48. Сполука за будь-яким із пп. 1-47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

L являє собою зв'язок.

49. Сполука за будь-яким із пп. 1-48 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

-B(R<sup>4</sup>)<sub>p1</sub>- являє собою



де:

Y являє собою N або CR<sup>5</sup>;

k і q незалежно дорівнюють 0, 1 або 2; та Y зв'язаний з G формули (I).

50. Сполука за п. 49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y являє собою N.

51. Сполука за п. 49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y являє собою CR<sup>5</sup>.

52. Сполука за будь-яким із пп. 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

k дорівнює 0; і q дорівнює 2.

53. Сполука за будь-яким із пп. 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

k дорівнює 1; і q дорівнює 1.

54. Сполука за будь-яким із пп. 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

k дорівнює 0; і q дорівнює 0.

55. Сполука за будь-яким із пп. 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

k дорівнює 2; і q дорівнює 0.

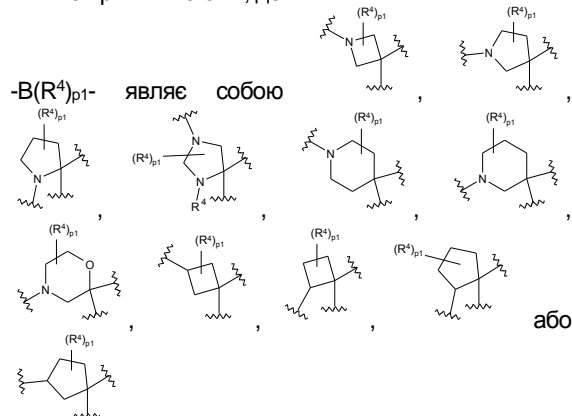
56. Сполука за будь-яким із пп. 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

k дорівнює 1; і q дорівнює 0.

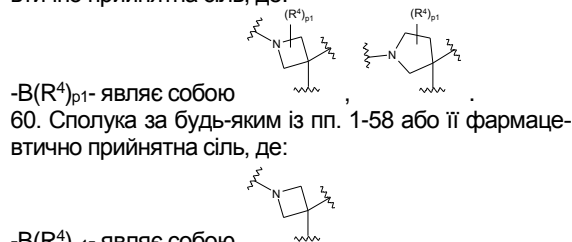
57. Сполука за будь-яким із пп. 49-51 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

k дорівнює 0; і q дорівнює 1.

58. Сполука за будь-яким із пп. 1-57 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

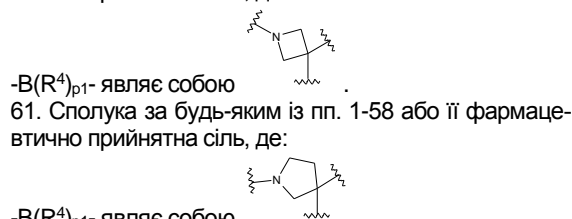


59. Сполука за будь-яким із пп. 1-58 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



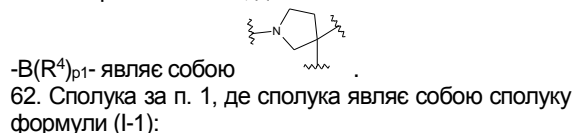
-B(R<sup>4</sup>)<sub>p1</sub>- являє собою

60. Сполука за будь-яким із пп. 1-58 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



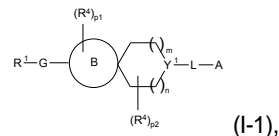
-B(R<sup>4</sup>)<sub>p1</sub>- являє собою

61. Сполука за будь-яким із пп. 1-58 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



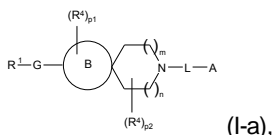
-B(R<sup>4</sup>)<sub>p1</sub>- являє собою

62. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-1):



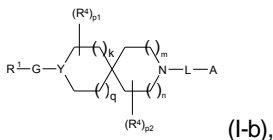
або її фармацевтично прийнятну сіль.

63. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-a):



або її фармацевтично прийнятну сіль.

64. Сполука за п. 1 або п. 52, де сполука являє собою сполуку формули (I-b):

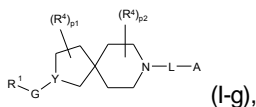


або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Y являє собою N або CR⁵; i

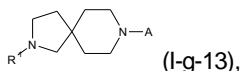
k і q незалежно дорівнюють 0, 1 або 2.

65. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-g):



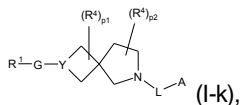
або її фармацевтично прийнятну сіль.

66. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-g-13):



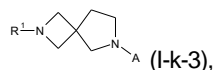
або її фармацевтично прийнятну сіль.

67. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-k):



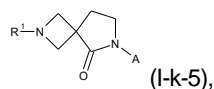
або її фармацевтично прийнятну сіль.

68. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-k-3):



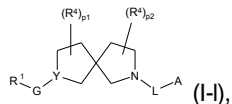
або її фармацевтично прийнятну сіль.

69. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-k-5):



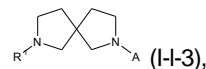
або її фармацевтично прийнятну сіль.

70. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-l):



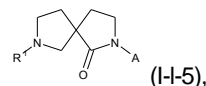
або її фармацевтично прийнятну сіль.

71. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-l-3):



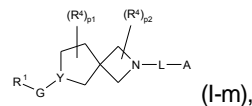
або її фармацевтично прийнятну сіль.

72. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-l-5):



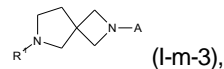
або її фармацевтично прийнятну сіль.

73. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-m):



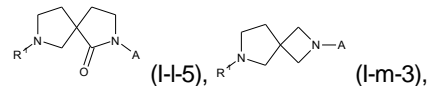
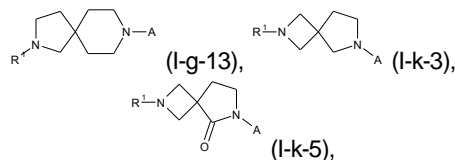
або її фармацевтично прийнятну сіль.

74. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-m-3):



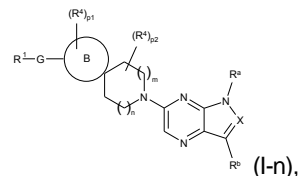
або її фармацевтично прийнятну сіль.

75. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

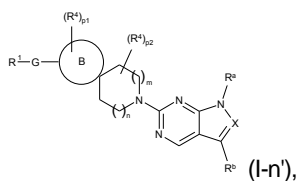
76. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-n):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де:

X являє собою N або CR<sup>a</sup>; кожен R<sup>a</sup> незалежно являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл або заміщений або незаміщений арил; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

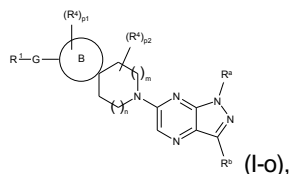
77. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-n'):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де:

X являє собою N або CR<sup>a</sup>; кожен R<sup>a</sup> незалежно являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл або заміщений або незаміщений арил; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

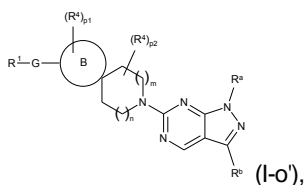
78. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-o):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де:

R<sup>a</sup> незалежно являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

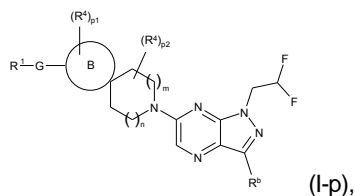
79. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-o'):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де:

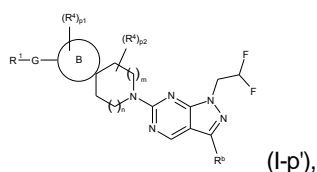
R<sup>a</sup> незалежно являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

80. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-p):



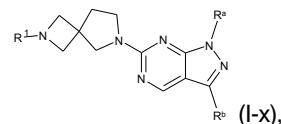
або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

81. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-p'):



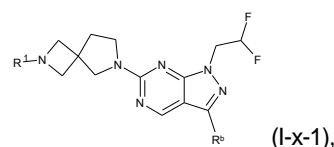
або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

82. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-x):



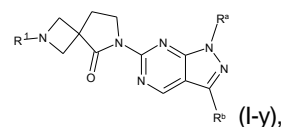
або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>a</sup> являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

83. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-x-1):



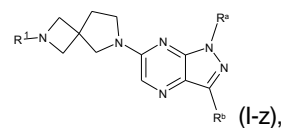
або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

84. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-y):



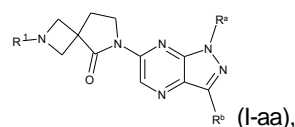
або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>a</sup> являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

85. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-z):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>a</sup> являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл; i R<sup>b</sup> являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

86. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-aa):

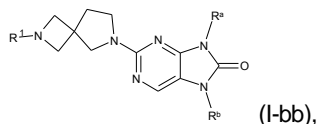


або її фармацевтично прийнятну сіль; де R<sup>a</sup> являє собою заміщений або незаміщений алкіл або замі-



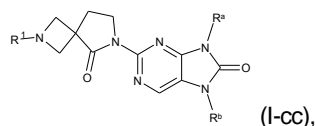
щений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

87. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-bb):



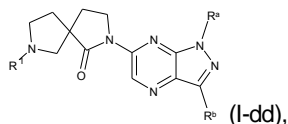
або її фармацевтично прийнятну сіль; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт.

88. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-cc):



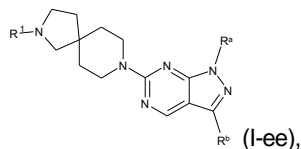
або її фармацевтично прийнятну сіль; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт.

89. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-dd):



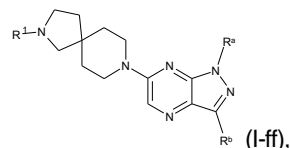
або її фармацевтично прийнятну сіль; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

90. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-ee):



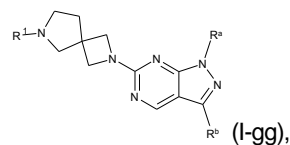
або її фармацевтично прийнятну сіль; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

91. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-ff):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

92. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I-gg):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де  $R^a$  являє собою заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліт; і  $R^b$  являє собою гідроген, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений алкокси.

93. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку таблиці 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

94. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-91, або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

95. Набір, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-91 або її фармацевтично прийнятну сіль або фармацевтичну композицію за п. 92, та інструкції із введення суб'єкту, який потребує цього, сполуки або фармацевтичної композиції.

96. Сполука за будь-яким із пп. 1-91, або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтична композиція за п. 92 для застосування у способі лікування захворювання або порушення у суб'єкта, який потребує цього.

97. Фармацевтична композиція за п. 94, де захворювання або розлад пов'язаний із активністю глюкоцереб्रोлидази.

98. Фармацевтична композиція за п. 94 або набір за п. 95, де захворювання або розлад являє собою неврологічне захворювання або розлад.

99. Сполука або фармацевтична композиція за п. 96, де неврологічне захворювання або розлад являє собою хворобу Паркінсона або хворобу Гоше.

100. Спосіб активації глюкоцереб्रोлидази, при цьому спосіб включає приведення в контакт глюкоцереб्रोлидази з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-91, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за п. 92.

101. Спосіб за п. 100, в якому приведення в контакт здійснюють *in vitro*.

102. Спосіб за п. 100, у якому приведення в контакт здійснюють *in vivo*.

- (21) а 2023 05564 (22) 19.05.2022 (51) МПК (2024.01) **A61K 31/4168** (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/00 A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/00 A61P 9/04 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01) A61P 35/00 A61P 43/00
- (31) 63/191,321 (32) 20.05.2021 (33) US (31) 63/222,841 (32) 16.07.2021 (33) US (31) 63/307,515 (32) 07.02.2022 (33) US (85) 19.02.2024 (86) PCT/US2022/029992, 19.05.2022 (71) РІВУС ФАРМАСЬОТИКАЛЗ, ІНК. (US) (72) Хан Шахаріяр (US), Йоркаська Діана (US) (54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ МІТОХОНДРІЯМИ ПОРУШЕНЬ (57) Заявляється:
1. Спосіб зниження ризику серцево-судинного захворювання або смерті від такого захворювання у суб'єкта, який страждає на симптом, викликаний серцево-судинним захворюванням, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.
  2. Спосіб за п. 1, в якому симптом являє собою утруднення дихання, утруднення дихання при напрузі, запаморочення, біль у грудях, синкопе, підвищену втому, порушення енергетики серця або обмеження активностей у повсякденному житті.
  3. Спосіб за п. 2, в якому обмеження активності в повсякденному житті являє собою труднощі у догляді за собою, пересуванні або прийомі їжі.
  4. Спосіб за п. 1, в якому серцево-судинне захворювання включає серцеву недостатність, інфаркт міокарда, коронарну хворобу серця або ішемічну хворобу серця (CHD).
  5. Спосіб за п. 4, в якому серцева недостатність включає серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (HFrEF), серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (HFmrEF) або серцеву недостатність зі середньою фракцією викиду (HFpEF).
  6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, в якому у суб'єкта знижується ризик тяжкого серцево-судинного явища після введення.
  7. Спосіб за п. 6, в якому важким серцево-судинним явищем є смерть або госпіталізація у зв'язку з погіршенням стану захворювання.
  8. Спосіб лікування HFrEF, HFmrEF або HFpEF у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.

9. Спосіб за п. 8, в якому суб'єкт страждає щонайменше на один із симптомів, вибраних із утруднення дихання, утруднення дихання при напрузі, порушення енергетики серця, запаморочення, підвищеної втоми, диспное, відчуття серцебиття (фібриляції передсердь), дискомфорту в грудях, набряку, синкопе та обмеження активності у повсякденному житті.
10. Спосіб за п. 9, в якому обмеження активності в повсякденному житті являє собою труднощі у догляді за собою, пересуванні або прийомі їжі.
11. Спосіб за п. 8, в якому суб'єкт страждає щонайменше на один із симптомів, вибраних зі зниженої переносимості фізичного навантаження, підвищеної втоми, стомлюваності, збільшення часу відновлення після фізичного навантаження і припухлості гомілковостопного суглоба.
12. Спосіб за п. 8, в якому суб'єкт страждає щонайменше на один із симптомів, вибраних із коронарної хвороби серця, гіпертензії та шуму в серці.
13. Спосіб за п. 1 або п. 8, в якому суб'єкт відчуває поліпшення серцевого біоенергетичного дефіциту після введення, при цьому поліпшення включає а) зниження маси тіла на >5 %; б) зниження артеріального тиску та/або с) зниження ризику тяжкого серцево-судинного явища, при цьому тяжке серцево-судинне явище вибране із групи, що складається зі смерті, госпіталізації у зв'язку з погіршенням стану при захворюванні та інфарктом міокарда.
14. Спосіб за п. 1 або п. 8, що додатково включає оцінку пікового споживання кисню ( $VO_2$ ), та/або  $VE/CO_2$ , або нахилу  $VE/CO_2$  у суб'єкта під час фізичного навантаження до та після введення терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу, при цьому збільшення  $VO_2$  у суб'єкта після введення вказує на зменшення ступеню HFrEF, HFmrEF, HFpEF або одного або декількох його симптоматичних компонентів або станів при серцево-судинних захворюваннях у суб'єкта.
15. Спосіб за п. 1 або п. 8, при цьому спосіб збільшує  $VO_2$  у суб'єкта після введення.
16. Спосіб за п. 1 або п. 8, що додатково включає оцінку дистанції 6-хвилинної ходьби (6MWD) у суб'єкта при фізичному навантаженні до і після введення терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу, при цьому збільшення 6MWD у суб'єкта після введення вказує на зменшення ступеню HFrEF або щонайменше одного його симптоматичного компонента або стану у суб'єкта.
17. Спосіб за п. 1 або п. 8, при цьому спосіб збільшує 6MWD після введення.
18. Спосіб за п. 1 або п. 8, в якому лікування додатково включає оцінку балу згідно з класифікацією NYHA у суб'єкта до і після введення.
19. Спосіб за п. 18, у якому знижений бал NYHA після введення вказує на зниження ступеню серцевого захворювання суб'єкта.
20. Спосіб за п. 19, при цьому спосіб знижує бал згідно з класифікацією NYHA у суб'єкта після введення від класу III до класу II або від класу II до класу I.
21. Спосіб зниження артеріального тиску у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.

22. Спосіб за п. 21, в якому суб'єкт страждає на серцево-судинне захворювання, гіпертензію, стійку гіпертензію або тяжку гіпертензію.

23. Спосіб за п. 22, в якому серцево-судинне захворювання включає серцеву недостатність, інфаркт міокарда, коронарну хворобу серця або ішемічну хворобу серця (CHD).

24. Спосіб за п. 23, в якому серцева недостатність включає HFrEF, HFGrEF або HFmrEF.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 21-24, в якому суб'єкт має гіпертензію, пов'язану з HFrEF, HFGrEF або HFmrEF.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 21-25, в якому суб'єкт страждає щонайменше на один із симптомів, вибраних із головного болю, утруднення дихання, болю в грудях, кровотеч із носу, запаморочення, підвищеної втоми, проблеми із зором, нерегулярного серцебиття, крові в сечі, пітливості, проблем зі сном та кров'яних плям в очах.

27. Спосіб за будь-яким із пп. 21-26, в якому зниження артеріального тиску включає зниження діастолічного артеріального тиску та/або зниження систолічного артеріального тиску.

28. Спосіб за п. 21, в якому суб'єкт зазнає зниження артеріального тиску щонайменше на 5 мм рт. ст. після введення.

29. Спосіб за п. 21, при цьому спосіб знижує або уповільнює прогресування ризику серцево-судинного захворювання або серцевої недостатності.

30. Спосіб за п. 29, в якому серцева недостатність включає HFrEF, HFGrEF або HFmrEF.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 8 або 21, в якому суб'єкт страждає на ожиріння, надмірну масу жирового компонента тіла, діабет, високий артеріальний тиск (гіпертензію), дисліпідемію, гіпертригліцеридемію, набуту ліподистрофію, вроджену ліподистрофію, вогнищеву ліподистрофію або метаболічний синдром.

32. Спосіб лікування серцево-судинного захворювання, що включає введення терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі суб'єкту для досягнення щонайменше одного з

i) стійкого стану максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до близько 8300 нг/мл;

ii) середнього значення періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 20-50 годин, близько 25-40 годин або близько 30-40 годин;

iii) медіани часу до максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 6-8 годин або близько 6-10 годин;

iv) медіани площі під кривою, екстрапольованою на нескінченність ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 3 год.\*мкг/мл до близько 420 год.\*мкг/мл; i

v) співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 1-32, при цьому спосіб не викликає клінічно значущого ризику небажаних явищ після введення.

34. Спосіб за п. 33, в якому небажані явища включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливості, запаморочення, головного болю, катаракти, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпное та смерті.

35. Спосіб за п. 34, в якому небажане явище характеризується щонайменше одним із підвищеної тем-

ператури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиділення, дегідратації та аномально частого дихання.

36. Спосіб лікування пов'язаних з мітохондріями порушень або станів без заподіяння клінічно значущого ризику небажаних явищ у суб'єкта, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.

37. Спосіб за п. 36, в якому порушення являє собою ожиріння, надмірну масу жирового компонента тіла, діабет, резистентність до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високий артеріальний тиск, дисліпідемію, серцево-судинне захворювання, атеросклероз, гіпертригліцеридемію, набуту ліподистрофію, вроджену ліподистрофію, вогнищеву ліподистрофію, метаболічний синдром, синдром Ретта, віковий метаболічний синдром, метаболічні захворювання, пов'язані з підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атакою Фрідрейха або захворювання печінки.

38. Спосіб за п. 37, в якому діабет являє собою діабет 2-го типу (T2DM).

39. Спосіб за п. 37, в якому серцево-судинне захворювання включає серцеву недостатність, HFrEF, HFGrEF, HFmrEF, інфаркт міокарда, коронарну хворобу серця або CHD.

40. Спосіб за п. 37, в якому захворювання печінки включає неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), нециротичний NASH, нециротичний NASH з фіброзом печінки, стеатоз печінки, фіброз печінки, цироз печінки або гепатоклітинну карциному.

41. Спосіб за п. 36, в якому стан являє собою щонайменше одне зі стеатозу, запалення, фіброзу, цирозу та пошкодження гепатоцитів при NASH.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 36-41, при цьому спосіб забезпечує у суб'єкта після введення щонайменше одне з

i) стійкого стану максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до близько 8300 нг/мл;

ii) середнього значення періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 20-50 годин, близько 25-40 годин або близько 30-40 годин;

iii) медіани часу до максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 6-8 годин або близько 6-10 годин;

iv) медіани площі під кривою, екстрапольованою на нескінченність ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 3 год.\*мкг/мл до близько 420 год.\*мкг/мл; i

v) співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18.

43. Спосіб за п. 36, в якому небажані явища пов'язані із засобом, що роз'єднує мітохондрії.

44. Спосіб за п. 43, в якому засіб, що роз'єднує мітохондрії, являє собою 2,4-динітрофенол.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 36-44, в якому небажані явища включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливості, запаморочення, головного болю, катаракт, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпное та смерті.

46. Спосіб за п. 45, в якому небажане явище характеризується щонайменше одним з підвищеної температури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиділення, дегідратації та аномально частого дихання.

47. Спосіб за п. 45, в якому небажане явище пов'язане із серцево-судинним колапсом, зупинкою серця та/або смертю.

48. Спосіб за п. 47, в якому небажане явище пов'язане із зупинкою серця.

49. Спосіб зниження токсичності або побічних ефектів при лікуванні пов'язаних із мітохондріями порушень або станів у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.

50. Спосіб за п. 49, в якому порушення являє собою ожиріння, надмірну масу жирового компонента тіла, діабет, резистентність до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високий артеріальний тиск, дисліпідемію, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, гіпертригліцеридемію, набуту ліподистрофію, вроджену ліподистрофію, вогнищеву ліподистрофію, метаболічний синдром, синдром Ретта, віковий метаболічний синдром, метаболічні захворювання, пов'язані з підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксію Фрідрейха або захворювання печінки.

51. Спосіб за п. 50, в якому діабет являє собою діабет 2-го типу (T2DM).

52. Спосіб за п. 50, в якому серцево-судинні захворювання включають серцеву недостатність, HFrEF, HFmrEF, інфаркт міокарда, коронарну хворобу серця або CHD.

53. Спосіб за п. 50, в якому захворювання печінки включають неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), нециротичний NASH, нециротичний NASH з фіброзом печінки, стеатоз печінки, фіброз печінки, цироз печінки або гепатоклітинну карциному.

54. Спосіб за п. 49, в якому стан являє собою щонайменше одне зі стеатозу, запалення, фіброзу, цирозу та пошкодження гепатоцитів при NASH.

55. Спосіб за п. 49, в якому побічні ефекти пов'язані із засобом, що роз'єднує мітохондрії.

56. Спосіб за п. 55, в якому засіб, що роз'єднує мітохондрії, являє собою 2,4-динітрофенол.

57. Спосіб за п. 56, що включає щонайменше одне з i) продовження періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу;

ii) затримки часу досягнення максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу;

iii) зниження максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу; i

iv) збільшення площі під кривою (AUC).

58. Спосіб за п. 57, в якому середнє значення періоду напіввиведення збільшується до близько 20-50 годин, 25-40 годин або 30-40 годин.

59. Спосіб за п. 57, в якому медіана  $T_{max}$  збільшується до щонайменше 6 годин або щонайменше 8 годин.

60. Спосіб за п. 57, в якому медіана  $T_{max}$  збільшується до близько 6-8 годин або близько 6-10 годин.

61. Спосіб за п. 57, в якому зниження  $C_{max}$  2,4-динітрофенолу включає забезпечення стійкого стану  $C_{max}$  2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до 8300 нг/мл у суб'єкта після введення.

62. Спосіб за п. 57, при цьому спосіб забезпечує співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18 у суб'єкта.

63. Спосіб за будь-яким із пп. 49-62, в якому побічні ефекти включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливості, запаморочення, головного болю, ка-

таракт, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпноє та смерті.

64. Спосіб за п. 63, в якому побічний ефект характеризується щонайменше одним із підвищеної температури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиділення, дегідратації та аномально частого дихання.

65. Спосіб за п. 63, в якому побічний ефект пов'язаний із серцево-судинним колапсом, зупинкою серця та/або смертю.

66. Спосіб за п. 65, в якому побічний ефект пов'язаний із зупинкою серця.

67. Спосіб попередження передозування при лікуванні пов'язаних із мітохондріями порушень або станів у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.

68. Спосіб за п. 67, в якому порушення являє собою ожиріння, надмірну масу жирового компонента тіла, діабет, резистентність до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високий артеріальний тиск, дисліпідемію, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, гіпертригліцеридемію, набуту ліподистрофію, вроджену ліподистрофію, вогнищеву ліподистрофію, метаболічний синдром, синдром Ретта, віковий метаболічний синдром, метаболічні захворювання, пов'язані з підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксію Фрідрейха або захворювання печінки.

69. Спосіб за п. 68, в якому діабет являє собою діабет 2-го типу (T2DM).

70. Спосіб за п. 68, в якому серцево-судинні захворювання включають серцеву недостатність, HFrEF, HFmrEF, інфаркт міокарда, коронарну хворобу серця або CHD.

71. Спосіб за п. 68, в якому захворювання печінки включають неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), нециротичний NASH, нециротичний NASH з фіброзом печінки, стеатоз печінки, фіброз печінки, цироз печінки або гепатоклітинну карциному.

72. Спосіб за п. 67, в якому стан являє собою щонайменше одне зі стеатозу, запалення, фіброзу, цирозу та пошкодження гепатоцитів при NASH.

73. Спосіб за п. 67, в якому передозування пов'язане із засобом, що роз'єднує мітохондрії.

74. Спосіб за п. 73, в якому засіб, що роз'єднує мітохондрії, являє собою 2,4-динітрофенол.

75. Спосіб за п. 74, при цьому спосіб забезпечує у суб'єкта після введення щонайменше одне з

i) стійкого стану максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до близько 8300 нг/мл;

ii) середнього значення періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 20-50 годин, близько 25-40 годин або близько 30-40 годин;

iii) медіани часу до максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 6-8 годин або близько 6-10 годин;

iv) медіани площі під кривою, екстрапольованою на нескінченність ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 3 год.\*мкг/мл до близько 420 год.\*мкг/мл; i

v) співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18.

76. Спосіб за будь-яким із пп. 67-75, при цьому спосіб не викликає клінічно значущого ризику небажаних явищ.

77. Спосіб за п. 76, в якому небажані явища включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливість, запаморочення, головного болю, катаракти, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпноє та смерті.

78. Спосіб за п. 76, в якому небажане явище характеризується щонайменше одним з підвищеної температури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиділення, дегідратації та аномально частого дихання.

79. Спосіб за п. 76, в якому небажане явище пов'язане із серцево-судинним колапсом, зупинкою серця та/або смертю.

80. Спосіб за п. 79, в якому небажане явище пов'язане із зупинкою серця.

81. Спосіб підвищення швидкості метаболізму без заподіяння клінічно значущого ризику небажаних явищ у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або його фармацевтично прийнятної солі.

82. Спосіб за п. 81, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з ожиріння, надмірної маси жирового компонента тіла, діабету 2 типу, резистентності до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високого артеріального тиску, дисліпідемії, атеросклерозу, гіпертригліцеридемії, набуті ліподистрофії, вроджені ліподистрофії, вогнищевої ліподистрофії, метаболічного синдрому, синдрому Ретта, вікового метаболічного синдрому, метаболічних захворювань, пов'язаних із підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксії Фрідрейха, NAFLD, NASH, нециротичного NASH, нециротичного NASH з фіброзом печінки, стеатозу печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоклітинної карциноми.

83. Спосіб за п. 81 або п. 82, що включає підвищення швидкості метаболізму в стані спокою без заподіяння клінічно значущого ризику небажаних явищ.

84. Спосіб за п. 83, в якому швидкість метаболізму у стані спокою підвищується щонайменше на 10 %.

85. Спосіб за п. 83, в якому швидкість метаболізму у стані спокою підвищується щонайменше на 20 %.

86. Спосіб підвищення витрати енергії у стані спокою у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)-метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

87. Спосіб за п. 86, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з ожиріння, надмірної маси жирового компонента тіла, діабету 2 типу, резистентності до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високого артеріального тиску, дисліпідемії, атеросклерозу, гіпертригліцеридемії, набуті ліподистрофії, вроджені ліподистрофії, вогнищевої ліподистрофії, метаболічного синдрому, синдрому Ретта, вікового метаболічного синдрому, метаболічних захворювань, пов'язаних із підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксії Фрідрейха, NAFLD, NASH, нециротичного NASH, нециротичного NASH з фіброзом печінки, стеатозу печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоклітинної карциноми.

88. Спосіб за будь-яким із пп. 81-87, в якому суб'єкт зазнає підвищення витрати енергії у стані спокою щонайменше на 10 % після введення.

89. Спосіб за будь-яким із пп. 81-87, в якому суб'єкт зазнає підвищення витрати енергії у стані спокою щонайменше на 20 % після введення.

90. Спосіб за будь-яким із пп. 81-87, в якому суб'єкт зазнає підвищення витрати енергії у стані спокою на близько 30 % після введення.

91. Спосіб лікування порушення метаболізму у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

92. Спосіб за п. 91, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з ожиріння, надмірної маси жирового компонента тіла, діабету 2 типу, резистентності до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високого артеріального тиску, дисліпідемії, атеросклерозу, гіпертригліцеридемії, набуті ліподистрофії, вроджені ліподистрофії, вогнищевої ліподистрофії, метаболічного синдрому, синдрому Ретта, вікового метаболічного синдрому, метаболічних захворювань, пов'язаних із підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксії Фрідрейха, NAFLD, NASH, нециротичного NASH, нециротичного NASH з фіброзом печінки, стеатозу печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоклітинної карциноми.

93. Спосіб за п. 91, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з підвищеного артеріального тиску, високого рівня цукру в крові, надлишкової маси жирового компонента тіла в області талії та аномальних рівнів холестерину або тригліцеридів.

94. Спосіб за будь-яким із пп. 86-93, при цьому спосіб не викликає клінічно значущого ризику небажаних явищ суб'єкта після введення.

95. Спосіб за будь-яким із пп. 81-94, в якому небажані явища пов'язані із засобом, що роз'єднує мітохондрії.

96. Спосіб за п. 95, в якому засіб, що роз'єднує мітохондрії, являє собою 2,4-динітрофенол.

97. Спосіб за п. 96, при цьому спосіб забезпечує у суб'єкта після введення щонайменше одне з

i) стійкого стану максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до близько 8300 нг/мл;

ii) середнього значення періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 20-50 годин, близько 25-40 годин або близько 30-40 годин;

iii) медіани часу до максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 6-8 годин або близько 6-10 годин;

iv) медіани площі під кривою, екстрапольованою на нескінченність ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 3 год. $\cdot$ мкг/мл до близько 420 год. $\cdot$ мкг/мл; і

v) співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18.

98. Спосіб за будь-яким із пп. 94-97, в якому небажані явища включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливість, запаморочення, головного болю, катаракт, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпноє та смерті.

99. Спосіб за п. 98, в якому небажане явище характеризується щонайменше одним з підвищеної температури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиділення, дегідратації та аномально частого дихання.

100. Спосіб за п. 98, в якому небажане явище пов'язане із серцево-судинним колапсом, зупинкою серця та/або смертю.

101. Спосіб за п. 100, при цьому спосіб призводить до виникнення небажаних явищ з боку серцево-судинної системи менше ніж у xx% пацієнтів протягом xx днів періоду лікування.

102. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково включає стадію визначення щонайменше одного з оцінки гомеостатичної моделі резистентності до інсуліну (HOMA-IR), концентрацій глюкози в крові натщесерце, концентрацій глікованого альбуміну; глікозильованого гемоглобіну (гемоглобіну A1c, HbA<sub>1c</sub>) у суб'єкта до та після введення терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу.

103. Спосіб за п. 102, в якому суб'єкт зазнає зниження щонайменше одного з маси тіла, артеріального тиску та глюкози в крові після введення.

104. Спосіб за п. 103, в якому суб'єкт зазнає щонайменше одне зі

i) зниження маси тіла щонайменше на 5 % або щонайменше на 10 %;

ii) зниження артеріального тиску щонайменше на 5 мм рт. ст.;

iii) зниження HbA<sub>1c</sub> щонайменше на 0,5 % або щонайменше на 1,5 %;

iv) зниження вмісту ліпідів щонайменше на 10 %; i

v) зниження вмісту жиру в печінці щонайменше на 50 %.

105. Спосіб за будь-яким із пп. 81-104, при цьому спосіб уповільнює прогресування щонайменше одного з атеросклерозу, NAFLD, NASH, нециротичного NASH, нециротичного NASH з фіброзом печінки, стеатозу печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоклітинної карциноми.

106. Спосіб за будь-яким із пп. 81-105, при цьому спосіб прискорює природні процеси в організмі людини для покращення кардіометаболічних процесів.

107. Спосіб лікування гіпертригліцеридемії, пов'язаної з серцево-судинним захворюванням, атеросклерозу, ожиріння, гіпертензії, діабету, резистентності до інсуліну та/або захворювання печінки у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

108. Спосіб за п. 107, в якому серцево-судинне захворювання включає серцеву недостатність, HFpEF, HFrEF, HFmrEF, інфаркт міокарда, коронарну хворобу серця або CHD.

109. Спосіб за п. 107, в якому захворювання печінки включають неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), нециротичний NASH, нециротичний NASH з фіброзом печінки, стеатоз печінки, фіброз печінки, цироз печінки або гепатоклітинну карциному.

110. Спосіб за п. 107, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з болю в животі, болю в середній епігастральній ділянці, області грудей або спини, шлунково-кишкового болю, утрудненого дихання, втрати апетиту, нудоти, блювання, запалення підшлункової залози, втрати пам'яті, деменції, ксантелазми, дуги роївки та ксантоми.

111. Спосіб за будь-яким із пп. 107-110, в якому суб'єкт має помірну гіпертригліцеридемію, пов'язану з серцево-судинним захворюванням, атеросклероз, ожиріння, гіпертензію, діабет, резистентність до інсуліну та/або захворювання печінки; або тяжкі гіпертригліцеридемію, пов'язану з серцево-судинним захворюванням, атеросклероз, ожиріння, гіпертензію, діабет, резистентність до інсуліну та/або захворювання печінки.

112. Спосіб лікування тяжкої гіпертригліцеридемії у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

113. Спосіб за п. 112, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з болю в животі, болю в середній епігастральній ділянці, області грудей або спини, шлунково-кишкового болю, утрудненого дихання, втрати апетиту, нудоти, блювання, запалення підшлункової залози, втрати пам'яті, деменції, ксантелазми, дуги роївки та ксантоми.

114. Спосіб за п. 112 або п. 113, в якому суб'єкт має рівень тригліцеридів у крові вище 500 мг/дл.

115. Спосіб за будь-яким із пп. 112-114, в якому суб'єкт має стійку до лікування важку гіпертригліцеридемію.

116. Спосіб за будь-яким із пп. 112-115, в якому суб'єкт має тяжку гіпертригліцеридемію, пов'язану з серцево-судинним захворюванням, атеросклероз, ожиріння, гіпертензію, діабет, резистентність до інсуліну та/або захворювання печінки.

117. Спосіб за будь-яким із пп. 112-116, в якому суб'єкт являє собою дорослого суб'єкта чоловічої статі.

118. Спосіб за будь-яким із пп. 112-117, в якому суб'єкт є людиною латиноамериканського походження.

119. Спосіб за будь-яким із пп. 107-118, при цьому спосіб включає зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності та/або зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності.

120. Спосіб за п. 119, при цьому спосіб включає щонайменше одне зі

i) зниження рівня тригліцеридів щонайменше на 5 %, щонайменше на 10 % або щонайменше на 20 %;

ii) зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності щонайменше на 5 %, щонайменше на 10 % або щонайменше 20 %; i

iii) зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності щонайменше на 5 %, щонайменше на 10 % або щонайменше на 20 %.

121. Спосіб за будь-яким із пп. 107-120, при цьому спосіб уповільнює прогресування щонайменше одного з серцево-судинного захворювання, атеросклерозу, ожиріння, гіпертензії, діабету, резистентності до інсуліну та/або захворювання печінки та/або знижує ризик тяжкого серцево-судинного явища після введення.

122. Спосіб за п. 121, в якому тяжким серцево-судинним явищем є смерть або госпіталізація у зв'язку з погіршенням стану захворювання.

123. Спосіб за будь-яким із пп. 107-122, при цьому спосіб не викликає клінічно значущого ризику небажаних явищ суб'єкта після введення.

124. Спосіб за п. 123, в якому небажані явища пов'язані із засобом, що роз'єднує мітохондрії.

125. Спосіб за п. 124, в якому засіб, що роз'єднує мітохондрії, являє собою 2,4-динітрофенол.

126. Спосіб за будь-яким із пп. 123-125, в якому небажані явища включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливості, запаморочення, головного болю, катаракт, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпное та смерті.

127. Спосіб за п. 126, в якому небажане явище характеризується щонайменше одним з підвищеної температури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиді-

лення, дегідратації та аномально частого дихання.

128. Спосіб за п. 126, в якому небажане явище пов'язане із серцево-судинним колапсом, зупинкою серця та/або смертю.

129. Спосіб за п. 128, в якому небажане явище являє собою зупинку серця.

130. Спосіб зниження вмісту жиру в печінці щонайменше на 50 % у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

131. Спосіб за п. 130, в якому суб'єкт страждає на неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH) та/або стеатоз печінки.

132. Спосіб за п. 130 або п. 131, що додатково включає стадію визначення показника вібраційно контрольованої транз'єнтної еластографії (VCTE) Fibroscan®, показника контрольованого параметра згасання (CAP) Fibroscan®, вимірної за допомогою магнітно-резонансної томографії протонної щільності жирової фракції (MPT-ПЩЖФ) і показника за розширеною шкалою фіброзу печінки (ELF) у суб'єкта до і після введення.

133. Спосіб за п. 132, у якому суб'єкт має показник CAP більше 300 дБ/м до введення.

134. Спосіб за п. 132, в якому суб'єкт має щонайменше 8 % вмісту жиру в печінці за MPT-ПЩЖФ до введення.

135. Спосіб зниження вмісту ліпідів щонайменше на 10 % у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

136. Спосіб за п. 135, в якому суб'єкт страждає щонайменше на одне з ожиріння, надмірної маси жирового компонента тіла, діабету 2 типу, резистентності до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, високого артеріального тиску, дисліпідемії, атеросклерозу, гіпертригліцеридемії, набуті ліподистрофії, вродженої ліподистрофії, вогнищевої ліподистрофії, метаболічного синдрому, синдрому Ретта, вікового метаболічного синдрому, метаболічних захворювань, пов'язаних із підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксії Фрідрейха, NAFLD, NASH, нециротичного NASH, нециротичного NASH з фіброзом печінки, стеатозу печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоклітинної карциноми.

137. Спосіб за п. 135 або п. 136, що додатково включає стадію визначення сироваткового високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP), Lp(A), Apo B, ліпопротеїну низької щільності (LDL), ліпопротеїну високої щільності (HDL), загального холестерину, тригліцеридів і вільних жирних кислот (FFA) у суб'єкта до та після введення.

138. Спосіб за будь-яким із пп. 129-137, при цьому спосіб забезпечує щонайменше одне зі

- i) зниження маси тіла щонайменше на 10 %;
- ii) зниження HbA<sub>1c</sub> щонайменше на 0,5 % або щонайменше на 1,5 %;
- iii) зниження артеріального тиску щонайменше на 5 мм рт. ст.;
- iv) зниження ліпідів щонайменше на 10 %;
- v) зниження вмісту жиру в печінці щонайменше на 50 %;
- vi) зниження сироваткової аланінамінотрансферази (ALT) та

vii) зниження аспартатамінотрансферази (AST).

139. Спосіб за будь-яким із пп. 129-138, при цьому спосіб не викликає клінічно значущого ризику небажаних явищ суб'єкта після введення.

140. Спосіб за п. 139, в якому небажані явища пов'язані із засобом, що роз'єднує мітохондрії.

141. Спосіб за п. 140, в якому засіб, що роз'єднує мітохондрії, являє собою 2,4-динітрофенол.

142. Спосіб за будь-яким із пп. 138-140, в якому небажані явища включають щонайменше одне з нудоти, блювання, пітливості, запаморочення, головного болю, катаракт, глаукоми, пірексії, гіпертермії, тахікардії, діафорезу, тахіпноє та смерті.

143. Спосіб за п. 142, в якому небажане явище характеризується щонайменше одним з підвищеної температури тіла, підвищеної частоти серцевих скорочень, аномальної пітливості, почервоніння, потовиділення, дегідратації та аномально частого дихання.

144. Спосіб за п. 142, в якому небажане явище пов'язане із серцево-судинним колапсом, зупинкою серця та/або смертю.

145. Спосіб за п. 144, в якому небажане явище пов'язане із зупинкою серця.

146. Спосіб за будь-яким із пп. 107-145, при цьому спосіб після введення від близько 30 мг до близько 1400 мг 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу забезпечує у суб'єкта щонайменше одне з:

- i) стійкого стану максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до близько 8300 нг/мл;
- ii) середнього значення періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 20-50 годин, близько 25-40 годин або близько 30-40 годин;
- iii) медіани часу до максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 6-8 годин або близько 6-10 годин;
- iv) медіани площі під кривою, екстрапольованою на нескінченність ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 3 год.\*мкг/мл до близько 420 год.\*мкг/мл; і
- v) співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18.

147. Спосіб лікування або зниження ризику раку у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі.

148. Спосіб за п. 147, в якому рак включає рак жовчовивідних шляхів, рак сечового міхура, рак головного мозку (тобто менінгіоми), рак молочної залози (постменопаузальний), рак шийки матки, колоректальний рак, рак ендометрію/матки, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак голови та шиї, рак нирок, лейкемію, рак печінки, множинну мієлому, неходжкінську лімфому, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак щитовидної залози, рак передміхурової залози.

149. Спосіб за п. 147 або п. 148, в якому рак пов'язаний з ожирінням, надмірною масою жирового компонента тіла, діабетом, високим артеріальним тиском, дисліпідемією, метаболічними захворюваннями, захворюваннями печінки та/або серцево-судинними захворюваннями.

150. Спосіб лікування ожиріння, надмірної маси жирового компонента тіла, діабету 2-го типу, резистентності до інсуліну або несприйнятливості інсуліну, ви-



сокого артеріального тиску, дисліпідемії, атеросклерозу, гіпертригліцеридемії, набуті ліподистрофії, вроджені ліподистрофії, вогнищевої ліподистрофії, метаболічного синдрому, синдрому Ретта, вікового метаболічного синдрому, метаболічних захворювань, пов'язаних із підвищенням реактивних форм кисню (ROS), атаксії Фрідрейха, NAFLD, NASH, нециротичного NASH, нециротичного NASH з фіброзом печінки, стеатозу печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки, раку або гепатоклітинної карциноми, при цьому спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазолу або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту для досягнення щонайменше одного з

i) стійкого стану максимальної концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 80 нг/мл до близько 8300 нг/мл;

ii) середнього значення періоду напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 20-50 годин, близько 25-40 годин або близько 30-40 годин;

iii) медіани часу до максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) 2,4-динітрофенолу близько 6-8 годин або близько 6-10 годин;

iv) медіани площі під кривою, екстрапольованою на нескінченність ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-динітрофенолу від близько 3 год. $\cdot$ мкг/мл до близько 420 год. $\cdot$ мкг/мл; i

v) співвідношення  $AUC/C_{max}$  близько 18.

151. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому суб'єкт має підвищений індекс маси тіла (ІМТ).

152. Спосіб за п. 151, в якому суб'єкт має ІМТ від близько 28,0 кг/м<sup>2</sup> до близько 45,0 кг/м<sup>2</sup>.

153. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому суб'єкт, що підлягає лікуванню, відповідає критеріям включення та критеріям невключення за прикладом 5 або прикладом 6.

154. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому перед введенням препарату суб'єкт утримується від прийому їжі.

155. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому суб'єкт перебуває у стані ситості перед введенням.

156. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому терапевтично ефективна кількість становить від близько 30 мг до близько 1400 мг на добу, від близько 100 мг до близько 1000 мг на добу, від близько 150 мг до близько 600 мг на добу або від 200 мг на добу 550 мг на добу.

157. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому терапевтично ефективна кількість становить близько 30 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 170 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 340 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 510 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг або 1400 мг на добу

158. Спосіб за п. 157, в якому терапевтично ефективна кількість становить близько 30 мг, 100 мг, 200 мг, 500 мг, 600 мг, 1050 мг або 1400 мг на добу.

159. Спосіб за п. 157, в якому терапевтично ефективна кількість становить близько 200 мг, 400 мг або 550 мг на добу.

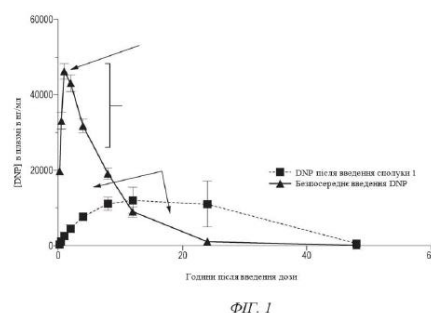
160. Спосіб за п. 157, в якому терапевтично ефективна кількість становить близько 170 мг, 340 мг, 510 мг на добу.

161. Спосіб за п. 157, в якому терапевтично ефективна кількість становить близько 150 мг, 300 мг, 450 мг на добу.

162. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазол вводять перорально один раз на добу.

163. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазол вводять один раз на добу протягом двох тижнів, чотирьох тижнів, шести тижнів, восьми тижнів, десяти тижнів, одного місяця, двох місяців, трьох місяців, чотирьох місяців, шести місяців, восьми місяців або одного року.

164. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому 5-[(2,4-динітрофенокси)метил]-1-метил-2-нітро-1H-імідазол вводять в гідроксипропілметилцелюлозній капсулі.



ФІГ. 1

(21) а 2023 05001

(22) 24.03.2022

(51) МПК (2024.01)

A61K 33/00

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(31) 63/166,019

(32) 25.03.2021

(33) US

(85) 24.10.2023

(86) PCT/JP2022/017017, 24.03.2022

(71) АСТЕЛЛАС ФАРМА ІНК. (JP)

(72) Бхаттачаря Праноб П. (US), Венг' Джейн (JP), Кінуг'аса Фумітака (JP)

(54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИТИЛ ПРОТИ КЛАУДИНУ 18.2 У ЛІКУВАННІ РАКУ

(57) 1. Спосіб лікування або запобігання раку у пацієнта,

який включає введення пацієнту анти-CLDN18.2 антитіла, сполуки платини, сполуки фторпіримідину або його попередника та інгібітора імунної контрольної точки, вибраного з інгібітора PD-1 та інгібітора PD-L1.

2. Спосіб пригнічення росту пухлини у пацієнта, що має рак, який включає введення пацієнту анти-CLDN18.2 антитіла, сполуки платини, сполуки фторпіримідину або його попередника та інгібітора імунної контрольної точки, вибраного з інгібітора PD-1 та інгібітора PD-L1.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що сполука платини являє собою оксаліплатин.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що сполуку фторпіримідину або його попередник вибирають із групи, яка складається з фторурацилу (5-ФУ), капецитабіну, флоксуридину, тегафуру, доксифлуридину і кармофуру.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що сполука фторпіримідину або його попередник являє собою фторурацил (5-ФУ) або капецитабін.



6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який включає введення оксалиплатину і 5-фторурацилу або його попередника.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який включає введення оксалиплатину і 5-фторурацилу або оксалиплатину і капецитабіну.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який включає введення фолінової кислоти.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який включає режим хіміотерапії mFOLFOX6.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який відрізняється тим, що інгібітор імунної контрольної точки обраний з анти-PD-1 антитіла і анти-PD-L1 антитіла.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який відрізняється тим, що інгібітор імунної контрольної точки являє собою анти-PD-1 антитіло.

12. Спосіб за п. 11, який відрізняється тим, що анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб (OPDIVO; BMS-936558), пембролізумаб (KEYTRUDA; MK-3475), підлізумаб (CT-011), цеміплімаб (LIBTAYO, REGN2810, спарталізумаб (PDR001), MEDI0680 (AMP-514), достарлімаб (TSR-042), цетрелімаб (JNJ 63723283), торіпалімаб (JS001), AMP-224 (GSK-2661380), PF-06801591, тіслелізумаб BGB-A317, ABBV-181, BI 754091 або SHR-1210.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який відрізняється тим, що інгібітор імунної контрольної точки являє собою анти-PD-L1 антитіло.

14. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що анти-PD-L1 антитіло являє собою атезолізумаб (TECENTRIQ; RG7446; MPDL3280A; R05541267), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559, авелумаб (bavencio), лодаполімаб (LY3300054), (Proclaim-CX-072), FAZ053, KN035 або MDX-1105.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, який включає введення оксалиплатину, 5-фторурацилу, фолінової кислоти і ніволумабу.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло зв'язується з першою позаклітинною петлею CLDN18.2.

17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-16, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло опосередковує загибель клітин за допомоги одного або декількох з числа лізису, опосередкованого комплемент-залежною цитотоксичністю (K3L), лізису, опосередкованого антитіло-залежної клітинно-опосередкованої цитотоксичністю (A3KL) і інгібування проліферації.

18. Спосіб за будь-яким з пп. 1-17, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло є антитілом, вибрано з групи, яка складається з:

(i) антитіла, що продукується і/або одержується з клону, депонованого під номером доступу DSM ACC2737, DSM ACC2738, DSM ACC2739, DSM ACC2740, DSM ACC2741, DSM ACC2742, DSM ACC2743, DSM ACC2745, DSM ACC2746, DSM ACC2747, DSM ACC2748, DSM ACC2808, DSM ACC2809 або DSM ACC 2810,

(ii) антитіла, яке являє собою химеризовану або гуманізовану форму антитіла згідно з (i),

(iii) антитіла, що має специфічність антитіла згідно з (i), і

(iv) антитіла, що містить антигензв'язувальну ділянку або антигензв'язувальний сайт, зокрема варіабельну область, антитіла згідно (i) і переважно володіє специфічністю антитіла згідно (i).

19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-18, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло містить CDR1 варіабельної області важкого ланцюга, що містить послідовність у положеннях 45-52 послідовності, представленій SEQ ID NO: 17, CDR2 варіабельної області важкого ланцюга, що містить послідовність в положеннях 70-77 послідовності, представленій SEQ ID NO: 17, CDR3 варіабельної області важкого ланцюга, що містить послідовність в положеннях 116-126 послідовності, представленій SEQ ID NO: 17, CDR1 варіабельної області важкого ланцюга, що містить послідовність в положеннях 47-58 послідовності, представленій SEQ ID NO: 24, CDR2 варіабельної області легкого ланцюга, що містить послідовність в положеннях 76-78 послідовності, представленій SEQ ID NO: 24, CDR3 варіабельної області легкого ланцюга, що містить послідовність в положеннях 115-123 послідовності, представленій SEQ ID NO: 24.

20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-19, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить послідовність, представлену SEQ ID NO: 32 або її функціональний варіант, або фрагмент амінокислотної послідовності або його функціональний варіант.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-20, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло містить варіабельну область легкого ланцюга, що містить послідовність, представлену SEQ ID NO: 39 або її функціональний варіант, або фрагмент амінокислотної послідовності або його функціональний варіант.

22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить послідовність, представлену SEQ ID NO: 13 або 52, або її функціональний варіант або фрагмент амінокислотної послідовності або його функціональний варіант.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 1-22, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло містить важкий ланцюг, що містить послідовність, представлену SEQ ID NO: 17 або 51, або її функціональний варіант або фрагмент амінокислоти послідовності або його функціональний варіант.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 1-23, який відрізняється тим, що анти-CLDN18.2 антитіло містить легкий ланцюг, що містить послідовність, представлену SEQ ID NO: 24 або її функціональний варіант, або фрагмент амінокислотної послідовності або його функціональний варіант.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 1-24, який включає введення анти-CLDN18.2 антитіла в дозі до 1000 мг/м<sup>2</sup>.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 1-25, який включає багаторазове введення анти-CLDN18.2 антитіла в дозі від 300 до 600 мг/м<sup>2</sup>.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 1-26, який відрізняється тим, що рак є позитивним за CLDN18.2.

28. Спосіб за будь-яким з пп. 1-27, який відрізняється тим, що рак являє собою аденокарциному, зокрема аденокарциному в прогресуючій стадії.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 1-28, який відрізняється тим, що рак обраний з групи, яка складається з раку шлунка, раку стравоходу, зокрема, нижнього відділу стравоходу, раку шлунково-стравохідного з'єднання і гастроєзофагеального раку.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 1-29, який відрізняється тим, що рак являє собою метастатичну або місцево

поширену CLDN18.2-позитивну, HER2-негативну аденокарциному шлунка і шлунково-стравохідного з'єднання.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 1-30, який відрізняється тим, що CLDN18.2 має амінокислотну послідовність відповідно до SEQ ID NO: 1.

32. Медичний препарат, який містить анти-CLDN18.2 антитіло, сполуку платини, сполуку фторпіримідину або його попередник та інгібітор імунної контрольної точки, вибраний з інгібітора PD-1 та інгібітора PD-L1.

33. Медичний препарат за п. 32, який додатково містить друковані інструкції відносно застосування препарату у лікуванні раку.

(21) а 2023 05654

(22) 27.04.2022

(51) МПК (2024.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 35/04 (2006.01)

C07D 305/14 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

C12N 5/078 (2010.01)

(31) 63/180,279

(32) 27.04.2021

(33) US

(85) 24.11.2023

(86) PCT/CA2022/050636, 27.04.2022

(71) АЛЕТІА БАЙОТЕРАПЬЮТИКС ІНК. (СА)

(72) Філіон Маріо (СА)

(54) ТЕРАПІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛІМФОЦИТІВ, ЯКІ ІНФІЛЬТРУЮТЬ ПУХЛИНУ

(57) 1. Спосіб лікування пацієнта, який має рак, причому

спосіб включає введення пацієнту протипухлинного засобу терапії, який містить антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент, виділення і нарощування лімфоцитів (TIL), які інфільтрують пухлину, з пухлини пацієнта і реінфузію препарату TIL пацієнту.

2. Спосіб лікування пацієнта, який має рак, причому спосіб включає введення препарату лімфоцитів (TIL), які інфільтрують пухлину, виділених із пухлини пацієнта, де пацієнт раніше отримував лікування з використанням протипухлинного засобу терапії, який містить антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де препарат TIL виділяють і нарощують за допомогою способу отримання лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, *in vitro* або *ex vivo*.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, де протипухлинний засіб терапії є антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом як монотерапія.

5. Спосіб за пп. 1-3, де протипухлинна терапія є комбінованою терапією, яка включає застосування антитіла проти кластерину або його антигензв'язувального фрагмента і хіміотерапевтичного засобу.

6. Спосіб за п. 4, де хіміотерапевтичний засіб вибраний із алкілювального засобу, антиметаболіту, алкалоїду, протипухлинного антибіотика або їхньої комбінації.

7. Спосіб за п. 5, де хіміотерапевтичний засіб є доцетакселом або паклітакселом.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де пухлина є резектабельною.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де пацієнт має функціональну імунну систему.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL отримують із пухлини або фрагментів пухлини, виділених біопсією.

11. Спосіб за п. 3, де спосіб отримання препарату лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, *in vitro* або *ex vivo* включає етап контактування фрагментів пухлини з антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом.

12. Спосіб за п. 11, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент присутній і/або утримується протягом однієї або більше фаз способу отримання препарату лімфоцитів, які інфільтрують пухлину.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL не є генетично модифікованим.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL містить TIL, які є генетично модифікованими.

15. Спосіб за п. 14, де препарат TIL містить TIL, які експресують химерний антигенний рецептор.

16. Спосіб за п. 14, де препарат TIL містить TIL, які експресують трансгенний Т-клітинний рецептор.

17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де пухлина пацієнта є первинною пухлиною.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де пухлина пацієнта є метастазом.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у дозі і/або з інтервалом введення і/або протягом періоду лікування, достатнього для того, щоб привести до інфільтрації імунних клітин у мікрооточення пухлини.

20. Спосіб за будь-яким із пп. 7-19, де доцетаксел вводять у дозі і/або з інтервалом введення і/або протягом періоду лікування, достатнього для забезпечення індукованої хіміотерапією імуногенної модуляції пухлини.

21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить ділянки (CDR), які визначають комплементарність варіабельної ділянки легкого ланцюга, представленої в SEQ ID NO:9, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить CDR варіабельної ділянки важкого ланцюга, представленої в SEQ ID NO:10.

22. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з амінокислотою послідовністю, представленою в SEQ ID NO:9, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з амінокислотою послідовністю, представленою в SEQ ID NO:10.

23. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент містить легкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з амінокислотою послідовністю, представленою в SEQ ID NO:11, і важкий ланцюг, який має амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з амінокислотою послідовністю, представленою в SEQ ID NO:12.

24. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент здатен

конкурувати з антитілом, яке містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO:9, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO:10, за зв'язування кластерину.

25. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL містить CD4+ Т-клітини.

26. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL містить CD8+ Т-клітини.

27. Спосіб за п. 26, де препарат TIL містить щонайменше 50 % CD8+ лімфоцитів.

28. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL містить В-клітини.

29. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL містить NK-клітини.

30. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL містить NK-Т-клітини.

31. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL вибраний для розпізнавання пухлинного антигену.

32. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де препарат TIL секретує INF $\gamma$  на рівні від середнього до високого.

33. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у дозі від приблизно 3 мг/кг до приблизно 20 мг/кг до виділення TIL або після інфузії TIL.

34. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у дозі приблизно 6 мг/кг.

35. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у дозі приблизно 9 мг/кг.

36. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у дозі приблизно 12 мг/кг.

37. Спосіб за будь-яким із пп. 7-36, де доцетаксел вводять у дозі від приблизно 60 мг/м<sup>2</sup> до приблизно 100 мг/м<sup>2</sup> до виділення TIL або після інфузії TIL.

38. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де доцетаксел вводять у дозі приблизно 60 мг/м<sup>2</sup>.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де доцетаксел вводять у дозі приблизно 75 мг/м<sup>2</sup>.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 12 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 75 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 12 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 60 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 9 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 75 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

43. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 9 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 60 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

44. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 6 мг/кг

один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 75 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 6 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 60 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

46. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 3 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 75 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

47. Спосіб за будь-яким із пп. 7-37, де пацієнта піддають лікуванню антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом у дозі приблизно 3 мг/кг один раз на тиждень і доцетакселом у дозі приблизно 60 мг/м<sup>2</sup> один раз на три тижні.

48. Спосіб за будь-яким із пп. 7-47, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент і доцетаксел вводять в один і той самий день.

49. Спосіб за будь-яким із пп. 7-48, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент і/або доцетаксел вводять шляхом інфузії протягом приблизно 1 години.

50. Спосіб за будь-яким із пп. 7-49, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент і доцетаксел вводять протягом щонайменше двох циклів лікування до виділення TIL.

51. Спосіб за будь-яким із пп. 7-49, де антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент і доцетаксел вводять протягом щонайменше двох циклів лікування до після інфузії TIL.

52. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта є карцинома.

53. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де карцинома є метастатичною.

54. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта є рак ендометрія, рак молочної залози, рак печінки, рак передміхурової залози, рак нирки, рак сечового міхура, рак шийки матки, рак яєчників, колоректальний рак, рак підшлункової залози, рак легень, рак шлунка, рак голови і шиї, рак щитоподібної залози, холангіокарцинома, мезотеліома або меланома.

55. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта є метастатичний рак ендометрія, метастатичний рак молочної залози, метастатичний рак печінки, метастатичний рак передміхурової залози, метастатичний рак нирки, метастатичний рак сечового міхура, метастатичний рак шийки матки, метастатичний рак яєчників, метастатичний колоректальний рак, метастатичний рак підшлункової залози, метастатичний рак легень, метастатичний рак шлунка, метастатичний рак голови і шиї, метастатичний рак щитоподібної залози, метастатична холангіокарцинома, метастатична мезотеліома або метастатична меланома.

56. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта немає імуносупресії або він не отримував імуносупресивний лікарський засіб протягом 7 днів до лікування антитілом проти кластерину або його антигензв'язувальним фрагментом або до лікування з використанням комбінованої терапії у вигляді антитіла проти кластерину або його антигензв'язувального фрагмента і доцетакселу.

57. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де пацієнт отримує препаративну схему, яка виснажує лімфоцити, до інфузії TIL.

58. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де пацієнтом є людина.

59. Препарат лімфоцитів (TIL), які інфільтрують пухлину, отриманий способом за будь-яким із пп. 1-58.

60. Препарат лімфоцитів (TIL), які інфільтрують пухлину, отриманий способом лікування пацієнта, який має рак, за допомогою протипухлинного засобу, який містить антитіло проти кластерину або його антигензв'язувальний фрагмент, виділення і наросування лімфоцитів (TIL), які інфільтрують пухлину, з пухлини пацієнта.

61. Препарат TIL за п. 60, де пацієнта піддавали або піддають лікуванню з використанням антитіла проти кластерину або його антигензв'язувального фрагмента у вигляді монотерапії або у складі комбінованої терапії із хіміотерапевтичним засобом.

62. Препарат TIL за п. 60 або 61, де препарат TIL не є генетично модифікованим.

63. Препарат TIL за п. 60 або 61, де препарат TIL містить генетично модифіковані TIL.

64. Препарат TIL за п. 63, де препарат TIL містить TIL, які експресують химерний антигенний рецептор.

65. Препарат TIL за п. 63, де препарат TIL містить TIL, які експресують трансгенний T-клітинний рецептор.

66. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-65, де препарат TIL наданий у пакеті для інфузії.

67. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-66, де препарат TIL містить більшу частину CD45+ клітин.

68. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-67, де препарат TIL містить більшу частину CD3+ клітин.

69. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-68, де препарат TIL містить більшу частину CD4+ клітин.

70. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-68, де препарат TIL містить більшу частину CD8+ клітин.

71. Препарат TIL за п. 69, де препарат TIL містить щонайменше 50 % CD8+ лімфоцитів.

72. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-66, де препарат TIL містить TIL, які секретують INF $\gamma$  на рівні від середнього до високого.

73. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-66, де препарат TIL містить більшу частину клітин, які являють собою CD4+ клітини або CD8+ клітини.

74. Препарат TIL за будь-яким із пп. 60-72, де препарат TIL призначений для застосування в адоптивній клітинній терапії.

75. Виріб, який містить препарат TIL за будь-яким із попередніх пунктів.

76. Культура лімфоцитів (TIL), які інфільтрують пухлину, отримана способом за будь-яким із пп. 1-58.

(21) а 2023 03212

(22) 03.12.2021

(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(31) 63/121,629

(32) 04.12.2020

(33) US

(85) 03.07.2023

(86) PCT/US2021/061755, 03.12.2021

(71) АННЕКСОН, ІНК. (US)

(72) Гровер Аніта (US), Тейлор Лорі (US), Єднок Тед (US)

(54) КОМПОЗИЦІЇ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ОЧЕЙ

(57) 1. Спосіб лікування хвороби очей у пацієнта-людини,

що включає введення пацієнту композиції, що містить від 1 мг до близько 10 мг антитіла до C1q, за допомогою інтравітреальної ін'єкції,

де антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить HVR-L1, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, HVR-L2, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, і HVR-L3, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7; та варіабельний домен важкого ланцюга, що містить HVR-H1, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 9, HVR-H2, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10, і HVR-H3, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: NO: 11.

2. Спосіб за п. 1, у якому антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, що має щонайменше близько 95% гомології з амінокислотною послідовністю, вибраною з SEQ ID NO: 4 та 35-38, і в якому варіабельний домен легкого ланцюга містить HVR-L1, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, HVR-L2, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, і HVR-L3, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7.

3. Спосіб за п. 2, у якому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 4 і 35-38.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, в якому антитіло містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, що має щонайменше близько 95% гомології з амінокислотною послідовністю, вибраною з SEQ ID NO: 8 та 31-34, і в якому варіабельний домен важкого ланцюга містить HVR-H1, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 9, HVR-H2, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10, і HVR-H3, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11.

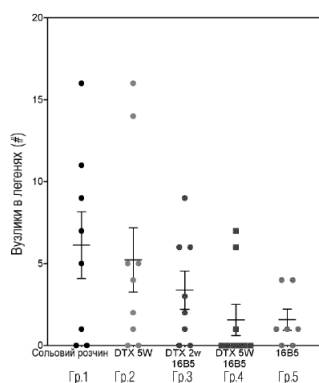
5. Спосіб за п. 4, в якому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 8 і 31-34.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, в якому антитіло є моноклональним антитілом, гуманізованим антитілом, людським антитілом, химерним антитілом, фрагментом антитіла або похідним антитіла.

7. Спосіб за п. 6, в якому антитіло є фрагментом антитіла, а фрагмент антитіла являє собою фрагмент Fab, фрагмент Fab', фрагмент F(ab')<sub>2</sub>, фрагмент Fv, діатіло або молекулу одноланцюгового антитіла.

8. Спосіб за п. 7, у якому фрагмент Fab містить фрагмент Fab важкого ланцюга SEQ ID NO: 39 та фрагмент Fab легкого ланцюга SEQ ID NO: 40.

ФІГ. 3



9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, у якому антитіло вводять один раз на тиждень.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на два тижні.
11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на три тижні.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на місяць.
13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на чотири тижні.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на шість тижнів.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на 8 тижнів.
16. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на два місяці.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на 10 тижнів.
18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на 12 тижнів.
19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на три місяці.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому антитіло вводять один раз на 4 місяці.
21. Спосіб за будь-яким із пп. 9-20, у якому антитіло вводять протягом щонайменше 3 місяців, щонайменше 4 місяців, щонайменше 6 місяців, щонайменше 7 місяців, щонайменше 8 місяців, щонайменше 9 місяців, щонайменше 10 місяців, щонайменше 11 місяців або щонайменше 12 місяців.
22. Спосіб за будь-яким із пп. 9-21, у якому антитіло вводять протягом 12 місяців.
23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-22, в якому композиція, що вводиться, містить близько 1 мг, близько 1,5 мг, близько 2 мг, близько 2,5 мг, близько 3 мг, близько 3,5 мг, близько 4 мг, близько 4,5 мг, близько 5 мг, близько 5,5 мг, близько 6 мг, близько 6,5 мг, близько 7 мг, близько 7,5 мг, близько 8 мг, близько 8,5 мг, близько 9 мг, близько 9,5 мг або близько 10 мг антитіла до C1q.
24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення близько 1 мг антитіла до C1q.
25. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення близько 2,5 мг антитіла до C1q.
26. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення близько 5 мг антитіла до C1q.
27. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення близько 2 мг антитіла до C1q.
28. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення близько 5 мг антитіла до C1q.
29. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення близько 10 мг антитіла до C1q.
30. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, в якому композиція включає введення від близько 1 мг до близько 2,5 мг, від близько 2,5 мг до близько 5 мг, від близько 5 мг до близько 7,5 мг або від близько 7,5 мг до близько 10 мг антитіла до C1q.
31. Спосіб за будь-яким із пп. 1-30, у якому хвороба очей являє собою глаукому або вікову макулодистрофію.
32. Спосіб за п. 31, в якому вікова макулодистрофія являє собою географічну атрофію.

(21) а 2023 02787  
(22) 09.11.2021

(51) МПК (2024.01)  
A61P 35/00  
A61K 47/54 (2017.01)  
A61K 47/68 (2017.01)  
A61K 47/69 (2017.01)  
C07H 21/00  
C07K 16/28 (2006.01)

(31) 63/111,478

(32) 09.11.2020

(33) US

(31) 63/232,935

(32) 13.08.2021

(33) US

(31) 63/250,358

(32) 30.09.2021

(33) US

(85) 07.09.2023

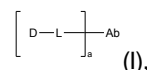
(86) PCT/IB2021/060356, 09.11.2021

(71) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД (JP)

(72) Су Гі (US), Лі Гонг' Міунг' (US), Арентд Крістофер (US)

(54) КОН'ЮГАТИ АНТИТІЛО-ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(57) 1. Сполука за формулою (I):



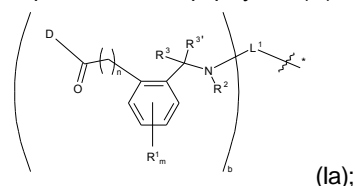
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

а є цілим числом від 1 до 20;

Ab являє собою антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2;

D являє собою модулятор активності STING, що містить аміногрупу на основі гуаніну, похідному основи гуаніну, основи аденіну або похідному основи аденіну; і L являє собою лінкер, ковалентно зв'язаний з Ab; а також ковалентно зв'язаний із зазначеною аміногрупою на D.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де D-L представлений формулою (Ia):



де:



позначає точку приєднання до Ab;

b є цілим числом від 1 до 20;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

n дорівнює 0 або 1;

кожен R<sup>1</sup> незалежно вибраний із C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу і галогену;

R<sup>2</sup> вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу та -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-CH<sub>3</sub>; де s є цілим числом від 1 до 10;

R<sup>3</sup> і R<sup>3\*</sup>, кожний незалежно, вибраний з гідрогену і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілу; і

L<sup>1</sup> являє собою розщеплюваний фрагмент лінкеру.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

a є цілим числом від 1 до 8;

b є цілим числом від 1 до 10; i

m дорівнює 0.

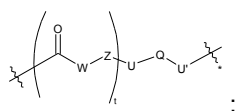
4. Сполука за пп. 2 або 3, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

m дорівнює 0;

n дорівнює 0; i

R<sup>3</sup> та R<sup>3i</sup>, кожен, являє собою гідроген.

5. Сполука за будь-яким із пп. 2-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L<sup>1</sup> являє собою



де:



являє собою точку приєднання до атому нітрогену за формулою (Ia);



являє собою точку приєднання до Ab;

t є цілим числом від 1 до 10;

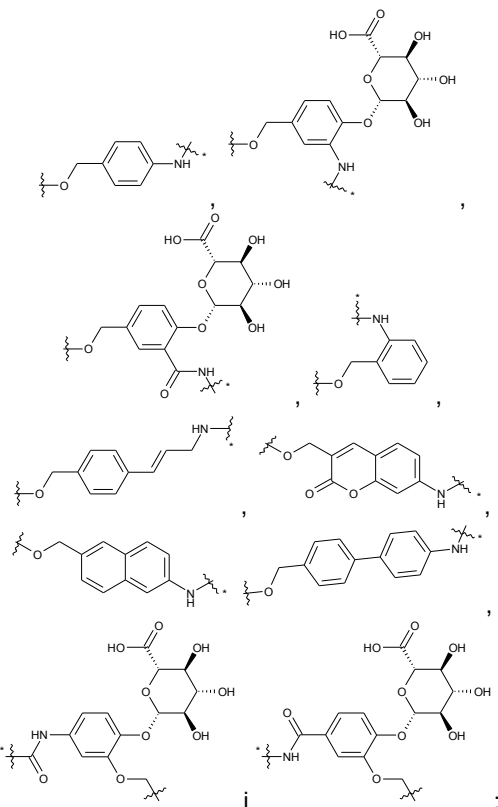
W відсутній або являє собою саморозщеплювальну групу;

Z відсутній або являє собою пептид із 2-5 амінокислот;

U та U' незалежно відсутні або є спейсером; i

Q являє собою гетеробіфункціональну групу; за умови, що W і Z не відсутні одночасно.

6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де W являє собою саморозщеплювальну групу, вибрану з



де:

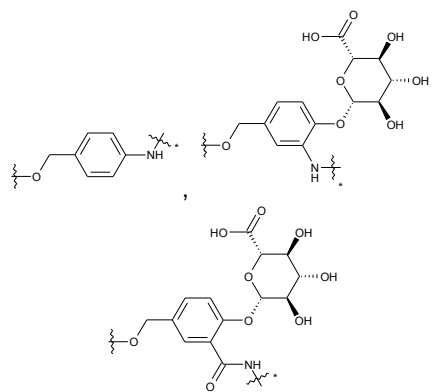


являє собою точку приєднання до карбонільної групи; i

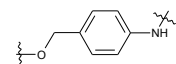


являє собою точку приєднання до Z.

7. Сполука за п. 5 або п. 6, або її фармацевтично прийнятна сіль, де W являє собою



8. Сполука за будь-яким із пп. 5-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де W являє собою



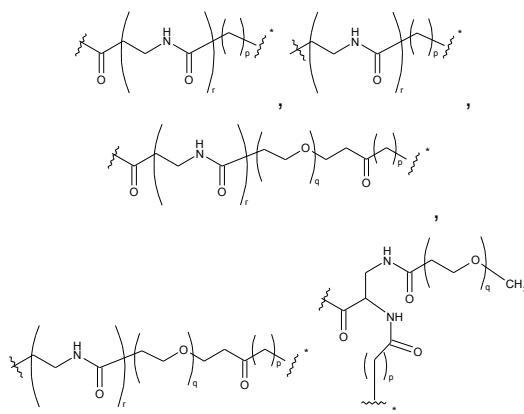
9. Сполука за будь-яким із пп. 5-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою пептид, здатний до ферментативного розщеплення.

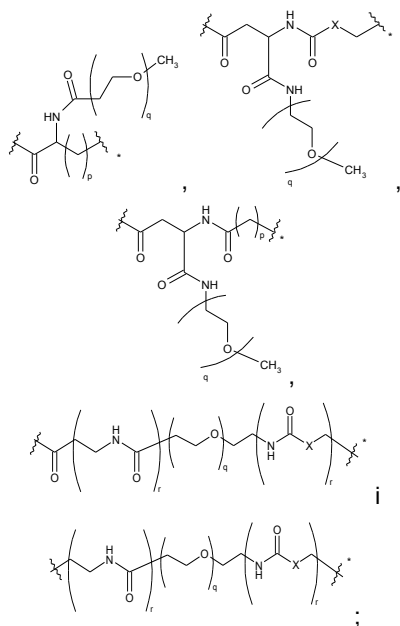
10. Сполука за будь-яким із пп. 5-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z піддається розщепленню катепсином.

11. Сполука за будь-яким із пп. 5-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою пептид із двох амінокислот, вибраний з Val-Cit, Cit-Val, Val-Ala, Ala-Val, Phe-Lys та Lys-Phe.

12. Сполука за будь-яким із пп. 5-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою Ala-Val або Val-Ala.

13. Сполука за будь-яким із пп. 5-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де U' відсутній та U вибрано з





де:



являє собою точку приєднання до Z;



являє собою точку приєднання до Q;

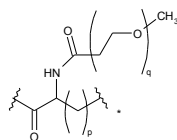
p є цілим числом від 1 до 6;

q є цілим числом від 1 до 20;

X являє собою O або -CH<sub>2</sub>-; i

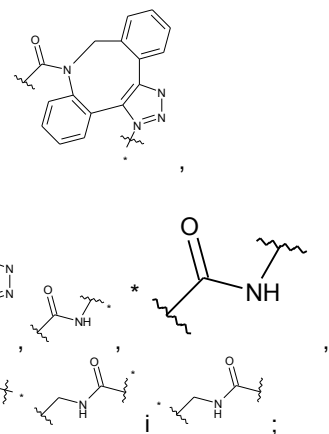
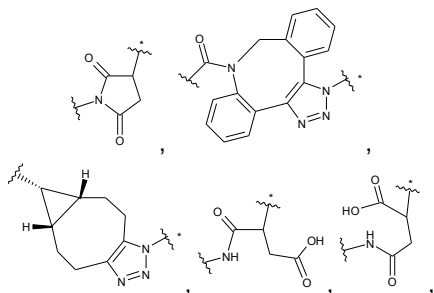
кожний г незалежно дорівнює 0 або 1.

14. Сполука за будь-яким із пп. 5-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де U' відсутній та U являє собою:



15. Сполука за будь-яким із пп. 5-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q являє собою гетеробіфункціональну групу, яка приєднана до U' або, коли U' відсутній, приєднана до Ab за допомогою хімічної або фермент-опосередкованої кон'югації.

16. Сполука за будь-яким із пп. 5-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q вибрано з



де

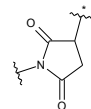


являє собою точку приєднання до U або, коли U відсутній, точку приєднання до Z; i



являє собою точку приєднання до U' або, коли U' відсутній, точку приєднання до Ab.

17. Сполука за будь-яким із пп. 5-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q являє собою



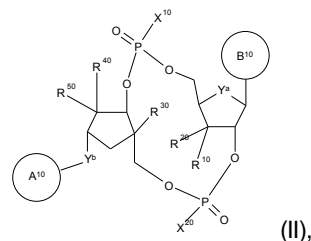
18. Сполука за будь-яким із пп. 5-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де t дорівнює 1.

19. Сполука за будь-яким із пп. 2-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>2</sup> являє собою -CH<sub>3</sub>, а кожен із R<sup>3</sup> і R<sup>3'</sup> являє собою гідроген.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де a дорівнює від 2 до 6.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де b дорівнює 1.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, причому амінозаміщена сполука, що модулює активність STING, являє собою сполуку за формулою (II):



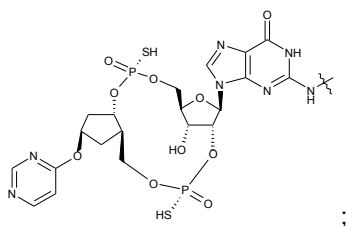
де:


X<sup>10</sup> являє собою SH або OH;X<sup>20</sup> являє собою SH або OH;Y<sup>a</sup> являє собою O, S або CH<sub>2</sub>;Y<sup>b</sup> являє собою O, S, NH або NR<sup>a</sup>, причому R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл;

$R^{10}$  являє собою гідроген, фтор, OH,  $NH_2$ ,  $OR^b$  або  $NHR^b$ ;  
 $R^{20}$  являє собою гідроген або фтор;  
 $R^{30}$  являє собою гідроген;  $R^{40}$  являє собою гідроген, фтор, OH,  $NH_2$ ,  $OR^b$  або  $NHR^b$ ; або  $R^{30}$  та  $R^{40}$  взяті разом із утворенням  $CH_2O$ ;  
 $R^{50}$  являє собою гідроген або фтор;  
 $R^b$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  
 кільце  $A^{10}$  являє собою необов'язково заміщене 5- або 6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O або S, або необов'язково заміщене 9- або 10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних із N, O або S; де кільце  $A^{10}$  містить щонайменше один атом N у кільці, і де  $Y^b$  приєднаний до атома карбону кільця  $A^{10}$ ; і  
 кільце  $B^{10}$  являє собою необов'язково заміщене 9- або 10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 2-5 гетероатомів, вибраних із N, O або S; причому кільце  $B^{10}$  містить щонайменше два атоми N у кільці;

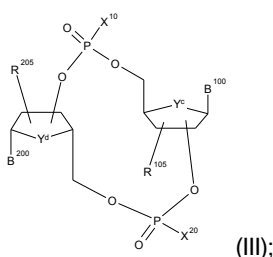
за умови, що кільце  $A^{10}$  або кільце  $B^{10}$  прикріплене до "L" у формулі (I) через аміногрупу.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, причому амінозаміщена сполука, яка модулює активність STING, являє собою



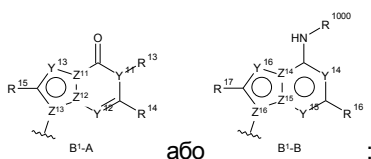
де  являє собою точку приєднання до "L" у формулі (I).

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-21, причому амінозаміщена сполука, що модулює активність STING, являє собою сполуку за формулою (III):

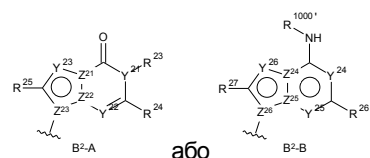


або її фармацевтично прийнятну сіль, де

$X^{10}$  являє собою SH або OH;  
 $X^{20}$  являє собою SH або OH;  
 $Y^c$  являє собою O, S або  $CH_2$ ;  
 $Y^d$  являє собою O, S або  $CH_2$ ;  
 $B^{100}$  являє собою групу, представлену формулою ( $B^1$ -A) або формулою ( $B^1$ -B):



$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  і  $R^{17}$ , кожен незалежно, являє собою атом гідрогену або замісник;  
 $R^{1000}$  являє собою гідроген або зв'язок із карбонільною групою за формулою (I);  
 $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$ ,  $Y^{13}$ ,  $Y^{14}$ ,  $Y^{15}$  та  $Y^{16}$ , кожен незалежно, являє собою N або  $CR^{1a}$ , де  $R^{1a}$  являє собою гідроген або замісник;  
 $Z^{11}$ ,  $Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$  та  $Z^{16}$ , кожен незалежно, являє собою N або C;  
 $R^{105}$  являє собою атом гідрогену або замісник;  
 $B^{200}$  являє собою групу, представлену формулою ( $B^2$ -A) або формулою ( $B^2$ -B):



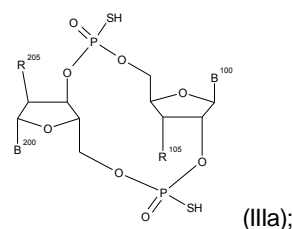
$R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  і  $R^{27}$ , кожен незалежно, являє собою атом гідрогену або замісник;  
 $R^{100'}$  являє собою гідроген або зв'язок із карбонільною групою за формулою (I);  
 $Y^{21}$ ,  $Y^{22}$ ,  $Y^{23}$ ,  $Y^{24}$ ,  $Y^{25}$  та  $Y^{26}$ , кожен незалежно, являє собою N або  $CR^{2a}$ , де  $R^{2a}$  являє собою гідроген або замісник;  
 $Z^{21}$ ,  $Z^{22}$ ,  $Z^{23}$ ,  $Z^{24}$ ,  $Z^{25}$  та  $Z^{26}$ , кожен незалежно, являє собою N або C; і

$R^{205}$  являє собою атом гідрогену або замісник; де  $R^{105}$  та  $R^{205}$ , кожен незалежно, приєднаний до 2 або 3 положення 5-членного кільця, до якого вони приєднані відповідно;

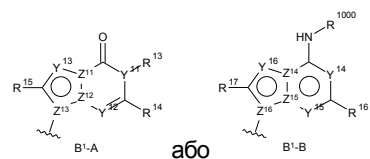
за умови, що:

один із  $B^{100}$  або  $B^{200}$  приєднаний до "L" в формулі (I) через аміногрупу.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 і п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, причому амінозаміщена сполука, яка модулює активність STING, являє собою сполуку за формулою (IIIa):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $B^{100}$  являє собою групу, представлену формулою ( $B^1$ -A) або формулою ( $B^1$ -B):



$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  і  $R^{17}$ , кожен незалежно, являє собою атом гідрогену або замісник;  
 $R^{1000}$  являє собою гідроген або зв'язок із карбонільною групою за формулою (I);

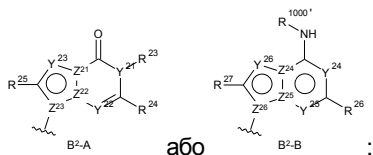


$Y^{11}$ ,  $Y^{12}$ ,  $Y^{13}$ ,  $Y^{14}$ ,  $Y^{15}$  та  $Y^{16}$ , кожен незалежно, являє собою N або  $CR^{1a}$ , де  $R^{1a}$  являє собою гідроген або замісник;

$Z^{11}$ ,  $Z^{12}$ ,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$  та  $Z^{16}$ , кожен незалежно, являє собою N або C;

$R^{105}$  являє собою атом гідрогену або замісник;

$B^{200}$  являє собою групу, представлену формулою ( $B^2-A$ ) або формулою ( $B^2-B$ ):



$R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  і  $R^{27}$ , кожен незалежно, являє собою атом гідрогену або замісник;

$R^{1000}$  являє собою гідроген або зв'язок із карбонільною групою за формулою (I);

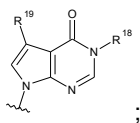
$Y^{21}$ ,  $Y^{22}$ ,  $Y^{23}$ ,  $Y^{24}$ ,  $Y^{25}$  та  $Y^{26}$ , кожен незалежно, являє собою N або  $CR^{2a}$ , де  $R^{2a}$  являє собою гідроген або замісник;

$Z^{21}$ ,  $Z^{22}$ ,  $Z^{23}$ ,  $Z^{24}$ ,  $Z^{25}$  та  $Z^{26}$ , кожен незалежно, являє собою N або C; i

$R^{205}$  являє собою атом гідрогену або замісник; де  $R^{105}$  та  $R^{205}$ , кожен незалежно, приєднаний до 2 або 3 положення 5-членного кільця, до якого вони приєднані відповідно;

за умови, що:

один із  $B^{100}$  або  $B^{200}$  являє собою:



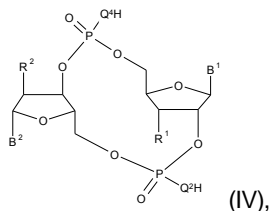
де:

$R^{18}$  являє собою гідроген або  $C_{1-6}$  алкіл; i

$R^{19}$  являє собою атом галогену;

а інший приєднаний до "L" групи за формулою (I) через групу -NH-.

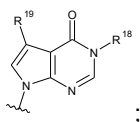
26. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 і п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, причому амінозаміщена сполука, яка модулює активність STING, являє собою сполуку за формулою (IV):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^1$  і  $R^2$  кожен незалежно являє собою гідроксигрупу або атом галогену;

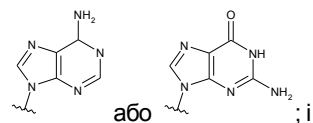
$B^1$  являє собою:



$R^{18}$  являє собою гідроген або  $C_{1-6}$  алкіл;

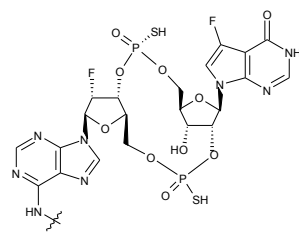
$R^{19}$  являє собою атом галогену;

$B^2$  являє собою:



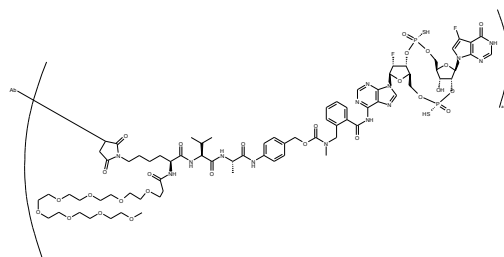
кожен із  $Q^2$  і  $Q^4$  незалежно являє собою атом кисню або атом сульфору.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 і пп. 24-26 або її фармацевтично прийнятну сіль, причому амінозаміщена сполука, яка модулює активність STING, являє собою:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де являє собою точку приєднання до L.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 і пп. 24-26 або її фармацевтично прийнятна сіль за формулою (VI):



(VI);

де a є цілим числом від 1 до 6

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка відрізняється тим, що Ab являє собою антитіло або його фрагмент, що зв'язує CCR2 людини або його частину та здатне блокувати зв'язування хемокіну з CCR2 та інгібувати функцію CCR2.

30. Сполука за п. 29 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка відрізняється тим, що антитіло вибране з групи, що складається з моноклонального антитіла 1D9 або антитіла, яке може конкурувати з 1D9 за зв'язування з CCR2 людини або частиною CCR2; MC-21; STI-B020X; UniTI-101; i 4.40A68G.

31. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка відрізняється тим, що антитіло є моноклональним антитілом 1D9 або антитілом, яке може конкурувати з 1D9 за зв'язування з CCR2 людини або частиною CCR2.

32. Сполука за будь-яким із пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка відрізняється тим, що антитіло являє собою химерне антитіло, гуманізоване антитіло, людське антитіло, мишає антитіло, пацієнтне антитіло, козяче антитіло або кроляче антитіло.

33. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 містить CDR1 легкого ланцюга, що містить амінокислоти 24-39 SEQ ID NO: 1; CDR2 легкого ланцюга, що містить амінокислоти 55-61 SEQ ID NO: 1; CDR3 легкого ланцюга, що містить амінокислоти 94-102 SEQ ID NO: 1; CDR1 важкого ланцюга, що містить амінокислоти 31-35 SEQ ID NO: 2; CDR2 важкого ланцюга, що містить амінокислоти 50-68 SEQ ID NO: 2; та CDR3 важкого ланцюга, що містить амінокислоти 101-106 SEQ ID NO: 2.

34. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2.

35. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 містять варіабельну область легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1.

36. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 містить варіабельну область важкого ланцюга і варіабельну область легкого ланцюга, причому варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2.

37. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло до CCR2, фрагмент антитіла до CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 містить варіабельну область важкого ланцюга і варіабельну область легкого ланцюга, причому варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1.

38. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло до CCR2, фрагмент антитіла до CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 і варіабельну область легкого ланцюга, причому варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1.

39. Сполука за будь-яким із пп. 31-38 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 додатково містить константну область важкого ланцюга, вибрану з константних областей важкого ланцюга імуноглобулінів людини IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> і IgA<sub>2</sub>.

40. Сполука за будь-яким із пп. 31-39 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 додатково містять константну область легкого ланцюга, вибрану з групи, що складається з імуноглобулінів людини IgG<sub>k</sub> і константних областей легкого ланцюга IgG<sub>L</sub>.

41. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2, фрагмент антитіла проти CCR2 або антигензв'язуючий фрагмент анти-CCR2 зв'язується з тим самим

епітопом, що і антитіло, що містить варіабельну область важкого ланцюга SEQ ID NO: 2, і варіабельну область легкого ланцюга SEQ ID NO: 1.

42. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2 містить область важкого ланцюга SEQ ID NO: 3.

43. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2 містить область легкого ланцюга SEQ ID NO: 4.

44. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнята сіль, яка відрізняється тим, що антитіло проти CCR2 містить область важкого ланцюга SEQ ID NO: 3 і область легкого ланцюга SEQ ID NO: 4.

45. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-44 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

46. Фармацевтична композиція за п. 45, яка додатково містить антитіло проти PD-1.

47. Фармацевтична композиція за п. 46, яка відрізняється тим, що антитіло проти PD-1 вибрано з групи, що складається з пембролізумабу, ніволумабу, цеміплімабу, пімівалімабу, спарталізумабу, камрелізумабу, синтилімабу, тислелізумабу, торипалімабу, достарлімабу, езабенлімабу, INCMGA0012, AMP-224, AMP-514, SYM-021, LZM-009, CS-1003, SYN-125, GNR-051, MW-11, TY-101, BAT-1306, F520, сасанлімабу, пенпулімабу, пукотенлімабу, CX-188, зимберелімабу і теботелімабу.

48. Фармацевтична композиція за п. 45, яка додатково містить антитіло проти PD-L1.

49. Фармацевтична композиція за п. 48, яка відрізняється тим, що антитіло проти PD-L1 вибрано з групи, що складається з атезолізумабу, авелумабу, дурвалумабу, косибелімабу, MSB-2311, ZKAB-001, FAZ-053, MDX-1105, CBT-502, IMC-001, RC-98, KL-A167, GR-1405, лодаполімабу, сугемалімабу, енвафолімабу, опуколімабу та гаривулімабу.

50. Сполука за будь-яким із пп. 1-44 для застосування у спосіб лікування раку у суб'єкта, який потребує цього.

51. Сполука за будь-яким із пп. 1-44 для застосування у спосіб стимуляції імунної відповіді у суб'єкта, який потребує цього.

52. Сполука за п. 50 або п. 51, де спосіб додатково включає введення суб'єкту антитіла проти PD-1.

53. Сполука за п. 50 або п. 51, де спосіб додатково включає введення суб'єкту антитіла проти PD-L1.

54. Сполука за п. 52, яка відрізняється тим, що антитіло проти PD-1 вибрано з групи, що складається з пембролізумабу, ніволумабу, цеміплімабу, пімівалімабу, спарталізумабу, камрелізумабу, синтилімабу, тислелізумабу, торипалімабу, достарлімабу, езабенлімабу, INCMGA0012, AMP-224, AMP-514, SYM-021, LZM-009, CS-1003, SYN-125, GNR-051, MW-11, TY-101, BAT-1306, F520, сасанлімабу, пенпулімабу, пукотенлімабу, CX-188, зимберелімабу і теботелімабу.

55. Сполука за п. 53, яка відрізняється тим, що антитіло проти PD-L1 вибрано з групи, що складається з атезолізумабу, авелумабу, дурвалумабу, косибелімабу, MSB-2311, ZKAB-001, FAZ-053, MDX-1105, CBT-502, IMC-001, RC-98, KL-A167, GR-1405, лодаполімабу, сугемалімабу, енвафолімабу, опуколімабу та гаривулімабу.

56. Сполука за будь-яким із пп. 52-55, яка відрізняється тим, що антитіло проти PD-1 або антитіло проти PD-L1 вводять одночасно зі сполукою за будь-яким з пп. 1-44.

57. Сполука за будь-яким із пп. 52-55, яка відрізняється тим, що антитіло проти PD-1 або антитіло проти PD-L1 вводять послідовно зі сполукою за будь-яким з пп. 1-44.

58. Сполука за будь-яким із пп. 50-57, де спосіб додатково включає проведення променевої терапії у суб'єкта.

59. Сполука за п. 58, яка відрізняється тим, що променева терапія являє собою променеву терапію із застосуванням випромінювання частинок.

60. Сполука за п. 58 або п. 59, яка відрізняється тим, що променева терапія здійснюється за допомогою зовнішнього пучка випромінювання.

---

## Розділ В:

Виконання операцій.  
Транспортування

## В 01

(21) а 2023 00703 (51) МПК (2024.01)  
(22) 23.02.2023 B01D 24/16 (2006.01)  
C02F 1/00

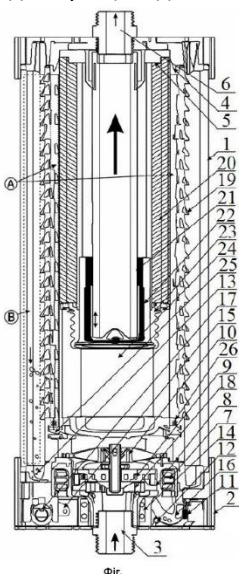
(71) СНАРСЬКИЙ ОЛЬГЕРТ ВОЛОДИМИРОВИЧ (UA)

(72) Снарський Ольгерт Володимирович (UA), Мавров Сергій Сергійович (UA)

(54) АВТОМАТИЗОВАНИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ОЧИЩЕННЯ ВОДИ ВІД ДОМІШОК

(57) 1. Автоматизований пристрій для очищення води від домішок, що включає циліндричний корпус з кришкою, що містить отвори входу та виходу, завихрювач, фторопластовий фільтрувальний елемент с перфорованою трубою, систему збору та видалення вловлених домішок у нижньої частині, який **відрізняється** тим, що перфорована труба виконана в вигляді з'єднаних між собою перфорованих рельєфних кілець, у середині фільтрувального елемента встановлені трубка вихідного потоку та поршень зворотного потоку з силіконовою пружиною, у нижній частині корпусу встановлена камера зворотного потоку та утворені канали завихрювача потоку, до низу основного циліндричного корпусу приєднаний додатковий корпус, що містить електронну систему управління, генератор, інфрачервоний приймач та передавач, а також систему збору та видалення вловлених домішок, що містить керований сервоклапан, а отвір входу утворений у нижній частині додаткового корпусу, де перед генератором встановлена нерухома напрямна.

2. Автоматизований пристрій для очищення води від домішок за п. 1, який **відрізняється** тим, що у додатковому корпусі встановлені ультрафіолетові випромінювачі для дезінфекції води.



(21) а 2023 00722 (51) МПК (2024.01)  
(22) 23.02.2023 B01F 25/00  
B01F 27/1125 (2022.01)

(71) ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Горик Олексій Володимирович (UA), Чернявський Анастолій Миколайович (UA), Брикун Олександр Миколайович (UA), Ковальчук Станіслав Богданович (UA), Муравльов Володимир Вячеславович (UA)

(54) ЗМІШУВАЛЬНИЙ КОРОЗІЙНОСТІЙКИЙ АПАРАТ ДЛЯ РІДКИХ КОМПОНЕНТІВ

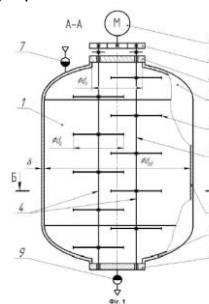
(57) 1. Змішувальний корозійностійкий апарат для рідких компонентів, що складається з порожнистого циліндричного корпусу, закритого кришкою, в порожнині якого знаходиться пристрій, що перемішує (мішалка), і приводу мішалки, розташованого зовні корпусу, який **відрізняється** тим, що корпус змішувального апарату виконаний суцільнозварним або суцільнолитим у виді циліндричної обичайки діаметром  $d_{об}$  з еліптичними днищами: верхнім і нижнім, у яких вирізані центральні люки діаметром  $d_l$ , діаметр люків  $d_l$  значно менше діаметра циліндричної обичайки  $d_{об}$ , тобто  $d_l \ll d_{об}$ .

2. Змішувальний корозійностійкий апарат для рідких компонентів за п. 1, який **відрізняється** тим, що центральні люки в днищах корпусу закриті кришками діаметром  $d_l$  і по колу діаметром  $d_p$ , який менший за діаметр центрального люка  $d_l$ , тобто  $d_p < d_l$ , мають кілька отворів, наприклад два або три, наскрізні у верхній кришці та глухі у нижній кришці.

3. Змішувальний корозійностійкий апарат для рідких компонентів за п. 2, який **відрізняється** тим, що отвори в кришках центральних люків розташовані рівномірно по колу діаметром  $d_p$  і виконані у вигляді опор, на які встановлені вертикальні вали з радіальними лопатями різної конфігурації, тобто мішалки, габаритний діаметральний розмір яких по лопатям, тобто діаметр кола  $d_a$  описаного навколо лопатей, менше діаметра центрального люка  $d_l$ , тобто  $d_a < d_l$ .

4. Змішувальний корозійностійкий апарат для рідких компонентів за п. 3, який **відрізняється** тим, що радіальні лопаті на вертикальних валах мішалок мають габаритний виліт радіусом  $R$ , який менше міжвісьової відстані  $l$  між сусідніми валами за вирахуванням половини діаметра валу  $d$ , тобто  $R < (l - 0,5d)$ , і розташовані на різних горизонтальних рівнях, що допускають перетин кругових траєкторій лопатей сусідніх мішалок.

5. Змішувальний корозійностійкий апарат для рідких компонентів за п. 4, який **відрізняється** тим, що вихідні ділянки вертикальних валів мішалок, які рівномірно розташовані по колу діаметром  $d_p$ , об'єднані загальною механічною передачею і мають центральний привід, що встановлений на верхній кришці.



## В 21

(21) а 2023 05223  
(22) 03.05.2022

(51) МПК (2024.01)  
**B21D 39/04** (2006.01)  
**F16L 13/14** (2006.01)  
**F16L 33/207** (2006.01)  
**B25B 27/00**  
**F16L 33/20** (2006.01)  
**F16L 37/091** (2006.01)  
**B25B 27/10** (2006.01)

(31) 21172019.8

(32) 04.05.2021

(33) EP

(85) 09.02.2024

(86) РСТ/EP2022/061807, 03.05.2022

(71) ВІЕГА ТЕХНОЛОДЖІ ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Сіноплу Суді (DE), Рокслух Стефан (DE), Дюпертал Фабіан (DE), Хартманн Антон (DE), Кьостер Пауль (DE), Дасбах Філіпп (DE), Авці Месут (DE), Розенталь Йорг (DE), Мюллер Андреас (DE)

(54) СИСТЕМА ДЛЯ З'ЄДНАННЯ ЖОРСТКИХ ТРУБ ТА ДЛЯ З'ЄДНАННЯ ГНУЧКИХ ТРУБ, А ТАКОЖ ФІТИНГИ ДЛЯ ТАКОЇ СИСТЕМИ

(57) 1. Система (2; 102) для з'єднання жорстких труб (4) та для з'єднання гнучких труб (6), де труби (4, 6) мають відповідні зовнішні діаметри,  
- з опресувальними кліщами (10; 110), які мають опресувальний контур (8; 108),  
- з щонайменше одним першим фітингом (20; 120) для опресовування до жорсткої труби (4),  
- де щонайменше один перший фітинг (20; 120) є сформованим як зовнішній ущільнювальний фітинг та зовні ущільнює жорстку трубу, яка підлягає з'єднанню (4), та  
- де щонайменше один перший фітинг (20; 120) містить першу опресувальну гільзу (21; 121), яка має перший зовнішній контур (22; 122),  
- з щонайменше одним другим фітингом (40; 140) для опресовування до гнучкої труби (6),  
- де щонайменше один другий фітинг (40; 140) є сформованим як внутрішній ущільнювальний фітинг та який ущільнює гнучку трубу (6), що підлягає з'єднанню, зсередини, та  
- де щонайменше один другий фітинг (40; 140) містить другу опресувальну гільзу (41; 141), яка має другий зовнішній контур (42; 142),  
- причому зовнішній контур (22; 122) першої опресувальної гільзи (21; 121) та зовнішній контур (42; 142) другої опресувальної гільзи (41; 141) пристосовані щонайменше в окремих частинах до опресувального контуру (8; 108) опресувальних кліщів (10; 110) та можуть бути опресовані опресувальними кліщами (10; 110).  
2. Система (2; 102) за пунктом 1, яка характеризується тим, що зовнішні контури (22; 122; 42; 142) першої опресувальної гільзи (21; 121) та другої опресувальної гільзи (41; 141) співпадають щонайменше на окремих ділянках.  
3. Система (2; 102) за пунктами 1 або 2, яка характеризується тим,  
- що опресувальні гільзи (21; 121; 41; 141) утворюють камеру (23; 123; 43; 143), спрямовану всередину до труби, яка приєднується (4, 6), та

- що в камері є розміщеними щонайменше один затискний елемент, ущільнювальний елемент та/або елемент для передачі зусилля (23; 123; 43; 143).

4. Система (2; 102) за пунктом 3, яка характеризується тим,

що камера (23; 123) першої опресувальної гільзи (21; 121) та камера (43; 143) другої опресувальної гільзи (41; 141) містять різні затискні елементи, ущільнювальні елементи та/або елементи для передачі зусилля.

5. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 1-4, яка характеризується тим, що

- що перша опресувальна гільза (121) має першу додаткову опресувальну ділянку (121a),

- що друга опресувальна гільза (141) має другу додаткову опресувальну ділянку (141b),

- причому перша додаткова опресувальна ділянка (121a) та друга додаткова опресувальна ділянка (141b) мають зовнішні контури (108a; 108b), які відрізняються один від одного, та кожна з них може бути утворена по частинах за допомогою опресувальних кліщів (110).

6. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 1-5, яка характеризується тим, що

що перший фітинг (20; 120) та/або другий фітинг (40; 140) є сформованими за одним із пунктів від 6 до 21.

7. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-6, яка характеризується тим,

- що співвідношення об'єму  $V(\text{starr})$  камери (23, 123) опресувальної гільзи (21, 121) першого фітинга (20, 120) до об'єму  $V(\text{flex})$  камери (43, 143) опресувальної гільзи (41, 141) другого фітинга (40, 143) визначається за формулою

$$\delta = \frac{V(\text{starr})}{V(\text{flex})},$$

що об'єм  $V(\text{starr})$  визначається за формулою

$$V(\text{starr}) = \frac{\pi \cdot LK(\text{starr})}{4} \cdot (DK(\text{starr})^2 - DR(\text{starr})^2),$$

де  $LK(\text{starr})$  являє собою довжину камери (23, 123),

де  $DK(\text{starr})$  являє собою внутрішній діаметр камери (23, 123), та

де  $DR(\text{starr})$  являє собою зовнішній діаметр жорсткої труби, яка підлягає розміщенню (4),

- що об'єм  $V(\text{flex})$  визначається за формулою

$$V(\text{flex}) = \frac{\pi \cdot LK(\text{flex})}{4} \cdot (DK(\text{flex})^2 - DR(\text{flex})^2),$$

де  $LK(\text{flex})$  являє собою довжину камери (43, 143),

де  $DK(\text{flex})$  являє собою внутрішній діаметр камери (43, 143), та

де  $DR(\text{flex})$  являє собою діаметр гнучкої труби (6), яка підлягає розміщенню,

- що співвідношення визначається за формулою

$$\delta = \frac{V(\text{starr})}{V(\text{flex})} = \frac{LK(\text{starr})}{LK(\text{flex})} \cdot \frac{(DK(\text{starr})^2 - DR(\text{starr})^2)}{(DK(\text{flex})^2 - DR(\text{flex})^2)},$$

та

при цьому,  $\delta$  приймає значення з діапазону [0,50; 3,00], переважно [0,50; 1,50], особливо переважно [0,75; 1,25],

8. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-7, яка характеризується тим,

- що співвідношення різниці між внутрішнім діаметром  $DK(\text{starr})$  камери (23, 123) опресувальної гільзи (21, 121) першого фітинга (20, 120) та зовнішнім діаметром  $DR(\text{starr})$  жорсткої труби (4), яка підлягає ро-

зміщенню, до подвоєної довжини  $LK(starr)$  камери (23, 123) визначається за формулою

$$\varepsilon(starr) = \frac{DK(starr) - DR(starr)}{2 \cdot LK(starr)}, \text{ та}$$

- що  $\varepsilon(starr)$  приймає значення з діапазону значень  $[0,10; 0,50]$ , переважно  $[0,2; 0,4]$ , особливо переважно  $[0,25; 0,35]$ .

9. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-8, яка характеризується тим,

- що співвідношення різниці між внутрішнім діаметром  $DK(flex)$  камери (43, 143) опресувальної гільзи (41, 141) другого фітинга (40, 140) та зовнішнім діаметром  $DR(flex)$  гнучкої труби (6), яка підлягає розміщенню, до подвоєної довжини  $LK(flex)$  камери (43, 143) визначається за формулою

$$\varepsilon(flex) = \frac{DK(flex) - DR(flex)}{2 \cdot LK(flex)}, \text{ та}$$

- що  $\varepsilon(starr)$  приймає значення з діапазону значень  $[0,10; 0,70]$ , зокрема  $[0,10; 0,50]$ , переважно  $[0,20; 0,60]$ , зокрема  $[0,2; 0,4]$ , особливо переважно  $[0,25; 0,50]$ , зокрема  $[0,25; 0,35]$ .

10. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-9, яка характеризується тим,

- що  $\varepsilon(starr)$  визначається за формулою

$$\varepsilon(starr) = \frac{DK(starr) - DR(starr)}{2 \cdot LK(starr)},$$

де  $DK(starr)$  являє собою внутрішній діаметр камери (23, 123) опресувальної гільзи (21, 121) першого фітинга (20, 120), та

де  $DR(starr)$  являє собою зовнішній діаметр жорсткої труби (4), яка підлягає розміщенню, та

де  $LK(starr)$  являє собою довжину камери (23, 123),

- що  $\varepsilon(flex)$  визначається за формулою

$$\varepsilon(flex) = \frac{DK(flex) - DR(flex)}{2 \cdot LK(flex)},$$

де  $DK(flex)$  являє собою внутрішній діаметр камери (43, 143) опресувальної гільзи (41, 141) другого фітинга (40, 140), та

де  $DR(flex)$  являє собою зовнішній діаметр гнучкої труби (6), яка підлягає розміщенню, та

де  $LK(flex)$  являє собою довжину камери (23, 123),

- що співвідношення  $\alpha$  визначається за формулою

$$\alpha = \frac{\varepsilon(starr)}{\varepsilon(flex)} = \frac{LK(flex)}{LK(starr)} \cdot \frac{(DK(starr) - DR(starr))}{(DK(flex) - DR(flex))}, \text{ та}$$

- що  $\alpha$  приймає значення з діапазону  $[0,50; 3,00]$ , переважно  $[0,50; 1,50]$ , особливо переважно  $[0,75; 1,25]$ .

11. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-10,

яка характеризується тим,

- що ступінь стиснення  $\beta(starr)$ , при опресовуванні першого фітинга (20, 120) до жорсткої труби (4), визначається за формулою

$$\beta(starr) = \frac{DK(starr) + 2s(starr) - DPK(starr)}{DR(starr)},$$

де  $DK(starr)$  являє собою внутрішній діаметр камери (23, 123) опресувальної гільзи (21, 121) першого фітинга (20, 120) перед опресовуванням,

де  $s(starr)$  являє собою товщину стінки опресувальної гільзи (21, 121) на ділянці першого фітинга (20, 120), що підлягає опресовуванню, перед опресовуванням,

де  $DR(starr)$  являє собою зовнішній діаметр жорсткої труби (4), яка підлягає розміщенню перед опресовуванням, та

де  $DPK(starr)$  являє собою внутрішній діаметр опресувального контуру (8, 108) опресувальних кліщів (10, 110) на ділянці першого фітинга (20, 120), яка підлягає опресовуванню після опресовування, та

- що  $\beta(starr)$  приймає значення з  $\beta(starr) < 0,15$ , переважно  $\beta(starr) < 0,12$ , особливо переважно  $\beta(starr) < 0,10$ .

12. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-11,

яка характеризується тим,

- що ступінь стиснення  $\beta(flex)$ , при опресовуванні другого фітинга (40, 140) до гнучкої труби (6), визначається за формулою

$$\beta(flex) = \frac{DK(flex) + 2s(flex) - DPK(flex)}{DR(flex)},$$

де  $DK(flex)$  являє собою внутрішній діаметр камери (43, 143) опресувальної гільзи (41, 141) другого фітинга (40, 140) перед опресовуванням,

де  $s(flex)$  являє собою товщину стінки опресувальної гільзи (41, 141) на ділянці другого фітинга (40, 140), що підлягає опресовуванню, перед опресовуванням, де  $DR(flex)$  являє собою зовнішній діаметр гнучкої труби (6), яка підлягає розміщенню перед опресовуванням, та

де  $DPK(flex)$  являє собою внутрішній діаметр опресувального контуру (8, 108) опресувальних кліщів (10, 110) на ділянці другого фітинга (40, 140), який підлягає опресовуванню після опресовування, та

- що  $\beta(flex)$  приймає значення з  $\beta(flex) < 0,15$ , переважно  $\beta(flex) < 0,12$ , особливо переважно  $\beta(flex) < 0,10$ .

13. Система (2; 102) за будь-яким з пунктів 3-12,

яка характеризується тим,

- що ступінь стиснення  $\beta(starr)$  при опресовуванні першого фітинга (20, 120) до жорсткої труби (4) визначається за формулою

$$\beta(starr) = \frac{DK(starr) + 2s(starr) - DPK(starr)}{DR(starr)},$$

де  $DK(starr)$  являє собою внутрішній діаметр камери (23) опресувальної гільзи (21, 121) першого фітинга (20, 120) перед опресовуванням,

де  $s(starr)$  являє собою товщину стінки опресувальної гільзи (21, 121) на ділянці першого фітинга (20, 120), що підлягає опресовуванню, перед опресовуванням,

де  $DR(starr)$  являє собою зовнішній діаметр жорсткої труби (4), яка підлягає розміщенню перед опресовуванням, та

де  $DPK(starr)$  являє собою внутрішній діаметр опресувальних кліщів (10, 110) на ділянці першого фітинга (20, 120), який підлягає опресовуванню після опресовування,

- що ступінь стиснення  $\beta(flex)$  при опресовуванні другого фітинга (40, 140) до гнучкої труби (6) визначається за формулою

$$\beta(flex) = \frac{DK(flex) + 2s(flex) - DPK(flex)}{DR(flex)},$$

де  $DK(flex)$  являє собою внутрішній діаметр камери (43, 143) опресувальної гільзи (41, 141) другого фітинга (40, 140) перед опресовуванням,

де  $s(flex)$  являє собою товщину стінки опресувальної гільзи (41, 141) на ділянці другого фітинга (40, 140), що підлягає опресовуванню, перед опресовуванням,

де  $DR(flex)$  являє собою зовнішній діаметр гнучкої труби (6), яка підлягає розміщенню перед опресовуванням, та

де  $DPK(flex)$  являє собою внутрішній діаметр опресувального контуру (8, 108) опресувальних кліщів (10, 110) на ділянці другого фітинга (40, 140), що підлягає опресовуванню після опресовування,

- що співвідношення  $t$  визначається за формулою

$$\tau = \frac{\beta(starr) \cdot DK(starr) + 2s(starr) - DPK(starr) \cdot DR(flex)}{\beta(flex) \cdot DK(flex) + 2s(flex) - DPK(flex) \cdot DR(starr)},$$

та

- що  $t$  приймає значення з діапазону [0,50; 1,50], переважно [0,75; 1,25], особливо переважно [0,80; 1,20].

14. Фітинг (20) для з'єднання з жорсткою трубою (4) для системи за будь-яким з пунктів 1-13,

- який містить корпус основи (24),

- з упорним елементом (25), який є утвореним по колу в корпусі основи (24) та який виступає всередину,

- з опресувальною гільзою (21), яка з'єднана з корпусом основи (24) та утворює зовнішній контур (22), причому опресувальна гільза (21) має камеру (23), спрямовану всередину до труби (4), яка підлягає розміщенню,

- з затискним кільцем (26), розташованим в камері (23), причому затискне кільце (26) виконане з пластикового матеріалу і має безліч затискних елементів (27), розташованих проти напрямку витягування труби (4), яка вставляється, та

- з ущільнювальним елементом (28), розташованим в камері (23), що прилягає до упорного елемента (25),

- при цьому опресувальна гільза (21) разом із затискним кільцем (26), затискними елементами (27) та ущільнювальним елементом (28) ущільнює жорстку трубу (4), яка підлягає з'єднанню, ззовні.

15. Фітинг (20) за пунктом 14,

який характеризується тим, що затискні елементи (27) розташовані в дистальній частині камери (23) навпроти упорних елементів.

16. Фітинг (20) за пунктами 14 або 15,

який характеризується тим, що затискне кільце (26) має спрямовані всередину перетинки (26с), розташовані на відстані від затискних елементів (27), причому перетинки (26с) визначають внутрішній поперечний переріз, який дорівнює або є трохи меншим за зовнішній діаметр труби (4).

17. Фітинг (20) за будь-яким з пунктів 14-16,

який характеризується тим, що упорний елемент (25) складається щонайменше з двох спрямованих всередину заглиблень, наприклад, перфораційних отворів (25а).

18. Фітинг (20) за будь-яким з пунктів 14-17,

який характеризується тим, що ущільнення (28) виконане щонайменше частково у вигляді манжетного ущільнення (28b) та після опресовування ущільнює зазор (29) між трубою (4) та опресувальною гільзою (21) аж до кінця (4а) вставленої труби (4).

19. Фітинг (40) для з'єднання з гнучкою трубою (6) для системи за будь-яким з пунктів 1-13,

- з корпусом основи (44),

- з опресувальною гільзою (41), яка з'єднана з корпусом основи (44) та утворює зовнішній контур (42), причому опресувальна гільза (41) має камеру (43), спрямовану всередину до труби (4), яка підлягає розміщенню,

- з кільцем передачі зусилля (46), розташованим в камері (43), та

- з опорним корпусом (50), з'єднаним з корпусом основи (44) та забезпеченим ущільнювальним контуром (48), спрямованим назовні до труби (4), що вставляється,

- причому частина (46d) кільця передачі зусилля (46) виступає в осьовому напрямку від опресувальної гільзи (41) та утворює частину зовнішнього контуру (42), якій підлягає опресовуванню,

- причому опресувальна гільза (41) разом з кільцем передачі зусилля (46) та опорним корпусом (50) ущільнює гнучку трубу (6), яка підлягає з'єднанню, зсередини.

20. Фітинг (120) для з'єднання з жорсткою трубою (4) для системи за будь-яким з пунктів 1-13,

- з корпусом основи (124),

- з опресувальною гільзою (121), яка з'єднана з корпусом основи (124) та утворює зовнішній контур (122), причому опресувальна гільза (121) має камеру (123), спрямовану всередину до труби (4), яка підлягає розміщенню,

- ділянку гільзи (121а), утворену на дистальному кінці опресувальної гільзи (121), яка виходить за межі камери (123), причому ділянка гільзи (121а) утворює частину зовнішнього контуру (122), яка підлягає формуванню, та

- з ущільнювальним елементом (128), розташованим в камері (123),

- причому внутрішня частина (124b) корпусу основи (124) простягається радіально всередині камери (123) в напрямку труби (4), яка вставляється,

- причому ділянка (128b) ущільнювального елемента (128) розташована між опресувальною гільзою (121) та внутрішньою частиною (124b) корпусу основи (124), причому ділянка (128а) ущільнювального елемента (128) розташована між опресувальною гільзою (121) та трубою (4), яка вставляється,

- при цьому опресувальна гільза (121) разом з ущільнювальним елементом (128) герметизує жорстку трубу (4), яка підлягає з'єднанню, ззовні.

21. Фітинг (120) за пунктом 20,

який характеризується тим, що ділянка гільзи (121а) та/або ущільнювальний елемент (128) має кулачки (121с; 128с, 128d), що виступають всередину, для направлення та утримання труби (4).

22. Фітинг (140) для з'єднання з гнучкою трубою (6) для системи за будь-яким з пунктів 1-13,

- з корпусом основи (144),

- з опресувальною гільзою (141), яка з'єднана з корпусом основи (144) та створює зовнішній контур (142), причому опресувальна гільза (141) має камеру (143), спрямовану всередину до труби (4), яка підлягає розміщенню,

- з кільцем передачі зусилля (146), розташованим в камері (143), та

- з опорним корпусом (150), з'єднаним з корпусом основи (144) та забезпеченим ущільнювальним контуром (148), спрямованим назовні до труби (4), яка вставляється,

- причому опресувальна гільза (141) та опорний корпус (150) з'єднані з корпусом основи (144) як окремі елементи, та

- причому опресувальна гільза (141) та кільце для передачі зусилля (146) мають відповідні оглядові вікна (151; 152),



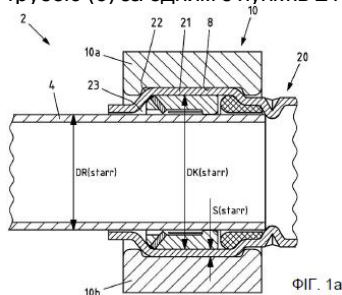
- причому опресувальна гільза (141) разом з кільцем передачі зусилля (146) та опорним корпусом (150) ущільнюють гнучку трубу (6), яка підлягає з'єднанню, 23. Фітінг (140) за пунктом 22, який характеризується тим, що опресувальна гільза (141) має ділянку гільзи (141b), яка виходить за межі камери (143), причому ділянка гільзи (141b) створює частину зовнішнього контуру (142), який формується за допомогою опресувальних кліщів (110).

24. Система для з'єднання жорстких труб (4) та для з'єднання гнучких труб (6)

- з низкою перших фітінгів (120) для з'єднання з жорсткою трубою (4), причому перші фітінги (120) сформовані як зовнішні ущільнювальні фітінги та ущільнюють жорсткі труби (4), які підлягають з'єднанню, ззовні, та
- з низкою других фітінгів (140) для з'єднання з гнучкою трубою (6), причому другі фітінги (140) сформовані як внутрішні ущільнювальні фітінги та ущільнюють гнучку трубу (6), яка підлягає з'єднанню, зсередини,
- причому перші фітінги (120) для з'єднання з жорсткою трубою (4) містять
- корпус основи (124), та
- опресувальну гільзу (121), з'єднану з корпусом основи (124),
- причому другі фітінги (140) для з'єднання з гнучкою трубою (6) містять
- корпус основи (144)
- опресувальну гільзу (141), з'єднану з корпусом основи (144), та
- опорний корпус (150), з'єднаний з корпусом основи (144),
- причому корпус основи (124) першого фітінга (120) для з'єднання з жорсткою трубою (4) та корпус основи (144) другого фітінга (140) для з'єднання з гнучкою трубою (6) мають однакову структуру.

25. Система за пунктом 24, яка характеризується тим,

- що перші фітінги (120) пристосовані для з'єднання з жорсткою трубою (4) за будь-яким з пунктів 19 або 20, та
- що другі фітінги (140) пристосовані для з'єднання з гнучкою трубою (6) за одним з пунктів 21 або 22.



## В 23

(21) а 2023 05994  
(22) 18.05.2022

(51) МПК (2024.01)  
B23B 49/00  
B23B 47/28 (2006.01)  
B23P 6/00  
F16B 5/08 (2006.01)

(31) 10 2021 112 905.2

(32) 18.05.2021

(33) DE

(85) 20.03.2024

(86) PCT/EP2022/063480, 18.05.2022

(71) ЕЙОТ СЕ УНД КО. КГ (DE)

(72) Веркмейстер Марко (DE), Мюллер Тоні (DE)

(54) РУЧНИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВИДАЛЕННЯ ЕЛЕМЕНТА, ЗВАРЕНОГО ТЕРТЯМ, ІЗ ВУЗЛА КОМПОНЕНТА

(57) 1. Ручний пристрій (10, 10) для видалення звареного тертям елемента, що має головку, з вузла компонента, яка відрізняється тим, що ручна машина (10, 10) містить корпус машини (12) і встановлений у ньому приводний блок (14), який, крім того, містить з'єднаний з корпусом машини пристрою для кріплення (20, 120), причому кріпильний пристрій включає в себе телескопічний елемент (22, 122), який має перший компонент (24, 24), розташований вільно відносно корпусу машини, і другий компонент (26), розташований рухомо в осьовому напрямку відносно першого компонента, причому другий компонент попередньо напружений в осьовому напрямку в напрямку притискання до корпусу машини, крім того, кріпильний пристрій має вал приводу інструменту (30, 130), який приводиться в дію через привід, причому вал приводу інструменту встановлений на другому компоненті з можливістю обертання за допомогою підшипникового елемента (38, 138) і розташований рухомо в осьовому напрямку відносно другого компонента, причому другий компонент має контактний елемент (36, 136), за допомогою якого другий компонент може бути розміщений на вузлі компонента, при цьому обробний інструмент (32, 132) з'єднаний з приводним валом інструмента, причому, крім того, обмежувач (50, 150), яким обмежується глибина свердління, діє між другим компонентом і корпусом верстата.

2. Ручний пристрій за п. 1, який відрізняється тим, що підшипниковий елемент (38, 138) є підшипником ковзання, зокрема, виконаним у вигляді втулки підшипника ковзання.

3. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що перший компонент (24, 124) і другий компонент (26, 126) входять у зачеплення один з одним у напрямній області (F), причому підшипниковий елемент (38, 138) розташований між переднім кінцем контактної елемента (36, 136) і напрямною областю (F).

4. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що опорний елемент (36, 136) має втулкоподібну конструкцію та бічні заглиблення (40), виконані в ньому для відведення стружки.

5. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що обмежувач (50, 150) пристосований для регулювання максимальної глибини свердління і містить регульований елемент (58, 158).

6. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що обмежувач (50, 150) взаємодіє з сигнальним блоком (54, 154).

7. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що пристрій для кріплення (20, 120) включає в себе допоміжний засіб для вирівнювання (60, 70), який включає в себе пристрій відображення (54, 72, 74) відхилення положення.



8. Ручний пристрій за будь-яким з пп. 6-7, який **відрізняється** тим, що допоміжний засіб для вирівнювання (60) містить принаймні один акселерометр, здатний вимірювати прискорення відносно принаймні двох осей, а пристрій для відображення відхилення положення містить електрооптичний дисплей (54).

9. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що пристрій для вирівнювання (70) містить діоди (72, 74), здатні проєктувати шаблон на поверхню свердління.

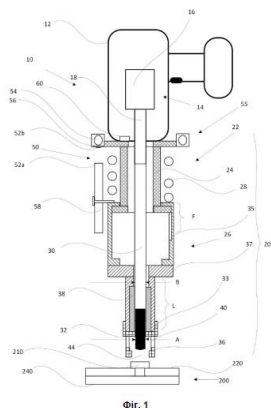
10. Ручний пристрій за пп. 6, 7 і 8, який **відрізняється** тим, що сигнальним пристроєм є електрооптичний дисплей (54), і тим, що електрооптичний дисплей (54) і допоміжний засіб для вирівнювання (60) використовують однакові засоби відображення.

11. Ручний пристрій за будь-яким одним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що перший компонент (24) розташований радіально всередину, а другий компонент (26) розташований радіально назовні.

12. Спосіб ремонту звареного тертям з'єднання (200), що містить зварений тертям елемент (210) з головкою та хвостовиком, причому головка має діаметр головки, а хвостовик має діаметр хвостовика, причому зварений тертям елемент (210) з'єднує основний шар (220) з принаймні одним верхнім шаром (240), який **відрізняється** тим, що хвостовик звареного тертям елемента (210) видаляють за допомогою ручного верстата, оснащеного оброблювальним інструментом, шляхом пропускання оброблювального інструмента, що обертається, через головку звареного тертям елемента (210) у напрямку до хвостовика, та свердління глухого отвору на глибину, на якій розташована зона зварювання (230) звареного тертям елемента (210) з основним шаром (240), причому зовнішній діаметр обробного інструмента принаймні дорівнює зовнішньому діаметру хвостовика звареного тертям елемента (210), причому після завершення операції свердління вставляють новий зварений тертям елемент (210) для утворення звареного тертям з'єднання (230) з дном глухого отвору.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що для видалення звареного тертям елемента (210) використовують ручну машину (10) за будь-яким з наведених вище пунктів з 1 по 11.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що форма поперечного перерізу отвору (44) контактного елемента (36) відповідає формі поперечного перерізу головки звареного тертям елемента (210), а розмір отвору (44) лише трохи перевищує розмір головки звареного тертям елемента (210).



Фиг. 1

## B 26

(21) а 2023 00728  
(22) 24.02.2023

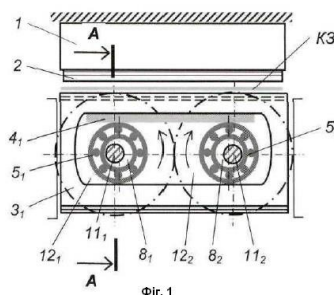
(51) МПК  
B26F 1/40 (2006.01)  
B31B 50/14 (2017.01)  
B31B 50/88 (2017.01)  
B30B 1/26 (2006.01)

(71) РЕГЕЙ ІВАН ІВАНОВИЧ (UA), КНИШ ОЛЕГ БОГДАНОВИЧ (UA)

(72) Регей Іван Іванович (UA), Книш Олег Богданович (UA), Влах Віталій Вікторович (UA), Михайлів Юрій Юрійович (UA)

(54) ПРЕС ШТАНЦОВАЛЬНОГО АВТОМАТА

(57) Прес штанцювального автомата, що містить плоску штанцювальну форму, нижню рухому натискну та нерухому плити, ексцентрики, вмонтовані в роликіві підшипники кочення, накладки, закріплені до рухомої плити в зоні контакту зовнішніх кілець підшипників, вмонтовані в ексцентрики вали, які встановлені в горизонтальних циліндричних підшипникових опорах, зубчасті колеса, консольно закріплені на валах, який **відрізняється** тим, що натискна плита складається з трьох окремих пустотілих секцій відносно напрямку переміщення картонних заготовок, які обмежені вертикальними напрямними, у внутрішніх пустотах секцій натискної плити встановлені горизонтально паралельні вали, перпендикулярно напрямку переміщення картонних заготовок, на яких за межами крайньої секції натискної плити консольно закріплені циліндричні зубчасті колеса, що контактують, на валах посередині кожної з секцій натискної плити зафіксована з дзеркальним кутовим розміщенням пара ексцентриків з роликівими підшипниками, зовнішні кільця яких контактують вгорі з накладками, прикріпленими до внутрішніх верхніх горизонтальних площин секцій натискної плити, а внизу - з внутрішніми нижніми площинами секцій, причому ексцентрики другої та третьої секцій натискної плити мають кутове зміщення відносно ексцентриків першої та другої секцій таким чином, що верхня робоча горизонтальна площа другої секції натискної плити розташована нижче на товщину картону Δ в момент контакту інструментів штанцювальної форми з картоном у максимально верхньому положенні першої секції, а верхня робоча горизонтальна площа третьої секції натискної плити розташована нижче на товщину картону Δ в момент контакту інструментів штанцювальної форми з картоном у максимально верхньому положенні другої секції.



Фиг. 1

## В 61

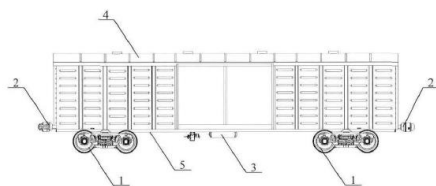
(21) а 2023 00765 (51) МПК (2024.01)  
(22) 27.02.2023 В61D 3/00

(71) ЖИЛІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ В ЖИЛІНІ (SK), ВАТУЛЯ ГЛІБ ЛЕОНІДОВИЧ (UA), ГЕРЛІЦІ ЮРАЙ (SK), ЛОВСЬКА АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА (UA), КРАВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ (UA), ШТ'ЯСТНІАК ПАВОЛ (SK), СУХАНЕК АНДРЕЙ (SK), ГАРУШІНЕЦ ЙОЗЕФ (SK), ІЩУК ВАДИМ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), СОЛЧАНСЬКІ СЕБАСТІАН (SK), КУБА ЕРІК (SK)

(72) Ватуля Гліб Леонідович (UA), Герліці Юрай (SK), Ловська Альона Олександрівна (UA), Кравченко Олександр Петрович (UA), Шт'ястніак Павол (SK), Суханек Андрей (SK), Гарушінець Йозеф (SK), Іщук Вадим Васильович (UA), Солчанські Себастьян (SK), Куба Ерік (SK)

(54) УНІВЕРСАЛЬНИЙ КРИТИЙ ВАГОН

(57) Критий вагон, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візка, модуля автозцепного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою, боковими, поперечними, поздовжніми, основними поперечними, кінцевими балками, розкосами, короткими та довгими балками консолей і модуля кузова, що містить: дві бокові стіни, що мають обшивку і каркас, який складається з верхнього обв'язування, стійок кузова, стійок дверей, кутових стійок та дві торцеві стіни, що мають обшивку і каркас, який складається з обв'язування верхнього, стійок та дах, що має обшивку і каркас, який складається з дуг, який відрізняється тим, що хребтова балка виконана з двох двотаврів, перекритих зверху та знизу горизонтальними листами, та посилена за довжиною проміжними діафрагмами, а балки бокові, поперечні, поздовжні, основні поперечні та кінцеві виконано з прямокутних профілів.



Фиг. 1

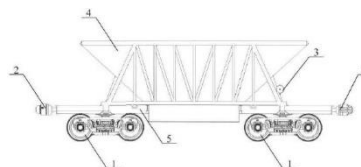
(21) а 2023 00768 (51) МПК (2024.01)  
(22) 27.02.2023 В61D 3/00  
В61D 7/00  
В61F 1/08 (2006.01)

(71) ЖИЛІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ В ЖИЛІНІ (SK), ВАТУЛЯ ГЛІБ ЛЕОНІДОВИЧ (UA), ГЕРЛІЦІ ЮРАЙ (SK), ЛОВСЬКА АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА (UA), КРАВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ (UA), ШТ'ЯСТНІАК ПАВОЛ (SK), СУХАНЕК АНДРЕЙ (SK), ГАРУШІНЕЦ ЙОЗЕФ (SK), ІЩУК ВАДИМ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), СОЛЧАНСЬКІ СЕБАСТІАН (SK), КУБА ЕРІК (SK)

(72) Ватуля Гліб Леонідович (UA), Герліці Юрай (SK), Ловська Альона Олександрівна (UA), Кравченко Олександр Петрович (UA), Шт'ястніак Павол (SK), Суханек Андрей (SK), Гарушінець Йозеф (SK), Іщук Вадим Васильович (UA), Солчанські Себастьян (SK), Куба Ерік (SK)

(54) ВАГОН-ХОПЕР ДЛЯ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ГАРЯЧИХ ОКАТИШІВ ТА АГЛОМЕРАТУ

(57) Вагон-хопер, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візка, автозцепного модуля, модуля гальмівного обладнання, модуля рами, який складається з хребтової, кінцевих, шворневих та проміжних балок, модуля розвантажувального устаткування і модуля кузова, який складається з двох бокових вертикальних стін, які включають верхнє та нижнє обв'язування, вертикальні та похилі стійки, двох торцевих похилених стін, які включають верхнє та нижнє обв'язування, та двох бункерів з двома розвантажувальними люками, який відрізняється тим, що хребтова балка виконана з двох прямокутних труб, перекритих зверху та знизу горизонтальними листами, та посилена за довжиною проміжними діафрагмами, кінцеву балку виконано з прямокутної труби, а проміжні балки - з двотаврів, перекритих вертикальними листами.



Фиг. 1

(21) а 2023 00756 (51) МПК (2024.01)  
(22) 27.02.2023 В61D 3/00

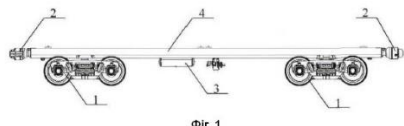
(71) ЖИЛІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ В ЖИЛІНІ (SK), ВАТУЛЯ ГЛІБ ЛЕОНІДОВИЧ (UA), ГЕРЛІЦІ ЮРАЙ (SK), ЛОВСЬКА АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА (UA), КРАВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ (UA), ШТ'ЯСТНІАК ПАВОЛ (SK), СУХАНЕК АНДРЕЙ (SK), ГАРУШІНЕЦ ЙОЗЕФ (SK), ІЩУК ВАДИМ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), СОЛЧАНСЬКІ СЕБАСТІАН (SK), КУБА ЕРІК (SK)

(72) Ватуля Гліб Леонідович (UA), Герліці Юрай (SK), Ловська Альона Олександрівна (UA), Кравченко Олександр Петрович (UA), Шт'ястніак Павол (SK), Суханек Андрей (SK), Гарушінець Йозеф (SK), Іщук Вадим Васильович (UA), Солчанські Себастьян (SK), Куба Ерік (SK)

(54) ВАГОН-ПЛАТФОРМА

(57) Залізничний вагон-платформа, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візка, модуля автозцепного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою балкою, шворневими балками, кінцевими балками, основними поздовжніми балками, проміжними поздовжніми, проміжними поперечними балками, розкосами і модуля кузова, що містить металеві борта та настип підлоги, який відрізняється тим, що хребтова балка виконана з двох прямокутних труб, перекритих зверху та знизу горизонтальними листами, та

посилена за довжиною проміжними діафрагмами, основні поздовжні балки виконано з двотаврів, перекритих вертикальними листами, а кінцеві, проміжні поздовжні та проміжні поперечні балки з прямокутних труб.



Фиг. 1

## В 65

(21) а 2023 05525

(22) 18.05.2022

(51) МПК

**B65D 75/58** (2006.01)

(31) 10 2021 113 115.4

(32) 20.05.2021

(33) DE

(85) 16.02.2024

(86) РСТ/EP2022/063399, 18.05.2022

(71) ГЕОРГ МЕНШЕН ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Норе і Арбуза Марті (ES), Алмор Морухо Карлос (ES), Рьомер Франк (DE)

(54) **ВИЛИВНИЙ НОСИК ДЛЯ ПЛІВКОВОГО ПАКЕТА**

(57) 1. Виливний носик для плівкових пакетів, який містить виливний канал (1),  
а. при цьому стінка каналу (1а, 1с) виливного каналу (1) на першій кінцевій ділянці (2а) сконфігурована як виливний патрубок; та  
б. стінка каналу (1а, 1с) на другій кінцевій ділянці (2б) є оточеною зварювальною ділянкою (3);  
с. де зварювальна ділянка (3) має два зварювальні плеча (3а, 3б), які простягаються в протилежних напрямках перпендикулярно до осі каналу (1б) виливного каналу (1) до відповідного кінця зварювального плеча (4а, 4б), зокрема, які простягаються від стінки каналу (1с) на другій кінцевій ділянці (2б); та  
d. кожне зварювальне плече (3а, 3б) містить декілька реберних елементів (5а, 5б, 5с), які прикріплені до стінки каналу (1с) та розташовані один від одного в напрямку осі каналу (1 б); та  
е. кожен реберний елемент (5а, 5б, 5с) на першій зварювальній стороні (6а) має першу периферійну ділянку (7а), яка простягається між стінкою каналу (1с) та кінцем зварювального плеча (4а, 4б), а на другій зварювальній стороні (6б) має другу периферійну ділянку (7б), що простягається між стінкою каналу (1с) та кінцем зварювального плеча (4а, 4б),  
f. де перша та друга периферійні ділянки (7а, 7б) утворюють першу та другу зварювальні зони (7а, 7б), які сходяться в напрямку до кінця зварювального плеча (4а, 4б),  
який **відрізняється** тим, що  
в кожному зварювальному плечі (3а, 3б) між двома сусідніми реберними елементами (5а, 5б/5с, 5с) сконфігуровано один вільний простір (8а, 8б), та кожен вільний простір (8а, 8б) є відкритим на одній з двох зварювальних сторін (6а, 6б) та закритим зварювальною поверхнею (9) на іншій з двох зварювальних сторін (6а, 6б).

2. Виливний носик за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що кожне зварювальне плече (3а, 3б) має щонайменше один вільний простір (8б), зокрема рівно один єдиний вільний простір (8б), який є відкритим на першій зварювальній стороні (6а) та є закритим на другій зварювальній стороні (6б), і має щонайменше один вільний простір (8а), зокрема тільки один єдиний вільний простір (8а), який є закритим на першій зварювальній стороні (6а) та відкритим на другій зварювальній стороні (6б).

3. Виливний носик за одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що вільні простори (8а, 8б), які розташовані таким чином, щоб бути суміжними, зокрема, суміжними один під одним, в напрямку осі каналу (1 б), поперемінно закриті або відкриті в напрямку до першої (6а) та до другої зварювальної сторони (6б).

4. Виливний носик за пунктом 3, який **відрізняється** тим, що, якщо дивитися в площині перерізу через зварювальне плече (3а, 3б) перпендикулярно до напрямку відстані між кінцями зварювального плеча (4а, 4б), переважно на відстані від осі каналу (1б), реберні елементи (5а, 5б, 5с) та зварювальні поверхні (9), які закривають вільний простір (8а, 8б), мають звивистий профіль.

5. Виливний носик за одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що зварювальна поверхня (9), яка закриває вільний простір (8а, 8б), має товщину стінки, яка є меншою або дорівнює товщині стінки сусідніх реберних елементів (5а, 5б, 5с).

6. Виливний носик за одним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що вільний простір (8а), розширюється зі зварювальної сторони (6а), на якій зазначений вільний простір (8а) є закритим зварювальною поверхнею (9), в напрямку до зварювальної сторони (6б), на якій зазначений вільний простір (8а) є відкритим.

7. Виливний носик за одним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що кожен з реберних елементів (5а, 5б, 5с) є розташованим навколо поперечної площини (10а, 10б, 10с), яка є перпендикулярною до осі каналу (1 б).

8. Виливний носик за пунктом 7, який **відрізняється** тим, що поверхня реберного елемента (5а, 5б, 5с), яка спрямована у вільний простір (8а, 8б), нахилена по відношенню до поперечної площини (10а, 10б, 10с), навколо якої розташований реберний елемент (5а, 5б, 5с).

9. Виливний носик за одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що на реберному елементі (5с), який є найближчим до другого кінця виливного каналу (1), сконфігуровано кільце (11), яке розширює зварювальні зони/периферійні ділянки (7а, 7б) цього реберного елемента (5с) та є спрямованим убік від реберного елемента (5с).

10. Виливний носик за одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що товщина щонайменше одного реберного елемента (5а, 5б, 5с), якщо дивитися в напрямку осі каналу (1б), зокрема тільки з одного боку або з обох боків поперечної площини, збільшується в напрямку до кінця зварювального плеча (4а, 4б), та/або висота вільного простору (8а, 8б), якщо дивитися в напрямку осі каналу (1б), зменшується між двома реберними елементами (5а, 5б, 5с).

11. Виливний носик за будь-яким одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що вільні простори (8а), які з точки зору їх положення в напрямку осі каналу (1 б) є ідентично розташованими на обох зварювальних плечах (3а, 3б), та є закритими або відкритими по відношенню до тієї самої зварювальної сторони (6а).

12. Виливний носик за пунктом 11, який **відрізняється** тим, що два однаково розташованих вільних простори (8а), поперек ділянки (12) поверхні оболонки другої кінцевої ділянки (2b), яка простягається між двома зварювальними плечима (3а, 3b), з'єднані за допомогою канавки (13), причому висота останньої, виміряна в напрямку осі каналу (1b), відповідає висоті вільних проміжків (8а) в тому ж напрямку.

13. Виливний носик за будь-яким одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що на зварювальній ділянці (3, виливний канал (1) має дві взаємно паралельні стінки каналу (1с), які розташовані таким чином, щоб бути взаємно протилежними відносно осі каналу (1b), та до яких прикріплені реберні елементи (5а, 5b, 5с) двох зварювальних плечей (3а, 3б).

14. Виливний носик за пунктом 13, який **відрізняється** тим, що виливний канал (1) на зварювальній ділянці (3) між двома взаємно паралельними, взаємно протилежними ділянками стінки каналу (1с) має низку підсилювальних ребер (14), які від внутрішньої поверхні стінки каналу простягаються радіально всередину.

15. Виливний носик за одним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зварювальні поверхні (9), які закривають вільний простір (8a, 8b), розташовані таким чином, щоб виступати назовні відносно щонайменше однієї периферійної ділянки (7a, 7b) реберних елементів (5a, 5b, 5c), яка є суміжною з зазначеними зварювальними поверхнями (9), переважно відносно обох периферійних ділянок (7a, 7b) реберних елементів (5a, 5b, 5c), які є суміжними із зазначеними зварювальними поверхнями (9).

16. Виливний носик за пунктом 15, який **відрізняється** тим, що виступаюча зварювальна поверхня (9) щонайменше на ділянках, зокрема щонайменше на ділянці, яка простягається від ділянки (12) поверхні оболонки другої кінцевої ділянки (2b) до кінця зварювального плеча (4a, 4b).

а. сконфігурована таким чином, щоб бути планарною; або

b. має кривизну, яка проходить в напрямку простору між периферійними ділянками (7a, 7b), зокрема, випуклу кривизну, яка спрямована назовні.

17. Виливний носик за одним з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що зварювальні поверхні (9), які закривають вільний простір (8a, 8b), розташовані таким чином, щоб бути вирівняними стосовно щонайменше однієї периферійної ділянки (7a, 7b) реберних елементів (5a, 5b, 5c), які є суміжними зі згаданими зварювальними поверхнями (9), переважно таким чином, щоб бути вирівняними стосовно обох периферійних ділянок (7a, 7b) реберних елементів (5a, 5b, 5c), які є суміжними з зазначеними зварювальними поверхнями (9).

18. Вилитий носик за одним з попередніх пунктів 15-17, який **відрізняється** тим, що зварювальні поверхні (9) та периферійні ділянки (7a, 7b), переважно взаємно вирівняні зварювальні поверхні (9) та периферійні ділянки (7a, 7b), щонайменше на ділянках, зокрема щонайменше на ділянці, яка простягається від ділянки (12) поверхні оболонки (2b) другої кінцевої ділянки (2b) до кінця зварювального плеча (4a, 4b)

а. сконфігуровані таким чином, щоб бути планарними: або

б. мають кривизну, що проходить у площині, перпендикулярній до осі каналу (1b), зокрема сконфігуровані таким чином, щоб бути увігнутими в напрямку назовні або випуклими в напрямку назовні.

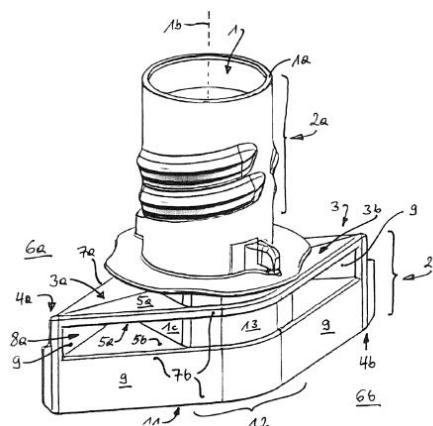


Fig. 1

**Розділ С:****Хімія. Металургія****С 07**

(21) а 2023 00297 (51) МПК  
(22) 23.06.2021 C07C 29/80 (2006.01)  
C07C 31/04 (2006.01)  
B01D 3/14 (2006.01)

(31) 20182805.0  
(32) 29.06.2020  
(33) EP  
(85) 18.05.2023  
(86) PCT/EP2021/067158, 23.06.2021  
(71) ТООПСЬОЕ А/С (DK)

(72) Соренсен Есбен Ляуре (DK), Даль Пер Юл (DK), Кларідж Таіс Бжерг (SE), Квінтеро Йоганнес (DK)

**(54) СПОСІБ ТА ПРИСТРІЙ ДЛЯ ДИСТИЛЯЦІЇ**

(57) 1. Спосіб дистиляції метанолу, у якому:  
(i) попередньо обробляють потік А сирого метанолу в стабілізуючій колоні V0 при тиску P0 для відділення летких компонентів з отриманням потоку легких газів L з верхньої секції V0 і рідкого потоку B0, що включає метанол, з нижньої секції V0,  
(ii) потім B0 направляють в концентраційну колонку V1 під тиском P1,  
(iii) газоподібний потік T1, регенований з верхньої секції V1, конденсують в теплообміннику E2, поставляючи енергію в концентраційну колонку V2,  
(iv) частину сконденсованого метанолу, отриманого на етапі (iii), направляють в продукт C1, а частину сконденсованого метанолу, що залишилася, додають у верхню секцію V1 і використовують як рефлюксийний потік,  
(v) рідкий потік B1, що складається з метанолу, виводять з нижньої секції V1 і передають до V2 під тиском P2,  
(vi) газоподібний потік T2, виведений з верхньої секції V2, розділяють (S) на два окремих потоки, один потік конденсують в теплообміннику E0, поставляючи енергію в V0, а інший потік конденсують в теплообміннику E3, поставляючи енергію в концентраційну колонку V3,  
(vii) частину сконденсованого метанолу, отриманого на етапі (vi), направляють в продукт C2, а частину сконденсованого метанолу, що залишилася, додають у верхню секцію V2 і використовують в якості рефлюксийного потоку,  
(viii) потік B2 рідини, що складається з метанолу, виводять з V2 і передають до V3 під тиском P3,  
(ix) газоподібний потік T3, виведений з верхньої секції V3, конденсують, частину конденсованого метанолу направляють в продукт C3, а частину, що залишилася, додають у верхню секцію V3 і використовують як рефлюксийний потік,  
(x) один або більше бічних потоків H, що включають вищі спирти та інші незначні побічні продукти, відводять з V3, а потік B3 рідини відводять з V3, де:  
- колони V1, V2 і V3 працюють при спадному тиску, так що  $P1 > P2 > P3$   
-  $P0 > 0$  бар надлишкового тиску та  $P1 > 0$  бар надлишкового тиску  
- кожна колона V0, V1, V2 та V3 відповідно з'єднана з теплообмінником E0, E1, E2 та E3, який є ребойлером для тієї ж колони,  
- теплообмінники E0 та E3 є конденсаторами для колони V2;

- теплообмінник E2 є конденсатором колони V1, який відрізняється тим, що:

-  $P1 < 2$  бар надлишкового тиску; і  
- теплообмінник E1 живлять від зовнішнього джерела енергії.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що температура в найхолоднішій частині V2 вище, ніж температура в найтеплішій частині V3 і V0, а температура в самій холодній частині V1 вище, ніж температура в найтеплішій частині V2.

3. Спосіб за п. 1 і п. 2, який відрізняється тим, що температура в найхолоднішій частині V2 переважно на 4 °C вище, ніж температура в найтеплішій частині V3 і V0, а температура в найхолоднішій частині V1 переважно на 4 °C вище, ніж температура у найтеплішій частині V2.

4. Спосіб за попередніми пунктами, який відрізняється тим, що різниця між P1 і P0 більша або дорівнює 7,7 бар.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що P1 вище 9,7 бар надлишкового тиску, P2 знаходиться в діапазоні від 6,9 до 13 бар надлишкового тиску.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що P1 переважно становить 17 бар надлишкового тиску, P2 переважно становить 9 бар надлишкового тиску і P3 переважно становить 0,98 бар надлишкового тиску.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що теплове навантаження E0 щонайменше на 30 % менше, ніж навантаження E1.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що B3 включає воду, видалену з циркулюючих потоків і регеновану з нижньої частини V3.

9. Пристрій для дистиляції метанолу, що включає стабілізуючу колонку V0 під тиском P0, послідовно з'єднану з щонайменше 3 дистиляційними колонами V1, V2 і V3 з відповідно спадним тиском P1, P2 і P3, де кожна колона з'єднана з теплообмінником E0, E1, E2 і E3, причому зазначений теплообмінник є ребойлером для даної колони, який відрізняється тим, що,

a) теплообмінники E0 та E3 є конденсаторами колони V2;

b) теплообмінник E2 є конденсатором колони V1;

c) E1 має вхідний тепловий потік, зовнішній стосовно зазначеного пристрою;

d)  $P1 < 2$  бар надлишкового тиску.

10. Пристрій за п. 9, який відрізняється тим, що зовнішній тепловий потік до E1 являє собою пар або синтез-газ, що містить відчутне тепло.

11. Установка для дистиляції метанолу за пп. 1-8, яка включає щонайменше один пристрій за пп. 9-10, де кількість пари, необхідна для E1, становить менше 1,3 кг/кг метанолу.

12. Використання пристрою за пп. 9-10 в установці за п. 11 для дистиляції метанолу за пп. 1-8.

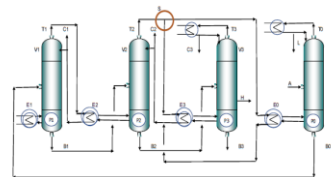


Fig. 1



(21) а 2023 03025  
(22) 22.11.2021

(51) МПК  
C07D 207/09 (2006.01)  
C07D 211/18 (2006.01)  
C07D 265/30 (2006.01)  
A01N 37/42 (2006.01)  
A01N 37/52 (2006.01)  
A01N 43/38 (2006.01)

(31) 63/117,145

(32) 23.11.2020

(33) US

(85) 05.07.2023

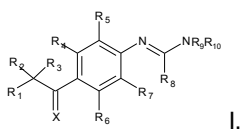
(86) РСТ/US2021/060244, 22.11.2021

(71) КОРТЕВА АГРИСАЙНС ЕЛЕЛСІ (US)

(72) Авіла-Адаме Крус (US), Бгонде Васудев Р. (US), Лопес Сусана (US), Лой Брайан (US), Мейер Стейсі Т. (US), Нолан Алекс (US), Тлаукст-Ака Адріан (US)

(54) ФУНГЦИДНІ АРИЛАМІДИНИ

(57) 1. Сполука формули I,



де

R<sub>1</sub> вибраний із групи, що складається з C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>галогеналкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, заміщеного C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкілу, заміщеного C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкілу, C<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>гетероарилу, заміщеного C<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>гетероарилу, арилу і заміщеного арилу;

кожен із R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>галогеналкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу;

або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> можуть бути ковалентно зв'язані разом з утворенням C<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкільної групи, заміщеної C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкільної групи, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкілу або заміщеної C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкільної групи;

кожен із R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно вибраний із групи, що складається з водню, галогену, ціано, нітро, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси і заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси; R<sub>7</sub> являє собою H;

R<sub>8</sub> вибраний із групи, що складається з водню, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси і тіолу;

або R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> можуть бути ковалентно зв'язані разом з утворенням C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкілу або заміщеної C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкільної групи;

кожен із R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> незалежно вибраний із групи, що складається з C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, заміщеного C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, заміщеного C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіларилу і заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіларилу;

або R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> можуть бути ковалентно зв'язані разом з утворенням C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкілу або заміщеної C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкільної групи;

X являє собою O;

де будь-яке і всі з гетероциклічних кілець можуть містити не більше ніж три гетероатоми, вибрані з групи, що складається з O, N і S;

або її таутомер або сіль.

2. Сполука за п. 1, де R<sub>1</sub> вибраний із групи, що складається з C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>галогеналкілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, заміщеного C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, арилу і заміщеного арилу.

3. Сполука за будь-яким із пп. 1-2, де R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> одночасно являють собою водень.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R<sub>4</sub> являє собою водень.

5. Сполука за п. 4, де кожен із R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу і C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси.

6. Сполука за п. 5, де R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> одночасно являють собою CH<sub>3</sub>.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R<sub>6</sub> являє собою водень.

8. Сполука за п. 7, де кожен із R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> незалежно вибраний із групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу і C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси.

9. Сполука за п. 8, де R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> одночасно являють собою CH<sub>3</sub>.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де кожен із R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> незалежно вибраний із групи, що складається з C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіларилу і заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіларилу.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де R<sub>8</sub> вибраний із групи, що складається з водню, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, заміщеного C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу і тіолу.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де сполука вибрана з однієї зі сполук у таблиці 1.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 для застосування в контролі грибкового патогену.

14. Сполука за п. 13, де грибковий патоген являє собою один із *Zymoseptoria tritici*, *Cochliobolus sativus*, *Puccinia triticina*, *Puccinia striiformis*, *Venturia inaequalis*, *Ustilago maydis*, *Uncinula necator*, *Rhynchosporium commune*, *Magnaporthe grisea*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Parastagonospora nodorum*, *Glomerella lagenarium*, *Cercospora beticola*, *Alternaria solani*, *Pyrenophora teres*, *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*, *Blumeria graminis* f. sp. *hordei*, *Erysiphe cichoracearum*, *Fusarium virguliforme*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium ultimum*, *Botrytis cinerea*, *Ramularia collo-cygni*, *Pyrenophora tritici-repentis*, *Exserohilum turcicum*, *Puccinia polysora*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Erysiphe diffusa*, *Fusarium graminearum*, *Podosphaera leucotricha*, *Colletotrichum truncatum*, *Cercospora kikuchii*, *Cercospora soja*, *Corynespora cassiicola* і *Septoria glycines*.

15. Сполука за п. 13, де сполука забезпечує лікування одного з наступних захворювань, спричинених грибковим патогеном: септоріозної плямистості листків пшениці (*Zymoseptoria tritici*), темно-бурої плямистості ячменю (*Cochliobolus sativus*), бруї іржі пшениці (*Puccinia triticina*), смугастої іржі пшениці (*Puccinia striiformis*), парші яблуні (*Venturia inaequalis*), пухирчастої сажки кукурудзи (*Ustilago maydis*), борошнистої роси винограду (*Uncinula necator*), плямистості листків ячменю (*Rhynchosporium commune*), пірикуляріозу рису (*Magnaporthe grisea*), азійської іржі сої (*Phakopsora pachyrhizi*), плямистості колоскових лусок пшениці (*Parastagonospora nodorum*), антракнозу гарбузових (*Glomerella lagenarium*), плямистості листків буряка (*Cercospora*).

pora beticola), ранньої гнилі томатів (*Alternaria solani*), сітчастої плямистості ячменю (*Pyrenophora teres*), борошнистої роси пшениці (*Blumeria graminis* f. sp. *Tritici*), борошнистої роси ячменю (*Blumeria graminis* f. sp. *Hordei*), борошнистої роси гарбузових (*Erysiphe cichoracearum*), синдрому раптової смерті сої (*Fusarium virguliforme*), комірцевої гнилі або випрівання проростків (*Rhizoctonia solani*), кореневої гнилі (*Pythium ultimum*), сірої плісняви (*Botrytis cinerea*), плямистості листків, спричиненої грибом роду *Ramularia* (*Ramularia collo-cygni*), жовтої плямистості пшениці (*Pyrenophora tritici-repentis*), північного гельмінтоспоріозу листків кукурудзи (*Exserohilum turcicum*), південної іржі кукурудзи (*Puccinia polysora*), білої плісняви (*Sclerotinia sclerotiorum*), борошнистої роси сої (*Erysiphe diffusa*), фузаріозу зернових культур (*Fusarium graminearum*), борошнистої роси яблуні (*Podosphaera leucotricha*), антракнозу сої (*Colletotrichum truncatum*), листової плямистості, спричиненої грибом роду *Cercospora* (*Cercospora kikuchii*), церкоспорозу листків (*Cercospora sojae*), мішенеподібної плямистості сої (*Corynespora cassiicola*) і плямистості листків сої (*Septoria glycines*).

16. Композиція для застосування в контролі грибкового патогену, при цьому композиція містить фітологічно прийнятну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-12 і носій.

17. Композиція за п. 16, де носій являє собою один або декілька з загусника, емульгатора, реагенту для модифікації реологічних властивостей, диспергувального засобу і полімеру.

18. Композиція за п. 16, де грибковий патоген являє собою один із *Zymoseptoria tritici*, *Cochliobolus sativus*, *Puccinia triticina*, *Puccinia striiformis*, *Venturia inaequalis*, *Ustilago maydis*, *Ucinula necator*, *Rhynchosporium commune*, *Magnaporthe grisea*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Parastagonospora nodorum*, *Glomerella lagenarium*, *Cercospora beticola*, *Alternaria solani*, *Pyrenophora teres*, *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*, *Blumeria graminis* f. sp. *Hordei*, *Erysiphe cichoracearum*, *Fusarium virguliforme*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium ultimum*, *Botrytis cinerea*, *Ramularia collo-cygni*, *Pyrenophora tritici-repentis*, *Exserohilum turcicum*, *Puccinia polysora*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Erysiphe diffusa*, *Fusarium graminearum*, *Podosphaera leucotricha*, *Colletotrichum truncatum*, *Cercospora kikuchii*, *Cercospora sojae*, *Corynespora cassiicola* і *Septoria glycines*.

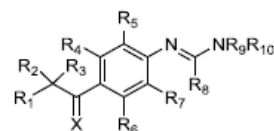
19. Композиція за п. 16, де композиція забезпечує лікування одного з наступних захворювань, спричинених грибковим патогеном: септоріозної плямистості листків пшениці (*Zymoseptoria tritici*), темно-бурої плямистості ячменю (*Cochliobolus sativus*), бурої іржі пшениці (*Puccinia triticina*), смугастої іржі пшениці (*Puccinia striiformis*), парші яблуні (*Venturia inaequalis*), пухирчастої сажки кукурудзи (*Ustilago maydis*), борошнистої роси винограду (*Ucinula necator*), плямистості листків ячменю (*Rhynchosporium commune*), пірикуляріозу рису (*Magnaporthe grisea*), азійської іржі сої (*Phakopsora pachyrhizi*), плямистості колоскових лусок пшениці (*Parastagonospora nodorum*), антракнозу гарбузових (*Glomerella lagenarium*), плямистості листків буряка (*Cercospora beticola*), ранньої гнилі томатів (*Alternaria solani*), сітчастої плямистості ячменю (*Pyrenophora teres*), борошнистої роси пшениці (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*), борошнистої роси ячменю (*Blumeria graminis* f. sp. *Hordei*), борошнистої роси гарбузових (*Erysiphe cichoracearum*), синдрому раптової смерті сої (*Fusarium virguliforme*), комірцевої гнилі або випріван-

ня проростків (*Rhizoctonia solani*), кореневої гнилі (*Pythium ultimum*), сірої плісняви (*Botrytis cinerea*), плямистості листків, спричиненої грибом роду *Ramularia* (*Ramularia collo-cygni*), жовтої плямистості пшениці (*Pyrenophora tritici-repentis*), північного гельмінтоспоріозу листків кукурудзи (*Exserohilum turcicum*), південної іржі кукурудзи (*Puccinia polysora*), білої плісняви (*Sclerotinia sclerotiorum*), борошнистої роси сої (*Erysiphe diffusa*), фузаріозу зернових культур (*Fusarium graminearum*), борошнистої роси яблуні (*Podosphaera leucotricha*), антракнозу сої (*Colletotrichum truncatum*), листової плямистості, спричиненої грибом роду *Cercospora* (*Cercospora kikuchii*), церкоспорозу листків (*Cercospora sojae*), мішенеподібної плямистості сої (*Corynespora cassiicola*) і плямистості листків сої (*Septoria glycines*).

20. Композиція за п. 16, де захворювання являє собою одне із септоріозної плямистості пшениці, темно-бурої плямистості ячменю, плямистості листків ячменю, бурої іржі пшениці та азійської іржі сої.

21. Насінина, оброблена фітологічно прийнятною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-12 або композиції за будь-яким із пп. 16-17.

22. Спосіб здійснення контролю грибкового ураження рослини, при цьому спосіб включає приведення в контакт ділянки, суміжної з рослиною, ґрунту, підготованого для підтримання росту рослини, кореня рослини і листків рослини з фітологічно прийнятною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-12 або композиції за будь-яким із пп. 16-17.



Формула I

(21) а 2021 06382  
(22) 06.08.2021

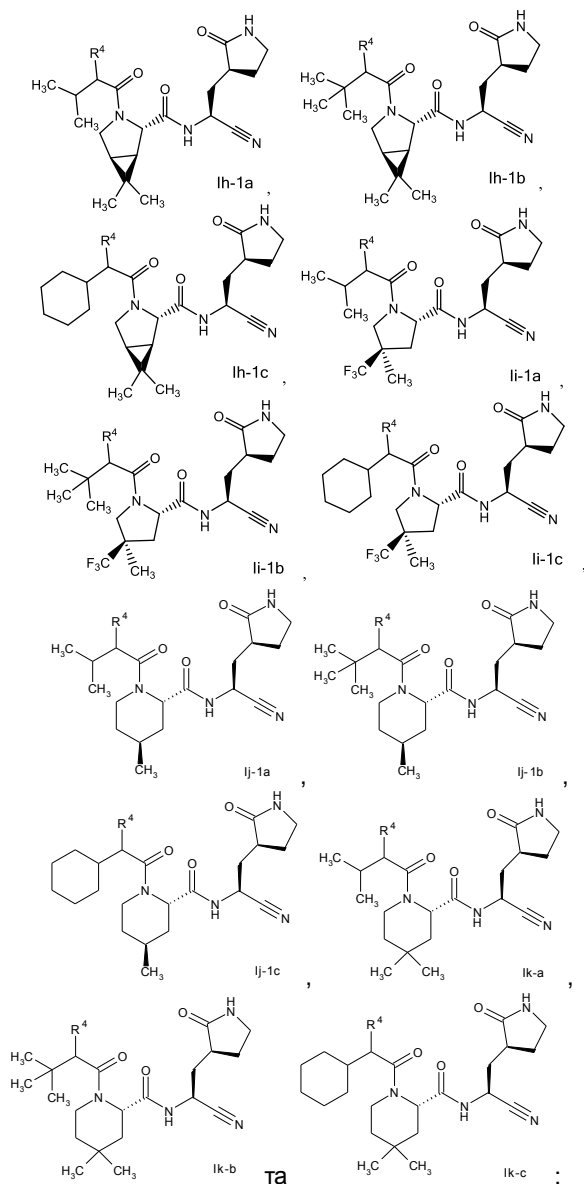
(51) МПК  
C07D 207/267 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 497/04 (2006.01)  
A61K 31/4015 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)

(31) 63/143,435  
(32) 29.01.2021  
(33) US  
(31) 63/073,982  
(32) 03.09.2020  
(33) US  
(31) 63/170,158  
(32) 02.04.2021  
(33) US  
(31) 63/194,241  
(32) 28.05.2021  
(33) US  
(85) 01.06.2023  
(86) РСТ/В2021/057281, 06.08.2021  
(71) ПФАЙЗЕР ІНК. (US)

(72) Оуен Дефідд Райз (US), Петтерссон Мартін Янгджин (US), Ріісі Меттью Річард (US), Семмонс Меттью Форрест (US), Таттл Джемісон Брайс (US), Ферхьост Патрік Роберт (US), Вей Ліаквінг (US), Янг Квінгій (US), Янг Ксіаоджінг (US)

**(54) НІТРИЛВІСНІ ПРОТИВІРУСНІ СПОЛУКИ**

(57) 1. Сполука будь-якої одної з формул Іh-1a, Іh-1b, Іh-1c, Іi-1a, Іi-1b, Іi-1c, Іj-1a, Іj-1b, Іj-1c, Іk-a, Іk-b та Іk-c:

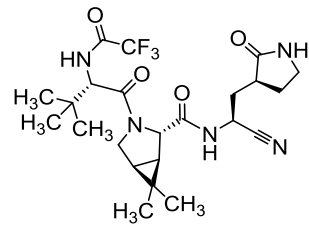


де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з ( $C_1$ - $C_6$  алкіл)аміно необов'язково заміщеного від одного до п'яти атомами фтору,  $C_1$ - $C_6$  алкіл- $C(O)NH$ - необов'язково заміщеного від одного до п'яти атомами фтору, та  $C_1$ - $C_6$  алкіл- $S(O)_2NH$ - необов'язково заміщеного від одного до п'яти атомами фтору; або її сольват або гідрат, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, сольват або гідрат.

2. Сполука за пунктом 1, де  $R^4$  вибраний з групи, що складається з  $CF_3C(O)NH$ -,  $CF_3S(O)_2NH$ -,  $CH_3C(O)NH$ -,  $CH_3CH_2C(O)NH$ - та  $CF_3CH_2NH$ -; або її сольват або гідрат, або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, її сольват або гідрат.

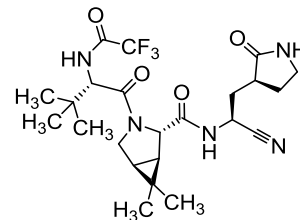
3. Сполука за пунктом 2, де  $R^4$  являє собою  $CF_3C(O)NH$ - або  $CF_3S(O)_2NH$ -; або її сольват або гідрат.

4. Сполука за пунктом 1, яка являє собою (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід, що має структуру



або її сольват або гідрат.

5. Сполука за пунктом 4, яка являє собою (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід, що має структуру



6. Сполука за пунктом 4, яка являє собою кристалічний (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід.

7. Сполука за пунктом 6, яка являє собою (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід, тверду форму 1, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (джерело випромінювання Cu, середнє значення  $K\alpha$ ), що містить піки при 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,9, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,7, 22,2, 22,5, 23,1, 23,6, 24,7, 25,3, 27,0, 27,2, 27,9, 28,1, 29,5, 32,6, 35,7 та 37,0 °2-тета  $\pm 0,2^\circ$ .

8. Сполука за пунктом 6, яка являє собою (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід, тверду форму 4, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (джерело випромінювання Cu, середнє значення  $K\alpha$ ), що містить піки при 7,6, 9,8, 10,8, 11,2, 11,4, 11,4, 11,7, 12,0, 12,3, 12,7, 13,7, 14,9, 15,1, 15,9, 17,5, 18,0, 18,2, 18,5, 18,8, 20,0, 20,4, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,3, 23,1, 23,4, 24,2, 24,9, 25,2, 26,1, 27,0, 27,2, 28,1, 28,9, 29,4, 29,5, 29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 34,4, 35,5, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 and 39,8 °2-тета  $\pm 0,2^\circ$ .

9. Сполука за пунктом 4, яка являє собою аморфний (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід.

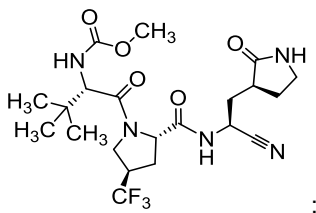
10. Сполука за пунктом 4, яка являє собою (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксипіролідін-3-іл]етил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валіл]-3-аза-



біцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамід, метил трет-бутиловий сольват.

11. Сполука за пунктом 10, при цьому сполука є кристалічною.

12. Сполука N-(метоксикарбоніл)-3-метил-L-валіл-(4R)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксопіролідин-3-іл]етил)-4-(трифторметил)-L-пролінамід, що має структуру

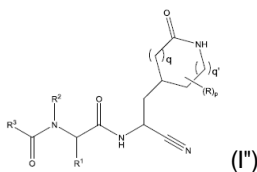


або її сольват або гідрат.

13. Сполука за пунктом 12, яка являє собою N-(метоксикарбоніл)-3-метил-L-валіл-(4R)-N-((1S)-1-ціано-2-[(3S)-2-оксопіролідин-3-іл]етил)-4-(трифторметил)-L-пролінамід.

14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за пунктом 4 або її сольват або гідрат разом з фармацевтично прийнятним носієм.

15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за пунктом 12 або її сольват або гідрат разом з фармацевтично прийнятним носієм.



(31) PCT/EP2022/065437

(32) 07.06.2022

(33) EP

(85) 25.07.2024

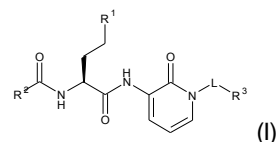
(86) PCT/EP2022/068212, 30.06.2022

(71) ЦЕДІРА ГМБХ (DE)

(72) Пастернак Ральф (DE), Бюхольд Христіан (DE), Хілс Мартін (DE), Штілер Мартін (DE), Герлах Уве (DE)

(54) ІНГІБІТОРИ ТРАНСГЛУТАМІНАЗ

(57) 1. Сполука загальної формули (I):



де

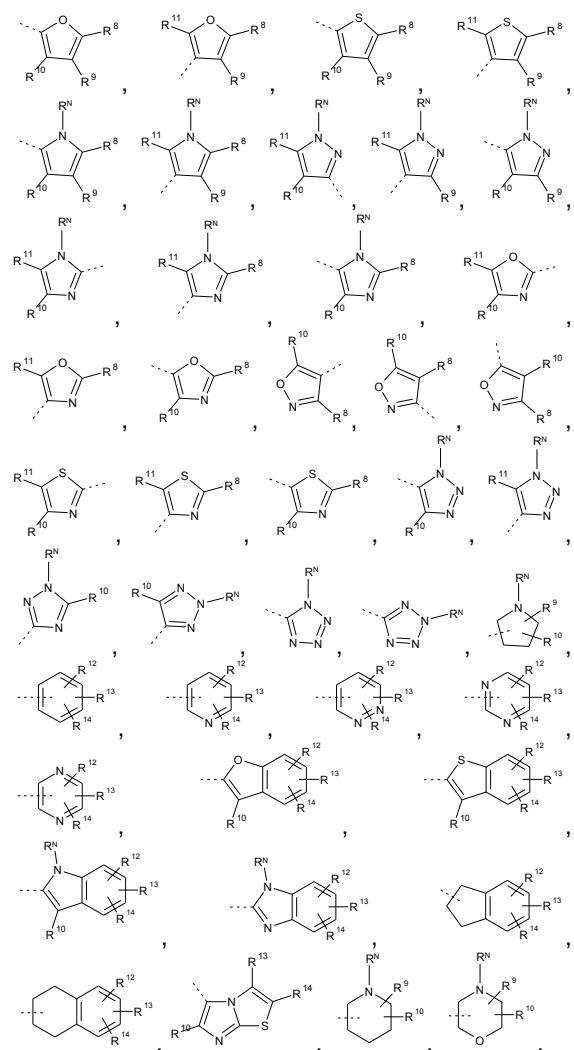
L представляє собою -L<sup>1</sup>- або -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, і, переважно, -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-;

L<sup>1</sup> представляє собою -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO- або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;

L<sup>2</sup> представляє собою хімічний зв'язок, -NR<sup>N1</sup>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -NR<sup>N1</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-;

R<sup>1</sup> представляє собою або ;

R<sup>2</sup> представляє собою



(21) а 2024 00481

(22) 30.06.2022

(51) МПК

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

(31) 21182956.9

(32) 30.06.2021

(33) EP

(31) 21183316.5

(32) 01.07.2021

(33) EP

(31) 63/217,783

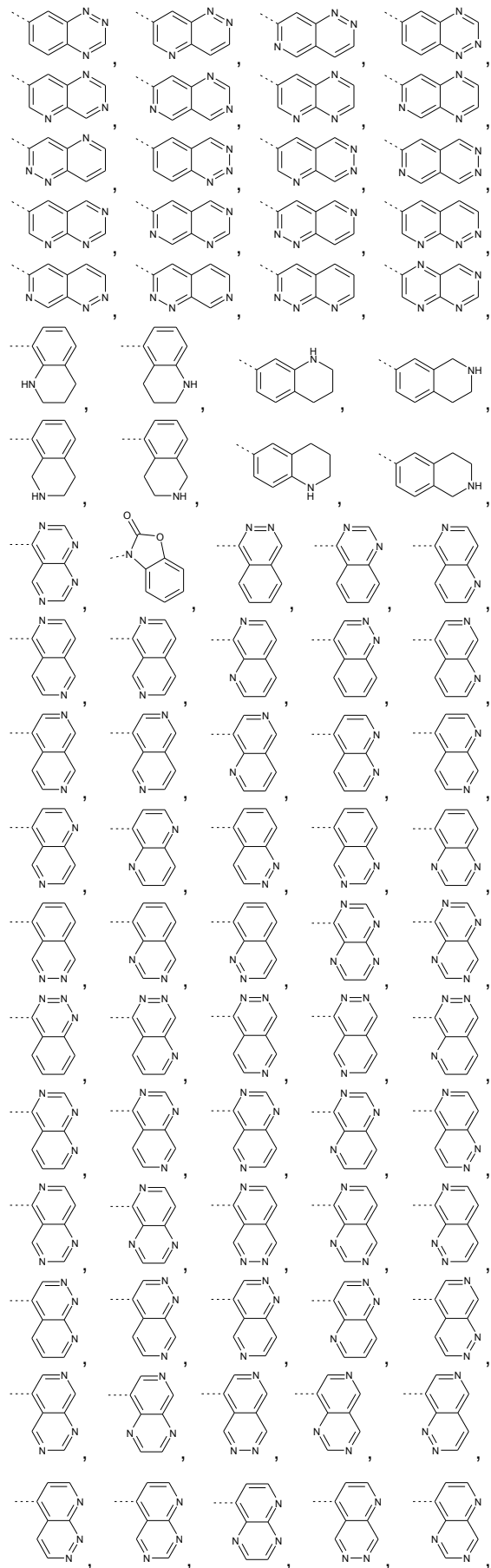
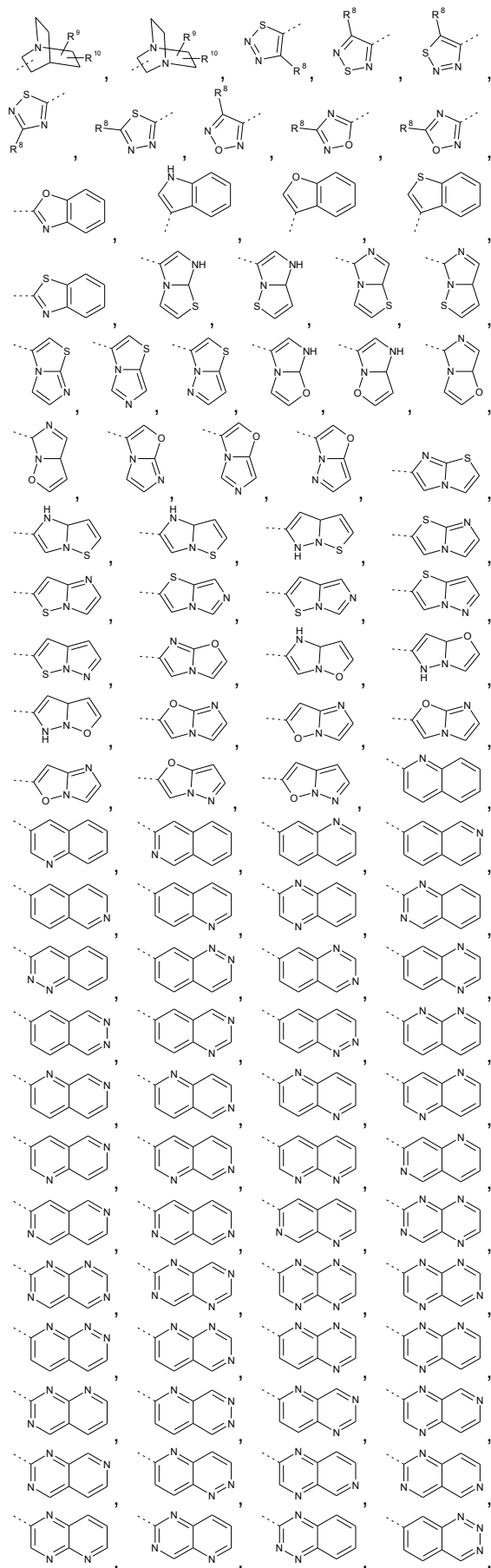
(32) 02.07.2021

(33) US

(31) PCT/EP2021/086674

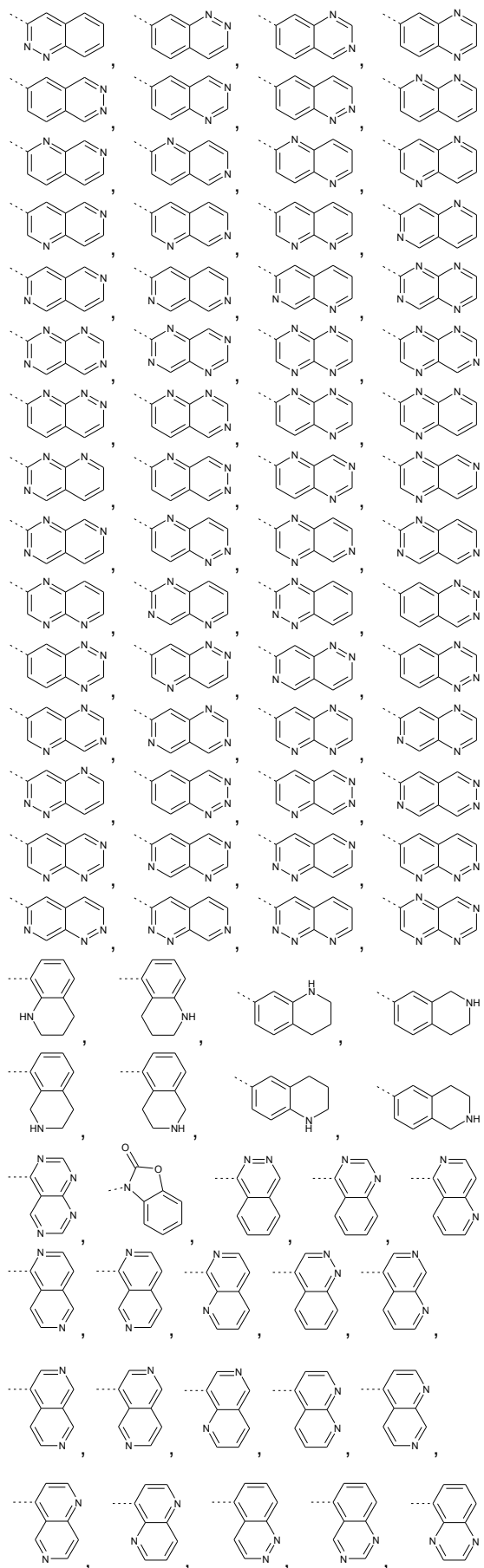
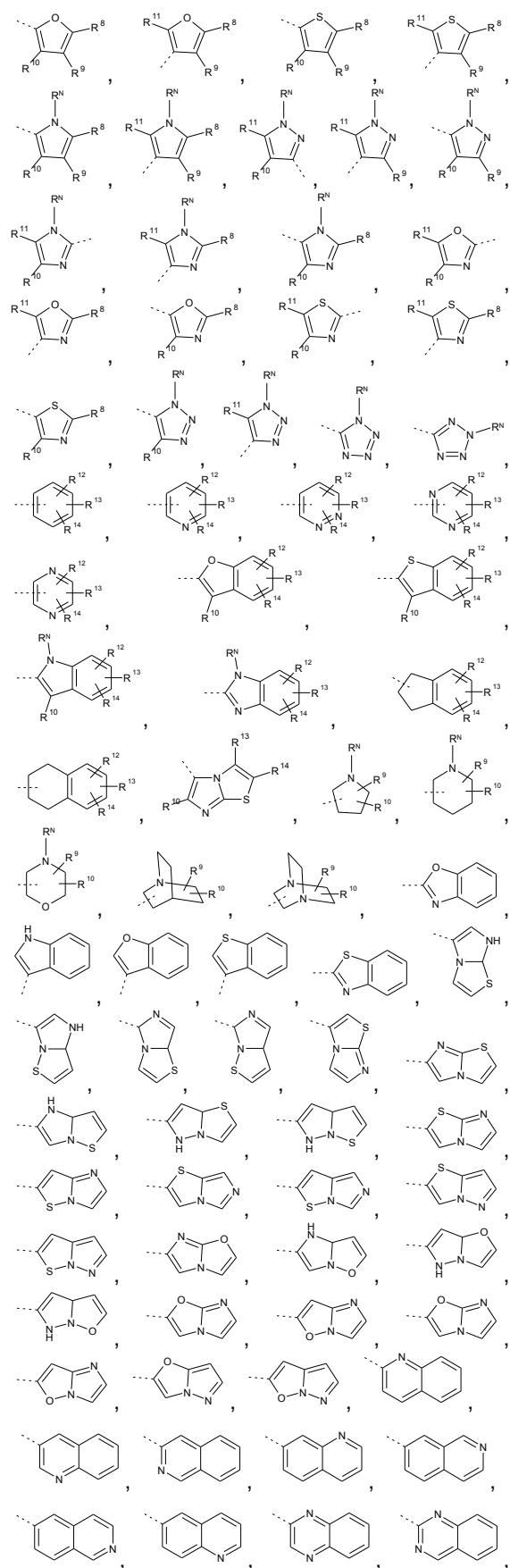
(32) 17.12.2021

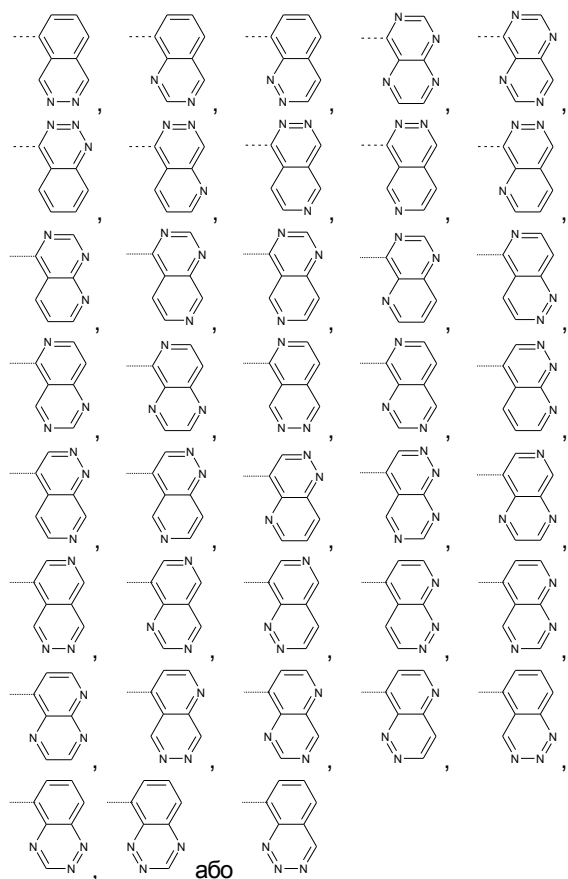
(33) EP





$R^2$  представляє собою





$R^3$  представляє собою біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[3.2.2]ноніл, біцикло[3.3.2]децил, біцикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоізотвістил, адамантил, діамантил або гексаметилентетрамініл, та згадані вище рештки необов'язково містять один або більше С=С подвійний зв'язок (зв'язки) і/або необов'язково заміщені одним або більше  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$ ;

кожний із  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$  незалежно представляє собою -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> або -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

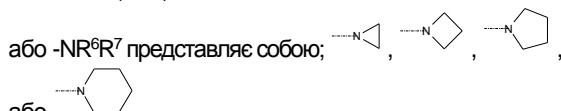
$R^4$  представляє собою -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup> або -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

$R^5$  представляє собою -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-С<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-С<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -цикло-С<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

кожний із  $R^6$  і  $R^7$  незалежно представляє собою -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-С<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-С<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -цикло-С<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

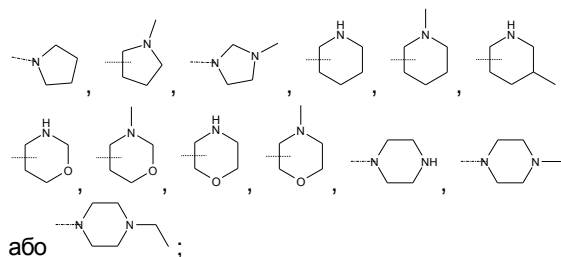
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

або -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> представляє собою;



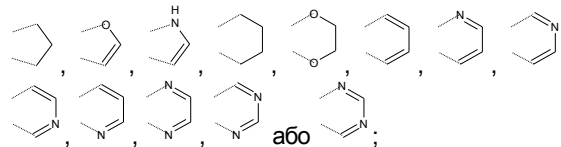
або

кожний з  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно представляє собою -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COCF<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-CF<sub>3</sub>, -OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CONH-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -CON[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-цикло-С<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH<sub>2</sub>-Ph,

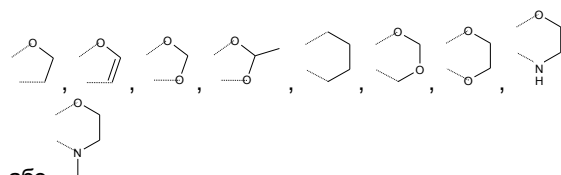


або

або  $R^8$  і  $R^9$  або  $R^9$  і  $R^{10}$  можуть створювати одне із наступних п'ятичленних або шестицленних кілець:



або  $R^{12}$  та  $R^{13}$  або  $R^{13}$  та  $R^{14}$  можуть утворювати одне з наступних п'ятичленних або шестицленних кілець



або

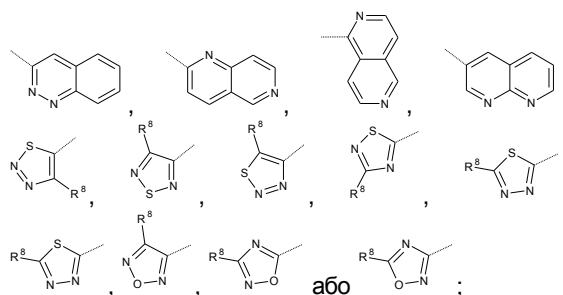
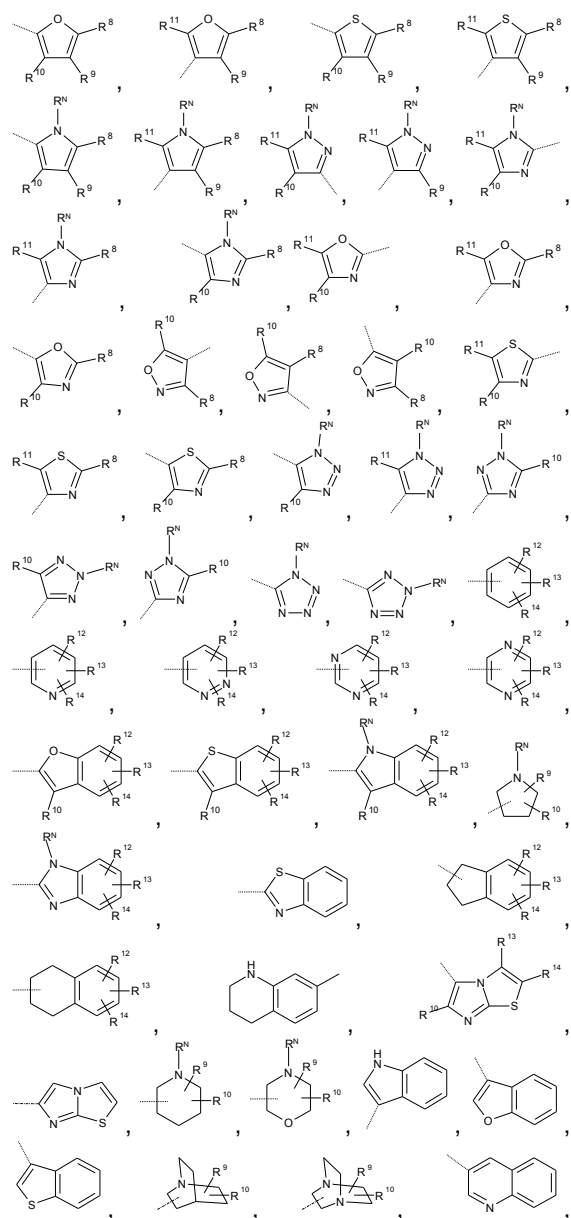
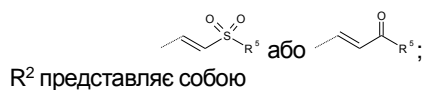
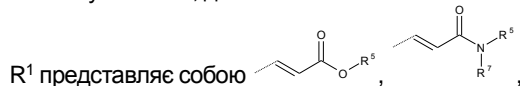
$R^N$  представляє собою -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -цикло-

$C_3H_5$ , -цикло- $C_4H_7$ , -цикло- $C_5H_9$ , - $CH_2$ -цикло- $C_3H_5$ , - $CH_2F$ , - $CHF_2$ , - $CF_3$ , - $CH_2Cl$ , - $CH_2Br$ , - $CH_2I$ , - $CH_2CH_2F$ , - $CH_2CH_2CH_2F$ , - $CH_2CH_2CF_3$ , - $CH_2CH_2Cl$ , - $CH_2CH_2Br$ , - $CH_2CH_2I$ , - $CH_2CH=CH_2$ , - $CH_2C\equiv CH$ , - $CHO$ , - $COCH_3$ , - $COC_2H_5$ , - $COC_3H_7$ , - $COCH(CH_3)_2$ , - $COC(CH_3)_3$ , - $COOCH_3$ , - $COOC_2H_5$ , - $COOC_3H_7$ , - $COOCH(CH_3)_2$ , - $COOC(CH_3)_3$ , - $COOCH_2Ph$ , - $SO_2CH_3$ , - $SO_2CF_3$ , - $SO_2C_2H_5$ , - $SO_2C_3H_7$ , - $SO_2CH(CH_3)_2$  або - $SO_2C(CH_3)_3$ ;

$R^{N1}$  представляє собою -H, - $CH_3$  або - $CH_2CH_3$ ;

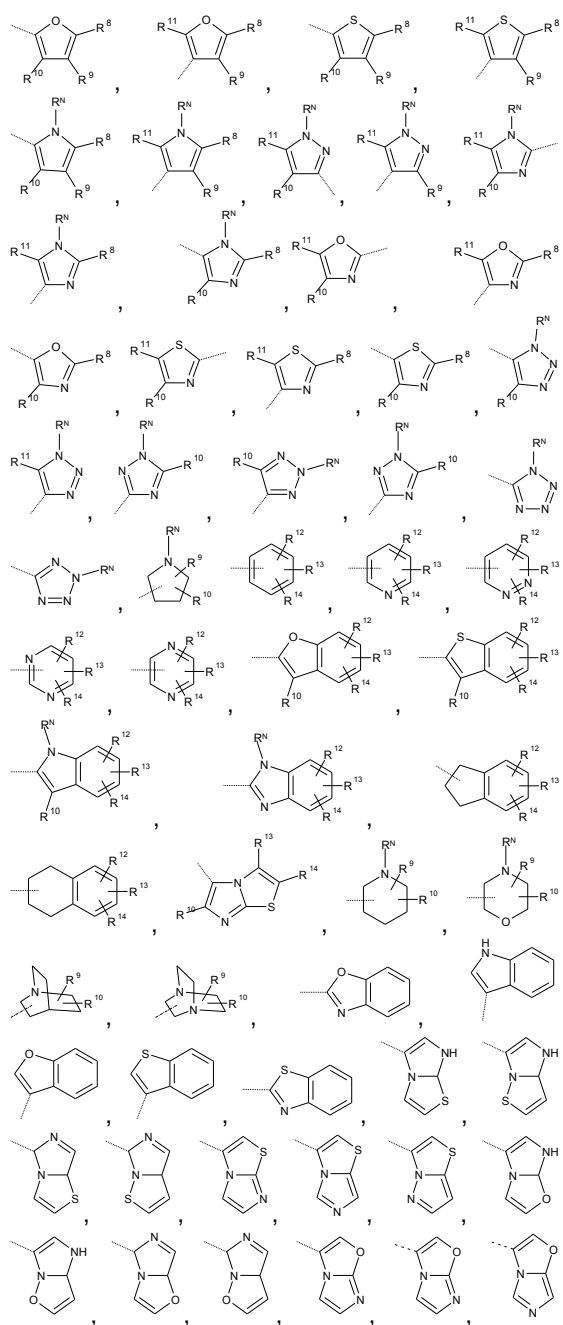
або діастереомер, енантіомер, суміш діастереомерів, суміш енантіомерів, рацемат, сольват, гідрат або його фармацевтично прийнятну сіль.

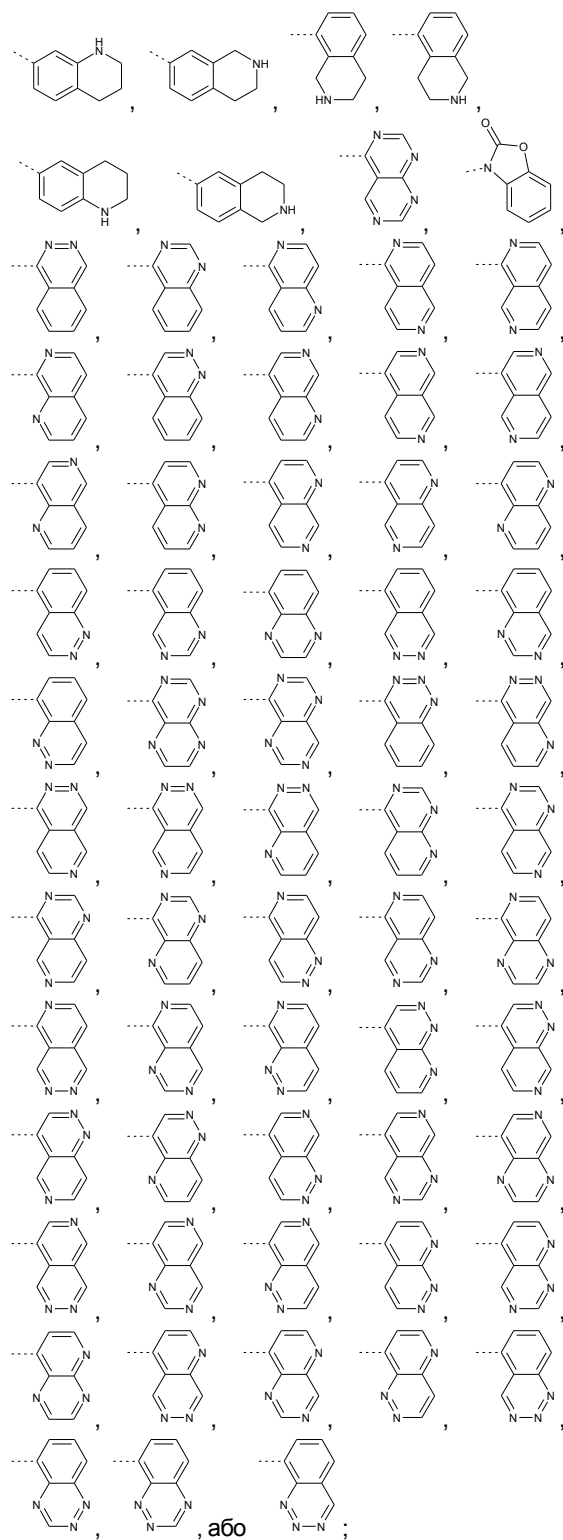
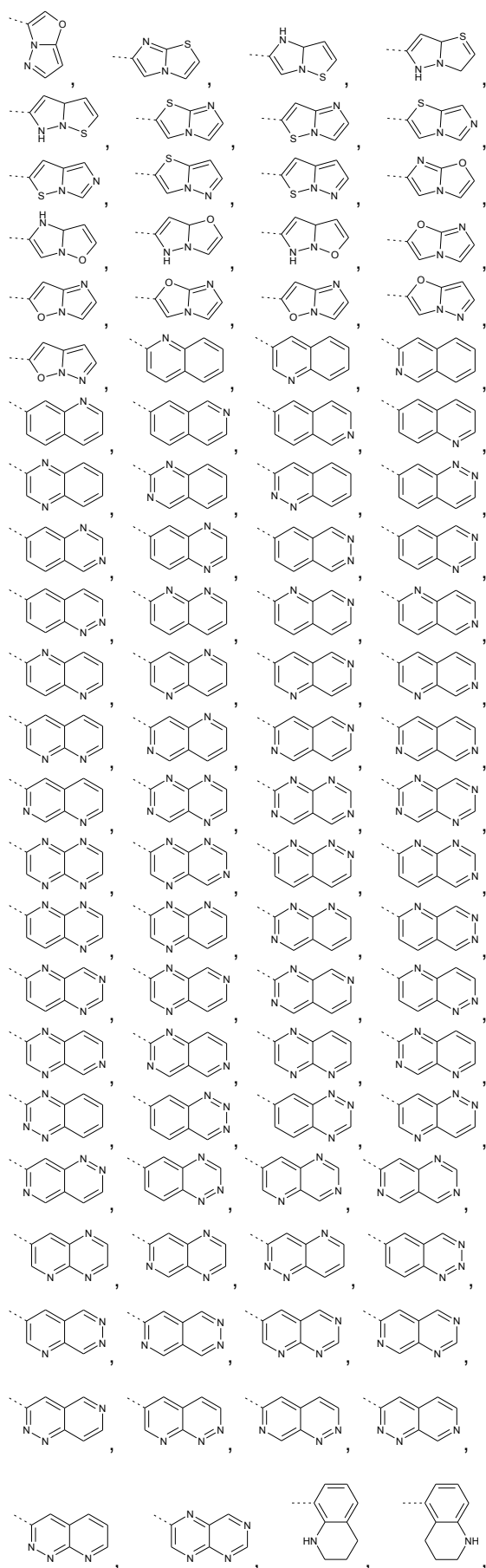
3. Сполука за п. 1, де



де незаміщені біциклічні залишки можуть бути заміщені 1-5 заміниками  $R^9$ - $R^{14}$  і  $R^N$ , і, переважно, 1-3 заміниками  $R^{11}$ - $R^{13}$ , і  $R^5$ - $R^{14}$  і  $R^N$  мають значення, визначені в п. 1.

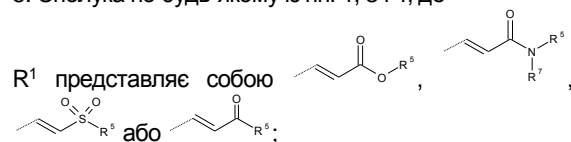
4. Сполука за п. 1, де  $R^2$  представляє собою





де незаміщені біциклічні залишки можуть бути заміщені 1-5 заміниками  $R^9$ - $R^{14}$ ,  $R^N$ , і, переважно, 1-3 заміниками  $R^{11}$ - $R^{13}$ , і заміники  $R^9$ - $R^{14}$  і  $R^N$  мають значення, визначені в п. 1.

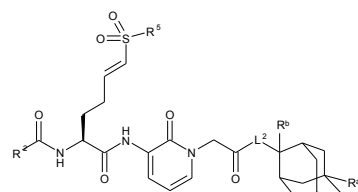
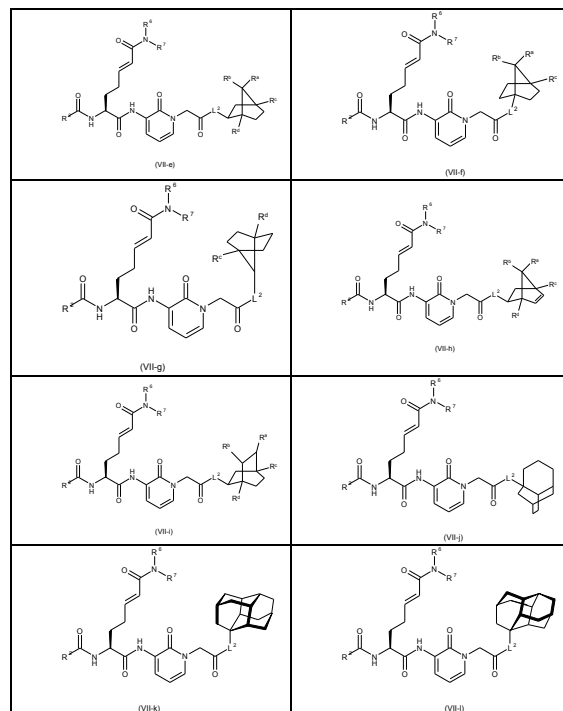
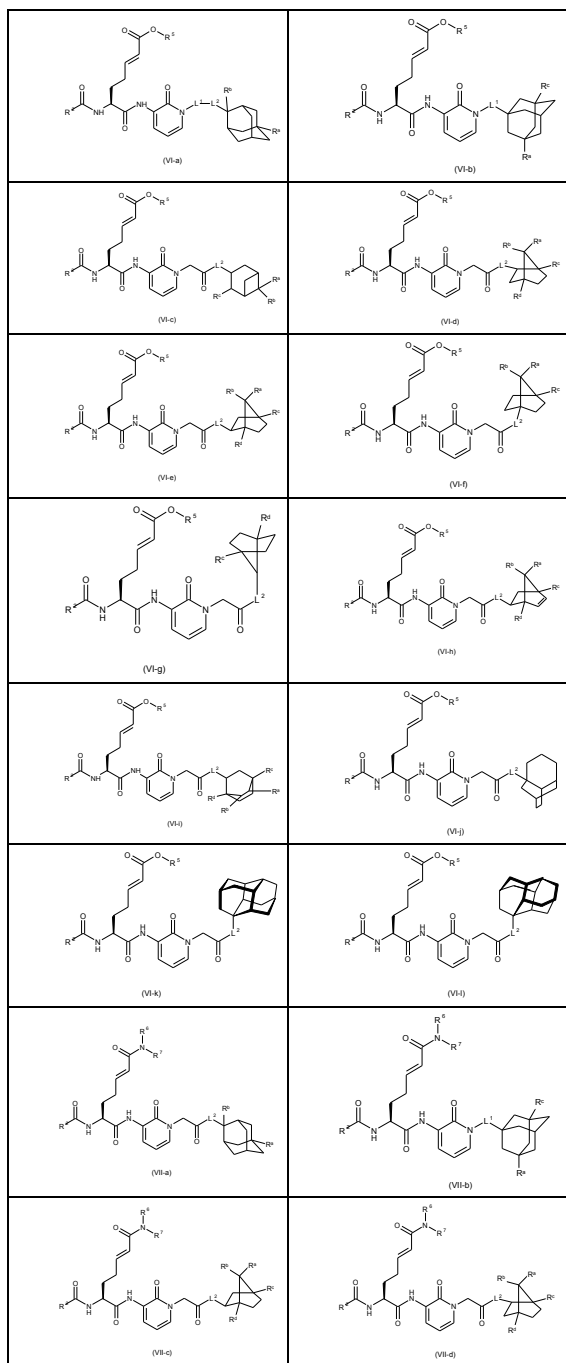
5. Сполука по будь-якому із пп. 1, 3 і 4, де



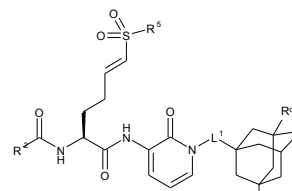
$L^1$  представляє собою  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ;  
 $L^2$  представляє собою хімічний зв'язок,  $-\text{NR}^{N1}$ ,  $-\text{NR}^{N1}\text{CH}_2-$  або  $-\text{NR}^{N1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

$R^3$  представляє собою біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил, 4-гомоізофталіл, адамантіл або діамантіл, та згадані вище залишки необов'язково містять одну або більше  $\text{C}=\text{C}$  подвійний зв'язок (зв'язки) та/або заміщені одним чи більше  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$ ;  
 $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  і  $R^{N1}$  мають значення, визначені в п. 1.

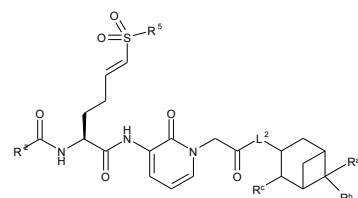
6. Сполука по будь-якому із пп. 1, і 3-5, де сполука має будь-яку одну із формул (VI-a)-(VI-l), (VII-a)-(VII-l), (VIII-a)-(VIII-l), (IX-a)-(IX-d), (X-a)-(X-d) і (XI-a)-(XI-d):



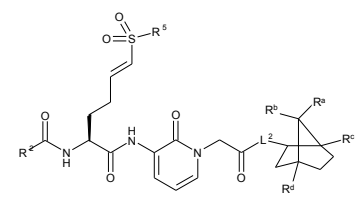
(VIII-a)



(VIII-b)

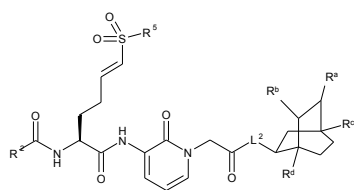


(VIII-c)

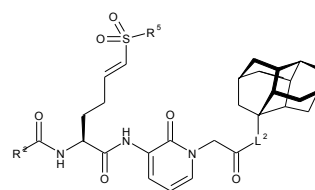


(VIII-d)

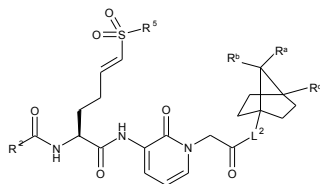




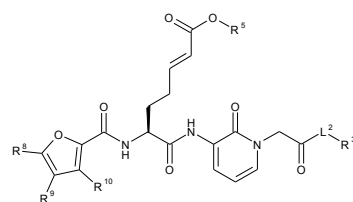
(VIII-e)



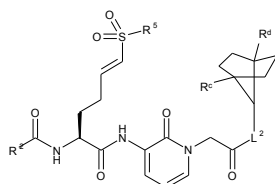
(VIII-l)



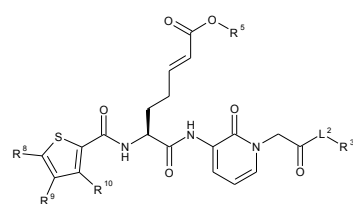
(VIII-f)



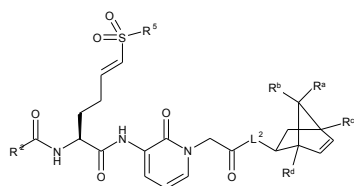
(IX-a)



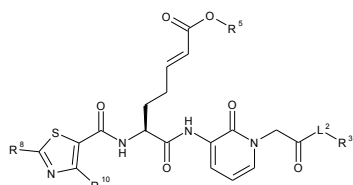
(VIII-g)



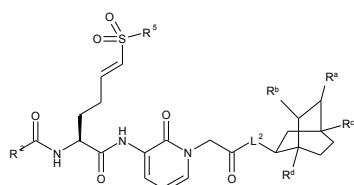
(IX-b)



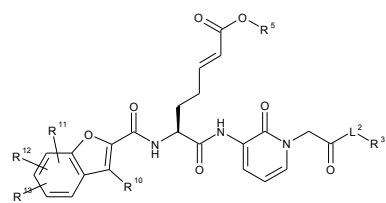
(VIII-h)



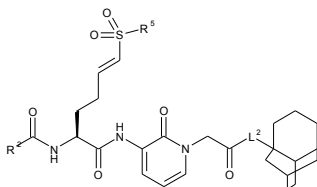
(IX-c)



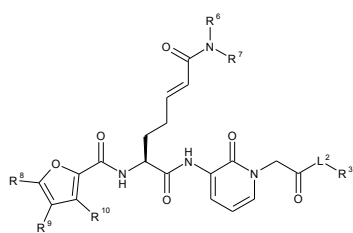
(VIII-i)



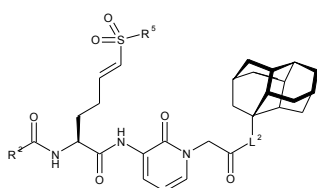
(IX-d)



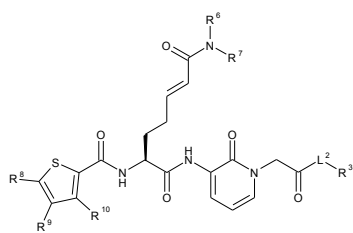
(VIII-j)



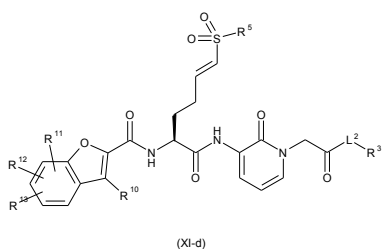
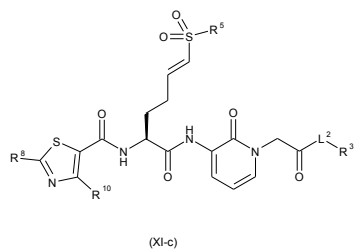
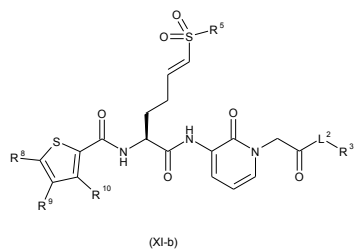
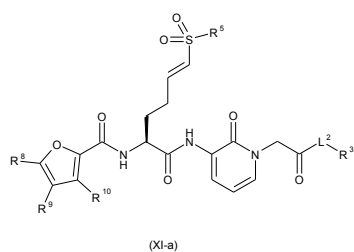
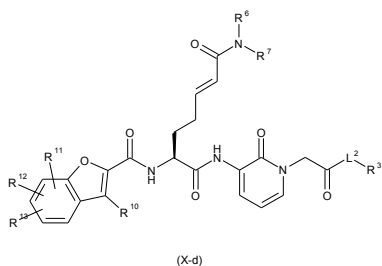
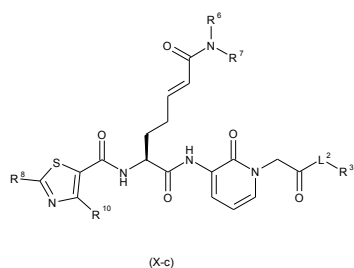
(X-a)



(VIII-k)

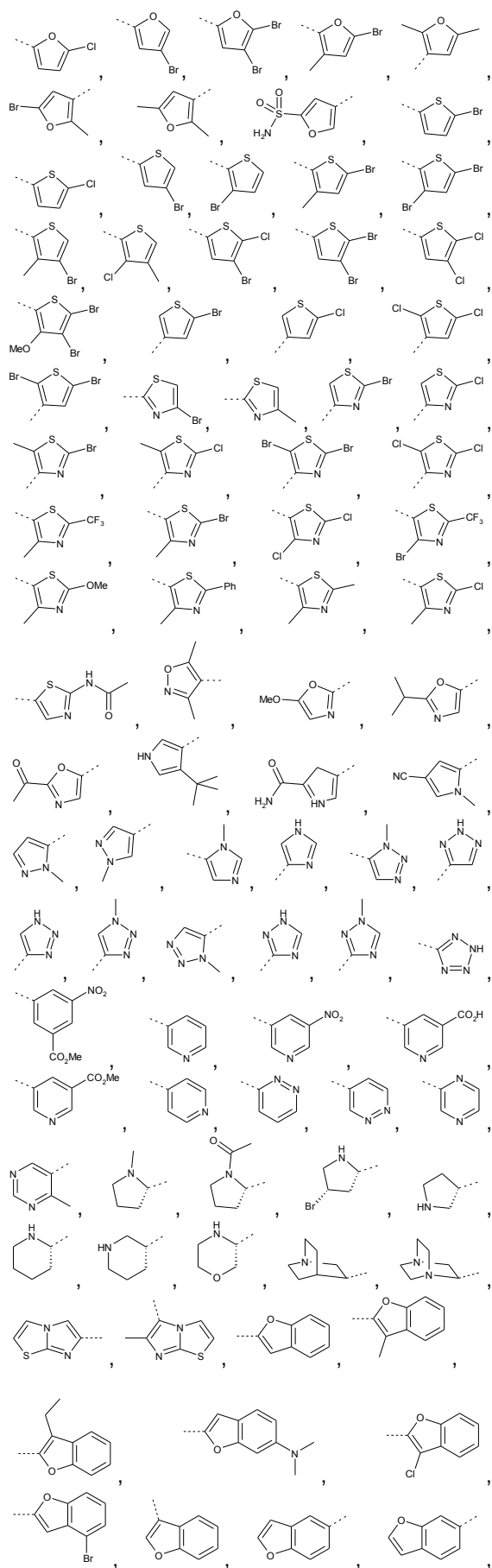


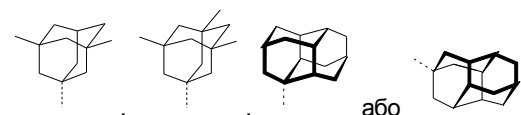
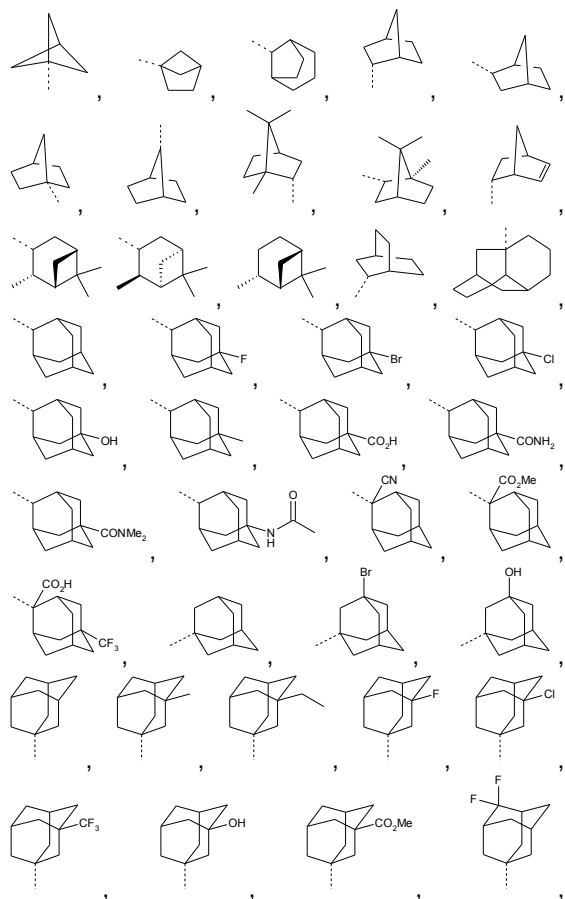
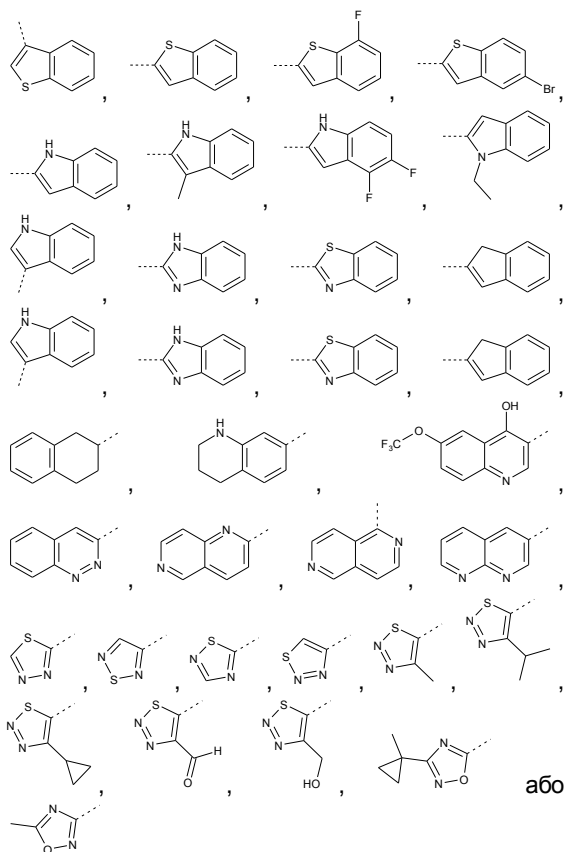
(X-b)



і  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $L^2$  мають значення, визначені в п. 1.

7. Сполука по будь-якому із п. 1 і 3-6, де  $R^2$  представляє собою





9. Сполука відповідно до п. 1, обрана з групи , що складається із наступних сполук:

Сполука	Назва
III-1:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-2:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-3:	(S,E)-метил 6-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-4:	(S,E)-метил 6-(4-бромбензофуран-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-5:	(S,E)-метил 6-(бензо[b]тіофен-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-6:	(S,E)-метил 6-(5-бромбензо[b]тіофен-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-7:	(S,E)-метил 6-(7-фторбензо[b]тіофен-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-8:	(S,E)-метил 6-(1H-індол-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-9:	(S,E)-метил 6-(4,5-дифтор-1H-індол-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-10:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метил-1H-індол-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-11:	(S,E)-метил 6-(1H-бензо[d]імідазол-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-12:	(S,E)-метил 6-(2,3-дигідро-1H-інден-2-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-13:	(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-14:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат

III-31:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-((R)-морфолін-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-32:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(хінуклідин-3-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-33:	(S,E)-метил 3-(1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-метоксі-1,7-діоксогепт-5-ен-2-ілкарбамоіл)-5-нітробензоат
III-34:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(5-нітронікотинамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-35:	(S,E)-5-(1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-метоксі-1,7-діоксогепт-5-ен-2-ілкарбаміл)нікотинова кислота
III-36:	(S,E)-метил 5-(1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-метоксі-1,7-діоксогепт-5-ен-2-ілкарбамоіл)нікотинат
III-37:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантил(метил)аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-38:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-гідроксіадамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-39:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-фторадамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-40:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-хлорадамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-41:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-бромадамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-42:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-метиладамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-43:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-карбонітриладамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-44:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-метил адамантан-2-карбоксилат-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-45:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-46:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат



III-77:	(S,E)-N7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1,N1-диметил-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-78:	(S,E)-метил 7-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-79:	(S,E)-метил 7-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-80:	(6S,E)-метил 7-(1-((3-гідроксі-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-81:	(6S,E)-метил 7-(1-((3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-82:	(S,E)-метил 7-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-83:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(нікотинамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-84:	(S,E)-метил 6-(ізонікотинамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-85:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(піридазин-4-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-86:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(піридазин-3-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-87:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-імідазол-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-88:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-89:	(S,E)-етил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-90:	(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(метилсульфоніл)-1-оксогекс-5-ен-2-іл)-3-метилбензофуран-2-карбоксамід
III-91:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-92:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-93:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат

III-94:	(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-95:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-96:	(6S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-97:	(6S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-98:	(6S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-99:	(S,E)-етил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-100:	(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(метилсульфоніл)-1-оксогепт-5-ен-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамід
III-101:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-102:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-103:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-104:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-105:	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-106:	(S,E)-метил 6-(бензофуран-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-107:	(S,E)-метил 6-(бензо[b]тіофен-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат

III-122	(S,E)-метил 6-(1-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)гепт-2-еноат
III-123	(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-124	(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-125	(S,E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-126	(S,E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-127	(S,E)-метил 6-(4-метил-2-(трифторметил)тіазол-5-карбоксамідо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)гепт-2-еноат
III-128	(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)гепт-2-еноат
III-129	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-130	(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(1-метил-1H-піразол-4-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-131	(S,E)-метил 6-(4-третбутил-1H-пірол-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(1-адамантиламіно)етил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-132	(S,E)-метил 6-(4-ціано-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамідо)-7-(1-(3-(1-адамантиламіно)пропіл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-133	(S,E)-метил 7-(1-(3-(2-адамантиламіно)-3-оксопропіл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(5-метоксіоксазол-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-134	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(2-ізопропілоксазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-135	(6S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[3.2.1]октан-8-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-136	(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-карбоксі-2-аміноадамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіри-

	дин-3-іламіно)-6-(4-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-137	(6S,E)-метил 7-(1-(2-(4-аміноадамantan-N,N-диметил-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-138	(S,E)-6-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамідо)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1,N1-дитилгепт-2-енедіамід
III-139	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-((S)-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксамідо)-N1,N1-діетилгепт-2-енедіамід
III-140	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(1H-індол-3-карбоксамідо)-N1-ізопропілгепт-2-енедіамід
III-141	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-ізопропіл-6-(6-метилімідазо[2,1-b]тіазол-3-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-142	(S,E)-6-(бензо[d]тіазол-2-карбоксамідо)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-пентилгепт-2-енедіамід
III-143	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(імідазо[2,1-b]тіазол-6-карбоксамідо)-N1-пентилгепт-2-енедіамід
III-144	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-циклопропіл-6-(4-гідроксі-6-(трифторметоксі)хінолін-3-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-145	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(цінолін-3-карбоксамідо)-N1-циклопропілгепт-2-енедіамід
III-146	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-циклопентил-6-(2-метил-1,8-нафтіридин-3-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-147	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-циклопентил-6-(3-етилбензофуран-2-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-148	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-циклогексил-6-(1-етил-1H-індол-2-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-149	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N1-циклогексил-6-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-150	(S,E)-N1-аліл-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(1,6-нафтіридин-2-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-151	(S,E)-N1-аліл-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(2,6-нафтіридин-1-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід

III-152	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(5-бром-2-метилфуран-3-карбоксамідо)-N1-фенілгепт-2-енедіамід
III-153	(S,E)-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамідо)-N1-фенілгепт-2-енедіамід
III-154	(S,E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(2,5-дихлортіазол-4-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-155	(S,E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(4-бромтіазол-2-карбоксамідо)гепт-2-енедіамід
III-156	(S,E)-бензил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-метил-2-фенілтіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-157	(S,E)-N-(1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-1,7-діоксо-7-фенілгепт-5-ен-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-2-карбоксамід
III-158	(S,E)-ізопропіл 7-(1-(2-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-тріазол-4-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-159	N-((2S,E)-1-(1-(2-(біцикло[3.2.1]октан-8-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-1,7-діоксоокт-5-ен-2-іл)-1-метил-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід
III-160	(S,E)-метил 6-(4-аміно-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамідо)-7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-161	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(6-(диметиламіно)бензофуран-2-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-162	(S,E)-метил 6-(2-ацетамідотіазол-5-карбоксамідо)-7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-163	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(5-карбамоіл-1H-пірол-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-164	(S,E)-метил 7-(1-(2-(1-ацетиламіно-4-аміноадамantan)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(5-сульфамоілфуран-3-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-165	(S,E)-метил 6-(бензофуран-5-карбоксамідо)-7-(1-(2-(1-ацетиламіно-4-аміноадамantan)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-166	(S,E)-метил 6-(бензофуран-6-карбоксамідо)-7-(1-(2-(4-аміноадамantan-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-167	(S,E)-метил 7-(1-(2-(4-аміноадамantan-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(3-(1-метилциклопро-



	піл)-1,2,4-оксадіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-168	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-169	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1,2,3-тіадіазол-4-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-170	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1,2,4-тіадіазол-5-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-171	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1,3,4-тіадіазол-2-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-172	(S, E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(4-циклопропіл-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамідо)-7-оксогепт-2-еноат
III-173	(S,E)-метил 7-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксо-6-(1,2,5-тіадіазол-3-карбоксамідо)гепт-2-еноат
III-174	(S,E)-метил 6-(4-форміл-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-карбокс-2-аміно-5-(трифторметил)адамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат
III-175	(S,E)-метил 6-(4-(гідроксиметил)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамідо)-7-(1-(2-(2-адамантил-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-7-оксогепт-2-еноат

або його фармацевтично прийнятна сіль.

10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із п. 1-9 як активний інгредієнт разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною та/або розчинником.

11. Сполука за будь-яким із п. 1-9 для застосування у медицині.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або фармацевтична композиція за п. 10 для застосування при лікуванні або профілактики аутоімунних та запальних захворювань, судинних захворювань, фіброзних захворювань, захворювань печінки, холестатичних захворювань печінки, раку, нейродегенеративних захворювань, очних захворювань та шкірних захворювань.

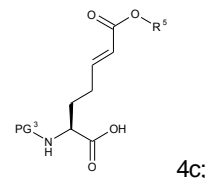
13. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 12, де аутоімунні та запальні захворювання включають множинний склероз, целиакию, хворобу Дюринга-Брока (герпетиформний дерматоз), глютену атаксію, глютенову нейропатію, діабет, ревматоїдний артрит, хворобу Грейвса, запальні захворювання кишківника, системний червоний вовчак, псоріаз та гінгівіт; де судинні захворювання включають атеросклероз, тромбоз, жорсткість судин; де фіброзні захворювання вражають легені, нирки, печінку, шкіру або кишки та включають кістозний фіброз, фіброз нирок та діабетичну нефропатію, кишковий фіброз, ідіопатичний фіброз легень, фіброз печінки; де захворювання печінки включають алкогольний гепатит, алкогольний стеатогепатит,

неалкогольний стеатогепатит, неалкогольний жировий гепатоз, цироз печінки, аутоімунний гепатит або запалення печінки; де холестатичні захворювання печінки включають первинний біліарний холангіт та первинний склерозуючий холангіт; де рак включає гліобластому, меланому, рак підшлункової залози, нирково-клітинну карциному, менінгіому та рак молочної залози, де нейродегенеративні захворювання включають хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона або хворобу Альцгеймера, де очні захворювання включають глаукому, катаракти; і де шкірні захворювання включають вугри, псоріаз, утворення рубців та старіння шкіри.

14. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 12 та 13 при лікуванні або профілактики целиації.

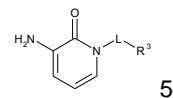
15. Спосіб отримання сполуки формули (Ic) за п. 1, що включає:

Стадію 1C: отримання сполуки 4с



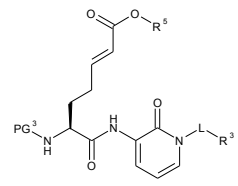
4с;

Стадію 2C: проведення реакції поєднання сполуки 4с із сполукою 5



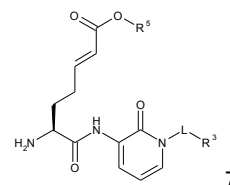
5

з отриманням сполуки 6с



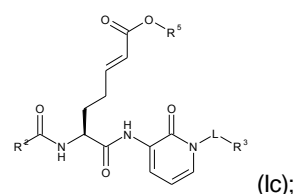
6с;

Стадію 3C: видалення захисної групи для аміногрупи PG<sup>3</sup> із отриманням сполуки 7с



7с;

Стадію 4C: проведення реакції поєднання сполуки 7с із карбоною кислотою (R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H 8) із отриманням сполуки формули (Ic)

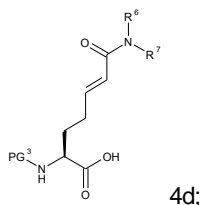


(Ic);

де  $L$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  мають значення, визначені в п. 1, і  $PG^3$  представляє собою захисну групу для аміногрупи; або

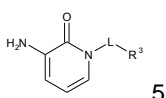
спосіб отримання сполуки формули (Id) за п. 1, включаючий:

Стадію 1D: отримання сполуки 4d



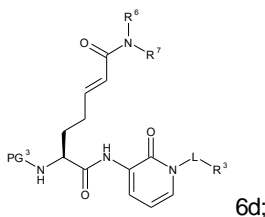
4d;

Стадію 2D: проведення реакції поєднання сполуки 4d із сполукою 5



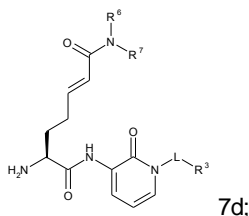
5

з отриманням сполуки 6d



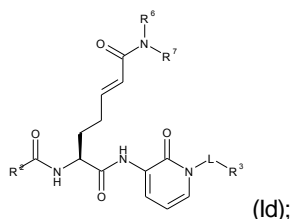
6d;

Стадію 3D: видалення захисної групи для аміногрупи  $PG^3$  із отриманням сполуки 7d



7d;

Стадію 4D: проведення реакції поєднання сполуки 7d із карбоною кислотою ( $R^2-CO_2H$  8) із отриманням сполуки формули (Id)



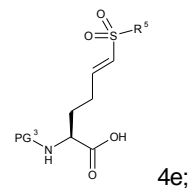
(Id);

де  $L$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  мають значення, зазначені вище в формулі (Id), і  $PG^3$  представляє собою захисну групу для аміногрупи;

або

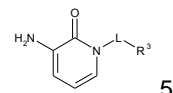
спосіб отримання сполуки формули (Ie) за п. 1, що включає:

Стадію 1E: отримання сполуки 4e



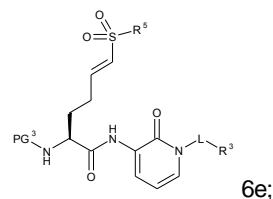
4e;

Стадію 2E: проведення реакції поєднання сполуки 4e із сполукою 5



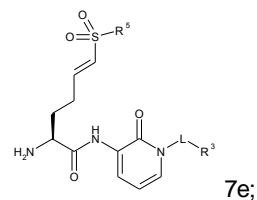
5

з отриманням сполуки 6e



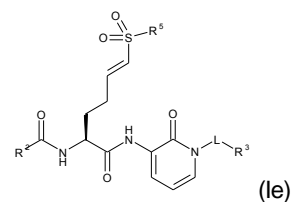
6e;

Стадію 3E: видалення захисної групи для аміногрупи  $PG^3$  із отриманням сполуки 7e



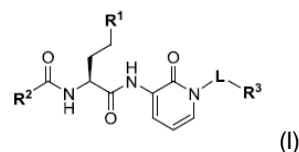
7e;

Стадію 4E: проведення реакції поєднання сполуки 7e із карбоною кислотою ( $R^2-CO_2H$  8) із з'єднанням сполуки формули (Ie)



(Ie)

де  $L$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  мають значення, визначені вище в формулі (Ie), і  $PG^3$  представляють собою захисну групу для аміногрупи.



(I)

(21) а 2024 00483  
(22) 30.06.2022

(51) МПК  
C07D 213/75 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 453/02 (2006.01)  
C07D 513/04 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)

(31) 21182956.9

(32) 30.06.2021

(33) EP

(31) 21183316.5

(32) 01.07.2021

(33) EP

(31) 63/217,783

(32) 02.07.2021

(33) US

(31) PCT/EP2021/086674

(32) 17.12.2021

(33) EP

(31) PCT/EP2022/065430

(32) 07.06.2022

(33) EP

(85) 08.08.2024

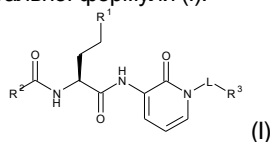
(86) PCT/EP2022/068216, 30.06.2022

(71) ЦЕДІРА ГМБХ (DE)

(72) Пастернак Ральф (DE), Бюхольд Хрістіан (DE), Хіпс Мартін (DE), Штілер Мартін (DE), Герлах Уве (DE)

(54) ІНГІБІТОРИ ТРАНСГЛУТАМІНАЗ

(57) 1. Сполука загальної формули (I):



де

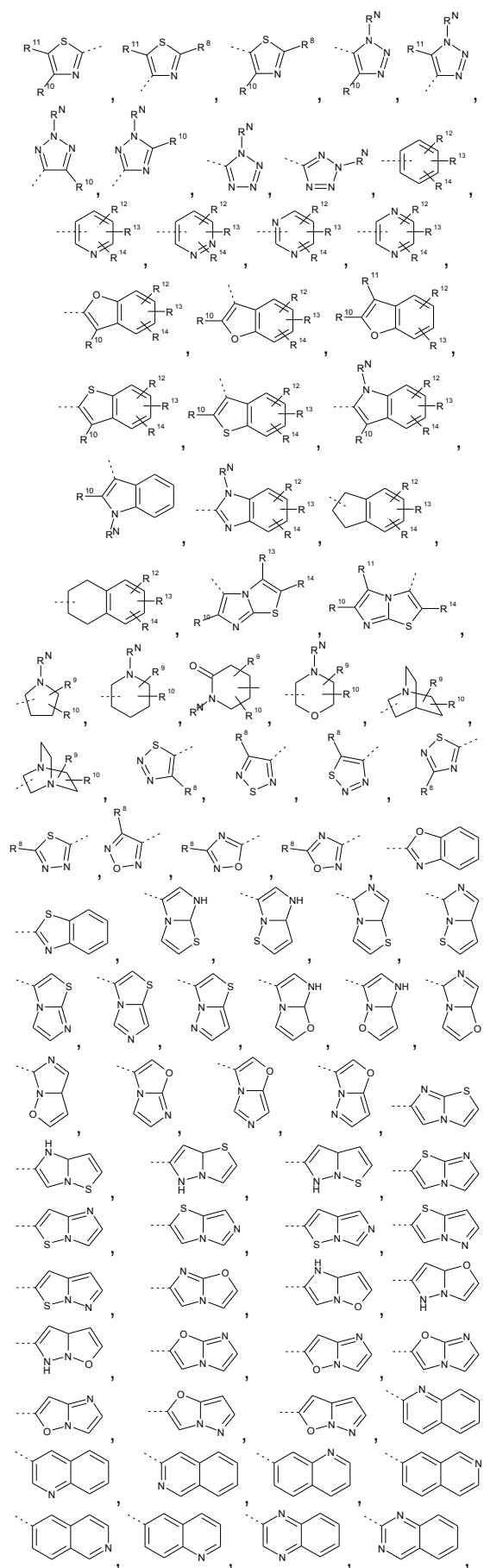
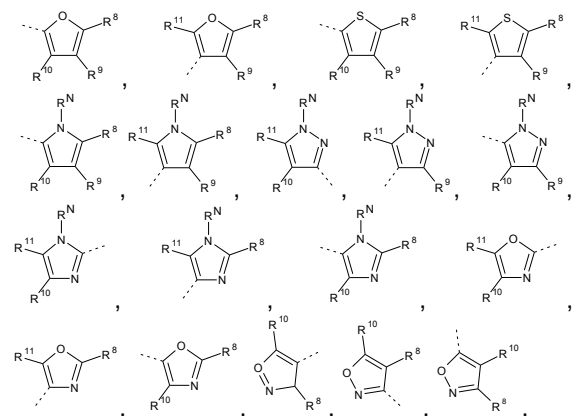
L представляє собою -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-;

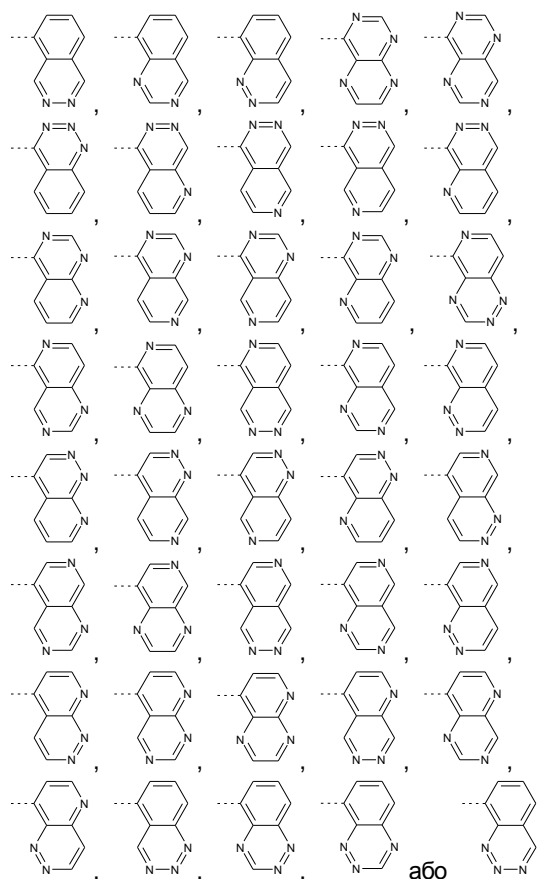
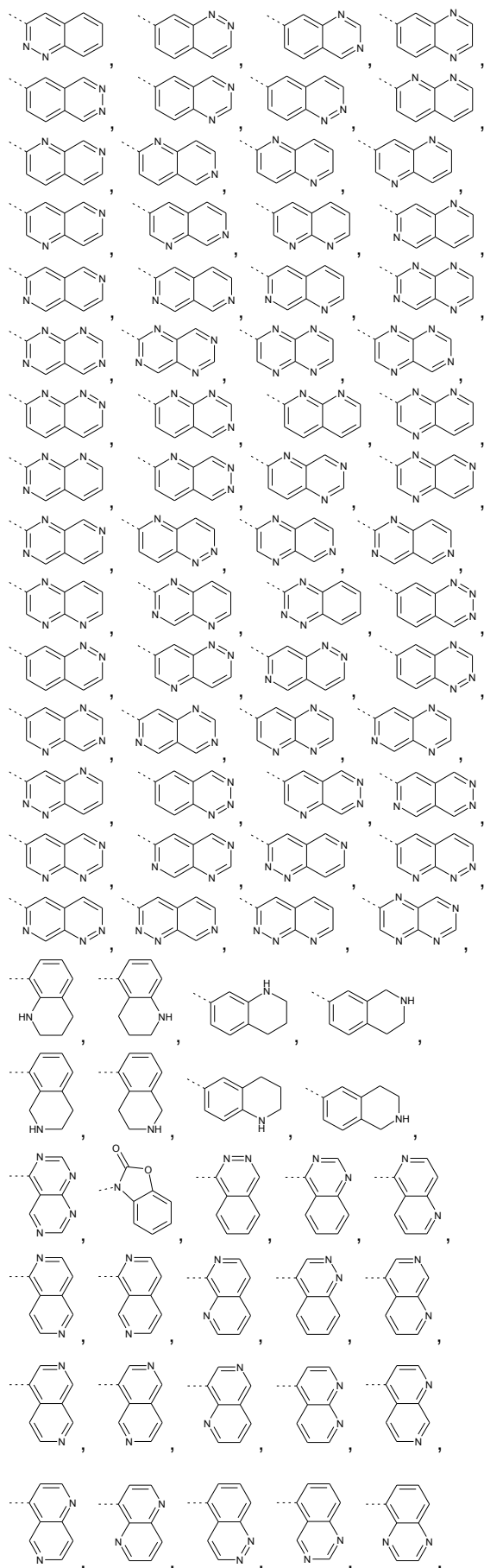
L<sup>1</sup> представляє собою -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>CO- або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;

L<sup>2</sup> представляє собою хімічний зв'язок, -NR<sup>N1</sup>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>-,  
-NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -NR<sup>N1</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-;

R<sup>1</sup> представляє собою

R<sup>2</sup> представляє собою





або

де незаміщені біциклічні залишки можуть бути заміщені від 1 до 5 замісників  $R^9$ - $R^{14}$  і  $R^N$ , і, переважно, від 1 до 3 замісників  $R^{11}$ - $R^{13}$ ;

$R^3$  представляє біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[3.2.2]нонیل, біцикло[3.3.2]децил, біцикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоізотвистил, адамантил, діамантил або гексаметилентетраїніл, та згадані вище залишки необов'язково містять одну або більше  $C=C$  подвійний зв'язок (зв'язку) та/або необов'язково заміщені одним або більше  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$ ;

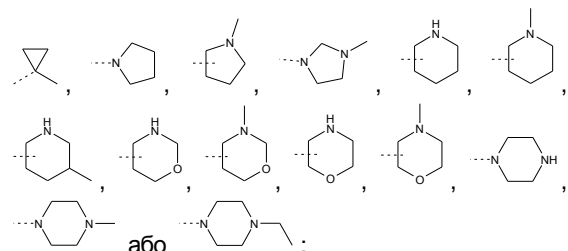
кожний із  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$  незалежно представляє собою -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> або -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

$R^4$  представляє собою -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

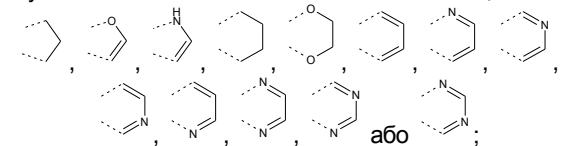
$R^6$  представляє собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; і  $R^7$  представляє собою -H;

кожний із  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно представляє собою -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COCF<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

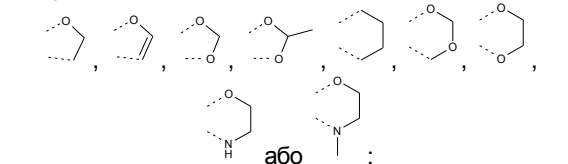
-COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
-COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-CF<sub>3</sub>,  
-OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
-NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>,  
-NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
-NHCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>,  
-CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONH-  
цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
-CON(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -CON[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-SO<sub>2</sub>NH-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-SO<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>,  
-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
-NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>,  
-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -O-CH<sub>2</sub>-Ph,



або R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> або R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> можуть утворювати одне з наступних п'ятичленних або шестичленних кілець:



або R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> можуть утворювати одне з наступних п'ятичленних або шестичленних кілець:

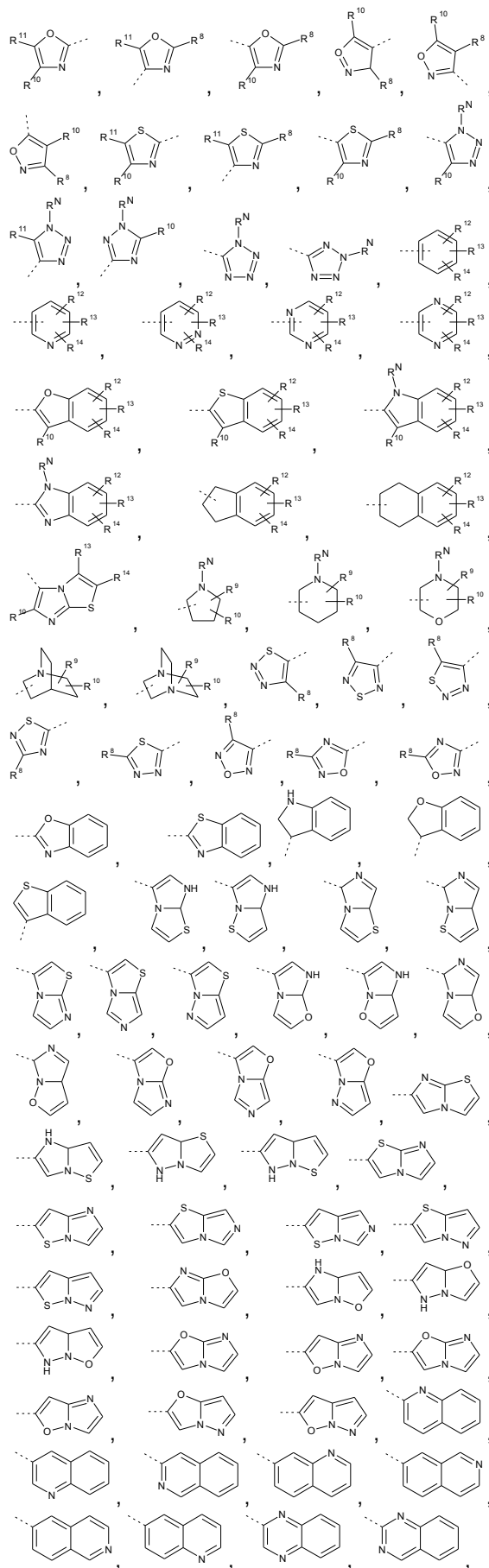
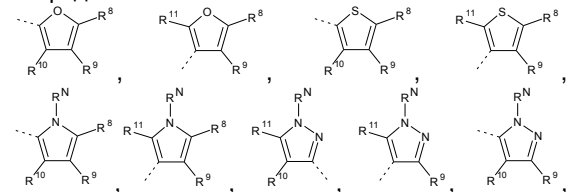


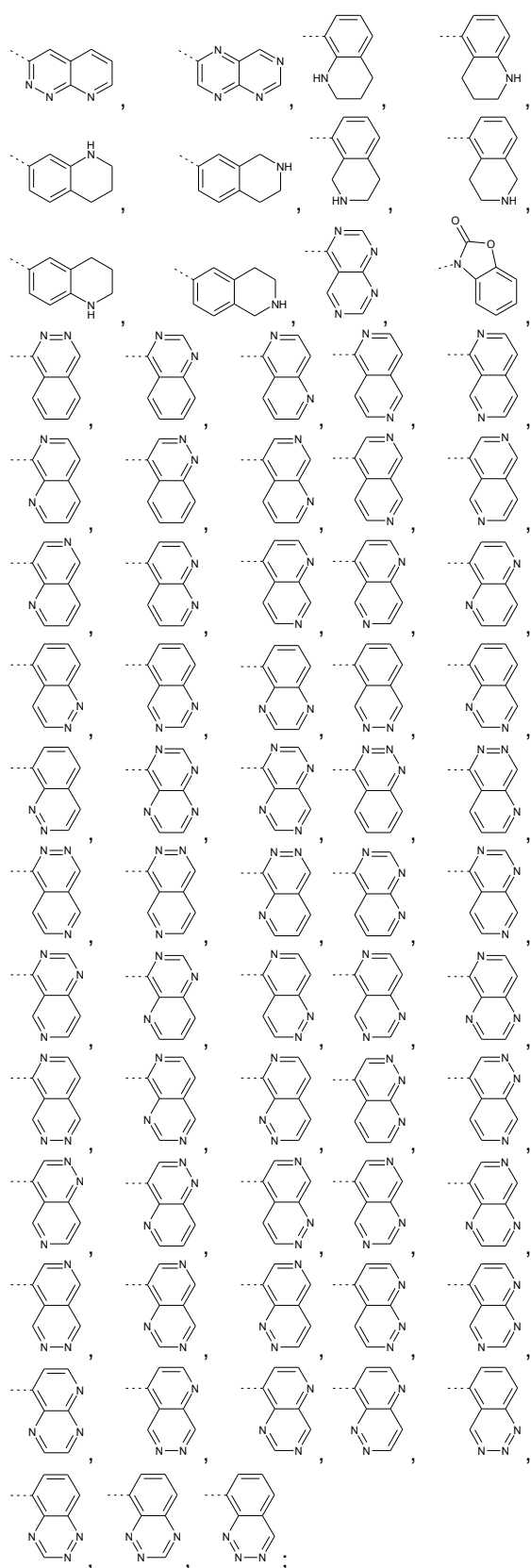
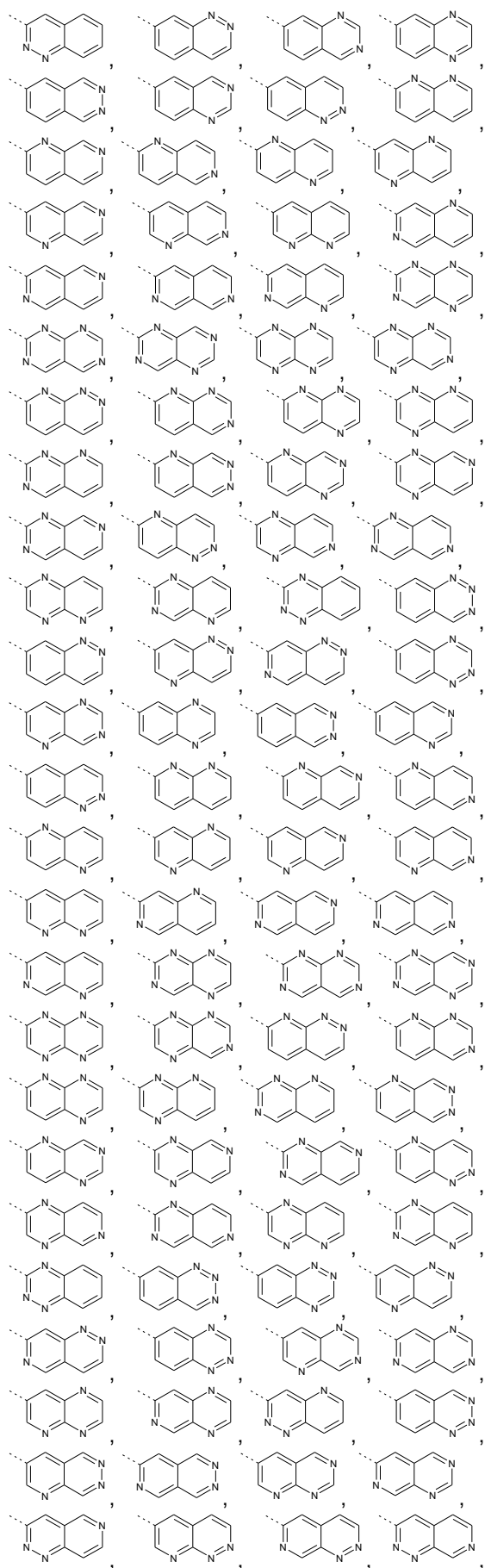
R<sup>N</sup> представляє собою -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CO-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CO-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>Ph, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> або -SO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; R<sup>N1</sup> представляє собою H, -CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

або його діастереомер, енантіомер, суміш діастереомерів, суміш енантіомерів, рацемат, сольват, гідрат або його фармацевтично прийнятна сіль.

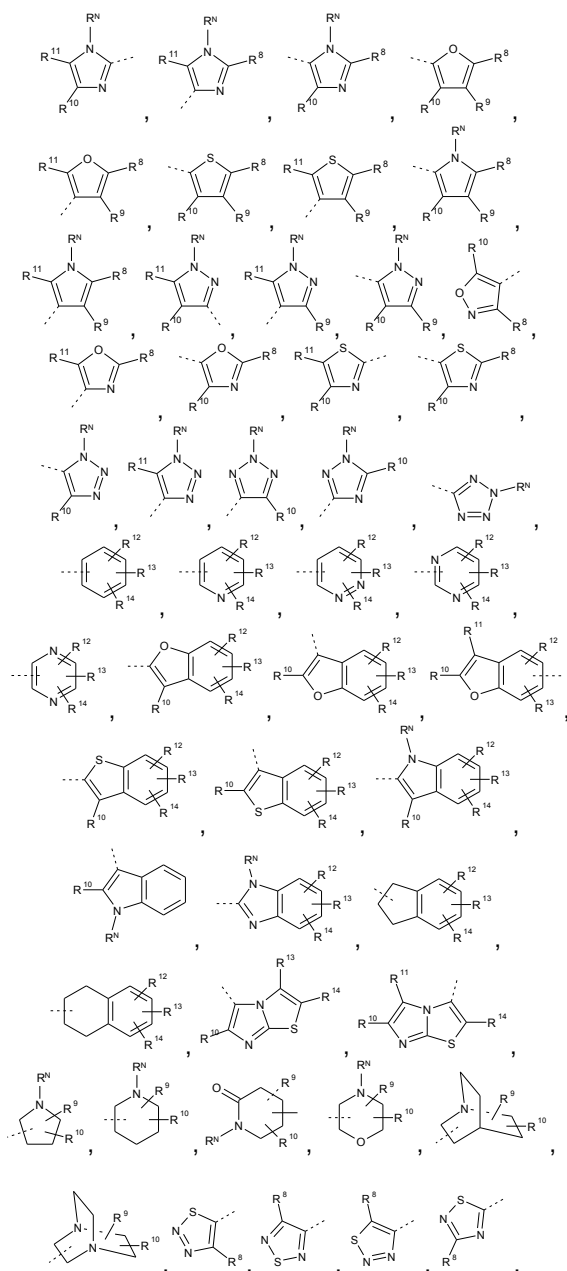
2. Сполука за п. 1, де

R<sup>2</sup> представляє собою



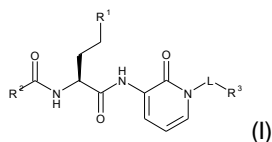


де незаміщені біциклічні залишки можуть бути заміщені від 1 до 5 замісників  $R^9$ - $R^{14}$  і  $R^N$ , і, переважно, від 1 до 3 замісників  $R^{11}$ - $R^{13}$ , і замісники  $R^9$ - $R^{14}$  і  $R^N$  мають значення, визначені в п. 1. 3. Сполука за п. 1, де  $R^2$  представляє собою



і  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$  і  $R^N$  мають значення, визначені в п. 1.

4. Сполука за п. 1, де у формулі (I):



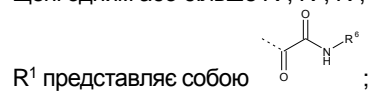
$L$  представляє собою  $-L^1-L^2-$ ;

$L^1$  представляє собою  $-CH_2CO-$ ;

$L^2$  представляє собою  $-NR^{N1}-$ , і  $R^3$  представляє собою 1-адамантил; або

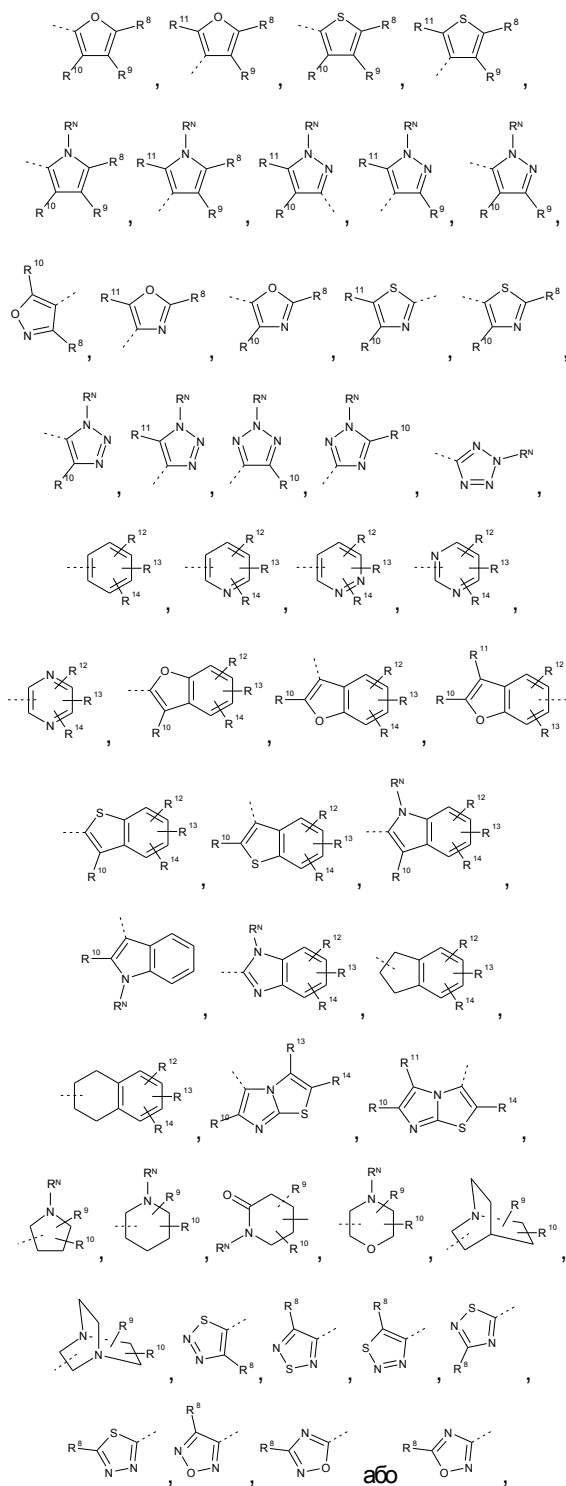
$L^2$  представляє собою  $-NR^{N1}CH_2-$ , і  $R^3$  представляє собою 2-біцикло-[3.1.1]гептил,

і згадані вище залишки 1-адамантил і 2-біцикло[3.1.1]-гептил необов'язково містять одну або більше  $C=C$  подвійний зв'язок(зв'язку) та/або необов'язково заміщені одним або більше  $R^a, R^b, R^c, R^d$  і  $R^e$ ;



$R^1$  представляє собою

$R^2$  представляє собою

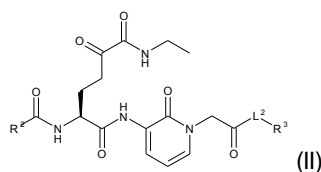


$R^6$  представляє собою  $-C_2H_5$ ;

і  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^N$  і  $R^{N1}$  мають значення, визначені в п. 1,

або його діастереомер, енантіомер, суміш діастереомерів, суміш енантіомерів, рацемат, сольват, гідрат або його фармацевтично прийнятна сіль.

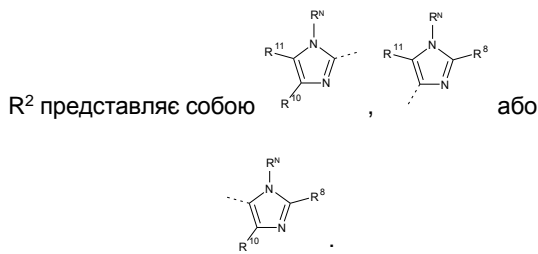
5. Сполука за п. 1 або п. 4, що є сполукою формули (II):



де

$L^2$  представляє собою  $-NR^{N1}-$ , і  $R^3$  представляє собою 1-адамантил; або

$L^2$  представляє собою  $-NR^{N1}CH_2-$ , і  $R^3$  представляє собою 2-біцикло-[3.1.1]гептил, і згадані вище залишки 1-адамантил і 2-біцикло-[3.1.1]-гептил необов'язково містять одну або більше  $C=C$  подвійний зв'язок (зв'язків) та/або необов'язково заміщені одним або більше з  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$ ;



кожний із  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$  незалежно представляє собою  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2C_2H_5$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CONHC_2H_5$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_3$ ,  $-CH_2CO_2C_2H_5$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2CONHCH_3$ ,  $-CH_2CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CONHC_2H_5$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCOC_2H_5$ ,  $-NHCOCF_3$ ,  $-NHCOCH_2CF_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2C_2H_5$ ,  $-NHSO_2CHF_2$ ,  $-NHSO_2CF_3$  або  $-NHSO_2CH_2CF_3$ ;

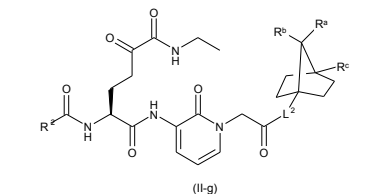
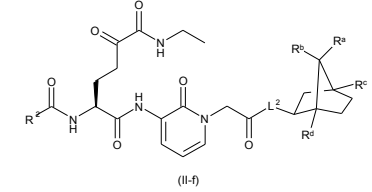
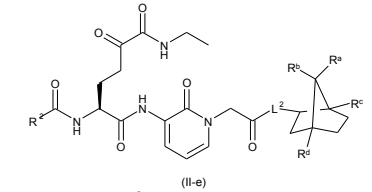
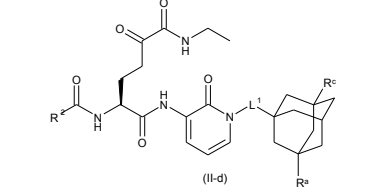
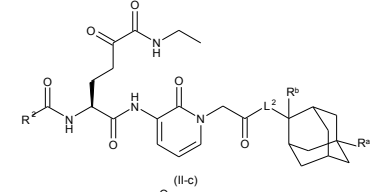
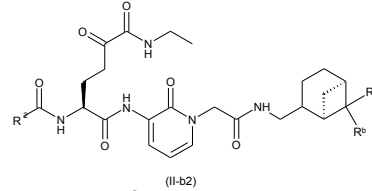
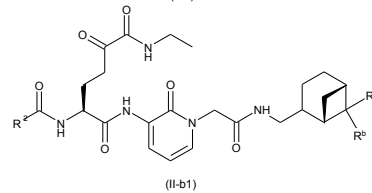
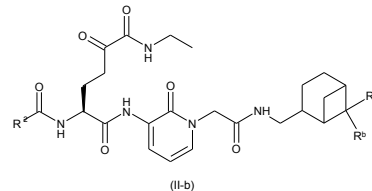
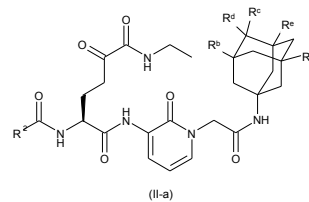
$R^N$  представляє собою  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)C_2H_5$ ,  $-C(CH_3)_3$ , цикло- $C_3H_5$ , цикло- $C_4H_7$ , цикло- $C_5H_9$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_4H_7$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_5H_9$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2Cl$ ,  $-CH_2CH_2Br$ ,  $-CH_2CH_2I$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ ,  $-CHO$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COC_2H_5$ ,  $-COC_3H_7$ ,  $-COCH(CH_3)_2$ ,  $-COC(CH_3)_3$ ,  $-CO$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-CO$ -цикло- $C_4H_7$ ,  $-CO$ -цикло- $C_5H_9$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-COOC_2H_5$ ,  $-COOC_3H_7$ ,  $-COOCH(CH_3)_2$ ,  $-COOC(CH_3)_3$ ,  $-COOCH_2Ph$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2C_2H_5$ ,  $-SO_2C_3H_7$ ,  $-SO_2CH(CH_3)_2$  або  $-SO_2C(CH_3)_3$ ;

$R^{N1}$  представляє собою  $-H$ ,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ ;

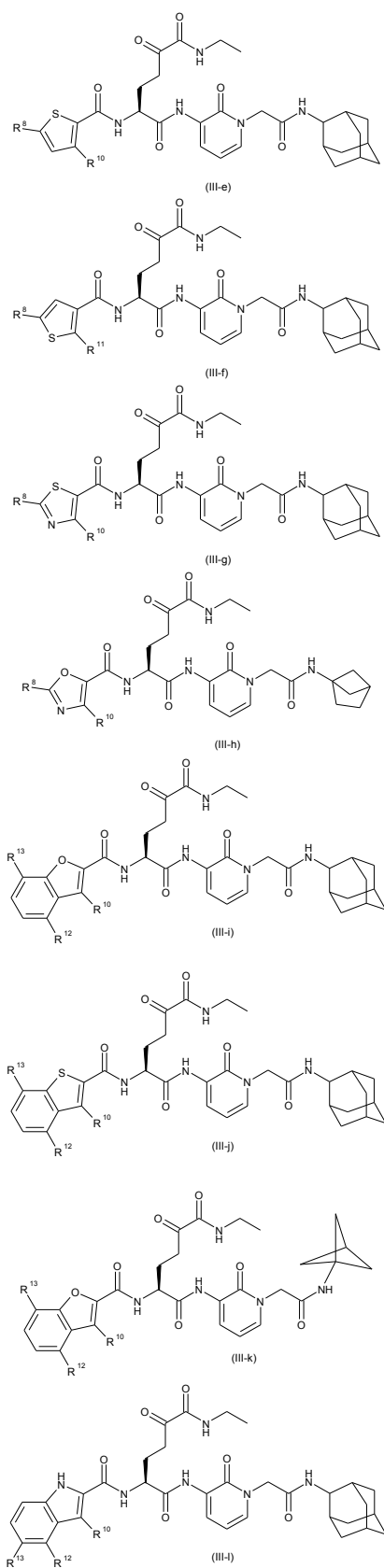
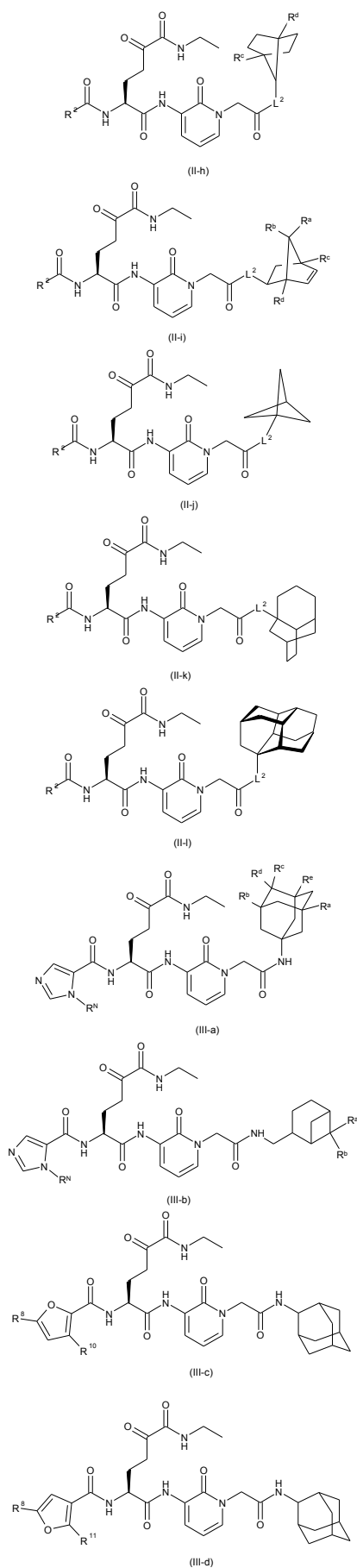
кожний із  $R^8$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  незалежно представляє собою  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)C_2H_5$ , цикло- $C_3H_5$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2Cl$ ,  $-CH_2CH_2Br$ ,  $-CH_2CH_2I$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$ ,  $-OC_3H_7$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OC_4H_9$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OC_2F_5$ ,  $-OCH_2OCH_3$ ,  $-O$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-OCH_2$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-O-C_2H_4$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-CH_2C\equiv CH$  або  $-Ph$ ,

або його діастереомер, енантіомер, суміш діастереомерів, суміш енантіомерів, рацемат, сольват, гідрат або його фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1, де сполука має будь-яку одну з формул (II-a)-(II-l), (II-b1)-(II-b2) і (III-a)-(III-l):

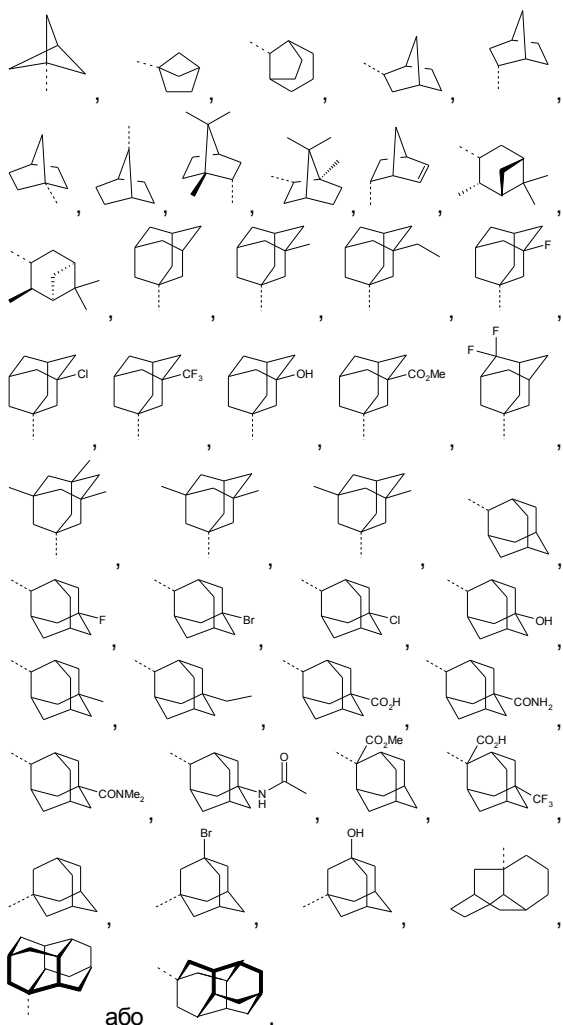




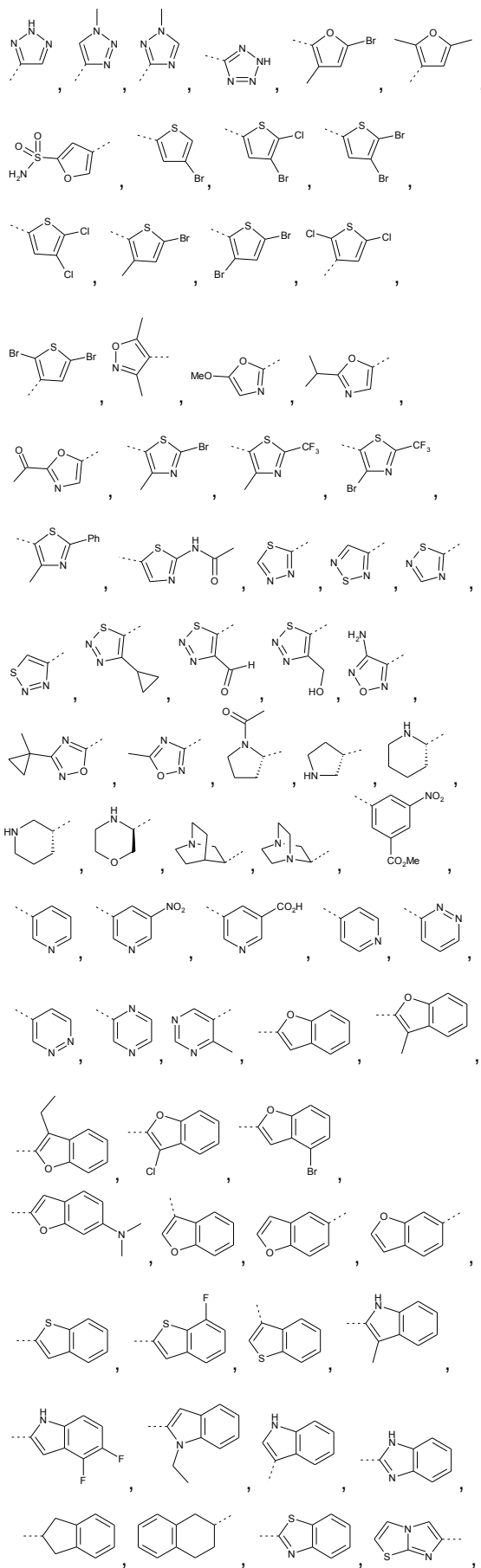
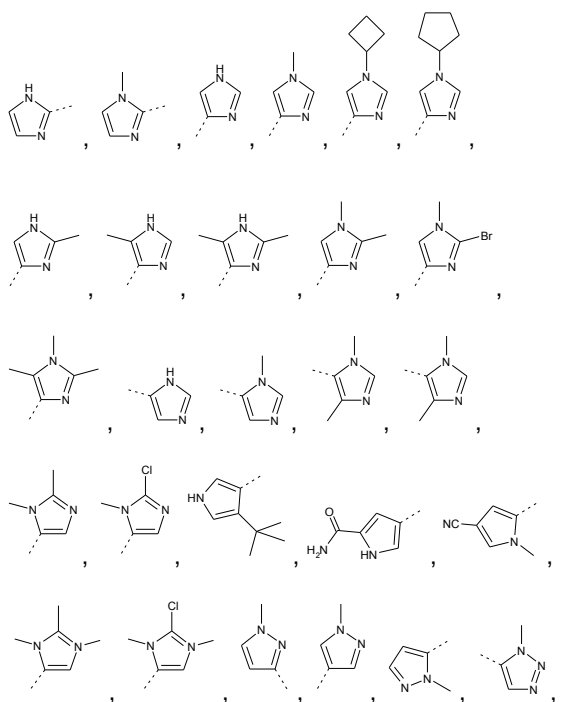


де  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^N$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$  мають значення, визначені в п. 1.

7. Сполуки по будь-якому із пп. 1-5, де  $R^3$  представляє собою



8. Сполуки по будь-якому із пп. 1-7, де  $R^2$  представляє собою





I-45	(S)-2-(5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-46	(S)-2-(2,5-дихлортіофен-3-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-47	(S)-2-(2,5-дибромтіофен-3-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-48	(S)-2-(2,5-дихлортіазол-4-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-49	(S)-2-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-50	(S)-2-(4-бромтіазол-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-51	(S)-2-(4-бромтіофен-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-52	(S)-2-(4-бром-5-хлортіофен-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-53	(S)-2-(4,5-дибромтіофен-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-54	(S)-2-(4,5-дихлортіофен-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-55	(S)-2-((S)-1-ацетилпіролідін-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-56	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-57	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-(2H-тетразол-5-карбоксамідо)гександіамід,
I-58	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-гідроксіадамонтан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-(піразин-2-карбоксамідо)гександіамід,
I-59	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-фторадамонтан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-((S)-піролідін-3-карбоксамідо)гександіамід,

I-60	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-хлорадамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-((S)-піперидин-2-карбоксамідо)гександіамід,
I-61	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-бромадамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-((R)-піперидин-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-62	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-метиладамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-((R)-морфолін-3-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-63	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(2-карбонітриладамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-((3S,4R)-хінуклідин-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-64	(S)-метил 3-(6-(етиламіно)-1-(1-(2-(метил 2-аміноадамантан-2-карбоксилат)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-1,5,6-триоксогексан-2-ілкарбамоїл)-5-нітробензоат,
I-65	(S)-N1-(1-(2-(1-адамантилметиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(5-нітронікотинамідо)-5-оксогександіамід,
I-66	5-((2S)-1-(1-(2-1-адамантилметиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(етиламіно)-1,5,6-триоксогексан-2-ілкарбамоїл)нікотинова кислота,
I-67	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(2-адамантил(метил)аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метилімідазо[2,1-b]тіазол-5-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-68	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-69	(S)-N1-етил-5-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)гександіамід,
I-70	(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-71	(S)-N1-(1-(2-((1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(ізонікотинамідо)-5-оксогександіамід,
I-72	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[2.2.1]гептан-7-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(піридазин-4-карбоксамідо)гександіамід,
I-73	(S)-N1-(1-(2-((1R,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-5-ен-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(піридазин-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-74	(2S)-N1-(1-(2-(біцикло[2.2.2]октан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)гександіамід,

I-75	(S)-N1-етил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)гександіамід
I-76	(S)-N1-етил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-2-оксо-N6-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)гександіамід,
I-77	(S)-2-(бензофуран-3-карбоксамідо)-N6-етил-5-оксо-N1-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іламіно)етил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)гександіамід,
I-78	(S)-2-(бензо[b]тіофен-3-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(4-гоміозотвістан-3-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-79	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(діамантан-1-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-80	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(діамантан-4-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-81	(S)-N1-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(1-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-82	(S)-N1-(1-(3-гідрокси-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-(4-циклопропіл-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамідо)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-83	(S)-N1-(1-(3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(1,2,5-тіадіазол-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-84	(S)-N1-(1-(3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(1,2,5-тіадіазол-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-85	(S)-N1-(1-(3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(1,2,5-тіадіазол-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-86	(S)-2-(4-ціано-1-метил-1H-піррол-2-карбоксамідо)-N1-(1-(1-адамантиламіно)пропіл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-87	(S)-N1-(1-(3-(2-адамантиламіно)-3-оксипропіл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-88	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(3-метилбензофуран-2-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-89	(S)-2-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамідо)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксогександіамід,

I-90	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(2-ізопропілоксазол-5-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-91	(2S)-N1-(1-(2-(біцикло[3.2.1]октан-8-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-карбоксамідо)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-92	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-карбокси-2-аміноадамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(4-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-93	(5S)-N1-етил-N6-(1-(2-(4-аміноадамантан-N,N-диметил-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбоксамідо)гександіамід,
I-94	(S)-2-((S)-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(2-адамантил-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-95	(S)-N1-етил-5-(1H-індол-3-карбоксамідо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксогександіамід,
I-96	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метилимідазо[2,1-b]тіазол-3-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-97	(S)-2-(Бензо[d]тіазол-2-карбоксамідо)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-98	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(імідазо[2,1-b]тіазол-6-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-99	(S)-N1-(1-(2-((1S,2R,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(4-гідрокси-6-(трифторметокси)хінолін-3-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-100	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-(циннолін-3-карбоксамідо)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-101	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(3-етилбензофуран-2-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-102	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(1-етил-1H-індол-2-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-103	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-104	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,

I-105	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(2-карбокси-2-аміно-5-(трифторметил)адамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрозінолін-6-карбоксамідо)гександіамід,
I-106	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(5-етиладамантан-2-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-107	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-2-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамідо)-5-оксогександіамід,
I-108	(S)-2-(4-аміно-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамідо)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-109	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-(6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоксамідо)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-110	(S)-2-(2-acetamidotіазол-5-карбоксамідо)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксогександіамід,
I-111	(S)-N4-(1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іламіно)-6-(етиламіно)-1,5,6-триоксогексан-2-іл)-1H-пірол-2,4-дикарбоксамід,
I-112	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аміноадамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксо-5-(5-сульфамойлфуран-3-карбоксамідо)гександіамід,
I-113	(S)-2-(бензофуран-5-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аміноадамантан)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-114	(S)-2-(бензофуран-6-карбоксамідо)-N6-етил-N1-(1-(2-(4-аміноадамантан-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-оксогександіамід,
I-115	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(4-аміноадамантан-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(3-(1-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-116	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(4-аміноадамантан-1-карбоксамід)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(3-(1-метилциклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-карбоксамідо)-2-оксогександіамід,
I-117	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(1,2,3-тіадіазол-4-карбоксамідо)гександіамід,
I-118	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-N6-етил-5-оксо-2-(1,2,4-тіадіазол-5-карбоксамідо)гександіамід,
I-119	(S)-N1-(1-(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-

	N6-етил-5-оксо-2-(1,3,4-тіадіазол-2-карбоксамідо)гександіамід,
I-120	(S)-N1-етил-5-(4-форміл-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамідо)-N6-(1-(2-(2-адамантиламіно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксогександіамід,
I-121	(S)-N1-етил-N6-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-аміно)-2-оксоетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(нікотинамідо)-2-оксогександіамід

або його фармацевтично прийнятна сіль.

10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 як активний інгредієнт разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною та/або розчинником.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 для застосування у медицині.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або фармацевтична композиція за п. 8 для застосування при лікуванні чи профілактиці аутоімунних та запальних захворювань, судинних захворювань, фіброзних захворювань, захворювань печінки, холестатичних захворювань печінки, раку, нейродегенеративних захворювань, очних захворювань та шкірних захворювань.

13. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 12, де аутоімунні та запальні захворювання включають множинний склероз, целіакію, хворобу Дюрінга-Брока (герпетичний дерматоз), глютену атацію, глютену нейропатію, діабет, ревматоїдний артрит, хворобу Грейвса, запальну хворобу кишечника, системний червоний вовчак, псоріаз та гіпівіт;

судинні захворювання включають атеросклероз, тромбоз, жорсткість судин;

фіброзні захворювання, що вражають легені, нирки, печінку, шкіру або кишки, такі як кістозний фіброз, фіброз нирок та діабетичну нефропатію, кишковий фіброз, ідіопатичний фіброз легень, фіброз печінки;

захворювання печінки, такі як алкогольний гепатит, алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит, неалкогольний жировий гепатоз, цироз печінки, аутоімунний гепатит або запалення печінки; холестатичні захворювання печінки включають первинний біліарний холангіт та первинний склерозуючий холангіт;

рак включає гліобластому, меланому, рак підшлункової залози, нирково-клітинну карциному, менінгіому та рак молочної залози,

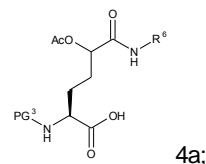
нейродегенеративні захворювання включають хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона або хворобу Альцгеймера;

очні захворювання включають глаукому, катаракти, макулярну дегенерацію або увеїт; і шкірні захворювання включають вугри, псоріаз, утворення рубців та старіння шкіри.

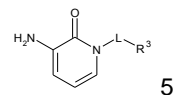
14. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким з пп. 12 та 13 при лікуванні або профілактиці целіакії.

15. Спосіб отримання сполуки формули (Ia) за п. 1, що включає наступні стадії:

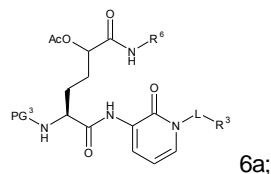
Стадія 1A: одержання сполуки 4a



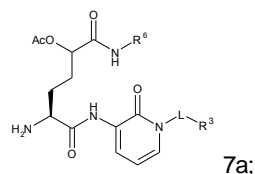
Стадія 2A: проведення реакції поєднання сполуки 4a із сполукою 5



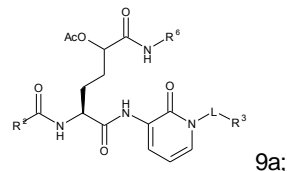
із отриманням сполуки 6a



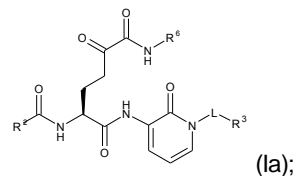
Стадія 3A: видалення захисної групи для аміногрупи PG<sup>3</sup> з отриманням сполуки 7a



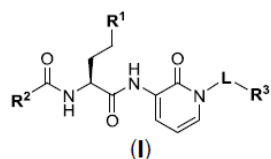
Стадія 4A: проведення реакції поєднання сполуки 7a з карбоною кислотою (R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H 8) із отриманням сполуки 9a



Стадія 5A: проведення реакції окислення сполуки 9a отриманням сполуки формули (Ia)



де L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>6</sup> мають значення, визначені в п. 1, і PG<sup>3</sup> представляє собою захисну групу для аміногрупи.



(21) а 2023 03185  
(22) 01.12.2021

(51) МПК (2024.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 471/08 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00

(31) 2018970.0  
(32) 01.12.2020  
(33) GB

(31) 63/120,074  
(32) 01.12.2020  
(33) US

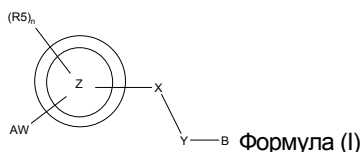
(85) 30.06.2023  
(86) PCT/GB2021/053137, 01.12.2021

(71) КАЛВІСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Чайлдз Мітчелл Льюїс (GB), Дейві Ребекка Луїз (GB), Едвардс Ганнаг Джой (GB), Еванс Девід Майкл (GB), Гривс Вільям Джек (GB), Годґсон Саймон Тінбі (GB), Маццакані Алессандро (GB), Норт Карл Леслі (GB), Обара Алісія Стела (GB), Роу Майкл Брайан (GB), Рукер Девід Філіп (GB), Стокс Майкл Джон (GB), Берч Луїз Мішелль (GB), Піговіч Марк (GB), Піттавей Рейчел (GB), Сміт Елан Джон (GB), Трауп Адам Ерик (GB), Рігґлсворт Джозеф Вільям (GB), Ян Сюечжен (GB), Кларк Девід Едвард (GB)

(54) ІНГІБІТОРИ ФЕРМЕНТУ

(57) 1. Сполука формули (I),



де:

Z означає 6- або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 елементи кільця, незалежно вибрані з N, S і O; або феніл; або,  
Z означає 2-піридон або 4-піридон,  
X вибраний з SO<sub>2</sub> і CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> вибраний з H, алкілу, алкокси, OH, галогену і NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>; і  
R<sub>2</sub> вибраний з H і невеликого алкілу; або  
R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, зв'язані алкіленом і утворюють 3-, 4- або 5-членне насичене кільце;

Y вибраний з NR<sub>12</sub>, O і CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;  
R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно вибрані з H і алкілу; або  
X означає CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> і Y означає CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, і R<sub>1</sub> і R<sub>3</sub> разом з атомом вуглецю, до якого приєднаний R<sub>1</sub>, і атомом вуглецю, до якого приєднаний R<sub>3</sub>, зв'язані алкіленом і утворюють 3-, 4- або 5-членне насичене кільце; або  
X означає CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> і Y означає NR<sub>12</sub>, і R<sub>1</sub> і R<sub>12</sub> разом з атомом вуглецю, до якого приєднаний R<sub>1</sub>, і атомом азоту, до якого приєднаний R<sub>12</sub>, зв'язані алкіленом і утворюють 3-, 4- або 5-членний насичений гетероцикл;

B вибраний з:  
(i) гетероарилу<sup>a</sup>;  
(ii) арилу;  
(iii) 5-6-членного неароматичного гетероциклічного кільця, що містить один елемент кільця N, яке, якщо можливо, може бути насиченим або ненасиченим з 1 або 2 подвійними зв'язками, де неароматичне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, арилу<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогену, оксо, CN і CF<sub>3</sub>; і  
(iv) конденсованого 5,5-, 6,5- або 6,6-біциклічного кільця, що містить ароматичне кільце, сконденсоване з неароматичним кільцем, де біциклічне кільце необов'язково містить один або два елементи кільця N, де конденсоване 5,5-, 6,5- або 6,6-біциклічне кільце може бути необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогену, оксо, CN і CF<sub>3</sub>, де 6,5-біциклічне кільце може бути приєднане через 6- або 5-членне кільце;

n дорівнює 0, 1 або 2;

якщо він міститься, кожний R<sub>5</sub> незалежно вибраний з алкілу, циклопропілу, алкокси, галогену, OH, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>COOH і CF<sub>3</sub>;

AW- вибраний з:

-(CHR<sub>12</sub>)-A, -O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-(феніл)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, -NH-SO<sub>2</sub>-A і -SO<sub>2</sub>-NH-AA і -SO<sub>2</sub>-NH-A;

A означає 4-15-членну моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що містить один елемент кільця N і необов'язково 1, 2 або 3 додаткові елементи кільця, незалежно вибрані з N, O і S, де необов'язково кільцева система заміщена, якщо можливо, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, OH, оксо, циклоалкілу, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарилу, гетероциклоалкілу<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN;

де, якщо A означає біциклічну кільцеву систему, біциклічна кільцева система є конденсованою, місточною або спірозчленованою;  
де, якщо A означає трициклічну кільцеву систему, кожне з трьох кілець трициклічної кільцевої системи сконденсоване, містить місток або є спірозчленованим щонайменше з одним з інших кілець трициклічної кільцевої системи;

алкіл являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 10 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкіл необов'язково може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)OR<sub>13</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

алкіл<sup>b</sup> являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 10 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкіл<sup>b</sup> необов'язково може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

невеликий алкіл являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 4 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 4 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>); невеликий алкіл необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

невеликий алкіл<sup>b</sup> являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 4 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 4 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>); невеликий алкіл<sup>b</sup> необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

невеликий алкіл<sup>b</sup> являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 4 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),



або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 4 атомів вуглецю ( $C_3-C_4$ ); невеликий алкіл<sup>b</sup> необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$ , галогену;

алкілен являє собою двовалентний лінійний насичений вуглеводень, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю ( $C_1-C_5$ ); алкілен необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з алкілу<sup>b</sup>, ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$ , галогену;

арил являє собою феніл, біфеніл або нафтил; арил може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, метилendioкси, етиленedioкси, OH, галогену, CN,  $-(CH_2)_{0-3}$ -O-гетероарилу, арилу<sup>b</sup>, -O-арилу<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арилу<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероарилу,  $-C(=O)OR_{13}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{13}R_{14}$ ,  $OCF_3$  і  $CF_3$ ;

арил<sup>b</sup> являє собою феніл, біфеніл або нафтил; арил<sup>b</sup> може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену, CN і  $CF_3$ ;

циклоалкіл являє собою моноциклічне насичене вуглеводневе кільце, що містить до 3 до 6 атомів вуглецю ( $C_3-C_6$ ); циклоалкіл необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$ , галогену; алкокси являє собою лінійний зв'язаний з O вуглеводнем, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю ( $C_1-C_6$ ) або розгалужений зв'язаний з O вуглеводень, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю ( $C_3-C_6$ ); алкокси необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN,  $CF_3$  і фтору; галоген означає F, Cl, Br або I;

гетероарил являє собою 5- або 6-членне вуглецевмісне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 елементи кільця, які вибрані з N, NR<sub>8</sub>, S і O; гетероарил може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH,  $OCF_3$ , галогену, CN і  $CF_3$ ;

гетероарил<sup>a</sup> являє собою 5-, 6-, 9- або 10-членне моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить, якщо це можливо, 1, 2, 3 або 4 елементи кільця, незалежно вибрані з N, NR<sub>12</sub>, S і O; гетероарил<sup>a</sup> може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH,  $OCF_3$ , галогену, CN, арилу<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{13}R_{14}$ , гетероарилу<sup>b</sup>,  $-C(=O)OR_{12}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$  і  $CF_3$ ;

гетероарил<sup>b</sup> являє собою 5-, 6-, 9- або 10-членне моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить, якщо це можливо, 1, 2 або 3 елементи кільця, незалежно вибрані з N, NR<sub>12</sub>, S і O; де гетероарил<sup>b</sup> може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену, CN, арилу<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арилу<sup>b</sup> і  $CF_3$ ;

гетероциклоалкіл являє собою неароматичне вуглецевмісне моноциклічне кільце, що містить 5, 6 або 7 елементів кільця, де 1 або 2 елементи кільця незалежно вибрані з N, NR<sub>8</sub>, S, SO,  $SO_2$  і O; де гетероциклоалкіл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH,  $OCF_3$ , галогену, оксо і CN;

R<sub>8</sub> незалежно вибраний з H, алкілу, циклоалкілу або гетероциклоалкілу<sup>a</sup>;

гетероциклоалкіл<sup>a</sup> являє собою неароматичне вуглецевмісне моноциклічне кільце, що містить 3, 4, 5 або

6 елементів кільця, де щонайменше один елемент кільця незалежно вибраний з N, NR<sub>12</sub>, S і O; гетероциклоалкіл<sup>a</sup> необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$ , галогену;

R<sub>12</sub> незалежно вибраний з H, алкілу або циклоалкілу;

R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> незалежно вибрані з H, алкілу<sup>b</sup>, арилу<sup>b</sup> і гетероарилу<sup>b</sup>, або R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють вуглецевмісне 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з N, NR<sub>12</sub>, S, SO,  $SO_2$  і O, яке може бути насиченим або ненасиченим з 1 або 2 подвійними зв'язками і яке необов'язково може бути моно- або дизаміщеним замісниками, вибраними з оксо, алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену і  $CF_3$ ;

і її таутомери, ізомери, стереоізомери (включаючи її енантіомери, діастереоізомери і рацемічні і скалемічні суміші), дейтеровані похідні і фармацевтично прийнятні солі і/або сольвати.

2. Сполука формули (I) за п. 1 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізоотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват,

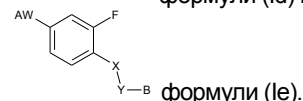
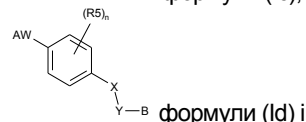
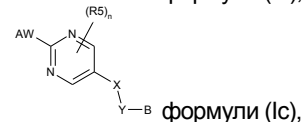
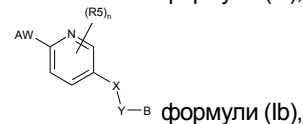
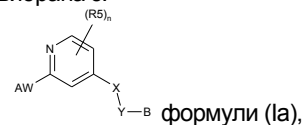
де Z означає 6- або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить 1 або 2 елементи кільця, незалежно вибрані з N і S; або феніл.

3. Сполука формули (I) за п. 2 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізоотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват,

де Z вибраний з піразолу, фенілу, піримідину, піридину, піразину, піридазину, оксазолу, тіофену і тiazолу.

4. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізоотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват,

де сполука вибрана з:



5. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізоотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват,

ючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де X означає CR1R2.

6. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де Y означає NR12.

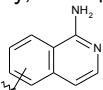
7. Сполука формули (I) за п. 6 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де Y означає NH.


8. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де B означає гетероарил<sup>a</sup>.


9. Сполука формули (I) за п. 8 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де Y приєднаний до B по атому вуглецю гетероарильного<sup>a</sup> кільця і два кільцеві атоми, сусідні з атомом вуглецю гетероарильного<sup>a</sup> кільця, до якого приєднаний Y, обидва є атомами вуглецю.


10. Сполука формули (I) за п. 8 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де B вибраний з:

ізохінолінілу, заміщеного за допомогою NH<sub>2</sub> в поло-

женні 1 , необов'язково додатково заміщеного 1 або 2 замісниками, як для гетероарилу;

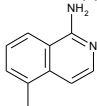
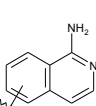
6-азаіндолілу , необов'язково заміщеного як для гетероарилу;

7-азаіндолілу , необов'язково заміщеного як для гетероарилу; і


піридилу , необов'язково заміщеного як для гетероарилу.


11. Сполука формули (I) за п. 8 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де B вибраний з:


ізохінолінілу, заміщеного за допомогою NH<sub>2</sub> в поло-

женні 1, вибраного з  і , необов'яз-

ково додатково заміщеного 1 або 2 замісниками, як для гетероарилу;

6-азаіндолілу , необов'язково заміщеного як для гетероарилу;

7-азаіндолілу , необов'язково заміщеного як для гетероарилу; і

піридилу , необов'язково заміщеного як для гетероарилу.

12. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де n дорівнює 0 або 1.

13. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де AW вибраний з -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A і -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A.

14. Сполука формули (I) за будь-яким попереднім пунктом або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, де A означає 4-12-членну моно- або біциклічну кільцеву систему, що містить один елемент кільця N і необов'язково 1, 2 або 3 додаткові елементи кільця, незалежно вибрані з N, O і S, де необов'язково кільцева система заміщена, якщо можливо, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, OH, оксо, циклоалкілу, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарилу, гетероциклоалкілу<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

де, якщо A означає біциклічну кільцеву систему, біциклічна кільцева система є конденсованою, місточною або спірозчленованою.

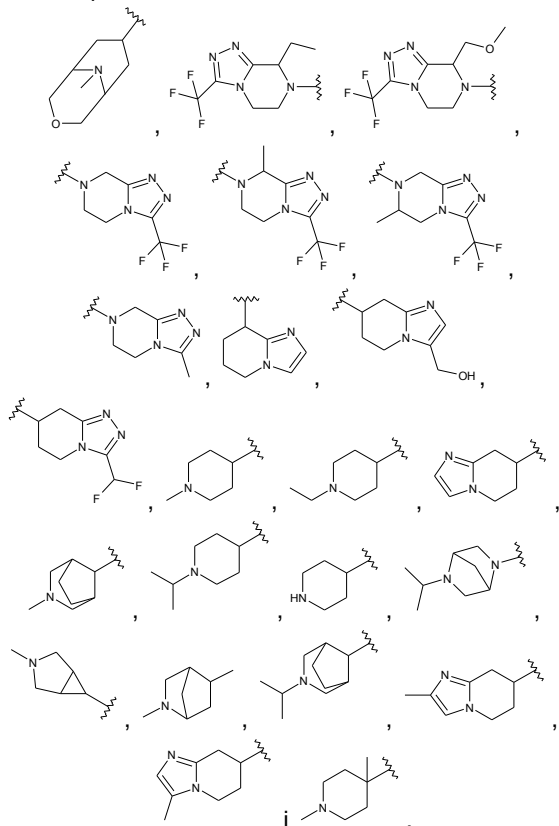
15. Сполука формули (I) за п. 14 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтерований ізотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват,

де A означає 4-12-членну моно- або біциклічну кільцеву систему, що містить один елемент кільця N і необов'язково один або два додаткові елементи кільця, незалежно вибрані з N і O, де необов'язково кільцева система заміщена, якщо можливо, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, OH, оксо, циклоалкілу, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарилу, гетероциклоалкілу<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

де, якщо A означає біциклічну кільцеву систему, біциклічна кільцева система є конденсованою, місточною або спірозчленованою.

16. Сполука формули (I) за п. 15 або її таутомер, ізомер, стереоізомер (включаючи її енантіомер, діастереоізомер і рацемічну і скалемічну суміш), дейтеро-

ваний ізоотоп і фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват,  
де А вибраний з:



17. Сполука, яка вибрана з таблиці 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 і 10, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват солі.

18. Фармацевтична композиція, що містить: сполука або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват за будь-яким з пп. 1-17 і щонайменше один фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват за будь-яким з пп. 1-17 або фармацевтична композиція за п.18 для застосування в медицині.

20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват за будь-яким з пп. 1-17 або фармацевтична композиція за п.18 для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, в якому бере участь активність фактора XIIa.

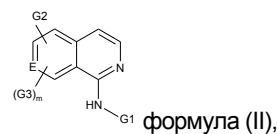
21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, або фармацевтична композиція для застосування за п. 20, де захворюванням або патологічним станом, в якому бере участь активність фактора XIIa, є опосередковуваний брадикініном ангіоневротичний набряк, де опосередковуваний брадикініном ангіоневротичний набряк являє собою спадковий ангіоневротичний набряк.

22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, або фармацевтична композиція для застосування за п. 20, де захворюванням або патологічним станом, в якому бере участь активність фактора XIIa, є опосередковуваний брадикініном ангіоневротичний набряк, де опосередковуваний брадикініном ангіоневротичний набряк є неспадковим.

23. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, або фармацевтична композиція для

застосування за п. 20, де захворюванням або патологічним станом, в якому бере участь активність фактора XIIa, є тромботичне порушення.

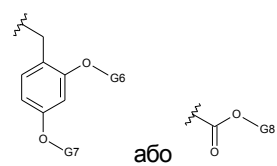
24. Сполука формули (II),



де:

Е вибраний з CH і N;

G1 означає:



G2 означає F, Cl або Br;

m дорівнює 0, 1 або 2;

G3, якщо міститься, незалежно вибраний з алкілу, OH, OCF<sub>3</sub>, арилу<sup>b</sup>, гетероарилу<sup>b</sup>, алкокси, CF<sub>3</sub>, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>- N(G4)(G5), -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> і галогену; за умови, що, якщо m дорівнює 1, G3 не означає метил;

G4 і G5 незалежно вибрані з алкілу<sup>b</sup>, арилу<sup>b</sup> і гетероарилу<sup>b</sup>, або G4 і G5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють вуглецевмісне 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> і O, яке може бути насиченим або ненасиченим з 1 або 2 подвійними зв'язками і яке необов'язково може бути моно- або дизаміщеним замісниками, вибраними з оксо, алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену і CF<sub>3</sub>;

G6 і G7 незалежно вибрані з метилу, етилу, н-пропілу і ізопропілу;

G8 вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу і ізобутилу;

алкіл являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 10 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкіл необов'язково може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)OR<sub>13</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

алкіл<sup>b</sup> являє собою лінійний насичений вуглеводень, що містить до 10 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкіл<sup>b</sup> необов'язково може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

арил<sup>b</sup> являє собою феніл, біфеніл або нафтил; арил<sup>b</sup> може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену, CN і CF<sub>3</sub>;

циклоалкіл являє собою моноциклічне насичене вуглеводневе кільце, що містить до 3 до 6 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкіл необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

алкокси являє собою лінійний зв'язаний з О вуглеводнем, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) або розгалужений зв'язаний з О вуглеводень, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, CF<sub>3</sub> і фтору;

галоген означає F, Cl, Br або I;

гетероарил являє собою 5- або 6-членне вуглецевмісне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 елементи кільця, які вибрані з N, NR<sub>8</sub>, S і O; гетероарил може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогену, CN і CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> являє собою 5-, 6-, 9- або 10-членне моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить, якщо це можливо, 1, 2, 3 або 4 елементи кільця, незалежно вибрані з N, NR<sub>12</sub>, S і O; гетероарил<sup>a</sup> може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогену, CN, арилу<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарилю<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> і CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> являє собою 5-, 6-, 9- або 10-членне моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить, якщо це можливо, 1, 2 або 3 елементи кільця, незалежно вибрані з N, NR<sub>12</sub>, S і O; де гетероарил<sup>b</sup> може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену, CN, арилу<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арилу<sup>b</sup> і CF<sub>3</sub>;

гетероциклоалкіл являє собою неароматичне вуглецевмісне моноциклічне кільце, що містить 5, 6 або 7 елементів кільця, де 1 або 2 елементи кільця незалежно вибрані з N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> і O; де гетероциклоалкіл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогену, оксо і CN;

R<sub>8</sub> незалежно вибраний з H, алкілу, циклоалкілу або гетероциклоалкілу<sup>a</sup>;

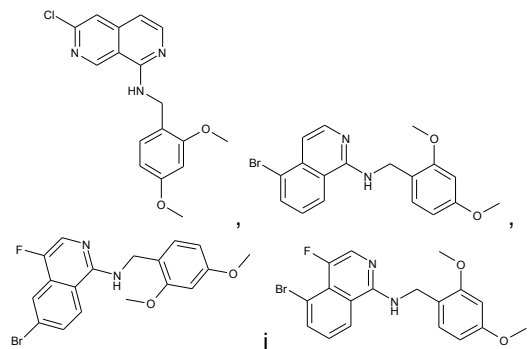
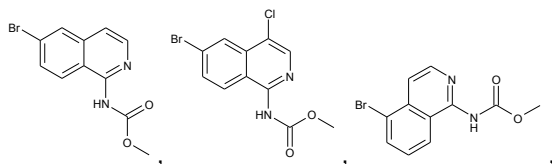
гетероциклоалкіл<sup>a</sup> являє собою неароматичне вуглецевмісне моноциклічне кільце, що містить 3, 4, 5 або 6 елементів кільця, де щонайменше один елемент кільця незалежно вибраний з N, NR<sub>12</sub>, S і O; гетероциклоалкіл<sup>a</sup> необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогену;

R<sub>12</sub> незалежно вибраний з H, алкілу або циклоалкілу;

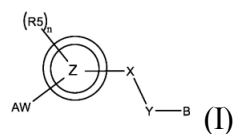
R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> незалежно вибрані з H, алкілу<sup>b</sup>, арилу<sup>b</sup> і гетероарилю<sup>b</sup>, або R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють вуглецевмісне 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> і O, яке може бути насиченим або ненасиченим з 1 або 2 подвійними зв'язками і яке необов'язково може бути моно- або дизаміщеним замісниками, вибраними з оксо, алкілу<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогену і CF<sub>3</sub>;

і її таутомери, ізомери, стереоізомери (включаючи її енантіомери, діастереоізомери і рацемічні і скалемічні суміші), дейтеровані похідні і солі і/або сольвати.

25. Сполука, яка вибрана з



або її сіль, сольват або сольват солі.



(21) а 2023 00313

(22) 28.06.2021

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A01N 43/50 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

(31) 20183158.3

(32) 30.06.2020

(33) EP

(85) 19.05.2023

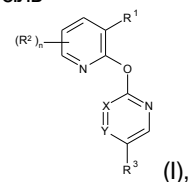
(86) PCT/EP2021/067667, 28.06.2021

(71) БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) МакЛеод Майкл Чарльз (DE), Браун Ральф (DE), Якобі Харальд (DE), Шнаттерер Штефан (DE), Мейстер Кетрін Сімон (AU), Шмутцлер Дірк (DE), Махеттіра Ану Бхімаїа (DE), Асмус Елізабет (DE), Розінгер Крістофер Хью (DE), Гатцвайлер Ельмар (DE), Райн-грубер Анна Марія (DE), Діттен Ян (DE), Болленбах-Валь Біргіт (DE)

(54) ЗАМІЩЕНІ ГЕТЕРОАРИЛОКСИПІРИДИНИ, А ТАКОЖ ЇХ СОЛІ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ГЕРБІЦИДНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН

(57) 1. Заміщений гетероарилоксиіпрідин загальної формули (I) або його сіль



де

R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил, який є необов'язково заміщений до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup> незалежно являє собою галоген, гідрокси, аміно, ціано, нітро, форміл, формамід, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкенілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкінілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілтіо, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілсульфініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілсульфініл,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілсульфоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілтіо-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфініл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілкарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілкарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілкарбоніл, карбоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкоксикарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламінокарбоніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-діалкіламінокарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіламінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілкарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілкарбоніламіно, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілкарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламінокарбоніламіно, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-діалкіламінокарбоніламіно, карбокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкоксикарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкоксикарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіносульфоніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-діалкіламіносульфоніл або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-триалкілсиліл, n дорівнює 0, 1, 2, або 3,

R<sup>3</sup> являє собою галоген, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл,

R<sup>4</sup> являє собою водень, галоген, гідрокси, аміно, ціано, форміл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокситіокарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,

X являє собою N або CR<sup>5</sup>, Y являє собою N або CH, та

R<sup>5</sup> являє собою водень, галоген або ціано, за винятком сполук, в яких R<sup>1</sup> являє собою незаміщений або заміщений 3-піразол.

2. Сполука загальної формули (I) за пунктом 1 або її сіль, в якій R<sup>1</sup> являє собою групи R<sup>1</sup>-1-R<sup>1</sup>-42:

R <sup>1</sup> -1	R <sup>1</sup> -2	R <sup>1</sup> -3	R <sup>1</sup> -4	R <sup>1</sup> -5
R <sup>1</sup> -6	R <sup>1</sup> -7	R <sup>1</sup> -8	R <sup>1</sup> -9	R <sup>1</sup> -10
R <sup>1</sup> -11	R <sup>1</sup> -12	R <sup>1</sup> -13	R <sup>1</sup> -14	R <sup>1</sup> -15
R <sup>1</sup> -16	R <sup>1</sup> -17	R <sup>1</sup> -18	R <sup>1</sup> -19	R <sup>1</sup> -20
R <sup>1</sup> -21	R <sup>1</sup> -22	R <sup>1</sup> -23	R <sup>1</sup> -24	R <sup>1</sup> -25
R <sup>1</sup> -26	R <sup>1</sup> -27	R <sup>1</sup> -28	R <sup>1</sup> -29	R <sup>1</sup> -30

R <sup>1</sup> -31	R <sup>1</sup> -32	R <sup>1</sup> -33	R <sup>1</sup> -34	R <sup>1</sup> -35
R <sup>1</sup> -36	R <sup>1</sup> -37	R <sup>1</sup> -38	R <sup>1</sup> -39	R <sup>1</sup> -40
R <sup>1</sup> -41	R <sup>1</sup> -42			

R<sup>2</sup> незалежно являє собою галоген, гідрокси, аміно, ціано, нітро, форміл, формамід, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-алкініл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкенілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкінілокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілтіо, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілсульфініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілсульфоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілсульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілкарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілкарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілкарбоніл, карбоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкоксикарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламінокарбоніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-діалкіламінокарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіламінокарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілкарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкілкарбоніламіно, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілкарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніламіно або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-триалкілсиліл, n дорівнює 0, 1, або 2,

R<sup>3</sup> являє собою галоген, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл,

R<sup>4</sup> являє собою водень, галоген, гідрокси, аміно, ціано, форміл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокситіокарбоніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл steht,

R<sup>4a</sup> являє собою водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-алкіл, X являє собою N або CR<sup>5</sup>,

Y являє собою N або CH, та ,

R<sup>5</sup> являє собою водень, галоген або ціано.

3. Сполука загальної формули (I) за пунктом 1 або її сіль, в якій

R<sup>1</sup> являє собою групи R<sup>1</sup>-1-R<sup>1</sup>-3 відповідно до пункту 2,

R<sup>2</sup> незалежно являє собою хлор, бром, ціано або метил, n дорівнює 1 або 2,

R<sup>3</sup> являє собою фтор, хлор, бром, ціано, нітро або трифторметил,

R<sup>4</sup> являє собою водень, хлор, бром, йод, трифторметил, дифторметил, хлорфторметил, дифторхлорметил, дифлорметил, трихлорметил, дифторбромметил, циклопропіл, циклопропілметил, (1-метил)циклопропіл або метоксиметил,

X являє собою N або CR<sup>5</sup>, Y являє собою N або CH, та

R<sup>5</sup> являє собою водень, фтор, хлор або ціано.

4. Гербіцидний засіб, який характеризується тим, що містить гербіцидно активну кількість щонайменше однієї сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3.

5. Гербіцидний засіб за пунктом 4 в суміші з допоміжними речовинами для формуляції.

6. Гербіцидний засіб за пунктом 4 або 5, який додатково містить щонайменше ще одну пестицидно активну речовину, вибрану з групи інсектицидів, акарицидів, гербіцидів, фунгіцидів, захисних речовин та регуляторів росту.

7. Гербіцидний засіб за пунктом 6, який містить захисну речовину.

8. Гербіцидний засіб за пунктом 7, який містить ципросульфамід, клохінтоцет-мексил, мефенпір-діетил або ізоксадифен-етил.

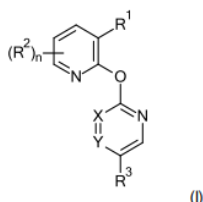
9. Гербіцидний засіб за будь-яким одним з пунктів 4-8, який містить інший гербіцид.

10. Спосіб боротьби небажаних рослин, який характеризується тим, що ефективну кількість, щонайменше, однієї сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3 або гербіцидного засобу за будь-яким одним з пунктів 4-9 застосовують до рослин або до місця, де небажані рослини ростуть.

11. Застосування сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3 або гербіцидного засобу за будь-яким одним з пунктів 4-9 для боротьби з небажаними рослинами.

12. Застосування за пунктом 11, в якому сполуки загальної формули (I) застосовуються для контролю за небажаними рослинами в посівах корисних сільськогосподарських рослин.

13. Застосування за пунктом 12, в якому корисні сільськогосподарські рослини являють собою трансгенні культурні рослини.



(I)

(21) а 2023 02007  
(22) 29.10.2021

(51) МПК (2024.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 29/00  
A61P 15/10 (2006.01)

(31) 10-2020-0142400  
(32) 29.10.2020  
(33) KR

(85) 26.05.2023  
(86) РСТ/KR2021/015475, 29.10.2021

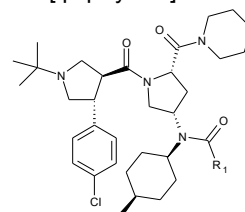
(71) ЕЛДЖІ КЕМ, ЛТД. (KR)

(72) Хам Дзін Ок (KR), Лі Хо Сон (KR), Кім Дзі Йон (KR), Кім Сунг Вон (KR), Чун Сеул Ах (KR), Лі Санг Дае (KR), Парк Дзонг Вон (KR)

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА IV СПОЛУКИ-АГОНІСТА РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНУ ТА СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

(57) 1. Кристалічна форма IV сполуки наступної формули 1, її фармацевтично прийнятної солі або її сольовату, де порошкова рентгенівська дифрактограма має 3 або більше характерних піків, вибраних з-поміж піків з наступними кутами дифракції (значення 2θ): 7,76±0,2°, 9,69±0,2°, 10,12±0,2°, 10,63±0,2°, 11,93±0,2°, 12,72±0,2°, 14,57±0,2°, 16,07±0,2°, 17,65±0,2°, 18,24±0,2°, 19,10±0,2°, 19,62±0,2°, 20,09±0,2°, 21,19±0,2°, 21,62±0,2°, 22,02±0,2°, 22,25±0,2°, 22,61±0,2°, 23,59±0,2°, 24,26±0,2°, 24,78±0,2°, 25,29±0,2°, 26,15±0,2°, 28,52±0,2°, 29,38±0,2° і 29,98±0,2°:

[формула 1]



де R<sub>1</sub> являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкіл.

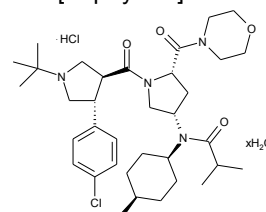
2. Кристалічна форма IV за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули 1 вибрана з групи, яка складається із солей сполуки 3: хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, бромистоводневої кислоти і йодистоводневої кислоти.

3. Кристалічна форма IV за п. 1, яка являє собою кристалічну форму сольовату сполуки формули 1.

4. Кристалічна форма IV за п. 3, де сольват являє собою гідрат.

5. Кристалічна форма IV за п. 4, яка являє собою кристалічну форму сполуки наступної формули 4:

[Формула 4]



6. Спосіб отримання кристалічної форми IV за будь-яким із пп. 1-5, який включає стадії:

отримання змішаного розчину шляхом розчинення сполуки формули 1 в розчиннику для кристалізації; і отримання кристалів зі змішаного розчину.

7. Спосіб отримання кристалічної форми IV за п. 6, де розчинник для кристалізації включає воду, полярний апротонний органічний розчинник або їхню суміш.

8. Спосіб отримання кристалічної форми IV за п. 7, де полярний апротонний органічний розчинник включає етилацетат, метилізобутилкетон, диметилсульфоксид, тетрагідрофуран, ацетон, диметилформамід, ацетонітрил або їхню суміш.

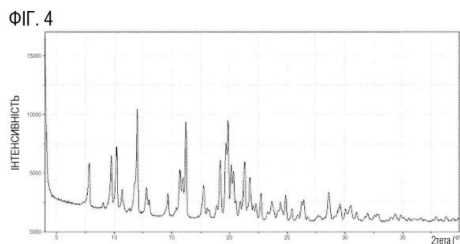
9. Спосіб отримання кристалічної форми IV за п. 7, де розчинник для кристалізації являє собою змішаний розчинник, в якому вода і полярний апротонний розчинник змішані в об'ємному співвідношенні від 35:1 до 1:35.

10. Спосіб отримання кристалічної форми IV за п. 6, де стадія кристалізації включає стадію перемішування змішаного розчину.

11. Фармацевтична композиція, яка включає кристалічну форму IV за будь-яким із пп. 1-5 і фармацевтично прийнятний носій.

12. Фармацевтична композиція для агоністичної дії відносно функції рецептора меланокортину-4, яка включає кристалічну форму IV за будь-яким із пп. 1-5 і фармацевтично прийнятний носій.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка призначена для профілактики або лікування ожиріння, діабету, запалення або еректильної дисфункції.



(21) а 2023 02131  
(22) 06.10.2021

(51) МПК (2024.01)  
**C07D 515/04** (2006.01)  
A61P 43/00  
**A61K 31/519** (2006.01)

(31) 63/088,935

(32) 07.10.2020

(33) US

(85) 05.05.2023

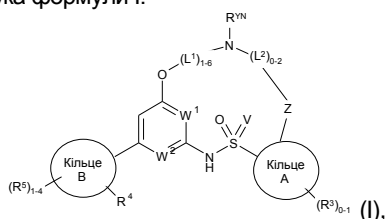
(86) РСТ/US2021/053860, 06.10.2021

(71) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) МакКартні Джейсон (US), Абела Александр Расселл (US), Абрагам Санні (US), Андерсон Корі Дон (US), Арумугам Віджаялакські (US), Чау Жаклін (US), Клеменс Джеремі (US), Клівленд Томас (US), Кун Тімоті Річард (US), Дуайт Тімоті А. (US), Феннінг Лев Тайлер Деві (US), Фріман Брайан А. (US), Гроутенхейс Пітер (померлий) (US), Гулевич Антон В. (US), Адіда Руа Сара Сабіна (US), Ісіхара Йосіхіро (US), Кхатун Харіпада (US), Кренітські Пол (US), Мелілло Віто (US), Міллер Марк Томас (US), Параселлі Прасуна (US), П'єр Фабрис (US), Силіна Аліна (US), Трен Джо А. (US), Ю Джонні (US), Вальдес Ліно (US), Чжоу Цзіньлань (US)

(54) МОДУЛЯТОРИ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАНОЇ ПРОВІДНОСТІ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗІ

(57) 1. Сполука формули I:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де:

Кільце А вибрано з:

- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,

- 3-10-членного гетероциклілу, та

- 5-10-членного гетероарилу;

Кільце В вибрано з:

- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,

- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,

- 3-10-членного гетероциклілу, та

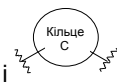
- 5-10-членного гетероарилу;

V вибраний з O і NH;

W<sup>1</sup> вибраний з N і CH;

W<sup>2</sup> вибраний з N і CH, за умови, що щонайменше один із W<sup>1</sup> і W<sup>2</sup> являє собою N;

Z вибраний з O, NR<sup>ZN</sup> і C(R<sup>ZC</sup>)<sub>2</sub>, за умови, що якщо L<sup>2</sup> відсутній, то Z являє собою C(R<sup>ZC</sup>)<sub>2</sub>;



кожний L<sup>1</sup> незалежно вибраний з C(R<sup>L1</sup>)<sub>2</sub> і

кожний L<sup>2</sup> незалежно вибраний з C(R<sup>L2</sup>)<sub>2</sub>;

Кільце С вибрано з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:

- галогену,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, та

- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>;

кожний R<sup>3</sup> незалежно вибраний з:

- галогену,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси,

- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,

- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами,

незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, та

- 3-10-членного гетероциклілу;

R<sup>4</sup> вибраний з водню та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу;

кожний R<sup>5</sup> незалежно вибраний з:

- водню,

- галогену,

- гідроксилу,

- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>,

- -SO-Me,

- -CH=C(R<sup>LC</sup>)<sub>2</sub>, де обидва R<sup>LC</sup> об'єднані з утворенням C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:

- гідроксилу,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси і C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,

- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,

- -(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу), необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси,

- 3-10-членного гетероциклілу, та

- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:

- галогену,

- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, та

- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу,

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу,

- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,

- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, та

- 3-10-членного гетероциклілу;

R<sup>YN</sup> вибраний з:

- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:

- гідроксилу,
- оксо,
- галогену,
- ціано,
- $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- оксо,
- $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкокси, і
- $C_6-C_{10}$  арилу,
- $C_1-C_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, оксо,  $C_6-C_{10}$  арилу та  $N(R^N)_2$ ,
- галогену,
- $C_3-C_{10}$  циклоалкілу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $C_1-C_6$  алкілу,
- 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- ціано,
- оксо,
- галогену,
- $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $C_1-C_6$  алкокси і  $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу,  $C_1-C_6$  алкокси,  $N(R^N)_2$  і  $C_3-C_{10}$  циклоалкілу,
- $C_1-C_6$  фторалкілу,
- $(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$  циклоалкілу), необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $C_1-C_6$  алкілу,
- $C_6-C_{10}$  арилу, та
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $C_1-C_6$  алкілу,
- $C_6-C_{10}$  арилу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- оксо,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- оксо,
- гідроксилу,
- $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену та  $C_6-C_{10}$  арилу, та
- $(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$  циклоалкілу),
- $C_1-C_6$  фторалкілу,
- $C_3-C_{10}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, та
- 3-10-членного гетероциклілу, та
- 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- галогену,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо,  $C_1-C_6$  алкокси і  $N(R^N)_2$ , і
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $C_1-C_6$  алкі-

лу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, вибраними з оксо,  $C_1-C_6$  алкокси і  $C_6-C_{10}$  арилу);  $R^{ZN}$  вибраний з:

- водню,
- $C_1-C_9$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- оксо,
- ціано,
- $C_1-C_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену та  $C_1-C_6$  алкокси,
- $N(R^N)_2$ ,
- $SO_2Me$ ,
- $C_3-C_{10}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_6-C_{10}$  арилу та  $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  фторалкілу,
- $C_1-C_6$  алкокси,
- $COOH$ ,
- $N(R^N)_2$ ,
- $C_6-C_{10}$  арилу, та
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо та  $C_1-C_6$  алкілу,
- $C_6-C_{10}$  арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- галогену,
- гідроксилу,
- ціано,
- $SiMe_3$ ,
- $SO_2Me$ ,
- $SF_5$ ,
- $N(R^N)_2$ ,
- $P(O)Me_2$ ,
- $(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$  циклоалкілу), необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $C_1-C_6$  фторалкілу,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $C_1-C_6$  алкокси, 5-10-членного гетероарилу,  $SO_2Me$ , та  $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $N(R^N)_2$ , і  $C_6-C_{10}$  арилу,
- $C_1-C_6$  фторалкілу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $C_1-C_6$  алкілу,
- $(O)_{0-1}-(C_6-C_{10}$  арилу), та
- $(O)_{0-1}-(5-10-гетероарилу)$ , необов'язково заміщеного гідроксидом, оксо,  $N(R^N)_2$ ,  $C_1-C_6$  алкілом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  фторалкілом і  $C_3-C_{10}$  циклоалкілом,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- оксо,
- $N(R^N)_2$ ,
- $C_1-C_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо та  $C_1-C_6$  алкокси,
- $C_1-C_6$  алкокси,
- $C_1-C_6$  фторалкілу,
- $C_6-C_{10}$  арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, та



- 5-10-членного гетероарилу, та
- 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
  - гідроксилу,
  - ціано,
  - оксо,
  - галогену,
  - $\text{B}(\text{OH})_2$ ,
  - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
  - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси (необов'язково заміщеного 1-3  $\text{-SiMe}_3$ ) і  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
  - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси,  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ , і  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу,
  - $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу,
  - $-(\text{O})_{0-1}\text{-(C}_3\text{-C}_{10}\text{ циклоалкілу)}$ , необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу,
  - $-(\text{O})_{0-1}\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{ арилу)}$ ,
  - $-(\text{O})_{0-1}\text{-(3-10-членного гетероциклілу)}$ , необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо, галогену, ціано,  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$  і  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси),  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу та 3-10-членного гетероциклілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу), та
  - 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу та  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу,
  - $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу,
  - $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
    - гідроксилу,
    - оксо,
    - галогену,
    - ціано,
    - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
    - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
      - гідроксилу,
      - оксо,
      - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
      - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, і
      - $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу,
      - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, оксо,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу та  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
      - галогену,
      - $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу,
      - 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу,
      - 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
        - гідроксилу,
        - ціано,
        - оксо,
        - галогену,
        - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
        - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси і  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,

- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси,  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ , і  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу,
- $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу,
- $-(\text{O})_{0-1}\text{-(C}_3\text{-C}_{10}\text{ циклоалкілу)}$ , необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу,
- $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, та
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу,
- $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
  - оксо,
  - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
    - оксо,
    - гідроксилу,
    - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
    - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену та  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, та
    - $-(\text{O})_{0-1}\text{-(C}_3\text{-C}_{10}\text{ циклоалкілу)}$ ,
    - $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу,
    - $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, та
    - 3-10-членного гетероциклілу,
    - 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
      - галогену,
      - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси і  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ , і
      - 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, вибраними з оксо,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси і  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу), та
  - $\text{R}^{\text{F}}$ ;

кожний  $\text{R}^{\text{ZC}}$  незалежно вибраний з:

  - водню,
  - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, необов'язково заміщеного 1–3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу),
  - $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, та
  - $\text{R}^{\text{F}}$ ;

або два  $\text{R}^{\text{ZC}}$  об'єднані з утворенням оксогрупи;

кожний  $\text{R}^{\text{L1}}$  незалежно вибраний з:

  - водню,
  - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$  за умови, що два  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$  не зв'язані з тим самим вуглецем,
  - $\text{C}_1\text{-C}_9$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
    - галогену,
    - гідроксилу,
    - оксо,
    - $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,
    - $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу,
    - $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену та  $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкілу,
    - $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, та

- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу й оксо),
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з:
- галогену,
- ціано,
- SiMe<sub>3</sub>,
- P(OMe)<sub>2</sub>,
- C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- оксо,
- ціано,
- SiMe<sub>3</sub>,
- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub> і
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу, та
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу,
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу,
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, та
- 5-10-членного гетероарилу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- оксо, та
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси,
- 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу, та
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, та
- R<sup>F</sup>;

або два R<sup>L1</sup> на тому самому атомі вуглецю взяті разом з утворенням оксогрупи;

кожний R<sup>L2</sup> незалежно вибраний з водню та R<sup>F</sup>;

або два R<sup>L2</sup> на тому самому атомі вуглецю взяті разом з утворенням оксогрупи;

кожний R<sup>N</sup> незалежно вибраний з:

- водню,
- C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- оксо,
- галогену,
- гідроксилу,
- NH<sub>2</sub>,
- NHMe,

- NMe<sub>2</sub>,
- NHCOMe,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,
- -(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу),
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу,
- 3-14-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з оксо та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, та
- 5-14-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з оксо та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу,
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- гідроксилу,
- NH<sub>2</sub>,
- NHMe, та
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу,
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, та
- 3-10-членного гетероциклілу;

або два R<sup>N</sup> на тому самому атомі азоту об'єднані спільно з атомом азоту, з яким вони зв'язані, з утворенням 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, вибраними з:

- гідроксилу,
- оксо,
- ціано,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, гідроксилу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси і N(R<sup>N2</sup>)<sub>2</sub>, причому кожний R<sup>N2</sup> незалежно вибраний з водню та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, і
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу;

або один R<sup>4</sup> й один R<sup>L1</sup> взяті разом з утворенням C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> алкілену;

якщо R<sup>F</sup> присутній, то два R<sup>F</sup> об'єднані з атомами, з якими вони зв'язані, з утворенням групи, вибраної з:

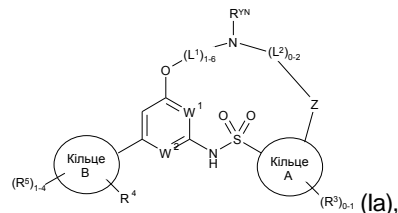
- C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу,
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- галогену,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу,
- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, і
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу,
- 3-11-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з:
- оксо,
- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>,
- C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з:
- оксо,
- галогену,
- гідроксилу,
- N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>,
- -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу),
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену та C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,

- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу), -(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу) та C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси),
- -(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу), необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, гідроксилу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу та C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,
- 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогенів)), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу та R<sup>N</sup>,
- -O-(5-12-членного гетероарилу), необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену) та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, та
- 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з гідроксилу, оксо, N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу (необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з ціано), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу), -O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу) та C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу,
- C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-4 групами, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу,
- C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу,
- 3-10-членного гетероциклілу, та
- 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу, та
- 5-12-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкілу;

із застереженням, що сполука не вибирається з:

- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,
- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,
- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,
- (11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та
- (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

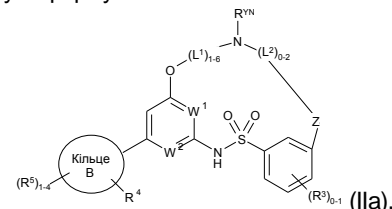
2. Сполука формули Ia:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де Кільце A, Кільце B, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>N</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,
- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,
- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,
- (11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та
- (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

3. Сполука формули IIa:

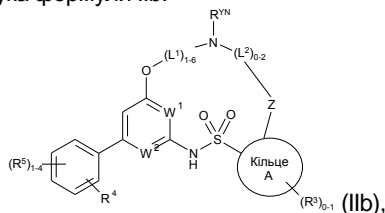


її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де Кільце B, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>N</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,
- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,
- (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,
- (11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та
- (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-

3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

4. Сполука формули IIb:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де Кільце A, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>YN</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

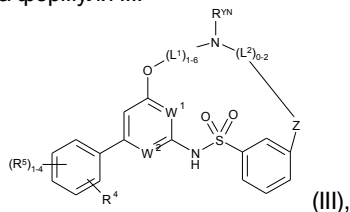
(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,

(11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

5. Сполука формули III:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>YN</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

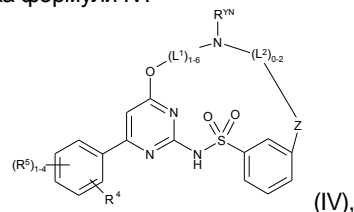
(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,

(11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

6. Сполука формули IV:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>YN</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

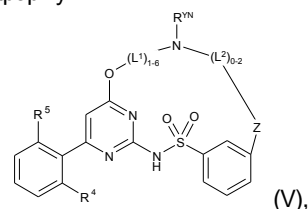
(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,

(11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

7. Сполука формули V:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>YN</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

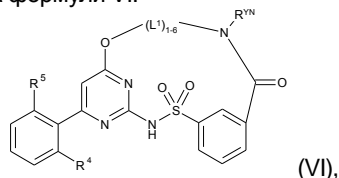
(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,

(11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-

3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

8. Сполука формули VI:



її таутомер, дейтерована похідна сполуки або таутомеру, або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з вищенаведених сполук, де L<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>YN</sup> визначені згідно з п. 1, із застереженням, що сполука не вибирається з:

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону,

(11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-(2-метилпропіл)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спіро[2.3]гексан-5-іл]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону, (11R)-6-(2,6-Диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону,

(11R)-12-(5-Дейтероспіро[2.3]гексан-5-іл)-6-(2,6-диметилфеніл)-11-ізобутил-2,2-діоксо-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону, та (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфеніл]-11-(2-метилпропіл)-12-{спіро[2.3]гексан-5-іл}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тіа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триону.

9. Сполука, таутомер, дейтерована похідна або фармацевтично прийнятна сіль згідно з будь-яким із пп. 1-8, вибрана зі сполук формул I, Ia, IIa, IIb, III, IV, V, і VI, їх дейтерованих похідних, і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищенаведених сполук.

10. Сполука, таутомер, дейтерована похідна або фармацевтично прийнятна сіль згідно з будь-яким із пп. 1-8, вибрана зі сполук 1-474 (таблиці 8, 9, 10, 11), сполук 475-506 (таблиця 7), сполук 507 і 508 (таблиця 12), їх дейтерованих похідних, і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищенаведених сполук.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, таутомер, дейтеровану похідну або фармацевтично прийнятну сіль згідно з будь-яким із пп. 1-10, і фармацевтично прийнятний носій.

12. Фармацевтична композиція згідно з п. 11, яка додатково містить один або більше додаткових терапевтичних агентів.

13. Спосіб лікування муковісцидозу, який включає введення пацієнту, що цього потребує, сполуки, таутомеру, дейтерованої похідної або фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким із пп. 1-10, або фармацевтичної композиції згідно з п. 11 або п. 12.

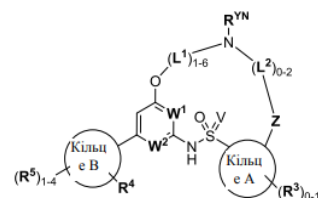
14. Спосіб згідно з п. 13, який додатково включає введення пацієнту одного або більше додаткових терапевтичних агентів до, одночасно з або після

сполуки, таутомеру, дейтерованої похідної або фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким із пп. 1-10, або фармацевтичної композиції згідно з п. 11 або п. 12.

15. Спосіб згідно з п. 14, який відрізняється тим, що зазначені один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою сполуку, вибрану з тезакафтору, івакафтору, дейтівакафтору, люмакафтору та їх фармацевтично прийнятних солей.

16. Сполука, таутомер, дейтерована похідна або фармацевтично прийнятна сіль згідно з будь-яким із пп. 1-10, або фармацевтична композиція згідно з п. 11 або п. 12, для застосування в лікуванні муковісцидозу.

17. Сполука, таутомер, дейтерована похідна або фармацевтично прийнятна сіль згідно з будь-яким із пп. 1-10, або фармацевтична композиція згідно з п. 11 або п. 12, для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування муковісцидозу.



(21) а 2023 00617  
(22) 19.07.2021

(51) МПК (2024.01)  
C07F 5/02 (2006.01)  
C07F 5/04 (2006.01)  
A61K 31/69 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 29/00  
A61P 37/00  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 27/02 (2006.01)  
A61P 27/06 (2006.01)  
A61P 3/00

(31) 63/054,064

(32) 20.07.2020

(33) US

(85) 17.02.2023

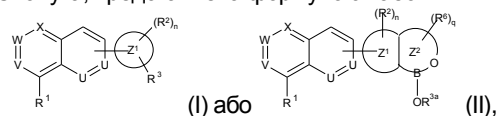
(86) PCT/US2021/042198, 19.07.2021

(71) АННЕКСОН, ИНК. (US)

(72) Артис Дін Р. (US), Леслі Колін Філіп (IT), Мілео Лука Б'яджо (IT), Беато Клаудіа (IT), Сорана Федеріко (IT), ді Гульєльмо Бруно (IT), Падроні К'яра (IT)

(54) ІНГІБІТОРИ ФАКТОРІВ КОМПЛЕМЕНТУ ТА ВИДИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Сполука, представлена формулою I або II:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R<sup>1</sup> являє собою гідроген, галоген, аміно, гідроксил, алкокси або алкілтію;

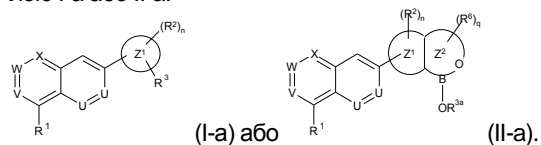
кожен V і W незалежно являє собою CR<sup>a</sup> або N;

кожен R<sup>a</sup> незалежно являє собою гідроген, галоген, нітро, ціано, аміно, гідроксил, алкокси, алкілтію або алкіл;

X являє собою  $CR^b$  або N;  
 $R^b$  являє собою гідроген, галоген, нітро, ціано, аміно, гідроксил, алкокси, алкілтіо, алкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, гетероаралкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил;  
кожен U незалежно являє собою N або  $CR^c$ ;  
кожен  $R^c$  незалежно являє собою гідроген, галоген, алкіл або алкокси;  
кільце  $Z^1$  являє собою п'яти або шестичленний арил або гетероарил;  
кільце  $Z^2$  являє собою п'яти або шестичленний гетероцикл;  
кожен  $R^2$  незалежно являє собою галоген, нітро, ціано, аміно, ациламіно, амід, гідроксил, алкокси, алкілтіо, ацил, амідіно, азидо, карбомоїл, карбоксил, карбоксиестер, гуанідин, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероалкіл, іміно, оксим, фосфонат, діалкілфосфіноксид, сульфоніл, сульфонамід, сульфосечовину, сульфініл, сульфоновою кислоту, сульфонову кислоту, тіоціанат, тіокарбоніл, алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; або два суміжні  $R^2$  разом із проміжними атомами карбону, до яких вони приєднані, об'єднані з утворенням 5- або 6-членного карбоциклу, 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного арилу або 5- або 6-членного гетероарилу;  
n являє собою 0 або ціле число, вибране з 1-4, як дозволяє валентність;  
кожен  $R^6$  незалежно являє собою галоген, нітро, ціано, аміно, ациламіно, амід, гідроксил, оксо, карбоксил, алкокси, алкілтіо, ацил, амідіно, азидо, карбомоїл, карбоксил, карбоксиестер, гуанідин, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероалкіл, іміно, оксим, фосфонат, діалкілфосфіноксид, сульфоніл, сульфонамід, сульфосечовину, сульфініл, сульфонову кислоту, сульфонову кислоту, тіоціанат, тіокарбоніл, алкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, гетероаралкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; або будь-які два  $R^6$  разом із проміжним(i) атомом(ами) карбону, до яких він(вони) приєднаний(і), об'єднані з утворенням карбоциклу або гетероциклу;  
q являє собою 0 або ціле число, вибране з 1-4, як дозволяє валентність;

$R^3$  являє собою  $R^{3a}O-B^{3b}(OR^{3b})_2$  або  $R^{3a}O-B^{3b}(OR^{3b})_2-M$ ;  
M являє собою  $N(R^8)_3$ ,  $N(R^8)_2$ ,  $OR^8$  або  $SR^8$ ;  
кожен  $R^8$  незалежно являє собою гідроген, алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; і  
 $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  незалежно являють собою гідроген, алкіл, ацил, алкеніл, алкініл, аралкіл, гетероаралкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; або  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  разом з атомом бору та двома проміжними атомами кисню, які розділяють їх, об'єднані з утворенням моноциклічного або поліциклічного гетероциклу; або  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  та M разом з атомом бору та проміжними атомами кисню об'єднані з утворенням поліциклічного гетероциклу.

2. Сполука за п. 1, де сполука представлена формуло I-a або II-a:



3. Сполука за п. 1 або п. 2, де  $R^1$  являє собою гідроксил або  $C_{1-3}$  алкокси.  
4. Сполука за п. 1 або п. 2, де  $R^1$  являє собою аміно.  
5. Сполука за п. 4, де  $R^1$  являє собою  $-NH_2$  або  $-NHCH_3$ .  
6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де кожен  $R^2$  незалежно являє собою галоген, нітро, ціано, аміно, ациламіно, амід, гідроксил, алкокси, алкілтіо, фосфонат, діалкілфосфіноксид, алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; або два суміжні  $R^2$  разом із проміжними атомами карбону, до яких вони приєднані, об'єднані з утворенням 5- або 6-членного карбоциклу, 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного арилу або 5- або 6-членного гетероарилу.  
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де кожен  $R^2$  незалежно являє собою галоген, ціано, аміно, ациламіно, амід, гідроксил, алкокси, діалкілфосфіноксид, галогеналкіл, сульфоніл, алкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил, аралкіл, гетероаралкіл або гетероарил.  
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де кожен  $R^2$  незалежно являє собою галоген, ціано, аміно, ациламіно, амід, гідроксил, алкокси, діалкілфосфіноксид, алкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил, аралкіл, гетероаралкіл або гетероарил.  
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де:  
кожен  $R^2$  незалежно являє собою  $-F$ , ціано,  $-C(O)N(R^4)_2$ ,  $-N(H)C(O)R^4$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2C(O)N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2CH_2O)R^4$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-P(=O)(CH_3)_2$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ , циклопропіл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксо-1,2,5-тіадіазолініл або піридиніл; де  
 $R^4$  являє собою алкіл, алкеніл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; або два  $R^4$  разом з атомом нітрогену утворюють 5-6-членний гетероцикл; і  
g являє собою ціле число, вибране з 1-6.  
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де:  
кожен  $R^2$  незалежно являє собою  $-F$ , ціано,  $-N(H)C(O)R^4$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2C(O)N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2CH_2O)R^4$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-P(=O)(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ , циклопропіл, тетрагідропіраніл, 1,1-діоксо-1,2,5-тіадіазолініл або піридиніл; де  
 $R^4$  являє собою алкіл, алкеніл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; і  
g являє собою ціле число, вибране з 1-6.  
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де кожен  $R^2$  незалежно заміщений дейтерієм.  
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де два суміжні  $R^2$  разом із проміжними атомами карбону, до яких вони приєднані, об'єднані з утворенням 5- або 6-членного карбоциклу, 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного арильного кільця або 5- або 6-членного гетероарильного кільця.  
13. Сполука за п. 12, де два суміжні  $R^2$  разом із проміжними атомами карбону, до яких вони приєднані, об'єднані з утворенням 5- або 6-членного гетероарильного кільця.  
14. Сполука за п. 13, де 5- або 6-членне гетероарильне кільце являє собою фуран, піразол, індазол або оксазол.  
15. Сполука за п. 12, де два суміжні  $R^2$  разом із проміжними атомами карбону, до яких вони приєднані, об'єднані з утворенням 5- або 6-членного гетероциклу.  
16. Сполука за п. 15, де 5- або 6-членний гетероцикл являє собою тетрагідрофуран або тетрагідропіран.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16, де кожен  $R^a$  незалежно являє собою гідроген, галоген, аміно, гідроксил, алкокси або алкіл.

18. Сполука за п. 17, де  $R^a$  являє собою гідроген.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18, де  $R^b$  являє собою гідроген, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл.

20. Сполука за п. 19, де  $R^b$  являє собою гідроген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл або циклопропіл, переважно метил.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, де кожен  $R^c$  незалежно являє собою гідроген, галоген або алкіл.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21, де один із V, W і X являє собою N.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-21, де два з V, W і X являють собою N.

24. Сполука за п. 21, де W і X являють собою N, і V являє собою  $CR^a$ .

25. Сполука за п. 24, де  $R^a$  являє собою гідроген.

26. Сполука за п. 23, де V і W являють собою N, і X являє собою  $CR^b$ .

27. Сполука за п. 26, де  $R^b$  являє собою метил.

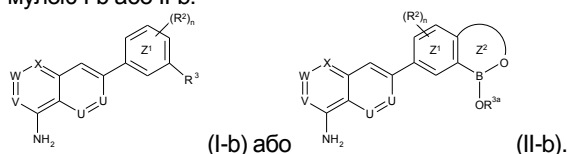
28. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де U являє собою  $CR^c$ .

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28, де  $R^c$  являє собою гідроген, F, метил, метокси або Cl.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-29, де кільце  $Z^1$  являє собою феніл або п'яти- або шестичленний гетероарил.

31. Сполука за п. 30, де кільце  $Z^1$  являє собою феніл.

32. Сполука за п. 31, де сполука представлена формулою I-b або II-b:

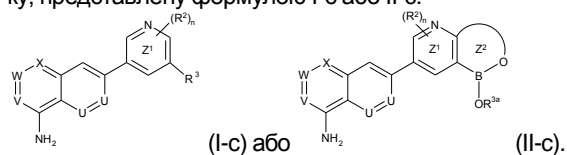


33. Сполука за п. 30, де кільце  $Z^1$  являє собою п'яти- або шестичленний гетероарил.

34. Сполука за п. 33, де кільце  $Z^1$  являє собою піразоліл.

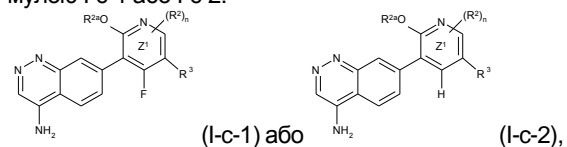
35. Сполука за п. 33, де кільце  $Z^1$  являє собою піридиніл.

36. Сполука за п. 35, де сполука являє собою сполуку, представлену формулою I-c або II-c:



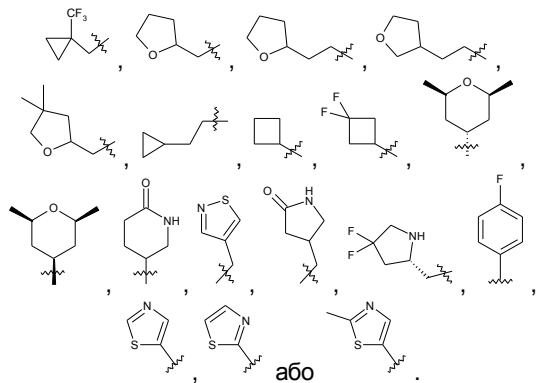
37. Сполука за будь-яким із пп. 1-36, де сполука представлена формулою I, I-a, I-b або I-c.

38. Сполука за п. 36, де сполука представлена формулою I-c-1 або I-c-2:

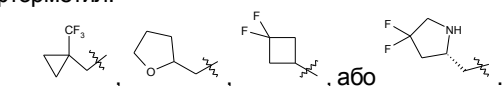


де  $R^{2a}$  являє собою алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил.

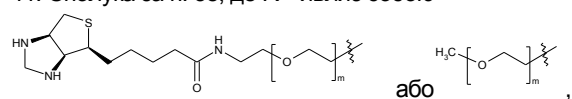
39. Сполука за п. 38, де  $R^{2a}$  являє собою метил, дифторметил,  $-CF_2CHF_2$ ,  $-CHF_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-(CH_2CH_2O)_2CH_3$ ,



40. Сполука за п. 38, де  $R^{2a}$  являє собою метил, дифторметил.

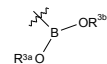


41. Сполука за п. 38, де  $R^{2a}$  являє собою



де m являє собою ціле число від 2 до 6.

42. Сполука за будь-яким із пп. 37-41, де  $R^3$  являє собою

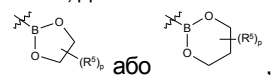


43. Сполука за п. 42, де  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  незалежно являють собою гідроген, алкіл, ацил, алкеніл, алкініл, аралкіл, гетероаралкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил.

44. Сполука за п. 42, де  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  являє собою гідроген.

45. Сполука за п. 42, де  $R^{3a}$  і  $R^{3b}$  разом з атомом бору та двома проміжними атомами оксигену, які їх розділяють, об'єднані таким чином, що  $R^3$  являє собою гетероцикліл.

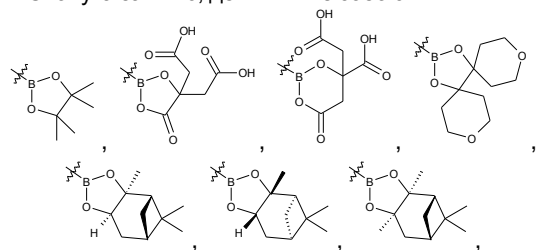
46. Сполука за п. 45, де  $R^3$  являє собою:

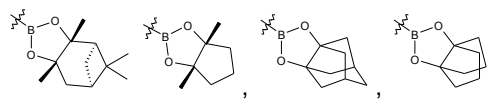


де:

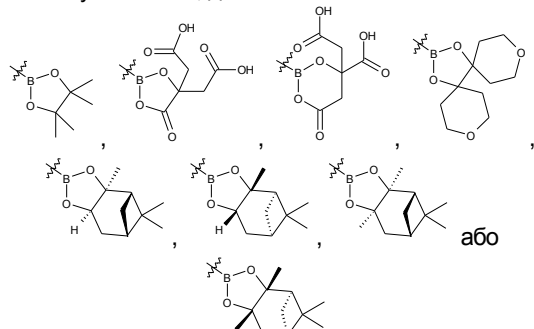
кожен  $R^5$  незалежно являє собою галоген, нітро, ціано, аміно, ациламіно, амідно, гідроксил, оксо, карбокси, алкокси, алкілтіо, алкіл (наприклад, карбоксиметил), аралкіл, гетероаралкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарил; або будь-які два  $R^5$  незалежно разом із проміжним(и) атомом(ами) карбону, до яких вони приєднані, об'єднані з утворенням карбоциклу або гетероциклу; і p являє собою 0 або ціле число, вибране з 1-6, як дозволяє валентність.

47. Сполука за п. 46, де  $R^3$  являє собою:

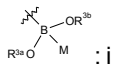




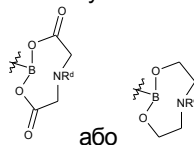
або

48. Сполука за п. 47, де  $R^3$  являє собою:

або

49. Сполука за будь-яким із пп. 37-41, де  $R^3$  являє собою

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  і  $M$  разом з атомом бору та проміжними атомами об'єднані таким чином, що  $R^3$  являє собою поліциклічний гетероцикл.

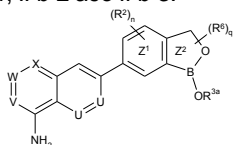
50. Сполука за п. 49, де  $R^3$  являє собою:

або

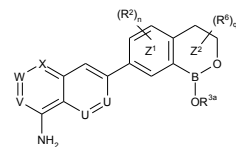
, де  $R^d$  являє собою Н або  $C_1$ - $C_4$  алкіл.51. Сполука за п. 50, де  $R^d$  являє собою Н або метил.52. Сполука за п. 50, де  $R^d$  являє собою Н.

53. Сполука за будь-яким із пп. 1-36, де сполука представлена формулою II, II-a, II-b або II-c.

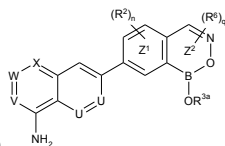
54. Сполука за п. 32, де сполука представлена формулою II-b-1, II-b-2 або II-b-3:



(II-b-1),

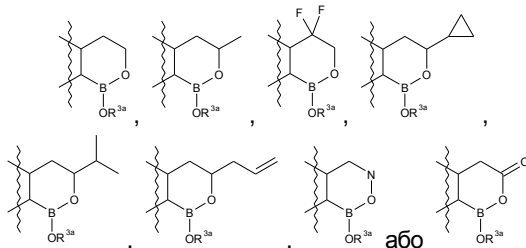
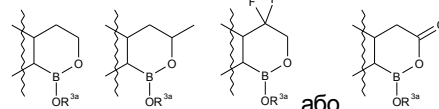


(II-b-2)



або

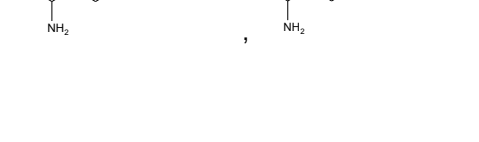
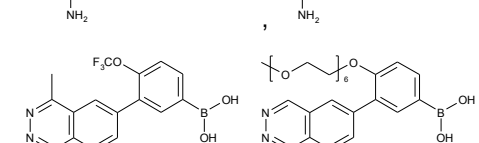
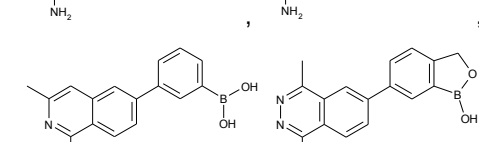
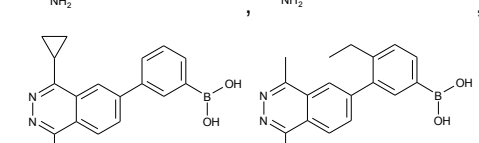
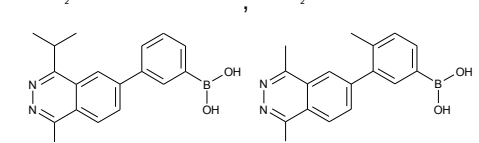
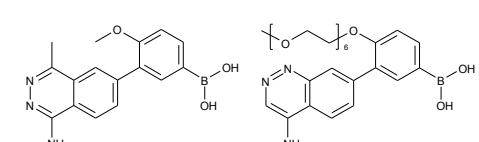
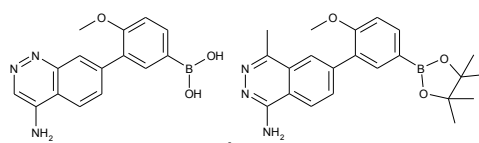
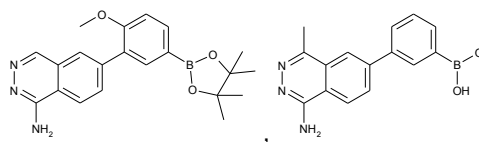
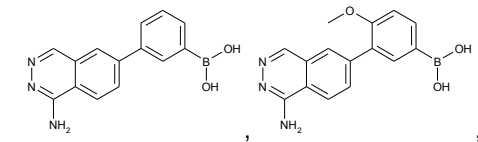
(II-b-3).

55. Сполука за п. 54, де кожен  $R^6$  незалежно являє собою галоген, алкіл, карбоцикліл, аліл або оксо.56. Сполука за п. 54, де кожен  $R^6$  незалежно являє собою галоген, алкіл або оксо.57. Сполука за п. 54, де кільце  $Z^2$  являє собою58. Сполука за п. 54, де кільце  $Z^2$  являє собою

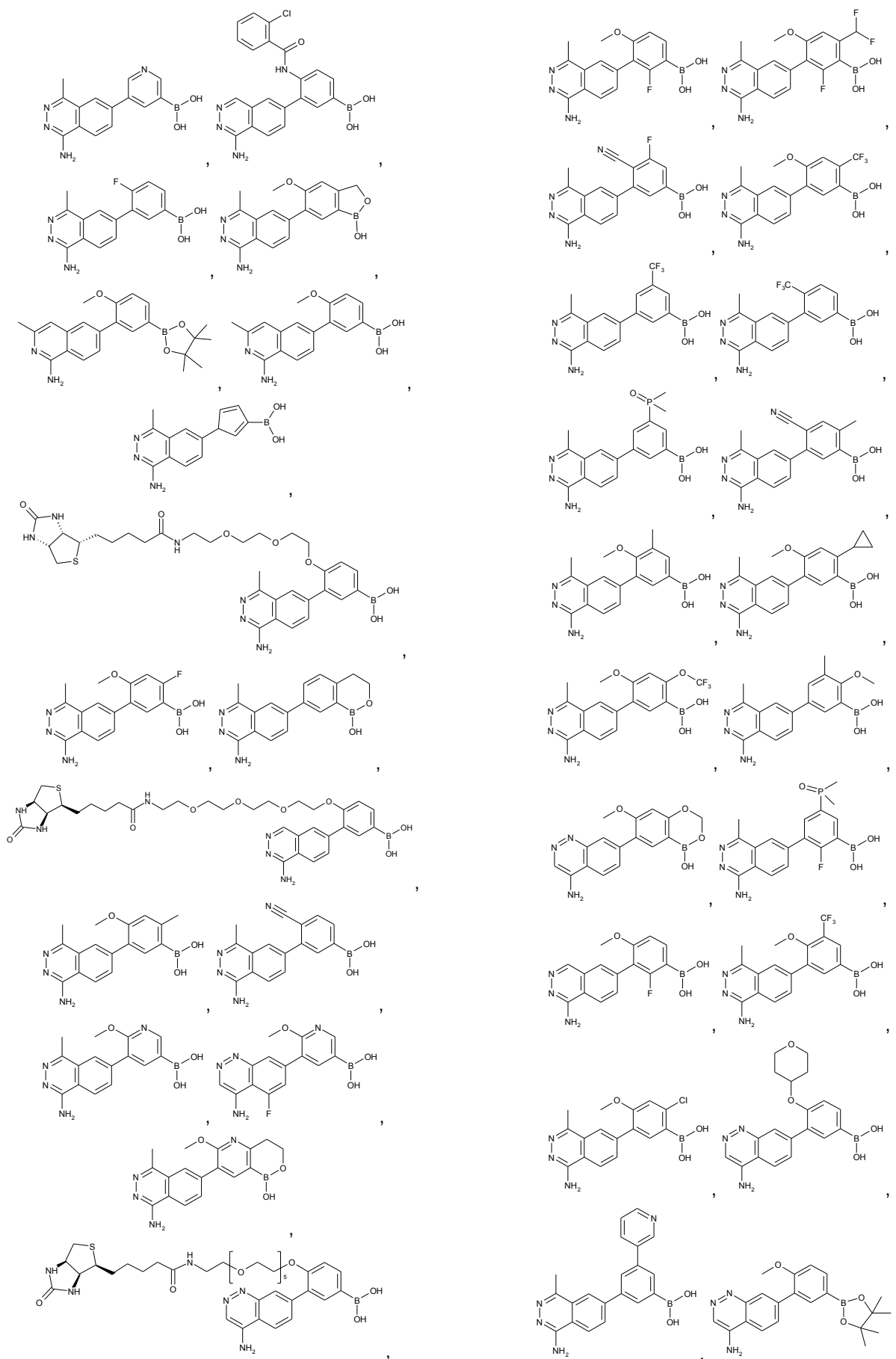
або

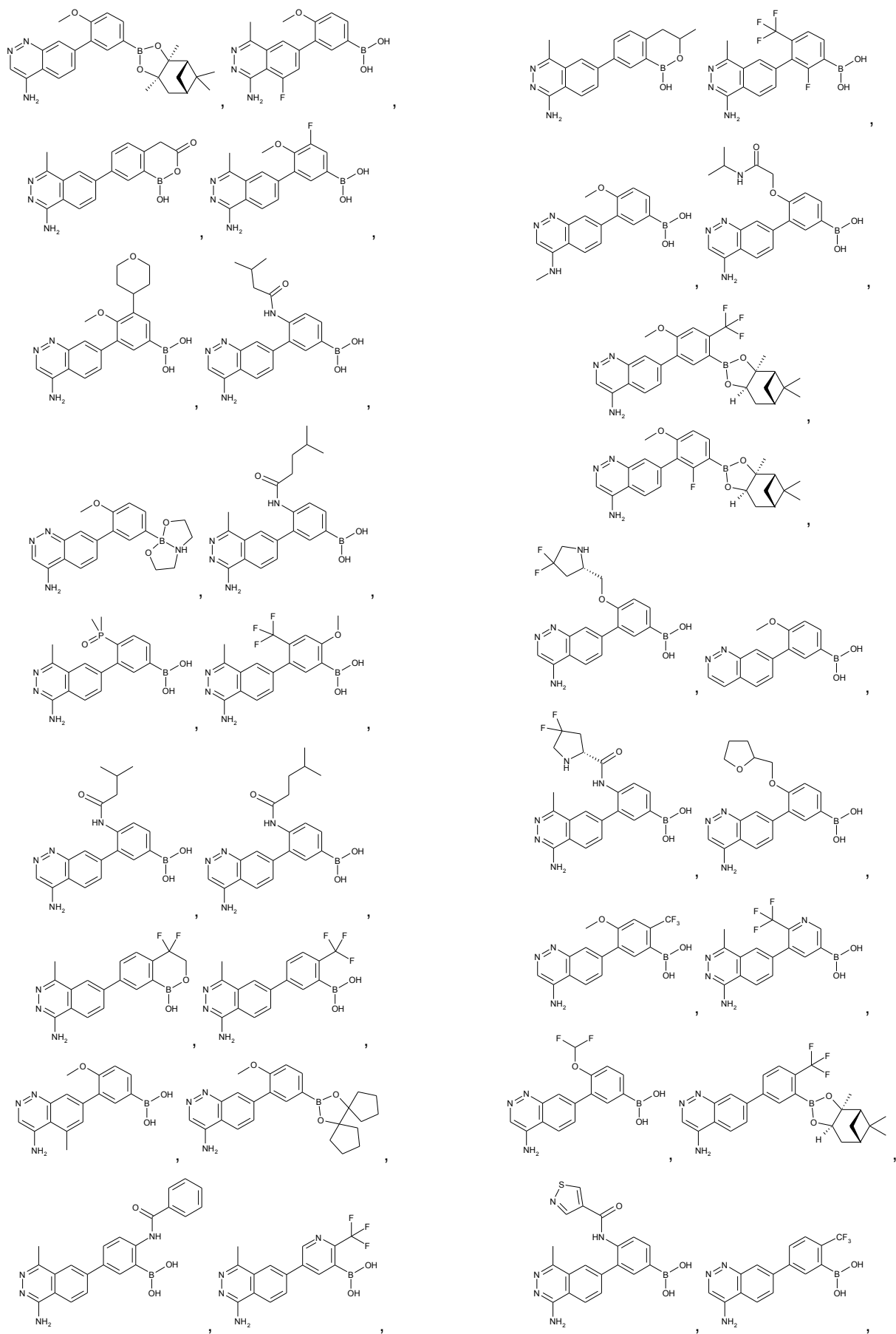
59. Сполука за будь-яким із пп. 53-58, де  $R^{3a}$  являє собою гідроген.60. Сполука за будь-яким із пп. 53-58, де  $R^{3a}$  являє собою метил.

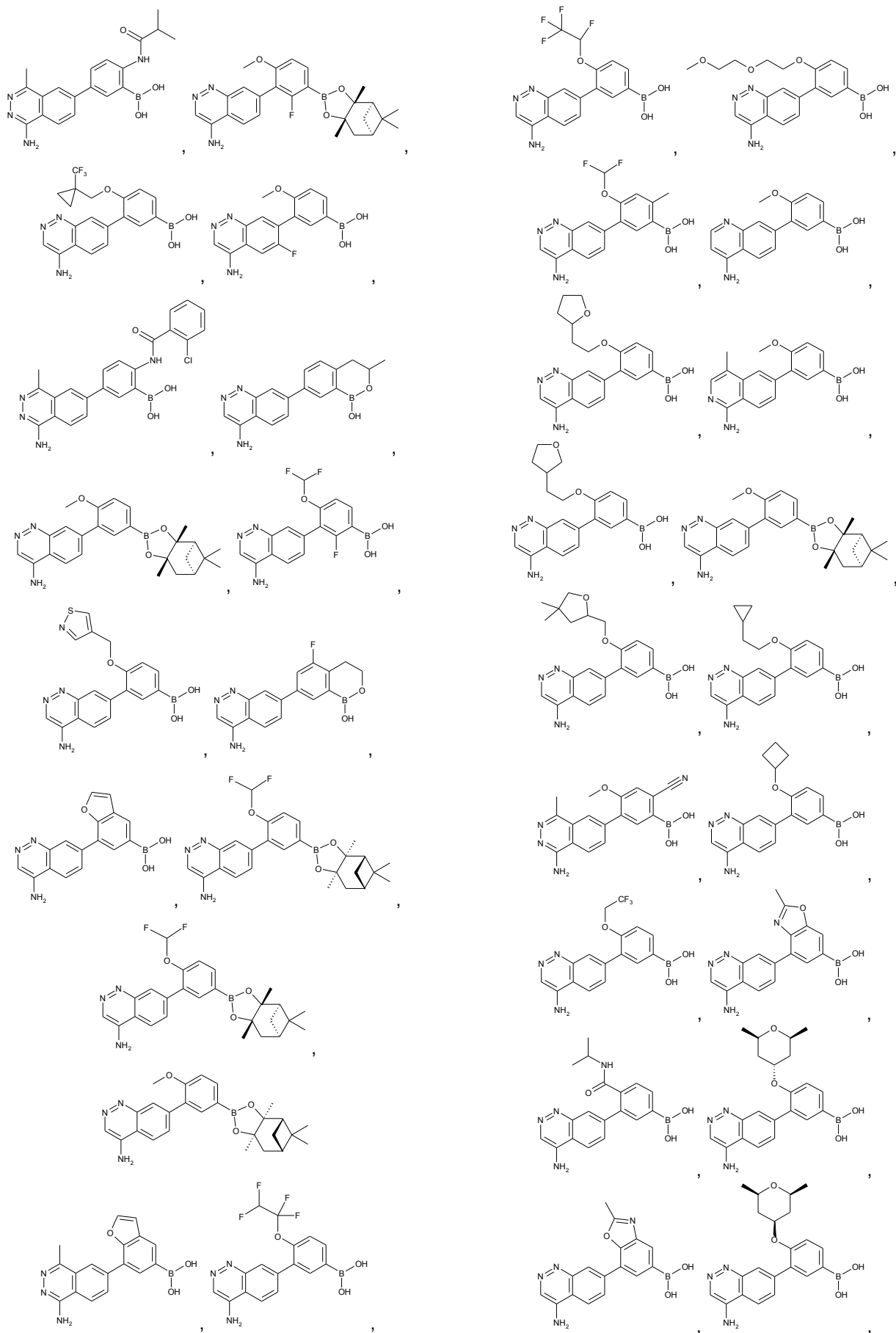
61. Сполука за будь-яким із пп. 1-58, де сполука вибрана з:

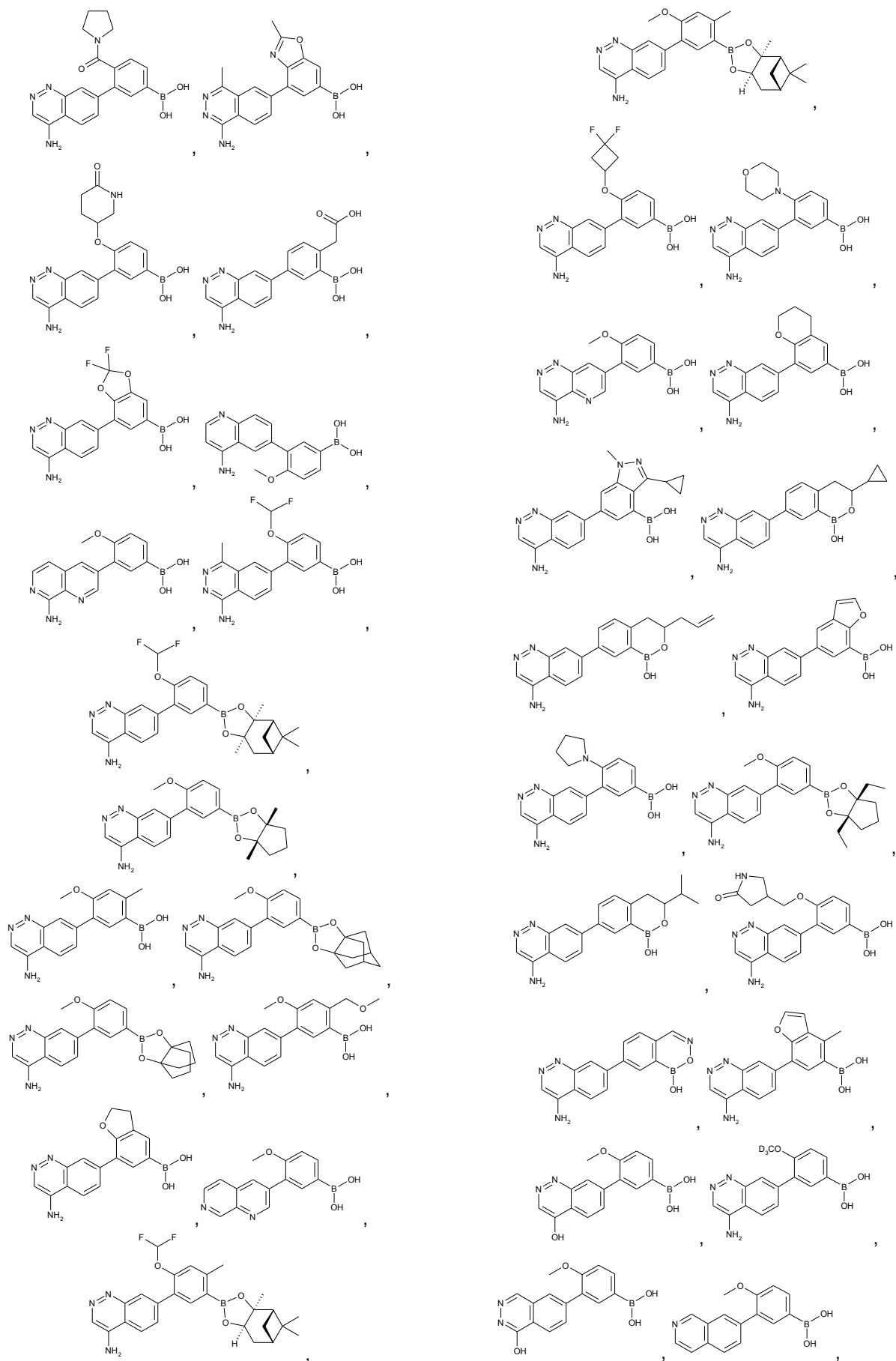


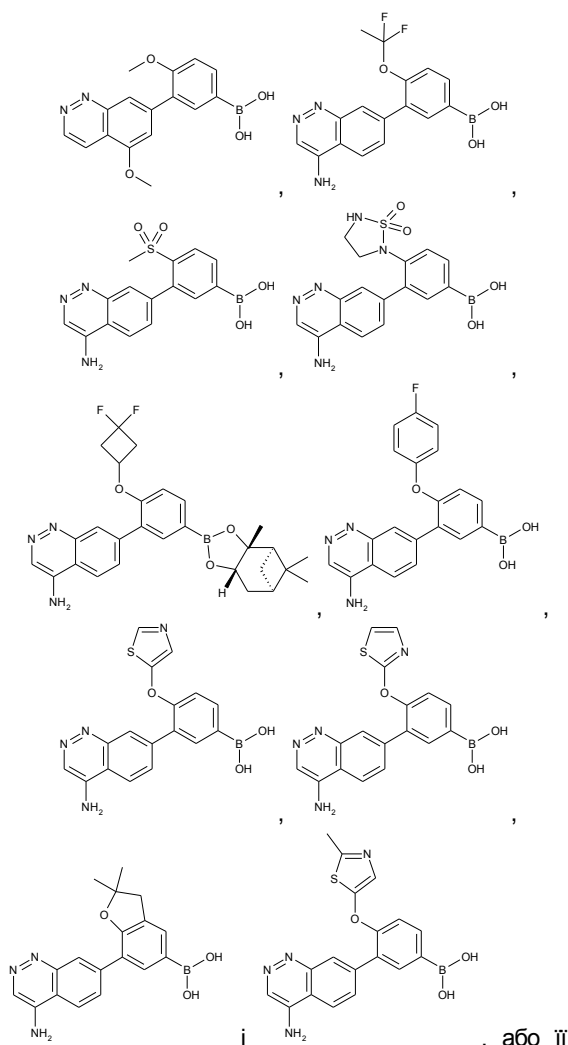












фармацевтично прийнятна сіль.

62. Сполука за будь-яким із пп. 1-59, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сіль мурашиної кислоти, сіль метансульфонової кислоти, сіль етансульфонової кислоти або сіль малеїнової кислоти

63. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-62 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

64. Сполука за будь-яким із пп. 1-62 або композиція за п. 63 для застосування у лікуванні захворювання або стану, пов'язаного з активацією комплементу у індивідуума за необхідності.

65. Сполука або композиція за п. 64, де захворювання або стан вибрано з нейродегенеративного розладу, запального захворювання, аутоімунного захворювання, офтальмологічного захворювання та метаболічного розладу.

66. Сполука або композиція за п. 64 або п. 65, де захворювання або стан, пов'язаний з активацією комплементу, вибраний із хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, розсіяного склерозу, прогресуючого розсіяного склерозу, глаукоми, міотонічної дистрофії, синдрому Гійєна-Барре, міастенії ґравіс, спінальної м'язової атрофії, синдрому Дауна, хвороби Паркінсона, хвороби Гантінгтона, травматичного пошкодження мозку, епілепсії, лобово-скроневої деменції, діабету, ожиріння, атеросклерозу, ревматоїдного артриту, гострого респіраторного дистрес-син-

дрому, пухирчатки, вульгарної пухирчатки, листоподібної пухирчатки, бульозного пемфігоїду, імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, вітиліго, паранеопластичних синдромів, захворювання васкуліту, гіпокомплементемічного уртикарного васкуліту, хронічної спонтанної кропив'янки, пошкодження віддалених тканин після ішемії та реперфузії, активації комплементу під час операції серцево-легеневого шунтування, дерматоміозиту, вовчакового нефриту і гломерулонефриту і васкуліту, що виходять в результаті, ниркового фіброзу, системного червоного вовчаку, тиреоїдиту Хашімото, хвороби Аддісона, глютеїнової хвороби, хвороби Крона, перніціозної анемії, хронічної ідіопатичної демієлінізуючої полінейропатії, мультифокальної рухової нейропатії, гепарин-індукованої тромбоцитопенії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, індукованої кардіоплегією коронарної ендотеліальної дисфункції, мезангіопроліферативного гломерулонефриту II типу, Ig A-нефропатії, гострої ниркової недостатності, кріоглобулінемії, антифосфоліпідного синдрому, хронічної відкритокутової глаукоми, гострої закритокутової глаукоми, дегенеративних захворювань жовтої плями, вологої вікової макулярної дегенерації, сухої вікової макулярної дегенерації, географічної атрофії, хоріоїдальної неоваскуляризації, увеїту, діабетичної ретинопатії, зв'язаної з ішемією ретинопатії, ендотельмії, внутрішньоочного неоваскулярного захворювання, діабетичного набряку жовтої плями, патологічної міопії, захворювання фон Гіппеля-Ліндау, гістоплазмозу ока, нейромієліту зорового нерву, оклюзії центральної вени сітківки, неоваскуляризації рогівки, неоваскуляризації сітківки, спадкової оптичної нейропатії Лебера, неврити зорового нерву, ретинопатії Бехчета, ішемічної оптичної нейропатії, ретинального васкуліту, АНЦА васкуліту, гранулематозу Вегенера, ретинопатії Пурчера, хвороби Шегрена сухого ока, саркоїдозу, темпорального артеріїту, нодозного поліартеріїту, алотрансплантації, надгострого відторгнення, гемодіалізу, хронічного оклюзійного легеневого дистрес-синдрому, астми, аспіраційної пневмонії, імунної тромбоцитопенії, аутоімунної гемолітичної анемії, хвороби холодних аглютининів, теплової аутоімунної гемолітичної анемії і захворювання коронарної артерії.

67. Сполука або композиція за будь-яким із пп. 64-65, де захворювання або стан являє собою нейродегенеративний розлад.

68. Сполука або композиція за п. 67, де нейродегенеративний розлад пов'язаний із втратою синапсів або втратою нервових зв'язків.

69. Сполука або композиція за п. 68, де нейродегенеративний розлад пов'язаний із втратою синапсів, що залежить від C1q, комплексу C1, CR1, C3, CR3, C4 або CR4.

70. Сполука або композиція за п. 68, де нейродегенеративний розлад пов'язаний з активацією або дисрегуляцією C1s.

71. Сполука або композиція за п. 68, де нейродегенеративний розлад пов'язаний із патологічною активно-залежною синаптичною втратою.

72. Сполука або композиція за п. 68, де нейродегенеративний розлад пов'язаний із фагоцитозом синапсу мікроглією.

73. Сполука або композиція за будь-яким із пп. 67-72, де нейродегенеративний розлад вибраний із хворо-

би Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, розсіяного склерозу, прогресуючого розсіяного склерозу, глаукоми, міотонічної дистрофії, синдрому Гійєна-Барре, міастенії гравіс, спінальної м'язової атрофії, синдрому Дауна, хвороби Паркінсона, хвороби Гантінгтона, травматичного пошкодження мозку, епілепсії, вологої вікової макулярної дегенерації, сухої вікової макулярної дегенерації, географічної атрофії та лобово-скроневої деменції.

74. Сполука або композиція за п. 73, де нейродегенеративний розлад вибраний із синдрому Гійєна-Барре, хвороби Гантінгтона, бічного аміотрофічного склерозу та географічної атрофії.

75. Сполука або композиція за будь-яким із пп. 64-66, де захворювання або стан являє собою запальне захворювання, аутоімунне захворювання, метаболічний розлад або офтальмологічне захворювання.

76. Сполука або композиція за п. 75, де запальне захворювання, аутоімунне захворювання, метаболічний розлад або офтальмологічне захворювання пов'язане з активацією або дисрегуляцією C1s.

77. Сполука або композиція за п. 75 або п. 76, де запальне захворювання, аутоімунне захворювання, метаболічний розлад або офтальмологічне захворювання вибраний з діабету, ожиріння, атеросклерозу, ревматоїдного артрити, гострого респіраторного дистрес-синдрому, вульгарної пухирчатки, листовидної пухирчатки, бульозного пемфігоїду, пошкодження віддалених тканин після ішемії та реперфузії, активації комплементу під час операції серцево-легеневого шунтування, дерматоміозиту, пухирчатки, вовчакового нефриту і гломерулонефриту та васкуліту, що вийшли в результаті, ниркового фіброзу, системного червоного вовчаку, тиреоїдиту Хашімото, хвороби Аддісона, глютеїнової хвороби, хвороби Крона, злоякісної анемії, імунноопосередкованої некротизуючої міопатії, вітіліго, паранеопластичних синдромів, захворювання васкуліту, гіпокомплементаційного уртикарного васкуліту, хронічної спонтанної кропив'янки, хронічної ідіопатичної демієлінізуючої полінейропатії, ревматичної поліміалгії, мультифокальної рухомої нейропатії, імунної тромбоцитопенії, гепарин-індукованої тромбоцитопенії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, індукованої кардіоплегією коронарної ендотеліальної дисфункції, мезангіопроліферативного гломерулонефриту II типу, Ig A-нефропатії, гострої ниркової недостатності, кріоглобулінемії, антифосфоліпідного синдрому, хронічної відкритокутової глаукоми, гострої закритокутової глаукоми, дегенеративних захворювань жовтої плями, вологої вікової макулярної дегенерації, сухої вікової макулярної дегенерації, географічної атрофії, хореїодальної неоваскуляризації, увеїту, діабетичної ретинопатії, пов'язаної з ішемією ретинопатії, ендотальміту, внутрішньоочного неоваскулярного захворювання, діабетичного набряку жовтої плями, патологічної міопії, захворювання фон Гіппеля-Ліндау, гістоплазмозу ока, нейромієліту зорового нерву, оклюзії центральної вени сітківки, неоваскуляризації роївки, неоваскуляризації сітківки, спадкової оптичної нейропатії Лебера, неврити зорового нерву, ретинопатії Бехчета, ішемічної оптичної нейропатії, ретинального васкуліту, АН-ЦА васкуліту, гранулематозу Вегенера, ретинопатії Пурчера, хвороби Шегрена сухого ока, саркоїдозу, темпорального артеріїту, нодозного поліартеріїту, роз-

сіяного склерозу, прогресуючого розсіяного склерозу, ало-трансплантації, надгострого відторгнення, гемодіалізу, хронічного оклюзійного легеневого дистрес-синдрому, астми, аспіраційної пневмонії, імунної тромбоцитопенії, аутоімунної гемолітичної анемії, хвороби холодних аглютининів, теплової аутоімунної гемолітичної анемії та захворювання коронарної артерії.

78. Сполука або композиція за п. 77, де захворювання або стан вибраний з міастенії гравіс, цукрового діабету 1 типу, тиреоїдиту Хашімото, хвороби Аддісона, глютеїнової хвороби, хвороби Крона, злоякісної анемії, вульгарної пухирчатки, вітіліго, видів аутоімунної гемолітичної анемії, хвороби холодних аглютининів, теплової аутоімунної гемолітичної анемії, паранеопластичних синдромів, захворювання васкуліту, гіпокомплементаційного уртикарного васкуліту, хронічної спонтанної кропив'янки, ревматичної поліміалгії, темпорального артеріїту, гранулематозу Вегенера, імунної тромбоцитопенії, вологої вікової макулярної дегенерації, сухої вікової макулярної дегенерації, географічної атрофії, вовчакового нефриту, системного червоного вовчаку і мультифокальної рухомої нейропатії.

79. Сполука або композиція за п. 78, де захворювання або стан вибраний з хвороби холодних аглютининів, теплової аутоімунної гемолітичної анемії, географічної атрофії, вовчакового нефриту та мультифокальної рухомої нейропатії.

80. Спосіб інгібування активованого C1s, який включає приведення в контакт активованого C1s зі сполукою за будь-яким із пп. 1-62 або композицією за п. 63.

81. Спосіб за п. 80, при якому приведення в контакт C1s зі сполукою включає введення сполуки індивідууму.

(21) а 2023 01991  
(22) 01.10.2021

(51) МПК  
C07K 1/36 (2006.01)  
A61K 35/16 (2015.01)  
A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 38/17 (2006.01)  
B01D 1/18 (2006.01)

(31) 63/086,335

(32) 01.10.2020

(33) US

(85) 04.07.2023

(86) РСТ/В2021/000680, 01.10.2021

(71) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД (JP)

(72) Пататанян Жорж (US), Мурті Поріт (US), Баддур Яссер (US), Зайденберг Александр (US)

(54) ФРАКЦІОНУВАННЯ ПЛАЗМИ З ВИКОРИСТАННЯМ ВИСУШЕНОЇ РОЗПИЛЕННЯМ ПЛАЗМИ ЛЮДИНИ

(57) 1. Спосіб фракціонування плазми людини із застосуванням процедури фракціонування за Коном, при цьому удосконалення включає використання для процедури фракціонування фізіологічно активної відновленої висушеної розпиленням плазми людини як вихідного матеріалу.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кріопасту виділяють з фізіологічно активної відновленої висушеної розпиленням плазми людини, а білок, вибраний з Фактора VIII, Фактора IX та їх комбінації, виді-

ляють з кріопасті з виходом не менше 80 % від виходу, з яким цей білок виділяють зі свіжозамороженої плазми.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що активність білка становить не менше 80 % від активності білка, виділеного із свіжозамороженої плазми.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що IgG, виділений з фізіологічно активної відновленої висушеної розпиленням плазми людини, виділяють з виходом не менше 80 % від виходу, з яким цей білок виділяють зі свіжозамороженої плазми.

5. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що активність IgG становить не менше 80 % від активності IgG, виділеного зі свіжозамороженої плазми.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що білок, виділений з Фракції IV-1 фракціонованої фізіологічно активної відновленої висушеної розпиленням плазми людини, вибраний з A1PI, AT-III та їх комбінації, виділяють з виходом не менше 80 % від виходу, з яким цей білок виділяють із свіжозамороженої плазми.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що IgG, виділений з фізіологічно активної відновленої висушеної розпиленням плазми людини, виділяють з виходом не менше 80 % від виходу, з яким цей білок виділяють зі свіжозамороженої плазми.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що альбумін, виділений з Фракції V фізіологічно активної відновленої висушеної розпиленням плазми людини, виділяють з виходом не менше 80 % від виходу, з яким цей білок виділяють із свіжозамороженої плазми.

9. Композиція, що містить елемент, вибраний з кріопасті та кріозбідненої плазми, отриманої способом за п. 1.

10. Композиція, що містить елемент, вибраний з пасті Фракції I та супернатанту Фракції I, отриманих способом за п. 1.

11. Композиція, що містить елемент, вибраний з пасті Фракції II+III та супернатанту Фракції II+III, отриманих способом за п. 1.

12. Композиція, що містить елемент, вибраний з пасті Фракції IV-1 та супернатанту Фракції IV-1, отриманих способом за п. 1.

13. Композиція, що містить елемент, вибраний з пасті Фракції IV-4 та супернатанту Фракції IV-4, отриманих способом за п. 1.

14. Композиція, що містить елемент, вибраний з пасті Фракції V та супернатанту Фракції V, отриманих способом за п. 1.

15. Препарат фактора згортання крові, отриманий способом за п. 1.

16. Препарат IgG, отриманий способом за п. 1.

17. Препарат елемента, вибраного з A1PI, AT-III та їх комбінації, отриманий способом за п. 1.

18. Препарат альбуміну, отриманий способом за п. 1.

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 17/04 (2006.01)

(31) 20216957.9

(32) 23.12.2020

(33) EP

(85) 13.07.2023

(86) PCT/EP2021/087561, 23.12.2021

(71) НУМАБ ТЕРАПЬЮТИКС АГ (CH)

(72) Тітц Джулія (CH), Гунде Теа (CH), Йоганссон Марія (CH), Вармут Штефан (CH), Сімонін Александр (FR), Гесс Кристіан (CH), Сіраїсі Норіко (JP), Аракава Йосіо (JP), Міяке Йосіхіде (JP)

(54) ПОЛІСПЕЦИФІЧНІ АНТИТІЛА, ЯКІ МАЮТЬ СПЕЦИФІЧНІСТЬ ЩОДО IL-4R І IL-31

(57) 1. Поліспецифічне антитіло, яке містить:

a) один або два зв'язувальні домени, які специфічно зв'язуються з IL-4R (IL4R-BD), і

b) один або два зв'язувальні домени, які специфічно зв'язуються з IL-31 (IL31-BD),

де

- поліспецифічне антитіло містить Fc-ділянку імунoglobulinу;

- кожен із вказаних IL4R-BD містить

послідовність HCDR1 SEQ ID NO: 1,

послідовності HCDR2 SEQ ID NO: 2,

послідовності HCDR3 SEQ ID NO: 3,

послідовності LCDR1 SEQ ID NO: 7,

послідовності LCDR2 SEQ ID NO: 8 і

послідовності LCDR3 SEQ ID NO: 9; і

- кожен із вказаних IL31-BD містить

послідовності HCDR1 SEQ ID NO: 12,

послідовності HCDR2 SEQ ID NO: 13,

послідовності HCDR3 SEQ ID NO: 14,

послідовності LCDR1 SEQ ID NO: 17 або 18,

послідовності LCDR2 SEQ ID NO: 19 і

послідовності LCDR3 SEQ ID NO: 20.

2. Поліспецифічне антитіло за п. 1, де Fc-ділянка імунoglobulinу вибрана з IgG-підкласу, конкретно з IgG-підкласів IgG1 і IgG4, конкретно з IgG4.

3. Поліспецифічне антитіло за п. 2, де формат вказаного поліспецифічного антитіла вибраний із двовалентних біспецифічних форматів IgG, тривалентних біспецифічних форматів IgG і чотиривалентних біспецифічних форматів IgG;

більш конкретно де формат вказаного поліспецифічного антитіла вибраний із IgG на основі KiH; DVD-Ig; CODV-IgG і Morrison (злиття IgG CH<sub>3</sub>-scFv (Morrison-H) або злиття IgG CL-scFv (Morrison-L)), ще більш конкретно з DVD-Ig і Morrison (злиття IgG CH<sub>3</sub>-scFv (Morrison-H) або злиття IgG CL-scFv (Morrison-L)).

4. Поліспецифічне антитіло за п. 3, де формат вказаного поліспецифічного антитіла вибраний із форматів Morrison.

5. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане поліспецифічне антитіло містить два IL4R-BD і/або два IL31-BD.

6. Поліспецифічне антитіло за п. 5, де IL4R-BD розміщені в Fab-плечах, а IL31-BD розміщені в scFv-частині формату Morrison.

7. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 4-6, де формат поліспецифічного антитіла вибраний із формату Morrison-L і Morrison-H, зокрема являє собою формат Morrison-H.

(21) а 2023 03430  
(22) 23.12.2021

(51) МПК (2024.01)  
C07K 16/18 (2006.01)  
C07K 16/24 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00

8. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де вказані IL4R-BD і вказані IL31-BD додатково містять каркасні послідовності FR1-FR4 домену VH3 або VH4; конкретно каркасні послідовності FR1-FR4 домену VH3.

9. Поліспецифічне антитіло за п. 8, де вказані IL4R-BD і вказані IL31-BD у форматі scFv містять

(i) домени VL, які містять каркас VL, що містить каркасні ділянки FR1, FR2 і FR3, які вибрані з підтипів V<sub>κ</sub>, зокрема з підтипів V<sub>κ</sub>1 і V<sub>κ</sub>3, конкретно належать до підтипу V<sub>κ</sub>1, і каркасну ділянку FR4, яка вибрана з V<sub>κ</sub> FR4 і V<sub>λ</sub> FR4, конкретно являє собою V<sub>λ</sub> FR4, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 70, 80, 90 % ідентичності з амінокислотною послідовністю, вибраною з SEQ ID NO: 26-SEQ ID NO: 33, більш конкретно V<sub>λ</sub> FR4, вибрану з будь-якої із SEQ ID NO: 26-SEQ ID NO: 33, зокрема V<sub>λ</sub> FR4 відповідно до SEQ ID NO: 26 або 33.

10. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де вказані IL4R-BD містять

a) послідовність VH, яка щонайменше на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентична будь-якій із амінокислотних послідовностей, вибраних із SEQ ID NO: 4, 5 і 6; і

b) послідовність VL, яка щонайменше на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентична будь-якій із амінокислотних послідовностей, вибраних із SEQ ID NO: 10 і 11,

зокрема де вказані IL4R-BD містять

a) послідовність VH SEQ ID NO: 4 і послідовність VL SEQ ID NO: 11; або

b) послідовність VH SEQ ID NO: 5 і послідовність VL SEQ ID NO: 10; або

c) послідовність VH SEQ ID NO: 6 і послідовність VL SEQ ID NO: 10.

11. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де вказані IL31-BD містять

a) послідовність VH, яка щонайменше на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентична будь-якій із амінокислотних послідовностей, вибраних із SEQ ID NO: 15 і 16; і

b) послідовність VL, яка щонайменше на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 % ідентична будь-якій із амінокислотних послідовностей, вибраних із SEQ ID NO: 21 і 22,

зокрема де вказаний IL31-BD містить

a) послідовність VH SEQ ID NO: 15 і послідовність VL SEQ ID NO: 22; або

b) послідовність VH SEQ ID NO: 16 і послідовність VL SEQ ID NO: 21.

12. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де щонайменше один із двох IL4R-BD і щонайменше один із двох IL31-BD здатні одночасно зв'язуватися з відповідними антигенами.

13. Нуклеїнова кислота або дві нуклеїнові кислоти, які кодують поліспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-12.

14. Вектор або два вектори, які містять нуклеїнову кислоту або дві нуклеїнові кислоти за п. 13.

15. Клітина-хазяїн або клітини-хазяїни, які містять вектор або два вектори за п. 14.

16. Спосіб отримання поліспецифічного антитіла за будь-яким із пп. 1-12, який включає (i) отримання нуклеїнової кислоти або двох нуклеїнових кислот за п. 13, або вектора або двох векторів за п. 14, експе-

сію вказаної нуклеїнової кислоти або вказаних двох нуклеїнових кислот або вказаного вектора або векторів, і збирання вказаного поліспецифічного антитіла із системи експресії, або (ii) отримання клітини-хазяїна або клітин-хазяїнів за п. 15, культивування вказаної клітини-хазяїна або вказаних клітин-хазяїнів; і збирання вказаного поліспецифічного антитіла з клітинної культури.

17. Фармацевтична композиція, яка містить поліспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-12 і фармацевтично прийнятний носій.

18. Поліспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-12 для застосування у лікуванні захворювання, вибраного з алергічних, запальних і аутоімунних захворювань, конкретно алергічних захворювань, які викликають свербіж, запальних захворювань, які викликають свербіж, і аутоімунних захворювань, які викликають свербіж, зокрема atopічного дерматиту, гострого алергічного контактного дерматиту, хронічної спонтанної кропивниці, бульозного пемфігоїду, осередкової aloпeції, дерматоміозиту, вузлуватого пруріго, псоріазу й atopічної астми; конкретно коли вказане захворювання являє собою atopічний дерматит.

(21) а 2023 01990

(22) 27.09.2021

(51) МПК (2024.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00

A61K 39/395 (2006.01)

(31) 63/084,444

(32) 28.09.2020

(33) US

(31) 63/243,025

(32) 10.09.2021

(33) US

(85) 27.04.2023

(86) PCT/US2021/071609, 27.09.2021

(71) СІДЖЕН ІНК. (US)

(72) Онсум Метт (US), Лу Хайлін (US), Ван Цзедзін (US)

(54) ГУМАНІЗОВАНІ ANTI-LIV1 АНТИТІЛА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

(57) 1. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає на або має ризик захворювання раком, що включає:

введення суб'єкту терапевтично ефективної дози антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, який специфічно зв'язує людський LIV1, при цьому антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент включає варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), що має щонайменше 95 % ідентичність з SEQ ID NO:1, і варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), що має щонайменше 95 % ідентичність з SEQ ID NO:2,

де рак являє собою рак передміхурової залози.

2. Спосіб за п. 1, де рак є метастатичним.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

4. Спосіб за п. 3, де суб'єкт раніше не отримував хіміотерапевтичного лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози.



5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де суб'єкт раніше не отримував радіоізотопну терапію.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, де суб'єкт раніше отримував лікування не більше ніж однією лінією таргетної терапії, спрямованою на андрогенові рецептори.

7. Спосіб за п. 6, де таргетна терапія, спрямована на андрогенові рецептори, вибрана з групи, яка складається з абіратерону ацетату, ензалутаміду, апалутаміду і даролутаміду.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де суб'єкт раніше не отримував хіміотерапевтичного лікування метастатичного раку передміхурової залози.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, де суб'єкт не має мутацію BRCA.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, де рак передміхурової залози являє собою аденокарциному передміхурової залози.

11. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає на або має ризик захворювання раком, що включає:

введення суб'єкту терапевтично ефективної дози антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, який специфічно зв'язує людський LIV1, при цьому антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент включає варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), що має щонайменше 95 % ідентичність з SEQ ID NO:1, і варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), що має щонайменше 95 % ідентичність з SEQ ID NO:2,

де рак являє собою меланому.

12. Спосіб за п. 11, де рак є місцевопоширеним неоперабельним або метастатичним.

13. Спосіб за п. 11 або 12, де суб'єкт раніше не отримував лікування цитотоксичним хіміотерапевтичним засобом.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 11-13, де суб'єкт раніше отримував не більше 2 системних терапій для лікування прогресуючого захворювання.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 11-14, де меланома являє собою шкірну злоякісну меланому.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 11-15, де суб'єкт раніше отримував лікування анти-PD-L1 або анти-PD-1 лікарським засобом.

17. Спосіб за п. 16, де суб'єкт отримував лікування іпілімумабом в комбінації з анти-PD-L1 або анти-PD-1 лікарським засобом.

18. Спосіб за п. 16 або 17, де суб'єкт має мутацію BRAF.

19. Спосіб за п. 18, де суб'єкт отримував лікування інгібітором BRAF до лікування анти-PD-L1 або анти-PD-1 лікарським засобом.

20. Спосіб за п. 19, де суб'єкт отримував лікування інгібітором MEK в комбінації з інгібітором BRAF.

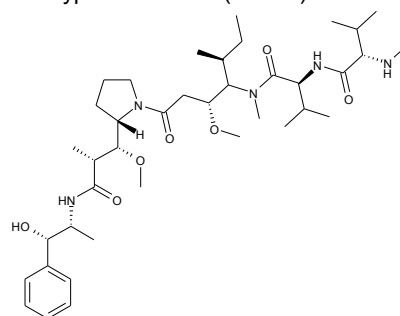
21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-20, де варіабельна ділянка важкого ланцюга антитіла або його антигензв'язувального фрагмента включає три ділянки, які визначають комплементарність, (CDR) з SEQ ID NO:1, а варіабельна ділянка легкого ланцюга антитіла або його антигензв'язувального фрагмента включає три CDR з SEQ ID NO:2.

22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, де варіабельна ділянка важкого ланцюга має щонайменше 98 % ідентичність з SEQ ID NO:1, а варіабельна ділянка легкого ланцюга має щонайменше 98 % ідентичність з SEQ ID NO:2.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, де варіабельна ділянка важкого ланцюга має щонайменше 99 % ідентичність з SEQ ID NO:1, а варіабельна ділянка легкого ланцюга має щонайменше 99 % ідентичність з SEQ ID NO:2.

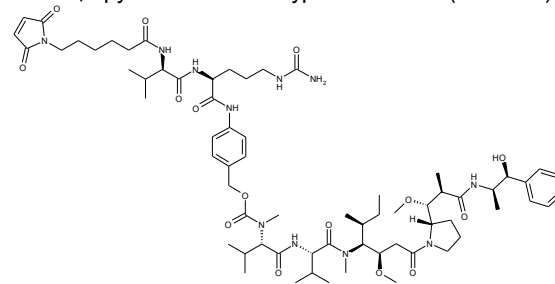
24. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, де варіабельна ділянка важкого ланцюга включає послідовність SEQ ID NO:1, а варіабельна ділянка легкого ланцюга включає послідовність SEQ ID NO:2.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 1-24, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент кон'юговане з монометилауристатином E (MMAE):



MMAE.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 1-25, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент кон'юговане з валін-цитрулін-монометилауристатином E (vcMMAE):



vcMMAE.

27. Спосіб за п. 26, де відношення vcMMAE до антитіла або його антигензв'язувального фрагмента становить від близько 1 до близько 8.

28. Спосіб за п. 27, де відношення vcMMAE до антитіла або його антигензв'язувального фрагмента становить близько 4.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 1-28, де доза, що вводиться, становить менше ніж близько 200 мг антитіла або його антигензв'язувального фрагмента на цикл лікування.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 1-29, де доза становить близько 1,0 мг/кг маси тіла суб'єкта.

31. Спосіб за п. 30, де доза, що вводиться, становить менше ніж близько 100 мг антитіла або його антигензв'язувального фрагмента на цикл лікування.

32. Спосіб за будь-яким з пп. 1-29, де доза становить близько 1,25 мг/кг маси тіла суб'єкта.

33. Спосіб за п. 32, де доза, що вводиться, становить менше ніж близько 125 мг антитіла або його антигензв'язувального фрагмента на цикл лікування.

34. Спосіб за будь-яким з пп. 1-33, де цикл лікування являє собою цикл лікування Q1W.

35. Спосіб за будь-яким з пп. 1-34, де суб'єкт раніше отримував лікування одним або більше терапевтичними засобами і не відповідав на лікування, при цьому один або більше терапевтичних засобів не є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

36. Спосіб за будь-яким з пп. 1-34, де суб'єкт раніше отримував лікування одним або більше терапевтичними засобами і мав рецидив після лікування, при цьому один або більше терапевтичних засобів не є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

37. Спосіб за будь-яким з пп. 1-34, де суб'єкт раніше отримував лікування одним або більше терапевтичними засобами і мав прогресування захворювання під час лікування, при цьому один або більше терапевтичних засобів не є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

38. Спосіб за будь-яким з пп. 1-37, де рак являє собою рак на пізній стадії.

39. Спосіб за п. 38, де рак на пізній стадії являє собою стадію 3 або стадію 4 раку.

40. Спосіб за будь-яким з пп. 1-39, де рак являє собою рецидивуючий рак.

41. Спосіб за будь-яким з пп. 1-40, де рак є неоперабельним.

42. Спосіб за будь-яким з пп. 1-41, де суб'єкт отримував попереднє лікування з використанням стандартної терапії раку, і попереднє лікування було неефективним.

43. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, де щонайменше близько 0,1 %, щонайменше близько 1 %, щонайменше близько 2 %, щонайменше близько 3 %, щонайменше близько 4 %, щонайменше близько 5 %, щонайменше близько 6 %, щонайменше близько 7 %, щонайменше близько 8 %, щонайменше близько 9 %, щонайменше близько 10 %, щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 % або щонайменше близько 80 % ракових клітин експресують LIV1.

44. Спосіб за будь-яким з пп. 1-43, де один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента порівняно з початковим рівнем.

45. Спосіб за п. 44, де один або більше терапевтичних ефектів вибрані з групи, яка складається з: розміру пухлини, яка походить з раку, частоти об'єктивних відповідей, тривалості відповіді, часу до відповіді, виживаності без прогресування, загальної виживаності, рівня простатспецифічного антигену (PSA), тривалості відповіді PSA і PSA-PFS.

46. Спосіб за будь-яким з пп. 1-45, де розмір пухлини, яка походить з раку, зменшується на щонайменше близько 10 %, щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 % або щонайменше близько 80 % порівняно з розміром пухлини, яка походить з раку, до введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

47. Спосіб за будь-яким з пп. 1-46, де частота об'єктивних відповідей становить щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонай-

менше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 % або щонайменше близько 80 %.

48. Спосіб за будь-яким з пп. 1-47, де суб'єкт демонструє виживаність без прогресування щонайменше близько 1 місяця, щонайменше близько 2 місяців, щонайменше близько 3 місяців, щонайменше близько 4 місяців, щонайменше близько 5 місяців, щонайменше близько 6 місяців, щонайменше близько 7 місяців, щонайменше близько 8 місяців, щонайменше близько 9 місяців, щонайменше близько 10 місяців, щонайменше близько 11 місяців, щонайменше близько 12 місяців, щонайменше близько вісімнадцяти місяців, щонайменше близько двох років, щонайменше близько трьох років, щонайменше близько чотирьох років або щонайменше близько п'яти років після введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

49. Спосіб за будь-яким з пп. 1-48, де суб'єкт демонструє загальну виживаність щонайменше близько 1 місяця, щонайменше близько 2 місяців, щонайменше близько 3 місяців, щонайменше близько 4 місяців, щонайменше близько 5 місяців, щонайменше близько 6 місяців, щонайменше близько 7 місяців, щонайменше близько 8 місяців, щонайменше близько 9 місяців, щонайменше близько 10 місяців, щонайменше близько 11 місяців, щонайменше близько 12 місяців, щонайменше близько вісімнадцяти місяців, щонайменше близько двох років, щонайменше близько трьох років, щонайменше близько чотирьох років або щонайменше близько п'яти років після введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

50. Спосіб за будь-яким з пп. 1-49, де тривалість відповіді на кон'югат антитіло-лікарський засіб становить щонайменше близько 1 місяця, щонайменше близько 2 місяців, щонайменше близько 3 місяців, щонайменше близько 4 місяців, щонайменше близько 5 місяців, щонайменше близько 6 місяців, щонайменше близько 7 місяців, щонайменше близько 8 місяців, щонайменше близько 9 місяців, щонайменше близько 10 місяців, щонайменше близько 11 місяців, щонайменше близько 12 місяців, щонайменше близько вісімнадцяти місяців, щонайменше близько двох років, щонайменше близько трьох років, щонайменше близько чотирьох років або щонайменше близько п'яти років після введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

51. Спосіб за будь-яким з пп. 1-50, де рак являє собою рак передміхурової залози, і рівень PSA у суб'єкта зменшується на щонайменше близько 10 %, щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 % або щонайменше близько 80 % порівняно з рівнем PSA у суб'єкта до введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

52. Спосіб за будь-яким з пп. 1-51, де рак являє собою рак передміхурової залози, і суб'єкт демонструє виживаність без прогресування PSA щонайменше близько 1 місяця, щонайменше близько 2 місяців, щонайменше близько 3 місяців, щонайменше близько 4 місяців, щонайменше близько 5 місяців, щонайменше близько 6 місяців, щонайменше близько 7 мі-

сяців, щонайменше близько 8 місяців, щонайменше близько 9 місяців, щонайменше близько 10 місяців, щонайменше близько 11 місяців, щонайменше близько 12 місяців, щонайменше близько вісімнадцяти місяців, щонайменше близько двох років, щонайменше близько трьох років, щонайменше близько чотирьох років або щонайменше близько п'яти років після введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

53. Спосіб за будь-яким з пп. 1-49, де рак являє собою рак передміхурової залози, і тривалість відповіді PSA на кон'югат антитіло-лікарський засіб становить щонайменше близько 1 місяця, щонайменше близько 2 місяців, щонайменше близько 3 місяців, щонайменше близько 4 місяців, щонайменше близько 5 місяців, щонайменше близько 6 місяців, щонайменше близько 7 місяців, щонайменше близько 8 місяців, щонайменше близько 9 місяців, щонайменше близько 10 місяців, щонайменше близько 11 місяців, щонайменше близько 12 місяців, щонайменше близько вісімнадцяти місяців, щонайменше близько двох років, щонайменше близько трьох років, щонайменше близько чотирьох років або щонайменше близько п'яти років після введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

54. Спосіб за будь-яким з пп. 1-53, де у суб'єкта є одне або більше небажаних явищ, і йому також вводять додатковий терапевтичний засіб для усунення або зменшення тяжкості одного або більше небажаних явищ.

55. Спосіб за будь-яким з пп. 1-54, де суб'єкт має ризик розвитку одного або більше небажаних явищ, і йому також вводять додатковий терапевтичний засіб для запобігання або зменшення тяжкості одного або більше небажаних явищ.

56. Спосіб за п. 54 або 55, де одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 або вищої стадії.

57. Спосіб за п. 54 або 55, де одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

58. Спосіб за будь-яким з пп. 1-57, де шлях введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента являє собою внутрішньовенну інфузію.

59. Спосіб за будь-яким з пп. 1-58, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент вводять у вигляді монотерапії.

60. Спосіб за будь-яким з пп. 1-58, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент вводять в комбінації з інгібітором контрольних точок.

61. Спосіб за п. 60, де інгібітор контрольних точок являє собою анти-PD-1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло, анти-CTLA4 антитіло, B7-DC-Fc, LAG3 або TIM3.

62. Спосіб за п. 61, де інгібітор контрольних точок вибраний з групи, яка складається з MEDI0680, AMP-224, ніволумабу, пембролізумабу, піділізумабу, MEDI4736, MPDL3280A, іпілілізумабу і тремелізумабу.

63. Спосіб за п. 62, де інгібітор контрольних точок являє собою пембролізумаб.

64. Спосіб за будь-яким з пп. 1-63, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент знаходиться в фармацевтичній композиції, що включає антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент і фармацевтично прийнятний носій.

65. Спосіб за будь-яким з пп. 1-64, де суб'єктом є людина.

66. Набір, який включає:

(а) дозування в діапазоні від близько 0,5 мг/кг до близько 2,8 мг/кг антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, який зв'язує LIV1; і

(б) інструкції із застосування антитіла або його антигензв'язувального фрагмента відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-65.

(21) а 2023 05527  
(22) 26.04.2022

(51) МПК (2024.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
C12N 15/13 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61K 47/68 (2017.01)  
A61K 31/4745 (2006.01)  
A61P 35/00

(31) 202110455570.X  
(32) 26.04.2021  
(33) CN

(85) 08.03.2024

(86) PCT/CN2022/089129, 26.04.2022

(71) ДЖЯНГСУ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД. (CN), ШАНХАЙ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Янг Янг (CN), Шенг Хаойінг (CN), Тао Веіканг (CN)

(54) АНТИ-НЕКТИН-4 АНТИТІЛО ТА КОН'ЮГАТ АНТИ-НЕКТИН-4 АНТИТІЛО-ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, А ТАКОЖ ЙОГО МЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Антитіло анти-нектин-4, в якому анти-нектин-4 зв'язується з білком нектин-4, експресованим клітинами T47D або клітинами MDA-MB-468, зі значенням EC50 менше 0,1 nM, як визначено методом FACS.

2. Антитіло анти-нектин-4 за пунктом 1, де антитіло анти-нектин-4 включає HCDR1, HCDR2 та HCDR3, що містяться у варіабельній ділянці важкого ланцюга, зазначеній у SEQ ID NO: 6; та LCDR1, LCDR2 та LCDR3, що містяться у варіабельній ділянці легкого ланцюга, зазначеній у SEQ ID NO: 7;

переважно, антитіло анти-нектин-4 містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому

а. варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HCDR1, HCDR2 і HCDR3, зазначені в SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 і SEQ ID NO: 10, відповідно; і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить LCDR1, LCDR2 і LCDR3, зазначені в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 і SEQ ID NO: 13, відповідно;

HCDR1-3 та LCDR1-3, описані вище, визначені згідно зі схемою нумерації Chothia; або

б. варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 та SEQ ID NO: 16, відповідно; а варіабельна ділянка легкого ланцюга містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, наведені в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 та SEQ ID NO: 13, відповідно;

HCDR1-3 та LCDR1-3, описані вище, визначені згідно зі схемою нумерації IMGT; або

с. варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 та SEQ ID NO: 10, відповідно; а варіабельна ділянка легкого ланцюга містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, наведені в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 та SEQ ID NO: 13, відповідно;

описані вище HCDR1-3 та LCDR1-3 визначені згідно зі схемою нумерації Kabat.

3. Антитіло анти-нектин-4, де антитіло анти-нектин-4 містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому:

a. варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, описані в SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 та SEQ ID NO: 10, відповідно; і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, описані в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 та SEQ ID NO: 13, відповідно;

HCDR1-3 та LCDR1-3, описані вище, визначені згідно зі схемою нумерації Chothia; або

b. варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 та SEQ ID NO: 16, відповідно; а варіабельна ділянка легкого ланцюга містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, наведені в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 та SEQ ID NO: 13, відповідно;

HCDR1-3 та LCDR1-3, описані вище, визначені згідно зі схемою нумерації IMG1; або

c. варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, наведені в SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 та SEQ ID NO: 10, відповідно; а варіабельна ділянка легкого ланцюга містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, наведені в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 та SEQ ID NO: 13, відповідно;

описані вище HCDR1-3 та LCDR1-3 визначені згідно зі схемою нумерації Kabat.

4. Антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-3, де анти-нектин-4 являє собою антитіло людини або його антигензв'язуючий фрагмент.

5. Антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-4, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, де:

варіабельна ділянка важкого ланцюга має щонайменше 90 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 6, та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга має щонайменше 90 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 7;

переважно,

варіабельна ділянка важкого ланцюга представлена SEQ ID NO: 6, а варіабельна ділянка легкого ланцюга представлена SEQ ID NO: 7.

6. Антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-5, де антитіло анти-нектин-4 містить:

важкий ланцюг, що має принаймні 85 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 21, та/або легкий ланцюг, що має принаймні 85 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 22;

переважно, антитіло анти-нектин-4 містить:

важкий ланцюг, зазначений у SEQ ID NO: 21, та легкий ланцюг, зазначений у SEQ ID NO: 22.

7. Антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 3-6, де анти-нектин-4 зв'язується з білком нектин-4, експресованим клітинами T47D або клітинами MDA-MB-468, зі значенням  $EC_{50}$  менше 0,1 nM, як визначено способом FACS.

8. Антитіло анти-нектин-4, в якому антитіло взаємодіє за зв'язування з нектином-4 людини з анти-нектин-4 антитілом за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-7.

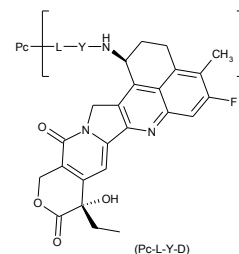
9. Молекула нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8.

10. Клітина-господар, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за пунктом 9.

11. Імунокон'югат, що містить анти-нектин-4 антитіло за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8 та ефекторну молекулу, де ефекторна молекула з'єднана з анти-нектин-4 антитілом; переважно, ефекторна молекула вибрана з групи, що складається з протипухлинного агента, імуномодулятора, модифікатора біологічної відповіді, лектину, цитотоксичного препарату, хромофору, флуорофору, хемілюмінесцентної сполуки, ферменту, іона металу та будь-якої їх комбінації.

12. Спосіб імунодетекції або визначення нектин-4 *in vivo* та/або *in vitro*, в якому спосіб включає стадію контакту антитіла анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8 з суб'єктом або зразком, отриманим від суб'єкта.

13. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнятна сіль:



де:

Y вибирається з групи, що складається з  $-O-(CR^aR^b)_m-$ ,  $CR^1R^2-C(O)-$ ,  $-O-CR^1R^2-(CR^aR^b)_m-$ ,  $-O-CR^1R^2-$ ,  $-NH-(CR^aR^b)_m-CR^1R^2-C(O)-$  та  $-S-(CR^aR^b)_m-CR^1R^2-C(O)-$ ;

де  $R^a$  та  $R^b$  є ідентичними або різними і кожна з них незалежно вибрана з групи, що складається з водню, дейтерію, галогену, алкілу, галогеноалкілу, дейтерованого алкілу, алкокси, гідрокси, аміно, ціано, нітро, гідроксиалкілу, циклоалкілу та гетероциклілу; або  $R^a$  та  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкіл або гетероцикліл;

$R^1$  вибирається з групи, що складається з галогену, галогеналкілу, дейтерованого алкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, алкоксилалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарили;  $R^2$  вибирається з групи, що складається з водню, галогену, галогеналкілу, дейтерованого алкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, алкоксилалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарили; або  $R^1$  та  $R^2$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкіл або гетероцикліл;

або  $R^a$  та  $R^2$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкіл або гетероцикліл;

m є цілим числом від 0 до 4;

n дорівнює від 1 до 10;

L являє собою лінкерну одиницю;

Pc анти-нектин-4 антитіло за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8.

14. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 13, де n дорівнює від 1 до 8; переважно, n дорівнює від 2 до 8.

15. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 13 або 14,

де:

Y являє собою  $-O-(CR^aR^b)_m-CR^1R^2-C(O)-$ ;

де  $R^a$  та  $R^b$  є ідентичними або різними і кожен з них незалежно вибирається з групи, що складається з водню, дейтерію, галогену та  $C_{1-6}$  алкілу;

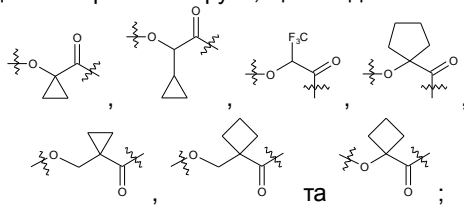
$R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  галоалкіл або  $C_{3-6}$  циклоалкіл;

$R^2$  вибирається з групи, що складається з водню,  $C_{1-6}$  галоалкілу та  $C_{3-6}$  циклоалкілу;

або  $R^1$  та  $R^2$ , разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  циклоалкіл;

m дорівнює 0 або 1.

16. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнята сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-15, де Y вибирається з групи, що складається з:



де O-кінець Y з'єднано з одиницею лінкера L.

17. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнята сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-16, де лінкерна одиниця -L- являє собою  $-L^1-L^2-L^3-L^4-$ , де  $L^1$  вибирається з групи, що складається з  $-(\text{сукцинімідил-3-іл-N})-W-C(O)-$ ,  $-CH_2-C(O)-NR_3-W-C(O)-$  та  $-C(O)-W-C(O)-$ , де W вибирається з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілену та  $C_{1-6}$  алкілен- $C_{3-6}$  циклоалкілу, де  $C_{1-6}$  алкілен або  $C_{1-6}$  алкілен- $C_{3-6}$  циклоалкіл, кожен незалежно необов'язково додатково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, аміно,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, дейтерованого  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкокси та  $C_{3-6}$  циклоалкілу;

$L^2$  вибирається з групи, що складається з  $-NR^4(CH_2CH_2O)p^1CH_2CH_2C(O)-$ ,  $-NR^4(CH_2CH_2O)p^1CH_2C(O)-$ ,  $-S(CH_2)p^1C(O)-$  та хімічний зв'язок, де  $p^1$  є цілим числом від 1 до 20;

$L^3$  пептидний залишок, що складається з 2-7 амінокислотних залишків, де амінокислотні залишки вибрані з групи, що складається з амінокислотних залишків, утворених з амінокислот з фенілаланіну, аланіну, гліцину, валіну, лізину, цитруліну, серину, глутамінової кислоти та аспарагінової кислоти, і необов'язково додатково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, аміно, алкілу, хлороалкілу, дейтерованого алкілу, алкокси та циклоалкілу;

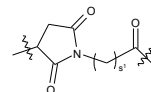
$L^4$  вибирається з групи, що складається з  $-NR^5(CR^6R^7)-$ ,  $-C(O)NR^5-$ ,  $-C(O)NR^5(CH_2)-$  та хімічний зв'язок, де t є цілим числом від 1 до 6;

$R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  є однаковими або різними і кожна з них незалежно вибирається з групи, що складається з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, дейтерованого  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{1-6}$  гідроксиалкілу;

$R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними і кожна з них незалежно вибирається з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, дейтерованого  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{1-6}$  гідроксиалкілу.

18. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнята сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-

17, де лінкерна одиниця -L- являє собою  $-L^1-L^2-L^3-L^4-$ , де:



$L^1$  являє собою

, де  $s^1$  є цілим числом

від 2 до 8;

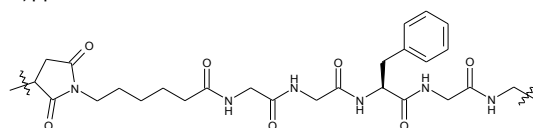
$L^2$  є хімічним зв'язком;

$L^3$  є тетрапептидним залишком; переважно,  $L^3$  це тетрапептидний залишок, що міститься в SEQ ID NO: 23;

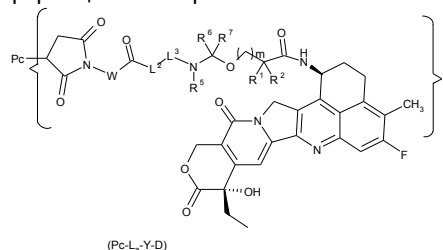
$L^4$  являє собою  $-NR^5(CR^6R^7)-$ , де  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  є ідентичними або різними і кожен з них незалежно є водневим або  $C_{1-6}$  алкіл, та t дорівнює 1 або 2;

При чому  $L^1$  кінець -L- з'єднаний з Pc, та при чому  $L^4$  кінцева точка з'єднана з Y.

19. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнята сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-18, де -L- являє собою:



20. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнята сіль за пунктом 13, який є кон'югатом антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-La-Y-D) або його фармацевтично прийнятною сіллю:



(Pc-L<sub>a</sub>-Y-D)

де

Pc анти-нектин-4 антитіло за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8;

m є цілим числом від 0 до 4;

n дорівнює від 1 до 10;

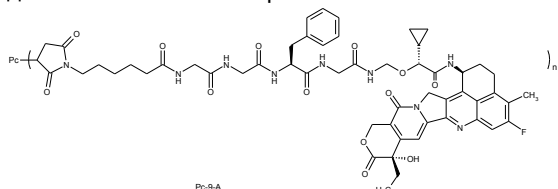
$R^1$  вибирається з групи, що складається з галогену, галогеналкілу, дейтерованого алкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, алкоксалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;  $R^2$  вибирається з групи, що складається з водню, галогену, галогеналкілу, дейтерованого алкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, алкоксалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу; або  $R^1$  та  $R^2$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкіл або гетероцикліл;

W вибирається з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілену та  $C_{1-6}$  алкілен- $C_{3-6}$  циклоалкілу, де  $C_{1-6}$  алкілену та  $C_{1-6}$  алкілен- $C_{3-6}$  циклоалкіл, кожен незалежно необов'язково додатково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, аміно, алкілу, хлороалкілу, дейтерованого алкілу, алкокси та циклоалкілу;

$L^2$  вибирається з групи, що складається з  $-NR^4(CH_2CH_2O)p^1CH_2CH_2C(O)-$ ,  $-NR^4(CH_2CH_2O)p^1CH_2C(O)-$ ,  $-S(CH_2)p^1C(O)-$  та хімічний зв'язок, де  $p^1$  є цілим числом від 1 до 20;

L<sup>3</sup> являє собою пептидний залишок, що складається з 2-7 амінокислотних залишків, де амінокислотні залишки вибрані з групи, що складається з амінокислотних залишків, утворених з амінокислот фенілаланіну, аланіну, гліцину, валіну, лізину, цитруліну, серину, глутамінової кислоти та аспарагіної кислоти та не обов'язково додатково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, ціано, аміно, алкілу, хлоралкілу, дейтерованого алкілу, алкокси та циклоалкілу; R<sup>5</sup> вибирається з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, дейтерованого алкілу та гідроксиполіалкілу; R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними і кожна з них незалежно вибирається з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, дейтерованого алкілу та гідроксиполіалкілу.

21. Кон'югат антитіло-лікарський засіб загальної формули (Pc-L-Y-D) або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-20, де кон'югат антитіло-лікарський засіб є:



де:

n дорівнює від 1 до 8;

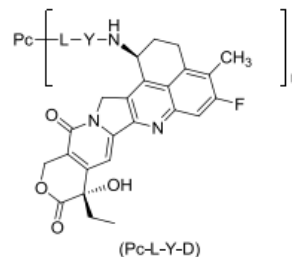
Pc є анти-нектин-4 антитілом, що складається з важкого ланцюга, викладеного в SEQ ID NO: 21 та легкого ланцюга, викладеного в SEQ ID NO: 22.

22. Фармацевтична композиція, що містить антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8, або молекулу нуклеїнової кислоти за пунктом 9, або кон'югат антитіло-лікарський засіб, або його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-21, та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, розчинників або носіїв.

23. Застосування анти-нектин-4 антитіла за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8, або молекули нуклеїнової кислоти за пунктом 9, або кон'югату антитіло-лікарський засіб чи його фармацевтично прийнятної солі за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-21, або фармацевтичної композиції за пунктом 22 в отриманні лікарського засобу для лікування нектин-4-опосередкованого захворювання або розладу.

24. Застосування антитіла анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8, або молекули нуклеїнової кислоти за пунктом 9, або кон'югату антитіло-лікарський засіб чи його фармацевтично прийнятної солі за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-21, або фармацевтичної композиції за пунктом 22 в отриманні лікарського засобу для лікування та/або профілактики вірусу, пухлини або раку, при цьому переважно, пухлина або рак вибирається з групи, що складається з раку молочної залози, раку підшлункової залози, раку легень, раку стравоходу, недрібноклітинного раку легень пухлин гортані, пухлин глотки, пухлин ротової порожнини, раку шлунка, раку яєчників, раку передміхурової залози, раку сечового міхура, колоректального раку, раку голови та шиї, плоскоклітинного раку та меланоми.

25. Набір, що містить антитіло анти-нектин-4 за будь-яким одним із попередніх пунктів 1-8, або молекулу нуклеїнової кислоти за пунктом 9, або кон'югат антитіло-лікарський засіб чи його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким одним із попередніх пунктів 13-21, або фармацевтичну композицію за пунктом 22.



(21) а 2023 05900  
(22) 12.05.2022

(51) МПК (2024.01)  
C07K 16/46 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61K 38/17 (2006.01)  
A61P 35/00  
C12N 15/62 (2006.01)  
G01N 33/53 (2006.01)  
C07K 16/00  
C12N 15/12 (2006.01)

(31) 202110527339.7

(32) 14.05.2021

(33) CN

(85) 01.08.2024

(86) PCT/CN2022/092529, 12.05.2022

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

(72) Йінг Гуа (CN), Гу Кіює (CN), Джін Ксіншенг (CN), Ші Джінпінг (CN), Жанг Лінг (CN), Мао Лангьонг (CN), Йе Ксін (CN), Тао Веіканг (CN)

(54) АНТИГЕН-ЗВ'ЯЗУЮЧА МОЛЕКУЛА

(57) 1. Димеризований поліпептид, який містить ланцюг Тітин-Т та ланцюг Обскурин-О, або ланцюг Тітин-Т та ланцюг Обскурин-подібний -О, причому

i) ланцюг Тітин-Т являє собою варіант послідовності SEQ ID NO: 32, де варіант має заміщення амінокислотних залишків в одному або декількох положеннях, вибраних з групи, яка складається з положень 60 та 64, в порівнянні з SEQ ID NO: 32, та/або

ii) ланцюг Обскурин-О являє собою варіант SEQ ID NO: 33, де варіант має заміщення амінокислотних залишків в одному або декількох положеннях, вибраних з групи, яка складається з положень 13, 32, 48, 66, 82 та 93, в порівнянні з SEQ ID NO: 33;

за умови, що

a) коли варіант не має заміщення амінокислотного залишку в положенні 13, 48, 66, 82 або 93 та має заміщення амінокислотного залишку в положенні 32, амінокислотне заміщення в положенні 32 не являє собою 32P;

b) коли варіант не має заміщення амінокислотного залишку в положенні 32, 48, 66, 82 або 93 та має заміщення амінокислотного залишку в положенні 13,

амінокислотне заміщення в положенні 13 не являє собою 13Y; та

с) коли варіант не має заміщення амінокислотного залишку в положенні 48, 66, 82 або 93 та має заміщення амінокислотних залишків в положеннях 13 та 32, заміщення амінокислотного залишку в положенні 13 не являє собою 13Y, а заміщення амінокислотного залишку в положенні 32 не являє собою 32P.

2. Димеризований поліпептид за пунктом 1, де варіант SEQ ID NO: 32 має одне або декілька заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 60S та 64T, та/або варіант SEQ ID NO: 33 має одне або декілька заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 13S, 32F, 48V, 66C, 82H та 93C;

переважно, варіант SEQ ID NO: 32 має заміщення амінокислотних залишків 60S та 64T, та/або варіант SEQ ID NO: 33 має заміщення амінокислотних залишків, вибраних з будь-якого від а) до с):

а) 32F та 48V;

б) 13S, 32F, 48V та 82H; та

в) 13S, 32F, 48V, 66C, 82H та 93C.

3. Димеризований поліпептид за пунктами 1 або 2, де варіант SEQ ID NO: 32 додатково має заміщення амінокислотних залишків в одному або декількох положеннях, вибраних з групи, яка складається з положень 3, 8, 11, 13, 20, 22, 25, 26, 39, 40, 42, 45, 47, 49, 56, 58, 66, 70, 75, 77, 79, 81, 82, 83 та 84, в порівнянні з SEQ ID NO: 32;

переважно, варіант SEQ ID NO: 32 додатково містить одне або декілька заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 3W, 8C, 11I, 13L, 20C, 22M/22C, 25S, 26C, 39T, 40S, 42K, 45S, 47E, 49G, 56S, 58E, 66S/66K, 70R, 75V, 77S, 79T, 81R, 82M, 83D та 84L, в порівнянні з SEQ ID NO: 32; більш переважно, варіант SEQ ID NO: 32 додатково містить заміщення амінокислотних залишків, вибраних з будь-якого від а) до і), в порівнянні з SEQ ID NO: 32:

а) 8C, 25S, та 39T;

б) 20C, 25S, та 39T;

с) 25S, 26C, та 39T;

д) 22C, 25S, та 39T;

е) 8C, 25S, 39T, 66S, та 77S;

ф) 8C, 25S, 39T, 66K, 70R, 79T, та 81R;

г) 3W, 8C, 11I, 13L, 22M, 25S, 39T, та 82M;

h) 8C, 11I, 25S, 39T, 66K, 79T, та 81R;

і) 8C, 25S, 39T, 40S, 42K, 45S, 47E, 49G, 56S, 58E, 75V, 83D, та 84L;

ж) 8C, 25S, 39T, 47E, 49G, 56S, 58E, та 75V;

к) 8C, 25S, 39T, 56S, 58E, та 75V; та

л) 8C, 25S, 39T, 56S, 58E, 66S, та 77S;

найбільш переважно, варіант SEQ ID NO: 32 має заміщення амінокислотних залишків, вибраних з будь-якого від А) до С) в порівнянні з SEQ ID NO: 32:

А) 8C, 11I, 25S, 39T, 60S, 64T, 66K, 79T, та 81R;

В) 8C, 11I, 20C, 25S, 39T, 60S, 64T, 66K, 79T, та 81R; та

С) 8C, 11I, 25S, 26C, 39T, 60S, 64T, 66K, 79T, та 81R.

4. Димеризований поліпептид за будь-яким з пунктів 1-3, де варіант SEQ ID NO: 33 додатково має заміщення амінокислотних залишків в одному або більше положеннях, вибраних з групи, яка складається з положень 2, 3, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 20, 22, 25, 30,

32, 34, 36, 41, 42, 44, 45, 53, 58, 62, 67, 69, 76, 88, 89, 92, 94 та 97, в порівнянні з SEQ ID NO: 33;

переважно,

варіант SEQ ID NO: 33 додатково має одне або більше заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 2E, 3C, 7K/7R, 9C, 11L, 12S, 13Y, 14T, 17E, 20L, 22M/22S, 25S, 30D, 32P, 34E, 36T, 41K, 42L, 44I, 45T, 53L, 58V, 62E/62K/62H, 67Q/67T, 69S, 76S, 88C, 89L, 92E, 94G та 97G в порівнянні з SEQ ID NO: 33;

більш переважно, варіант SEQ ID NO: 33 додатково має заміщення амінокислотних залишків, вибраних з будь-якого від А) до R) в порівнянні з SEQ ID NO: 33:

А) 88C;

В) 3C;

С) 9C;

Д) 25S, 76S, та 88C;

Е) 25S, 76S, та 3C;

Ф) 25S, 76S, та 9C;

Г) 7K, 25S, 62K, 76S, та 88C;

Н) 7K, 25S, 62H, 76S, та 88C;

І) 7R, 25S, 62K, 76S, та 88C;

Г) 7R, 25S, 62H, 76S, та 88C;

К) 11L, 25S, 62K, 76S, та 88C;

Л) 11L, 25S, 62H, 76S, та 88C;

М) 12S, 13Y, 14T, 22S, 25S, 62K, 76S, та 88C;

Н) 2E, 11L, 17E, 25S, 30D, 32P, 34E, 36T, 44I, 45T, 58V, 62E, 67Q, 69S, 76S, 88C, та 97G;

О) 11L, 20L, 22M, 25S, 53L, 62K, 76S, та 88C;

Р) 11L, 25S, 41K, 45T, 62K, 67Q, 69S, 76S, 88C, та 89L;

Q) 11L, 25S, 42L, 45T, 62K, 67T, 69S, 76S, 88C, 92E, та 94G; та

R) 11L, 12S, 13Y, 22S, 25S, 42L, 45T, 62K, 67Q, 69S, 76S, 88C, 92E, та 94G;

найбільш переважно, варіант SEQ ID NO: 33 має заміщення амінокислотних залишків вибраних з будь-якого від а) до j) в порівнянні з SEQ ID NO: 33:

а) 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 76S, 88C, та 89L;

б) 13S, 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 76S, 82H, 88C, та 89L;

с) 3C, 13S, 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 76S, 82H, 88C, та 89L;

д) 9C, 13S, 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 76S, 82H, 88C, та 89L;

е) 13S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 82H, 88C, та 89L;

ф) 3C, 13S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 82H, 88C, та 89L;

г) 9C, 13S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 67Q, 69S, 82H, 88C, та 89L;

h) 13S, 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 66C, 67Q, 69S, 76S, 82H, 88C, 89L, та 93C;

і) 3C, 13S, 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 66C, 67Q, 69S, 76S, 82H, 88C, 89L, та 93C; та

ж) 9C, 13S, 25S, 32F, 41K, 45T, 48V, 62K, 66C, 67Q, 69S, 76S, 82H, 88C, 89L, та 93C.

5. Димеризований поліпептид за будь-яким з пунктів 1-3, де ланцюг Обскурин-подібний-О являє собою SEQ ID NO: 34 або її варіант, де варіант SEQ ID NO: 34 має заміщення амінокислотних залишків в одному або декількох положеннях, вибраних з групи, яка складається з положень 6, 26, 74, 77, 84 та 86;

переважно, варіант SEQ ID NO: 34 має одне або декілька заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 6E, 26S, 74C, 77S, 84C та 86C;

більш переважно, варіант SEQ ID NO: 34 має заміщення амінокислотних залишків, вибраних з будь-якого від А) до F):

A) 6E та 74C;

B) 6E та 84C;

C) 6E та 86C;

D) 6E, 26S, 77S, та 74C;

E) 6E, 26S, 77S, та 84C; та

F) 6E, 26S, 77S, та 86C.

6. Димеризований поліпептид за будь-яким з пунктів 1-4, де

ланцюг Тітин-Т являє собою варіант SEQ ID NO: 32, 68 або 127, де варіант має одне або декілька заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 60S та 64T; та ланцюг Обскурин-О являє собою варіант SEQ ID NO: 33, 80 або 128, де варіант має одне або декілька заміщень амінокислотних залишків, вибраних з групи, яка складається з 13S, 32F, 48V, 66C, 82H та 93C;

переважно, ланцюг Тітин-Т має щонайменше 85 % ідентичності послідовності з будь-якою з амінокислотних послідовностей від SEQ ID NO: 129 до SEQ ID NO: 131, та ланцюг Обскурин-О має щонайменше 85 % ідентичності послідовності з будь-якою з амінокислотних послідовностей від SEQ ID NO: 132 до SEQ ID NO: 141;

більш переважно, ланцюг Тітин-Т має амінокислотну послідовність, наведену в будь-якій з послідовностей від SEQ ID NO: 129 до SEQ ID NO: 131, та ланцюг Обскурин-О має амінокислотну послідовність, наведену в будь-якій з послідовностей від SEQ ID NO: 132 до SEQ ID NO: 141.

7. Антиген-зв'язуюча молекула, яка містить димеризований поліпептид за будь-яким з пунктів 1-6.

8. Антиген-зв'язуюча молекула за пунктом 7, яка містить перший антиген-зв'язуючий фрагмент, причому перший антиген-зв'язуючий фрагмент містить домен-сконструйований Fab, причому домен-сконструйований Fab містить варіабельну ділянку важкого ланцюга VH1, варіабельну ділянку легкого ланцюга VL1 та димеризований поліпептид, але не містить константну ділянку легкого ланцюга CL або константну ділянку важкого ланцюга CH1, причому VH1 та VL1 кожен є з'єднаним з будь-яким з пептидних ланцюгів димеризованого поліпептиду за допомогою лінкера; переважно, С-кінець VH1 є злитим з N-кінцем ланцюга Тітин-Т димеризованого поліпептиду за будь-яким з пунктів 1-6 за допомогою лінкера, а С-кінець VL1 є злитим з N-кінцем ланцюга Обскурин-О або ланцюга Обскурин-подібний-О димеризованого поліпептиду за будь-яким з пунктів 1-6 за допомогою лінкера; або

С-кінець VL1 є злитим з N-кінцем ланцюга Тітин-Т димеризованого поліпептиду за будь-яким з пунктів 1-6 за допомогою лінкера, та С-кінець VH1 є злитим з N-кінцем ланцюга Обскурин-О або ланцюга Обскурин-подібний-О димеризованого поліпептиду за будь-яким з пунктів 1-6 за допомогою лінкера.

9. Антиген-зв'язуюча молекула за пунктом 7 або пунктом 8, яка містить перший антиген-зв'язуючий фрагмент,

причому перший антиген-зв'язуючий фрагмент містить:

a. пептидний ланцюг [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Тітин-Т] в порядку від N-кінця до С-кінця та пептидний ланцюг [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О] в порядку від N-кінця до С-кінця; або

b. пептидний ланцюг [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О] в порядку від N-кінця до С-кінця та пептидний ланцюг [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Тітин-Т] в порядку від N-кінця до С-кінця;

де лінкер 1 і лінкер 2 є ідентичними або різними; ланцюг Тітин-Т та ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О є такими, як визначено в будь-якому з пунктів 1-6;

переважно,

A) лінкер 1 та лінкер 2 обидва являють собою лінкери (G<sub>x</sub>S)<sub>y</sub>, де x є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 1 до 5, а y є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 0 до 6, або

B) лінкер 1 являє собою С-кінцеву усічену послідовність CH1, а лінкер 2 являє собою С-кінцеву усічену послідовність CL;

більш переважно,

A) лінкер 1 є наведеним в SEQ ID NO:173; лінкер 2 є наведеним в SEQ ID NO:174; або

B) лінкер 1 та лінкер 2 є наведеними в SEQ ID №: 175; або

C) лінкер 1 та лінкер 2 є наведеними в SEQ ID NO:176.

10. Антиген-зв'язуюча молекула за будь-яким з пунктів 7-9, яка додатково містить Fc-ділянку, де Fc-ділянка містить першу субодиницю Fc1 та другу субодиницю Fc2, які здатні асоціюватися одна з одною;

переважно, Fc-ділянка має одне або декілька амінокислотних заміщень, які зменшують гомодимеризацію; та/або Fc-ділянка має одне або більше амінокислотних заміщень, здатних зменшувати зв'язування Fc-ділянки з Fc-рецептором;

більш переважно, Fc1 має структуру виступу відповідно до способу виступ-в-западину (knob-and-hole), а Fc2 має структуру западини відповідно до способу виступ-в-западину (knob-and-hole); або Fc2 має структуру виступу відповідно до способу виступ-в-западину, а Fc1 має структуру западини відповідно до способу виступ-в-западину;

найбільш переважно, Fc1 має послідовність, наведену в SEQ ID NO: 177, а Fc2 має послідовність, наведену в SEQ ID NO: 178; або Fc1 має послідовність, наведену в SEQ ID NO: 178, а Fc2 має послідовність, наведену в SEQ ID NO: 177.

11. Антиген-зв'язуюча молекула за будь-яким з пунктів 7-10, яка містить перший антиген-зв'язуючий фрагмент та другий антиген-зв'язуючий фрагмент, причому другий антиген-зв'язуючий фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга VH2 та варіабельну ділянку легкого ланцюга VL2, та перший антиген-зв'язуючий фрагмент та другий антиген-зв'язуючий фрагмент зв'язуються з різними антигенами або з різними епітопами одного й того ж антигену; переважно, другий антиген-зв'язуючий фрагмент містить Fab.

12. Антиген-зв'язуюча молекула за пунктом 11, яка містить перший важкий ланцюг, перший легкий лан-



цюг, другий важкий ланцюг та другий легкий ланцюг, де

a. перший важкий ланцюг містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Тітин-Т]-[лінкер 3]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця,

перший легкий ланцюг містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О] в порядку від N-кінця до C-кінця, другий важкий ланцюг містить [VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця, та другий легкий ланцюг містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця; або

b. перший важкий ланцюг містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О]-[лінкер 3]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця, перший легкий ланцюг містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Тітин-Т] в порядку від N-кінця до C-кінця, другий важкий ланцюг містить [VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця, та другий легкий ланцюг містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця;

де лінкер 1, лінкер 2 та лінкер 3 є ідентичними або різними;

переважно, Fc1 та Fc2 незалежно один від одного мають одне або декілька амінокислотних заміщень, які зменшують гомодимеризацію;

більш переважно,

A) лінкер 1, лінкер 2 та лінкер 3 всі являють собою (G<sub>x</sub>S)<sub>y</sub>, де x є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 1 до 5, а y є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 0 до 6, або

B) лінкер 1 являє собою C-кінцеву усічену послідовність CH1, лінкер 2 являє собою C-кінцеву усічену послідовність CL, а лінкер 3 являє собою (G<sub>x</sub>S)<sub>y</sub>, де x є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 1 до 5, а y є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 0 до 6;

найбільш переважно,

A) лінкер 1 є наведеним в SEQ ID NO: 173; лінкер 2 є наведеним в SEQ ID NO: 174; лінкер 3 являє собою зв'язок; або

B) лінкер 1 та лінкер 2 є наведеними в SEQ ID NO: 175; лінкер 3 являє собою зв'язок; або

C) лінкер 1 та лінкер 2 є наведеними в SEQ ID NO: 176; лінкер 3 являє собою зв'язок.

13. Антиген-зв'язуюча молекула за пунктом 12, де

(I) антиген-зв'язуюча молекула є здатною зв'язуватися з NGF та RANKL;

переважно,

антиген-зв'язуюча молекула містить перший важкий ланцюг, перший легкий ланцюг, другий важкий ланцюг та другий легкий ланцюг, причому перший важкий ланцюг містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Обскурин-О]-[лінкер 3]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця,

перший легкий ланцюг містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Тітин-Т] в порядку від N-кінця до C-кінця, другий важкий ланцюг містить [VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця, та другий легкий ланцюг містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця;

де: VH1 утворює перший антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з NGF за допомогою VL1, та VH2 утворює другий антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з RANKL з VL2; або

VH1 утворює перший антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з RANKL з VL1, та VH2 утворює другий антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з NGF з VL2;

більш переважно,

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 26, VL1 має послідовність, наведену в SEQ ID NO: 27, VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 24, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 25; або

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 24, VL1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 25, VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 26, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 27;

та ланцюг Обскурин-О має послідовність, яка наведена в будь-якій з SEQ ID NO: 132-141, та ланцюг Тітин-Т має послідовність, яка наведена в будь-якій з SEQ ID NO: 129-131;

найбільш переважно,

Fc1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 177; Fc2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 178; CH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 179; CL має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 4; лінкер 3 являє собою зв'язок; лінкер 1 та лінкер 2 є вибраними з групи, яка складається з: а) лінкера 1 та лінкера 2, обидва з яких є наведеними в SEQ ID NO: 175; та б) лінкера 1, який наведено в SEQ ID NO: 173, та лінкера 2, який наведено в SEQ ID NO: 174;

(II) антиген-зв'язуюча молекула є здатною зв'язуватися з PDL1 та CTLA4;

переважно,

антиген-зв'язуюча молекула містить перший важкий ланцюг, перший легкий ланцюг, другий важкий ланцюг та другий легкий ланцюг, причому:

перший важкий ланцюг містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Обскурин-О]-[лінкер 3]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця,

перший легкий ланцюг містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Тітин-Т] в порядку від N-кінця до C-кінця, другий важкий ланцюг містить [VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця, та другий легкий ланцюг містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця; причому:

VH1 утворює перший антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з PDL1 з VL1, та VH2 утворює другий антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з CTLA4 з VL2; або

VH1 утворює перший антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з CTLA4 з VL1, а VH2 утворює другий антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з PDL1 з VL2;

більш переважно,

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 156, VL1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 155, VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 169, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 170; або

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 169, VL1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 170, VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 156, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 155;

та ланцюг Обскурин-О має послідовність, яка наведена в будь-якій з SEQ ID NO: 132-141, та ланцюг Тітин-Т має послідовність, яка наведена в будь-якій з SEQ ID NO: 129-131;

найбільш переважно,

Fc1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 178; Fc2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 177; CH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 179; CL має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 4; лінкер 3 являє собою зв'язок; лінкер 1 та лінкер 2 є вибраними з групи, яка складається з: а) лінкера 1 та лінкера 2, обидва з яких є наведеними в SEQ ID NO: 175; та б) лінкера 1, який наведено в SEQ ID NO: 173, та лінкера 2, який наведено в SEQ ID NO: 174; або

(III) антиген-зв'язуюча молекула є здатною зв'язуватися з IL5 та TSLP;

переважно,

антиген-зв'язуюча молекула містить перший важкий ланцюг, перший легкий ланцюг, другий важкий ланцюг та другий легкий ланцюг, причому:

перший важкий ланцюг містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Тітин-Т]-[лінкер 3]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця;

перший легкий ланцюг містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Обскурин-О] в порядку від N-кінця до C-кінця;

другий важкий ланцюг містить [VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця; та

другий легкий ланцюг містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця; причому:

VH1 утворює перший антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з IL5 з VL1, та VH2 утворює другий антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з TSLP з VL2; або

VH1 утворює перший антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з TSLP з VL1, а VH2 утворює другий антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язується з IL5 з VL2;

більш переважно,

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 16, VL1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 17, VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 171, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 172; або

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 171, VL1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 172, VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 16, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 17;

та ланцюг Обскурин-О має послідовність, яка наведена в будь-якій з SEQ ID NO: 132-141, та ланцюг Тітин-Т має послідовність, яка наведена в будь-якій з SEQ ID NO: 129-131;

найбільш переважно,

Fc1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 178; Fc2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 177; CH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 179; CL має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 4; лінкер 3 являє собою зв'язок; лінкер 1 та лінкер 2 є вибраними з групи, яка складається з: а) лінкера 1 та лінкера 2, обидва з яких мають послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 175; та б) лінкера 1, який має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 173, та лінкера 2, який має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 174.

14. Антиген-зв'язуюча молекула за пунктом 11, яка містить:

а. перший важкий ланцюг, який містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Тітин-Т]-[лінкер 3]-[VH2]-[CH1]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця;

другий важкий ланцюг, який містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Тітин-Т]-[лінкер 3]-[VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця;

перший легкий ланцюг, який містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О] в порядку від N-кінця до C-кінця; та

другий легкий ланцюг, який містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця; або

б. перший важкий ланцюг, який містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О]-[лінкер 3]-[VH2]-[CH1]-[Fc1] в порядку від N-кінця до C-кінця;

другий важкий ланцюг, який містить [VH1]-[лінкер 1]-[ланцюг Обскурин-О або ланцюг Обскурин-подібний-О]-[лінкер 3]-[VH2]-[CH1]-[Fc2] в порядку від N-кінця до C-кінця;

перший легкий ланцюг, який містить [VL1]-[лінкер 2]-[ланцюг Тітин-Т] в порядку від N-кінця до C-кінця; та

другий легкий ланцюг, який містить [VL2]-[CL] в порядку від N-кінця до C-кінця;

причому лінкер 1, лінкер 2 та лінкер 3 є ідентичними або різними;

переважно, Fc1 та Fc2 є ідентичними, або Fc1 та Fc2 незалежно один від одного мають одне або більше амінокислотних заміщень, які зменшують гомодимеризацію;

більш переважно,

A) лінкер 1, лінкер 2 та лінкер 3 всі являють собою лінкер (G<sub>x</sub>S)<sub>y</sub>, де x є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 1 до 5, а y є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 0 до 6; переважно, всі вони є наведеними в SEQ ID NO: 175 або SEQ ID NO: 176, або

B) лінкер 1 являє собою C-кінцеву усічену послідовність CH1, причому переважно, лінкер 1 є наведеним в SEQ ID NO: 173; лінкер 2 являє собою C-кінцеву усічену послідовність CL, причому переважно, лінкер 2 є наведеним в SEQ ID NO: 174; лінкер 3 являє собою лінкер (G<sub>x</sub>S)<sub>y</sub>, де x є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 1 до 5, а y є вибраним з групи, яка складається з цілих чисел від 0 до 6, та більш переважно, лінкер 3 є наведеним в SEQ ID NO: 175 або SEQ ID NO: 176;

найбільш переважно,

антиген-зв'язуюча молекула є здатною зв'язуватися з PDL1 та TIGIT.

15. Антиген-зв'язуюча молекула, яка містить перший антиген-зв'язуючий фрагмент, здатний специфічно зв'язуватися з PDL1, та другий антиген-зв'язуючий фрагмент, здатний специфічно зв'язуватися з TIGIT, причому перший антиген-зв'язуючий фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга VH1 та варіабельну ділянку легкого ланцюга VL1, та другий антиген-зв'язуючий фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга VH2 та варіабельну ділянку легкого ланцюга VL2; причому,

VH1 містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, які наведені в SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164 та SEQ ID NO: 165, відповідно, та VL1 містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, які наведені в SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167 та SEQ ID NO: 168, відповідно; та/або

VH2 містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3, які наведені в SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158 та SEQ ID NO: 159, відповідно, та VL2 містить LCDR1, LCDR2 та LCDR3, які наведені в SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 та SEQ ID NO: 162, відповідно;

переважно,

VH1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 156, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з SEQ ID NO: 156, та VL1 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 155, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з SEQ ID NO: 155; та/або

VH2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 154, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з SEQ ID NO: 154, та VL2 має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 153, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з SEQ ID NO: 153;

більш переважно, антиген-зв'язуюча молекула має: важкий ланцюг, який має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 148, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 148;

перший легкий ланцюг, який має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 146, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 146; та

другий легкий ланцюг, який має послідовність, яка наведена в SEQ ID NO: 147, або послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичність послідовності з SEQ ID NO: 147.

16. Домен-сконструйоване антитіло, яке являє собою антитіло, в якому константна ділянка важкого ланцюга CH1 та константна ділянка легкого ланцюга CL є заміщеними димеризованим поліпептидом за будь-яким з пунктів 1-6, причому переважно, константна ділянка важкого ланцюга CH1 є заміщеною на ланцюг Тітин-Т, а константна ділянка легкого ланцюга CL є заміщеною на ланцюг Обскурин-О; або константна ділянка легкого ланцюга CL є заміщеною на ланцюг Тітин-Т, а константна ділянка важкого ланцюга CH1 є заміщеною на ланцюг Обскурин-О.

17. Фармацевтична композиція, яка містить антиген-зв'язуючу молекулу за будь-яким з пунктів 7-15 або домен-сконструйоване антитіло за пунктом 16, а також один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розчинників або допоміжних речовин.

18. Використання димеризованого поліпептиду за будь-яким з пунктів 1-6 для зменшення неправильного спарювання легкого/важкого ланцюга під час отримання мультиспецифічного антитіла, переважно для зменшення неправильного спарювання легкого/важкого ланцюга під час отримання біспецифічного антитіла.

19. Молекула нуклеїнової кислоти, яка кодує димеризований поліпептид за будь-яким з пунктів 1-6, антиген-зв'язуючу молекулу за будь-яким з пунктів 7-15 або домен-сконструйоване антитіло за пунктом 16.

20. Клітина-господар, яка містить молекулу нуклеїнової кислоти за пунктом 19.

21. Спосіб отримання димеризованого поліпептиду за будь-яким з пунктів 1-6, антиген-зв'язуючої молекули за будь-яким з пунктів 7-15 або домен-сконструйованого антитіла за пунктом 16, який містить стадії:

культивування клітини-господаря за пунктом 20, очищення та виділення димеризованого поліпептиду, антиген-зв'язуючої молекули або домен-сконструйованого антитіла.

22. Використання антиген-зв'язуючої молекули за будь-яким з пунктів 7-15, домен-сконструйованого антитіла за пунктом 16 або фармацевтичної композиції за пунктом 17 при отриманні лікарського засобу для лікування або запобігання захворювання або стану.

## C 12

(21) а 2023 02133 (51) МПК  
(22) 07.10.2021 C12N 15/86 (2006.01)

(31) 63/089,951

(32) 09.10.2020

(33) US

(31) 63/172,053

(32) 07.04.2021

(33) US

(31) 63/216,322

(32) 29.06.2021

(33) US

(31) 63/227,801

(32) 30.07.2021

(33) US

(85) 05.05.2023

(86) PCT/US2021/053908, 07.10.2021

(71) ТЕНАЯ ТЕРАПЬЮТИКС, ІНК. (US)

(72) Ян Чжихун Джейн (US), Го Жаклін (US), Рейд Крис (US), Ян Цзінь (US)

(54) СПОСОБИ Й КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ГЕННОЇ ТЕРАПІЇ ПЛАКОФІЛІНОМ 2

(57) 1. Спосіб лікування серцевого захворювання або порушення у індивідуума, який потребує цього, що включає введення композиції, яка містить вектор для генної терапії, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує поліпептид плакофілін 2 (PKP2) або його фрагмент, функціонально пов'язану із щонайменше одним промотором, і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

2. Спосіб за п. 1, де вектор для генної терапії являє собою вірусний вектор.

3. Спосіб за п. 2, де вірусний вектор вибраний із групи, яка складається з аденоасоційованого вірусу, аденовірусу, лентивірусу, поксвірусу, вірусу осповакцини і вірусу герпесу.

4. Спосіб за п. 2 або 3, де вектор для генної терапії являє собою аденоасоційований вірус.

5. Спосіб за п. 4, де аденоасоційований вірус вибраний із групи, яка складається з AAV6, AAV8 і AAV9.

6. Спосіб за п. 5, де аденоасоційований вірус являє собою AAV9 або його похідну.

7. Спосіб за п. 6, де AAV9 має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 7.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де вектор для генної терапії націлений на клітини в міокарді, епікарді або в обох.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де серцеве захворювання або порушення являє собою аритмогенну кардіоміопатію правого шлуночка (АКМПШ) або аритмогенну кардіоміопатію (АКМ).

10. Спосіб за будь-яким із пунктів 1-9, де композицію вводять внутрішньовенно, інтракардіально, перикардially або внутрішньоартеріально.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де промотор являє собою специфічний для серця промотор.

12. Спосіб за п. 11, де специфічний для серця промотор керує експресією гена в міокарді, епікарді або в обох.

13. Спосіб за п. 11 або 12, де специфічний для серця промотор являє собою промотор тропоніну або промотор важкого ланцюга альфа міозину.

14. Спосіб за п. 13, де промотор тропоніну має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 3.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, де промотор являє собою промотор PKP2.

16. Спосіб за п. 15, де промотор PKP2 має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 4.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де промотор являє собою конститутивний промотор.

18. Спосіб за п. 17, де конститутивний промотор являє собою промотор бета-актину.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, де вектор для генної терапії також містить специфічний для серця енхансер.

20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, де вектор для генної терапії також містить 3'-елемент.

21. Спосіб за п. 20, де 3'-елемент включає посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту бабаків (WPRE), послідовність поліаденілування бичачого гормону росту (bGH поліА) або їхню комбінацію.

22. Спосіб за будь-яким із пп. 1-21, де нуклеїнова кислота, яка кодує ген PKP2, має послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 1 або SEQ ID NO: 2.

23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-22, де вектор для генної терапії містить нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 5.

24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, де фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт включає буфер, полімер, сіль або їхню комбінацію.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 1-24, який приводить до повернення назад, зменшення або запобігання щонайменше одному із: заміщення фіброзно-жировою тканиною; атрофії міокарда; переважаючої дилатації правого шлуночка; шлуночкових аритмій; раптової зупинки серця або серцевих явищ, викликаних фізичним навантаженням.

26. Спосіб за п. 25, який приводить до повернення назад, зменшення або запобігання заміщенню фіброзно-жировою тканиною в міокарді, епікарді або обох.

27. Спосіб за будь-яким із пп. 1-26, який приводить до відновлення структури і/або функції десмосоми.

28. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27, який приводить до відновлення рівнів білка і активності PKP2.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 1-28, який приводить до відновлення індукованої експресії гена PKP2.

30. Спосіб за будь-яким із пп. 1-30, який приводить до відновлення експресії одного або декількох генів ріанодинового рецептора 2 (Ryr2), анкірину В (Ank2), Саспа1с (CaV1.2), триадину (Trdn) або кальсеквестрину-2 (Casq2).

31. Спосіб за будь-яким із пп. 1-30, де індивідум ідентифікований як такий, що має щонайменше одну варіацію білка десмосоми.

32. Спосіб за п. 31, де білок десмосоми являє собою PKP2.

33. Спосіб за п. 32, де варіація включає делецію, вставку, варіацію одного нуклеотиду або варіацію кількості копій.

34. Вектор для генної терапії, який містить ген плакофіліну 2, функціонально пов'язаний із щонайменше одним промотором.

35. Вектор для генної терапії за п. 34, який являє собою вірусний вектор.

36. Вектор для генної терапії за п. 35, який вибраний із групи, що складається з аденоасоційованого вірусу, аденовірусу, лентивирусу, поксвірусу, вірусу осповакцини і вірусу герпесу.

37. Вектор для генної терапії за п. 35 або 36, який являє собою аденоасоційований вірус.

38. Вектор для генної терапії за п. 37, де аденоасоційований вірус вибраний із групи, яка складається з AAV6, AAV8 і AAV9.

39. Вектор для генної терапії за п. 38, де аденоасоційований вірус являє собою AAV9 або його похідну.

40. Вектор для генної терапії за п. 39, де AAV9 має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 7.

41. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-40, який націлений на клітини в міокарді, епікарді або обох.

42. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-41, де промотор являє собою специфічний для серця промотор.

43. Вектор для генної терапії за п. 42, де специфічний для серця промотор керує експресією гена в міокарді, епікарді або обох.

44. Вектор для генної терапії за п. 42 або 43, де специфічний для серця промотор являє собою промотор тропоніну або промотор важкого ланцюга альфа міозину.

45. Вектор для генної терапії за п. 43, де промотор тропоніну має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 3.

46. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-45, де промотор являє собою промотор PKP2.

47. Вектор для генної терапії за п. 46, де промотор PKP2 має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 4.

48. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-41, де промотор являє собою конститутивний промотор.

49. Вектор для генної терапії за п. 48, де конститутивний промотор являє собою промотор бета-актину.

50. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-49, який додатково містить специфічний для серця енхансер.

51. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-50, який додатково містить 3'-елемент.

52. Вектор для генної терапії за п. 51, де 3'-елемент включає посттранскрипційний регуляторний елемент

вірусу гепатиту бабаків (WPRE), послідовність поліаденілування бичачого гормону росту (bGH поліА) або їхню комбінацію.

53. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-52, де нуклеїнова кислота, яка кодує ген PKP2, має послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 1 або SEQ ID NO: 2.

54. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-53, який містить нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 5.

55. Вектор для генної терапії за будь-яким із пп. 34-54, який сформульований у фармацевтично прийнятному носії або ексципієнті, який включає буфер, полімер, сіль або їхню комбінацію.

56. Спосіб лікування серцевого захворювання або порушення у індивідуума, який потребує цього, що включає введення композиції, яка містить (а) вектор для генної терапії, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує поліпептид плакофілін 2 (PKP2) або його фрагмент, функціонально пов'язану з промотором і 3'-елементом; і (b) фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

57. Спосіб за п. 56, де вектор для генної терапії являє собою вірусний вектор, вибраний із групи, яка складається з аденоасоційованого вірусу, аденовірусу, лентівірусу, поксвірусу, вірусу осповакцини і вірусу герпесу.

58. Спосіб за п. 56, де вектор для генної терапії являє собою аденоасоційований вірус.

59. Спосіб за п. 58, де аденоасоційований вірус вибраний із групи, яка складається з AAV6, AAV8 і AAV9.

60. Спосіб за п. 59, де аденоасоційований вірус націлений на клітини в міокарді, епікарді або обох.

61. Спосіб за п. 59, де аденоасоційований вірус являє собою AAV9, що містить нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 7.

62. Спосіб за п. 56, де серцеве захворювання або порушення являє собою аритмогенну кардіоміопатію правого шлуночка (АКМПШ) або аритмогенну кардіоміопатію (АКМ).

63. Спосіб за п. 56, де промотор являє собою промотор, який викликає експресію в тканинах, включаючи серце або специфічний для серця промотор.

64. Спосіб за п. 63, де специфічний для серця промотор керує експресією гена в міокарді, епікарді або обох.

65. Спосіб за п. 63, де специфічний для серця промотор являє собою промотор PKP2, промотор тропоніну або промотор важкого ланцюга альфа міозину.

66. Спосіб за п. 65, де промотор PKP2 має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 4.

67. Спосіб за п. 65, де промотор тропоніну має нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 3.

68. Спосіб за п. 56, де 3'-елемент включає посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту бабаків (WPRE), послідовність поліаденілування бичачого гормону росту (bGH поліА) або їхню комбінацію.

69. Спосіб за п. 56, де вектор для генної терапії також містить специфічний для серця енхансер.

70. Спосіб за п. 56, де нуклеїнова кислота, яка кодує ген PKP2, має послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 1 або SEQ ID NO: 2.

71. Спосіб за п. 56, де вектор для генної терапії містить нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 95 % ідентична SEQ ID NO: 5.

72. Спосіб за п. 56, де нуклеїнова кислота має розмір, який є меншим ніж або дорівнює приблизно 4,7 т.п. н.

73. Спосіб за п. 56, де фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт включає буфер, полімер, сіль або їхню комбінацію.

74. Спосіб за п. 56, який приводить до повернення назад, зменшення або запобігання щонайменше одному із: заміщення фіброзно-жировою тканиною; атрофії міокарда; переважаючої дилатації правого шлуночка; шлуночкових аритмій; раптової зупинки серця; серцевих явищ, викликаних фізичним навантаженням; кардіоміопатії, дилатації або серцевої недостатності правого шлуночка; кардіоміопатії, дилатації або серцевої недостатності лівого шлуночка; передсердних аритмій; неприємності; серцебиття; задишки або болі в грудях.

75. Спосіб за п. 74, який приводить до повернення назад, зменшення або запобігання заміщенню фіброзно-жировою тканиною в міокарді, епікарді або обох.

76. Спосіб за п. 56, який приводить до відновлення структури і/або функції десмосоми.

77. Спосіб за п. 56, який приводить до відновлення експресії мРНК PKP2 і/або рівнів білка і активності PKP2.

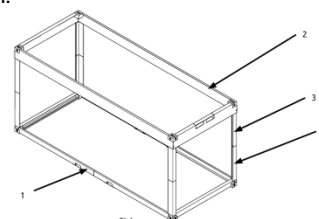
78. Спосіб за п. 56, який приводить до відновлення експресії одного або декількох генів, які впливають прямо або опосередковано на один або декілька симптомів серцевого захворювання.

79. Спосіб за п. 78, де ген включає один або декілька генів ріанодинового рецептора 2 (Ryr2), анкірину В (Ank2), Саспа1с (CaV1.2), триадину (Trdn) або кальсеквестрину-2 (Casq2).

80. Спосіб за п. 56, де індивідуум ідентифікований як такий, що має щонайменше одну варіацію білка десмосоми.

81. Спосіб за п. 80, де білок десмосоми являє собою PKP2.

82. Спосіб за п. 81, де варіація включає делецію, вставку, варіацію одного нуклеотиду або варіацію кількості копій.



## C 21

(21) а 2024 03582  
(22) 13.12.2022

(51) МПК  
C21D 1/26 (2006.01)  
C21D 1/76 (2006.01)  
C21D 9/46 (2006.01)

**C21D 9/56** (2006.01)**F27B 9/04** (2006.01)**F27B 7/02** (2006.01)**(31) PCT/IB2021/061686****(32) 14.12.2021****(33) IB****(85) 11.07.2024****(86) PCT/IB2022/062128, 13.12.2022****(71) АРСЕЛОРМИТТАЛ (LU)****(72)** Хеласі Ахмед (FR), Дальмаз Сільва Вальтер (FR),  
Глюніан Морван (FR)**(54) КЕРУВАННЯ АТМОСФЕРОЮ ПЕЧІ**

**(57)** 1. Спосіб регулювання атмосфери А, що містить  $H_2$  і  $N_2$ , в печі, в якому сталева смуга  $S_1$ , що має склад  $C_1$  і площу відкритої поверхні  $A_{SURF1}$ , піддається термообробці від моменту часу  $T_0$  до моменту часу  $T_{S1END}$ , а сталева смуга  $S_2$ , що має склад  $C_2$  і площу відкритої поверхні  $A_{SURF2}$ , піддається термічній обробці від моменту часу  $T_{S2START}$  до моменту часу  $T_N$ , що включає наступні етапи:

А. етап збору даних, на якому:

і. в момент часу  $T_0$  вимірюють точку роси  $DP_0$  згаданої атмосфери А,ii. отримують цільову атмосферу  $A_{TAR1}$  для згаданої сталевий смуги  $S_1$ , при цьому згадана цільова атмосфера  $A_{TAR1}$  містить щонайменше значення точки роси,iii. отримують цільову атмосферу  $A_{TAR2}$  для згаданої сталевий смуги  $S_2$ , при цьому згадана цільова атмосфера  $A_{TAR2}$  містить щонайменше значення точки роси,

В. етап налаштування, який включає етапи, на яких:

і. визначають  $N$  прогнозованих атмосфер, від  $A_{PRO-1}$  до  $A_{PRO-N}$ , відповідних  $N$  моментів часу, від  $T_1$  до  $T_N$ , на основі:а) згаданої точки роси,  $DP_0$ , згаданої атмосфери, вимірюваної в момент часу  $T_0$ ,

б) обсягу згаданої печі,

с) складу та площі відкритої поверхні для згаданих сталевих смуг  $S_1$  та  $S_2$  у згаданий печі для кожного зі згаданих моментів часу від  $T_1$  до  $T_N$ ,ii. оцінюють кількість  $H_2O$ , що підлягає упорскуванню,  $Q_{H_2O}$ , в момент часу  $T_1$  у згаданий печі з використанням контролера управління на основі прогнозуючих моделей, використовуючи такі дані:а) згадані прогнозовані атмосфери від  $A_{PRO-1}$  до  $A_{PRO-N}$ ,б) згадані цільові атмосфери  $A_{TAR1}$  та  $A_{TAR2}$ ,с) згаданий обсяг та потік оновлення  $N_2$  та  $H_2$  у згаданий печі,д) склад і площу відкритої поверхні сталевий смуги  $S_1$  в момент часу  $T_1$ ,С. вприскують в момент часу  $T_1$  згадану розраховану кількість  $H_2O$ .

2. Спосіб за п. 1, в якому згадана термообробка є відпалюванням.

3. Спосіб за п. 1 або 2, у якому згадана сталева смуга містить у масових відсотках від 0,0001 % до 0,50 % С, від 0,01 % до 5,0 % Mn, від 0,001 % до 5,0 % Si.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, у якому  $N$  є ціле позитивне число від 2 до 100.5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, у якому кожен із згаданих моментів часу від  $T_0$  до  $T_N$  рознесений з інтервалом від 5 секунд до 1 хвилини.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, у якому на етапі В і згадане визначення виконують у припущенні, що температура та тиск згаданої атмосфери є постійними для часу від  $T_1$  до  $T_N$ .

7. Спосіб регулювання атмосфери А, що містить  $H_2$  і  $N_2$ , у печі, в якому сталева смуга  $S_1$ , що має склад  $C_1$  і площу  $A_1$  відкритої поверхні, піддається термообробці від моменту часу  $T_0$  до моменту часу  $T_N$ , що включає наступні етапи:

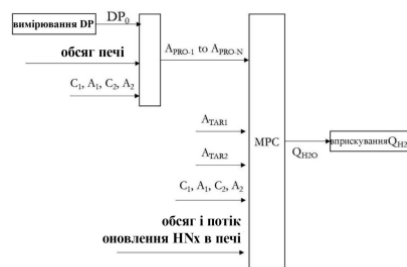
А. етап збору даних, на якому:

і. в момент часу  $T_0$  вимірюють точку роси,  $DP_0$  згаданої атмосфери А,ii. отримують цільову атмосферу,  $A_{TAR1}$ , для згаданої сталевий смуги  $S_1$ , при цьому згадана цільова атмосфера  $A_{TAR1}$  містить щонайменше значення точки роси,

В. етап налаштування, який включає етапи, на яких:

і. визначають  $n$  прогнозованих атмосфер, від  $A_{PRO-1}$  до  $A_{PRO-N}$ , для  $n$  моментів часу від  $T_1$  до  $T_N$ , на основі:а) згаданої точки роси,  $DP_0$ , згаданої атмосфери, вимірюваної в момент часу  $T_0$ ,

б) обсягу згаданої печі,

с) складу та площі відкритої поверхні згаданої сталевий смуги  $S_1$  у згаданий печі для кожного зі згаданих моментів часу від  $T_1$  до  $T_N$ ,ii. оцінюють кількість  $H_2O$ , що підлягає вприскуванню,  $Q_{H_2O}$ , в момент часу  $T_1$  у згаданий печі з використанням контролера управління на основі прогнозуючих моделей, використовуючи такі дані:а) згадані прогнозовані атмосфери від  $A_{PRO-1}$  до  $A_{PRO-N}$ ,б) згадану цільову атмосферу  $A_{TAR1}$ ,с) згаданий обсяг та потік оновлення  $H_2$  і  $N_2$  у згаданий печі,д) склад і площу відкритої поверхні згаданої сталевий смуги  $S_1$  у згаданий печі в момент часу  $T_1$ ,С. вприскують в момент часу  $T_1$  згадану розраховану кількість  $H_2O$ .

Фиг. 2

**(21) а 2022 00138****(22) 16.07.2020****(51) МПК****C21D 8/06** (2006.01)**C22C 38/04** (2006.01)**C22C 38/44** (2006.01)**C22C 38/46** (2006.01)**C22C 38/48** (2006.01)**B21K 1/44** (2006.01)**(31) PCT/IB2019/056061****(32) 16.07.2019****(33) IB****(85) 15.02.2022****(86) PCT/IB2020/056695, 16.07.2020**

**(71) АРСЕЛОРМИТТАЛ (LU)****(72)** Резьяк Бернар (FR), Фротте Маріон (FR)**(54) СТАЛЕВА ДЕТАЛЬ І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ****(57)** 1. Спосіб одержання сталеві деталі, який включає: забезпечення напівпродукту, виконаного із сталі, яка містить у відсотках за масою:0,35 %  $C \leq 0,60$  %0,15 %  $Si \leq 0,5$  %0,8 %  $Mn \leq 2,0$  %0,0003 %  $B \leq 0,01$  %0,003 %  $Mo \leq 1,0$  %1,0 %  $Cr \leq 2,0$  %0,01 %  $Ti \leq 0,04$  %0,003 %  $N \leq 0,01$  % $S \leq 0,015$  % $P \leq 0,015$  %0,01 %  $Ni \leq 1,0$  %0,01 %  $Nb \leq 0,1$  %

не обов'язково

 $0 \leq Al \leq 0,1$  % $0 \leq V \leq 0,5$  %,решта припадає на залізо і немінучі домішки, відпал зазначеного напівпродукту за температури відпалу нижче, ніж температура  $A_{c1}$  сталі; холодне формування напівпродукту на продукт холодного формування;

продукт холодного формування піддають термічній обробці для одержання сталеві деталі, причому зазначена термічна обробка включає:

нагрівання продукту холодного формування до температури термічної обробки не менше температури повної аустенізації  $A_{c3}$  сталі; і

витримування зазначеного продукту при температурі витримування в діапазоні від 300 °C до 400 °C протягом часу, укладеного між 15 хв і 2 год.

2. Спосіб за п. 1, в якому протягом стадії нагрівання при зазначеній термічній обробці, продукт холодного формування нагрівають до температури термічної обробки, яка становить щонайменше на 50 °C вище температури повної аустенізації  $A_{c3}$  сталі.3. Спосіб за пп. 1-2, у якому температура відпалу не менше  $A_{c1}$  мінус 20 °C або більше.

4. Спосіб за будь-якого з пп. 1-3, в якому напівпродуктом є дріт.

5. Спосіб за будь-якого з пп. 1-4, який додатково включає в себе підготовку поверхні напівпродукту, який включає очищення поверхні напівпродукту і утворення мастильного покриття на його поверхні.

6. Спосіб за п. 5, в якому стадія утворення мастильного покриття на поверхні напівпродукту включає проведення фосфатувальної обробки і замилювання.

7. Спосіб за будь-якого з пп. 1-6, в якому вміст вуглецю в сталі становить 0,35-0,50 мас. %.

8. Спосіб за будь-якого з пп. 1-7, в якому вміст марганцю в сталі становить 0,9-1,4 мас. %.

9. Спосіб за будь-якого з пп. 1-8, в якому вміст хрому в сталі становить 1,0-1,6 мас. %.

10. Спосіб за будь-якого з пп. 1-9, в якому стадія холодного формування являє собою стадію холодної висадки.

11. Спосіб за будь-якого з пп. 1-10, у якому протягом стадії зазначеного витримування, продукт витримують при температурі витримування у сольовій ванні.

12. Сталева деталь, виготовлена зі сплаву, який містить у відсотках за масою:

0,35 %  $C \leq 0,60$  %0,15 %  $Si \leq 0,5$  %0,8 %  $Mn \leq 2,0$  %0,0003 %  $B \leq 0,01$  %0,003 %  $Mo \leq 1,0$  %1,0 %  $Cr \leq 2,0$  %0,01 %  $Ti \leq 0,04$  %0,003 %  $N \leq 0,01$  % $S \leq 0,015$  % $P \leq 0,015$  %0,01 %  $Ni \leq 1,0$  %0,01 %  $Nb \leq 0,1$  %

не обов'язково

 $0 \leq Al \leq 0,1$  % $0 \leq V \leq 0,5$  %,

решта припадає на залізо і немінучі домішки, при цьому сталева деталь має мікроструктуру, яка містить бейніт 90-98 % від площі і мартенситно-аустенітні острівці 2-10 % від площі, причому мартенситно-аустенітні острівці мають діаметр не більше 50 мкм, при цьому сталева деталь має границю міцності на розтяг в діапазоні 1400-1800 МПа, причому середній розмір зерна попереднього аустеніту не перевищує 20 мкм.

13. Сталева деталь за п. 12, в якій вміст вуглецю в мартенситно-аустенітних острівцях не менше 1 мас. %.

14. Сталева деталь за пп. 12-13, яка має твердість не менше 400 HV.

15. Сталева деталь за будь-якого з пп. 12-14, яка являє собою сталеву деталь холодного формування, зокрема сталеву деталь холодного формування, піддану ізотермічному відпалу.

16. Сталева деталь за будь-якого з пп. 12-15, яка являє собою сталеву деталь холодної висадки, зокрема сталеву деталь холодної висадки, піддану ізотермічному відпалу.

**C 22****(21) а 2023 00360****(51)** МПК**(22) 02.02.2023****C22C 27/02** (2006.01)**(71) ІНСТИТУТ ТЕХНІЧНОЇ ТЕПЛОФІЗИКИ НАН УКРАЇНИ (UA)****(72)** Фіалко Наталія Михайлівна (UA), Щепетов Віталій Володимирович (UA)**(54) ВИСОКОТЕМПЕРАТУРНИЙ МАТЕРІАЛ****(57)** Високотемпературний матеріал, що містить ванадій та ніобій, який відрізняється тим, що до його складу введено також легувані домішки, якими є хром, кремній, алюміній та бор у такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Ніобій

10-25

Хром

5-15

Кремній

4-13

Алюміній

2-11

Бор  
Ванадій1-5  
решта.

(21) а 2023 00359 (51) МПК (2024.01)  
(22) 02.02.2023 C22C 27/02 (2006.01)  
C22C 21/00  
C22C 1/05 (2023.01)  
B22F 1/12 (2022.01)

(71) ІНСТИТУТ ТЕХНІЧНОЇ ТЕПЛОФІЗИКИ НАН УКРАЇНИ (UA)

(72) Фіалко Наталія Михайлівна (UA), Щепетов Віталій Володимирович (UA)

(54) ЗНОСОСТІЙКИЙ МАТЕРІАЛ

(57) Зносостійкий матеріал, що містить алюміній та ніобій, який **відрізняється** тим, що до його складу додатково введені також леговані домішки, якими є кремній, хром, титан та бор у такому співвідношенні в мас. %:

Si	11-14
Cr	9-11
Ti	5-8
Al	7-10
B	2-4
Nb	решта.

(21) а 2023 05087  
(22) 30.10.2023

(51) МПК (2024.01)  
C22C 38/00  
C22C 38/06 (2006.01)

(71) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА" (UA)

(72) Яцюк Ростислав Арсенович (UA), Шахбазов Яків Олександрович (UA), Мельников Олександр Валерійович (UA), Вахула Орест Миронович (UA), Жидецький Юрій Цезарійович (UA), Сторожук Віктор Миколайович (UA)

(54) ЗАЛІЗОАЛЮМІНІЄВА СТАЛЬ ДЛЯ ПІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ

(57) Залізоалюмінієва сталь для пічного обладнання, що містить вуглець, марганець, кремній, сірку та фосфор, залізо, яка **відрізняється** тим, що додатково містить алюміній і кальцій у такому співвідношенні компонентів, %

Вуглець, C	0,20-0,25;
Алюміній, Al	9,00-11,00;
Марганець, Mn	0,45-0,90;
Кремній, Si	1,5-2,5;
Кальцій, Ca	0,30-0,50;
Сірка, S	не більше 0,03;
Фосфор, P	не більше 0,04;
Залізо, Fe	до 100.



## Розділ F:

## Машинобудування.

## Освітлювання. Опалювання.

## Зброя. Підривні роботи

## F 01

(21) а 2023 00737 (51) МПК (2024.01)  
(22) 24.02.2023 F01D 1/00  
F01D 1/32 (2006.01)

## (71) КОРОЛЬОВ СЕРГІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ (UA)

(72) Корольов Сергій Костянтинів (UA), Золотоноша  
Олексій Олексійович (UA), Алексєєв Сергій Олекса-  
ндрович (UA), Ванєєв Сергій Михайлович (UA), Ме-  
лейчук Станіслав Станіславович (UA)

## (54) СТРУМЕНЕВО-РЕАКТИВНА ТУРБІНА

(57) 1. Струменево-реактивна турбіна, що містить ротор, який має вал, щонайменше, з одним осьовим каналом, і щонайменше, одне робоче колесо, що має на периферії, щонайменше, одне тягове сопло, сполучене з торцевим входом осьового каналу газовим трактом, і щонайменше, один ущільнювальний газодинамічний підвідний пристрій, виконаний у вигляді недорозширеного підвідного сопла, встановленого співвісно валу з осьовим зазором між перетином по його зрізу і перетином по торцевому входу валу, підвідне сопло виконано з рухомим по осі центральним тілом, вихідна частина якого виконана з конусоподібною поверхнею, внутрішня поверхня корпусу виконана на виході також конусоподібною, яка **відрізняється** тим, що межа закінчення конусоподібною поверхні на виході центрального тіла виконана такою, що збігається з перерізом зрізу сопла в положенні центрального повного відкриття, причому корпус розташований по відношенню до перерізу торцевого входу валу з осьовим зазором, що задовольняє умові:

$$\delta < \delta_{\max} = (R_{4-4} - R_{3-3}) / \operatorname{tg}(\gamma_3),$$

де  $\delta_{\max}$  - максимальна величина осьового зазору, що відповідає торканню зовнішньої поверхні надзвукового струменя внутрішньої кільцевої кромки в перерізу торцевого входу;

$R_{3-3}$  - радіус поперечного перерізу зрізу підвідного сопла.

$\gamma_3$  - кут повороту межі струменя на кромці сопла щодо осі сопла, величина якого знаходиться в прямій залежності від наявного відношення тисків у соплі  $P_0$  і від кута напівконуса  $\beta_{\text{кр}}$  ( $\beta_{\text{кр}} = \gamma_1$ ) критичної поверхні при повному зміщенні центрального тіла на відкриття;

$R_{4-4}$  - радіус поперечного перерізу торцевого входу, величина якого більше радіуса  $R_{3-3}$  зрізу підвідного сопла і менше радіуса  $R_{10-10}$  максимального поперечного перерізу надзвукового струменя, що розширюється, на максимальному режимі по потужності при повному зміщенні центрального тіла на відкриття і максимальному можливому відношенні тисків на соплі  $P_0$ , якому відповідає максимальний кут повороту струменя  $\gamma_3$  і відповідно максимальний радіус струменя  $R_{10-10}$  у першій бочці в перерізі.

2. Струменево-реактивна турбіна за п.1, яка **відрізняється** тим, що конусоподібна поверхня централь-

ного тіла виконана по увігнутій криволінійній утворюючій, що переходить до виходу в поверхню прямого конуса з кутом напівконуса від 10 до 30 градусів  $10^\circ \leq \gamma_1 \leq 30^\circ$ , конусоподібна поверхня корпусу виконана по опуклій криволінійній утворюючій, що переходить до виходу в увігнуту поверхню, що сходиться по дотичній до кромки зрізу підвідного сопла під кутом  $\gamma_2$ , рівним або більшим кута напівконуса  $\gamma_1$  центрального тіла на його виході  $\gamma_2 \geq \gamma_1$ .

3. Струменево-реактивна турбіна за п.1, яка **відрізняється** тим, що увігнута поверхня підвідного сопла виконана такою, що сходиться по дотичній до кромки зрізу сопла під кутом  $\gamma_2$ , рівним куту напівконуса  $\gamma_1$  центрального тіла на його виході  $\gamma_2 = \gamma_1$ , при цьому кут напівконуса  $\beta_{\text{кр}}$  критичної поверхні дорівнює куту напівконуса  $\gamma_1$  центрального тіла на його виході  $\beta_{\text{кр}} = \gamma_1 = \gamma_2$ .

4. Струменево-реактивна турбіна за п.1 або п.2, яка **відрізняється** тим, що конусоподібна поверхня центрального тіла і конусоподібна поверхня корпусу виконані по кривих утворюючих другого порядку.

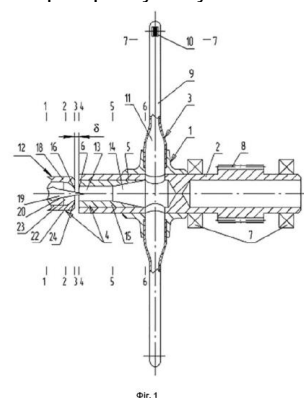
5. Струменево-реактивна турбіна за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що підвідний пристрій забезпечено західною ділянкою, розміщеною в осьовому каналі валу за торцевим входом, що складається з вхідної циліндричної ділянки, яка переходить в звужувальну ділянку у напрямку потоку до мінімального перерізу, радіус якого  $R_{5-5}$  менше радіуса зрізу  $R_{3-3}$  підвідного сопла, і далі переходить у дифузори, що розширюються, розташовані перед робочим колесом.

6. Струменево-реактивна турбіна за за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що тягові сопла, сполучені газовим трактом з входом валу, виконані із сумарною площею  $S_{8-8}$  їх мінімальних критичних перерізів у співвідношенні з площею  $S_{\text{кр.пс}}$  критичної поверхні підвідного сопла в положенні центрального тіла повного відкриття, що задовольняє умові:

$$1 > S_{\text{кр.пс}} / S_{8-8} \geq \sigma,$$

де  $S_{\text{кр.пс}}$  - площа критичної поверхні підвідного сопла при повному зміщенні центрального тіла на відкриття;  $S_{8-8}$  - сума площ мінімальних (критичних) перерізів усіх тягових сопел;

$R_{4-4}$  - радіус поперечного перерізу торцевого входу,  $\sigma$  - коефіцієнт відновлення повного тиску на ділянці від входу в підвідне сопло до входу в тягове сопло, відповідний розташуванню стрибка або системи стрибків ущільнення в переріз торцевого входу в канал підвідного пристрою у валу.



## F 02

(21) а 2023 00772 (51) МПК (2024.01)  
(22) 24.02.2023 F02B 71/00  
F02K 7/00

(71) ЩЕГЛЮК ВАСИЛЬ РОМАНОВИЧ (UA), ЩЕГЛЮК МИРОН РОМАНОВИЧ (UA), ЩЕГЛЮК РОМАН ВАСИЛЬОВИЧ (UA)

(72) Щеглюк Василь Романович (UA), Щеглюк Мирон Романович (UA), Щеглюк Роман Васильович (UA)

(54) ВИБУХОВИЙ ІМПУЛЬСНИЙ ДВИГУН І АГРЕГАТ (ВАРІАНТИ)

- (57) 1. Вибуховий імпульсний двигун, що має системи керування, живлення, необхідні пристрої, прилади, труби, детонаційні трубки та певну кількість вибухових камер, наприклад три, які працюють на суміші газоподібного палива з окислювачем, наприклад повітрям, збагаченим киснем; вибухові камери, з одної сторони звужені та переходять у вихідні патрубки, а з другої сторони розширені і плавно переходять у циліндри з перекриттями; до камер збоку приєднані патрубки подавання палива з клапанами та форсунками; отвори вихідних патрубків вибухових камер закриті зворотними клапанами; двигун має також вхідний патрубок подавання повітря з киснем чи іншим окислювачем і детонаційну трубу для запалювання; який **відрізняється** тим, що його вибухові камери з'єднані між собою послідовно і жорстко, по одній осі так, що через центральний отвір у перекритті першої камери в неї заходить вихідний патрубок другої камери, через такий же отвір у перекритті другої камери в неї заходить вихідний патрубок третьої, а перекриття третьої вибухової камери суцільне.
2. Вибуховий імпульсний двигун за п. 1, який **відрізняється** тим, що детонаційну трубу для запалювання приєднано тільки до першої вибухової камери і що вхідний патрубок із клапаном для подавання повітря з киснем чи іншого окислювача приєднаний тільки до вхідного отвору третьої вибухової камери вгорі.
3. Вибуховий імпульсний двигун за п. 1, який **відрізняється** тим, що детонаційні трубки установлені між першою і другою та другою і третьою вибуховими камерами, а також тим, що довжини та внутрішні діаметри цих трубок, вихідних патрубків вибухових камер і розміри сопла першої камери повинні розраховуватись відповідно до потрібної тривалості імпульсів тяги двигуна.
4. Вибуховий імпульсний двигун із компресором, що має системи керування, живлення, змащування, необхідні пристрої, прилади, труби та певну кількість з'єднаних між собою вибухових камер, наприклад трьох, які працюють на суміші газоподібного палива з окислювачем, наприклад повітрям, збагаченим киснем; має вхідний патрубок із клапаном для подавання повітря з киснем чи іншим окислювачем; вибухові камери з одної сторони звужені та переходять у вихідні патрубки, а з другої сторони розширені і плавно переходять у циліндри з перекриттями; вибухові камери з'єднані між собою послідовно і жорстко, по одній осі так, що через центральний отвір у перекритті першої камери в неї заходить вихідний патрубок другої камери, через такий же отвір у перекритті другої камери в неї заходить вихідний патрубок третьої, а

перекриття третьої вибухової камери суцільне; між першою і другою та другою і третьою камерами установлені детонаційні трубки, і збоку до кожної камери приєднані патрубки подавання палива з клапанами та форсунками; двигун має також детонаційну трубу для запалювання, приєднану до першої вибухової камери; отвори вихідних патрубків вибухових камер закриті зворотними клапанами, а до вихідного патрубка першої камери прикріплене сопло; довжини та внутрішні діаметри детонаційних трубок, вихідних патрубків трьох вибухових камер і розміри сопла першої камери повинні розраховуватись відповідно до потрібної тривалості імпульсів тяги двигуна; який **відрізняється** тим, що до верху циліндричної частини третьої вибухової камери приєднано корпус компресора із суцільним перекриттям, двома циліндрами, робочим і нагнітальним, які розділені перегородкою, та поршнями у кожному з циліндрів, перший з яких ударний, що має центральний отвір і накриває циліндричну частину третьої вибухової камери, а другий нагнітальний; при цьому поршні сполучені між собою по осі двигуна металевою тягою, розміщеною всередині пружини; металева тяга одним кінцем прикріплена до низу нагнітального поршня, а другим кінцем вільно проходить через отвір в ударному поршні; у перегородці між відсіками компресора є отвір із підшипником ковзання для проходження металевої тяги, а також два симетричні отвори для циркуляції повітря між відсіками.

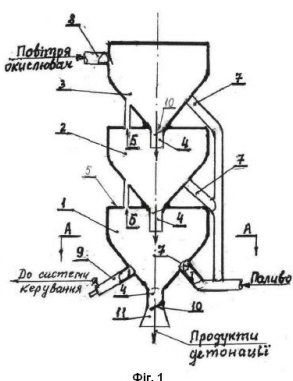
5. Вибуховий імпульсний двигун із компресором за п. 4, який **відрізняється** тим, що вхідний патрубок із клапаном для повітря з киснем чи іншим окислювачем приєднаний до нагнітального циліндра компресора, вгорі; що на тому ж рівні у цей циліндр заходить нагнітальний патрубок із клапаном, котрий з'єднаний із нагнітальною трубою, а також тим, що нагнітальна труба другим кінцем заходить у нижню частину робочого циліндра компресора.

6. Вибуховий імпульсний агрегат, що має системи керування, живлення, змащування, необхідні пристрої, прилади, труби, циліндричний корпус і в ньому декілька, наприклад чотири, вибухові імпульсні двигуни, які працюють на суміші газоподібного палива з окислювачем, наприклад повітрям, збагаченим киснем; має також детонаційні трубки із захисними клапанами на їх виходах та детонаційну трубу, для запалювання; який **відрізняється** тим, що детонаційна труба для запалювання приєднана тільки до першої вибухової камери першого двигуна; що для почергової роботи до отворів вибухових камер чотирьох двигунів приєднані детонаційні трубки із захисними клапанами на їхніх виходах, при цьому послідовно, від першої камери першого до першої камери другого, від першої камери другого до першої камери третього, від першої камери третього до першої камери четвертого двигуна; що діаметри та довжини цих трубок розраховуються так, щоб достатньо гарячі продукти детонації з них поступали почергово у відповідні вибухові камери одразу ж після заповнення цих камер паливом та окислювачем.

7. Вибуховий імпульсний агрегат за п. 6, який **відрізняється** тим, що його циліндричний корпус має отвори для продування і охолодження вибухових імпульсних двигунів повітрям, а також тим, що двигуни у корпусі закріплені так, що їхні імпульси тяги переда-

ються безпосередньо корпусу агрегату, що патрубки подавання палива і повітря з киснем чи іншого окислювача проходять через отвори у його циліндрі збоку і з'єднуються з відповідними зовнішніми трубами, а сопла двигунів виходять знизу.

8. Вибуховий імпульсний агрегат за пп. 6, 7, який відрізняється тим, що при розміщенні в його корпусі чотирьох вибухових імпульсних двигунів з компресорами має аналогічну будову, але при цьому більші довжину і масу.



## F 16

(21) а 2024 00758 (51) МПК (2024.01)  
(22) 16.08.2022 F16L 15/00  
F16L 15/06 (2006.01)  
E21B 17/042 (2006.01)  
E21B 17/08 (2006.01)

(31) 2111728.8  
(32) 16.08.2021  
(33) GB  
(85) 01.05.2024  
(86) PCT/IB2022/057658, 16.08.2022  
(71) ХАЙ СІЛД ЕНД КАПЛД "ХСК" ФЗКО (АЕ)  
(72) Хігнетт Метью (GB)

(54) УДОСКОНАЛЕННЯ З'ЄДНАННЯ ДІЛЯНОК НАФТО ТА ГАЗОПРОВОДУ

(57) 1. Гвинтове різьбове з'єднання для труб, що містить перший відрізок труби, що має на одному кінці штифтову гвинтову різьбу, та другий відрізок труби, що має на одному кінці ділянку муфти, кінці кожного з яких мають гвинтову різьбу, додаткову до різьби на іншому відрізку труби, причому різьби пристосовані для зачеплення вздовж більшої частини їх осьової довжини, причому різьби нахилені в одному напрямку та під гострим кутом до центральної поздовжньої осі з'єднання, причому штифтова різьба простягається, принаймні, до обмежувального упорного буртика, що містить головну ділянку, що має по більшій мірі конусоподібний переріз, і який знаходиться впритул до додаткового обмежувального упорного буртика, що знаходиться в ділянці муфти, головна ділянка містить ущільнювальну поверхню крутного моменту та сполучну поверхню, що з'єднує поверхню ущільнення з поверхнею крутного моменту, додатковий упорний буртик містить конусний приймач, що має

переважно конусоподібний поперечний переріз, причому конусний приймач пристосований для герметичного прийому головної ділянки і містить ущільнювальну поверхню, поверхню крутного моменту, та поверхню зв'язку, що з'єднує ущільнювальну поверхню з поверхнею крутного моменту, причому поверхня зв'язку на ділянці штифта має плоский поперечний переріз для герметичного зачеплення з відповідною по суті плоскою поверхнею зв'язку на конусному приймачі ділянки муфти, причому кут, який складає кожна з по суті плоских поверхонь зв'язку з віссю з'єднання, знаходиться в межах від  $29,5^\circ$ - $30,5^\circ$ .

2. Гвинтове різьбове з'єднання за пунктом 1, в якому кінцева різьба штифта обрізана шляхом видалення передньої поверхні кінцевого гребеня.

3. Гвинтове різьбове з'єднання за пунктами 1 та 2, в якому довжина ущільнювальної поверхні і поверхні з'єднання на ділянці штифта відрізняється від довжини відповідних ущільнювальних поверхонь і поверхонь з'єднання на ділянці муфти.

4. Гвинтове різьбове з'єднання за пунктом 3, в якому комбіновані осьові довжини ущільнювальної поверхні та поверхні з'єднання на ділянці штифта більші, ніж комбіновані осьові довжини відповідних ущільнювальної поверхні та поверхні з'єднання на ділянці муфти.

5. Гвинтове різьбове з'єднання за будь-яким одним попереднім пунктом, в якому кут, що стискається плечами крутного моменту відносно перпендикуляра до осей ділянок штифта та муфти, становить  $20^\circ \pm 0,5^\circ$ .

6. Гвинтове різьбове з'єднання за будь-яким попереднім пунктом, в якому кут, що віднімається кожною з по суті плоских поверхонь ланок до осі з'єднання, становить  $30,0^\circ$ .

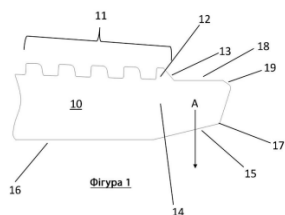
7. Гвинтове різьбове з'єднання за будь-яким одним попереднім пунктом, в якому ущільнювальні поверхні на ділянках штифта і муфти по суті є плоскими.

8. Гвинтове різьбове з'єднання за будь-яким одним попереднім пунктом, в якому є зазор між ущільнювальними поверхнями ділянках штифта і муфти на стикуванні з'єднання.

9. Відрізок труби, що має на кінці ділянку з штифтовим гвинтовим різьбленням, причому різьблення пристосоване для зачеплення вздовж більшої частини її осьової довжини з додатковим різьбленням на відрізку труби, що має частину з муфтовим гвинтовим різьбленням, причому штифтове різьблення простягається принаймні до упорного буртика, що має головну ділянку, яка має переважно конусоподібний поперечний переріз з переважно плоскою поверхнею, причому кут, який утворює переважно плоска поверхня з віссю відрізка труби, становить від  $29,5^\circ$  до  $30,5^\circ$ .

10. Відрізок труби, що має на кінці ділянку з муфтовою гвинтовою різьбою, причому ця різьба пристосована для зачеплення вздовж більшої ділянки її осьової довжини з додатковою різьбою на відрізку труби, що має ділянку з штифтовою гвинтовою різьбою, причому муфтова різьба простягається принаймні до упорного буртика, головна ділянка якого містить додатковий упорний буртик на ділянці муфти, додатковий упорний буртик містить конусний приймач, що має переважно конусоподібний поперечний переріз, причому конусний приймач пристосований для герметичного приймання головної ділянки штифта, причому конусний приймач ділянки муфти має переважно

но плоску поверхню, причому кут, який утворює переважно плоска поверхня з віссю відрізка труби, становить від  $29,5^\circ$  до  $30,5^\circ$ .



(21) а 2023 00384  
(22) 03.02.2023

(51) МПК  
*F41G 7/26* (2006.01)  
*F41G 5/18* (2006.01)  
*G01S 15/74* (2006.01)

(71)\*  
(72)\*

(54) ОПТИКО-ЕЛЕКТРОННА ПРИЦІЛЬНА СИСТЕМА  
(57)\*

(21) а 2023 00383  
(22) 03.02.2023

(51) МПК  
*F41G 5/18* (2006.01)  
*F41G 7/26* (2006.01)  
*G01S 15/74* (2006.01)

(71)\*  
(72)\*

(54) ОПТИКО-ЛОКАЦІЙНА СТАНЦІЯ  
(57)\*

(21) а 2023 00575 (51) МПК  
(22) 15.02.2023 F41H 11/16 (2011.01)

(71)\*

(72)\*

(54) СПОСІБ НЕКОНТАКТНОГО МІСЦЕВИЗНАЧЕННЯ  
ЗАМАСКОВАНИХ В ҐРУНТІ МІН, ІНВАРІАНТНИЙ  
ДО МАТЕРІАЛУ ЇХ КОНСТРУКЦІЙ, З СИСТЕМОЮ  
ДЛЯ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ

(57)\*

**Розділ G:****Фізика****G 01**

(21) а 2024 02232 (51) МПК  
(22) 26.04.2024 G01T 3/06 (2006.01)

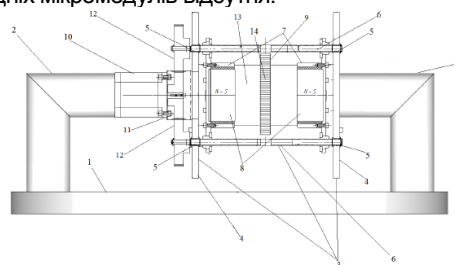
(71) ДЄДОВ ФЕДІР ВАСИЛЬОВИЧ (UA)

(72) Дєдов Федір Васильович (UA)

(54) КВАНТОВИЙ КОНВЕРТОР ЕНЕРГІЇ

(57) Квантовий конвертор енергії, що включає систему позиціювання та силову установку, при цьому, система позиціювання квантового конвертора містить диск системи горизонтального позиціювання по осі X до якого закріплена система вертикального позиціювання по осі Y, на якій закріплена силова установка, що включає встановлені паралельно два диски з діелектричного матеріалу, в яких на підшипниках закріплені вали, на яких встановлено і закріплено раму, принаймні для двох неодимових магнітів, силою магнітного поля  $H=1$  Тл кожний, діаметром 100 мм, товщиною 50мм, наприклад, марки N52, що закріплені з можливістю горизонтального пересування з рамою в силовій установці за допомогою вищезгаданих валів, призначених для регулювання міжмагнітної віддалі, крім того, силова установка має макромодуль з датчиками Холла, розташований між магнітами і захищений з чотирьох боків діелектричними пластинами, в середині макромодуля складається, принаймні, з

шістдесяті мікромодулів, при чому, всі мікромодулі під'єднані один до одного або паралельно завдяки контактам до нижнього та верхнього електроду, або послідовно, для створення оптимальних вольт-амперних характеристик, зовні поверхні макромодуля розташовані електроди, які закріплені на пластині, що розташована і закріплена між вищезгаданими дисками, а кожен мікромодуль складається з двох мідних пластин товщиною (0,0001 м-0,001 м) довжиною (0,001 м-1 м) шириною (0,001 м-1 м), між якими нанесено пакети шарів наномодулів, які складаються з графену довжиною (0,001 м-1 м) шириною (0,001 м-1 м) в кількості, наприклад 100000 шарів, товщина одного пакету шарів графену становить (0,675e-9 м-0,000675 м), наномодуль, складається з двох шарів чистого графену без домішок, а мікромодулі склеєні та ізольовані між мідними пластинами сусідніх мікромодулів тонким шаром ізолюючого лаку 0,2 мм при паралельному підключенні, при послідовному підключенні ізоляція між мідними пластинами сусідніх мікромодулів відсутня.



Фиг. 1

## Розділ Н:

## Електрика

## Н 01

(21) а 2023 04730 (51) МПК  
(22) 21.12.2021 H01L 31/042 (2014.01)  
H01L 31/18 (2006.01)

(31) 10 2021 105 985.2

(32) 11.03.2021

(33) DE

(85) 09.02.2024

(86) PCT/EP2021/087148, 21.12.2021

(71) M10 СОЛАР ЕКВІПМЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Зан Філіпп Донатус Мартін (DE), Шнайдерайт Гюнтер (DE), Жель Домінік (FR)

(54) СПОСІБ І ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СО-  
НЯЧНИХ МОДУЛІВ

(57) 1. Спосіб виготовлення сонячних модулів (2), причому сонячні елементи (3) складають у лінійки (4), причому кожну лінійку (4) складають із щонайменше двох сонячних елементів (3), і причому сонячні модулі (2) складають із електрично з'єднаних між собою лінійок (4), який **відрізняється** тим, що лінійки (4) для електричного і механічного з'єднання (4) сонячних елементів (3) між собою склеюють електропровідним клеєм одна з одною, а також тим, що електропровідний клей наносять на сонячні елементи (3) в процесі транспортувального переміщення лінійок (4), зокрема на стадію оснащення сонячного модуля (2).  
2. Спосіб за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що випускний модуль (7) для випуску електропровідного клею, зокрема принаймні одне випускне сопло (10) і/або принаймні один модуль трафаретного друку, і/або принаймні один модуль рольового друку випускного модуля (7) в процесі випуску фіксують принаймні у горизонтальному положенні і/або переміщують у вертикальному положенні для зміни відстані до лінійок (4), і/або тим, що випускний модуль (7) для випуску електропровідного клею, зокрема принаймні одне випускне сопло (10) і/або принаймні один модуль трафаретного друку, і/або принаймні один модуль рольового друку випускного модуля (7) переміщують у процесі випуску, зокрема у поздовжньому напрямку і/або навскіс відносно поздовжнього напрямку принаймні однієї лінійки (4) сонячних елементів (3) і/або у вертикальному напрямку.  
3. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що сонячні елементи (3) лінійки (4) із нанесеним на них електропровідним клеєм одночасно укладають на сонячному модулі (2).  
4. Спосіб виготовлення сонячних модулів (2), зокрема за будь-яким із попередніх пунктів, причому сонячні елементи (3) складають у лінійки (4), і причому сонячні модулі (2) складають із електрично з'єднаних між собою лінійок (4), який **відрізняється** тим, що лінійки (4) для електричного і механічного з'єднання (4) сонячних елементів (3) між собою склеюють електропровідним клеєм одна з одною, а також тим, що електропровідний клей наносять щонайменше на два

сонячних елементи (3) в рамках однієї технологічної операції.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що клей наносять щонайменше на два сонячних елементи (3) різних лінійок (4).

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що одночасно склеюють між собою сонячні елементи (3) сусідніх лінійок (4).

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що електропровідний клей у рамках однієї технологічної операції наносять на всі сонячні елементи (3) лінійки (4) і/або причому електропровідний клей наносять на сонячні елементи (3) лінійки (4) зі зміщенням убик відносно поздовжньої центральної осі лінійки (4).

8. Пристрій (1) для виготовлення сонячних модулів (2), причому пристрій (1) містить засоби, які надають йому здатності здійснення способу за будь-яким із попередніх пунктів, а саме містить транспортувальний модуль (5) для подачі разом щонайменше двох лінійок (4) сонячних елементів (3) на стадію оснащення сонячного модуля (2), щонайменше один випускний модуль (7) для випуску електропровідного клею та керувальний модуль (22), які надають пристрою (1) здатності здійснення способу за будь-яким із попередніх пунктів.

9. Пристрій (1) за попереднім пунктом, причому випускний модуль (7) містить принаймні одне випускне сопло (10) і/або принаймні один модуль трафаретного друку, і/або принаймні один модуль рольового друку або виконаний у формі такого модуля, причому зокрема випускний модуль (7) містить випускні сопла (10) і/або модулі трафаретного друку, і/або модулі рольового друку, кількість яких відповідає кількості опорних площадок (11) для лінійок (4) на транспортувальному модулі (5).

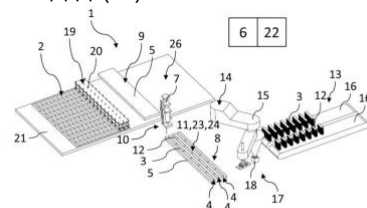
10. Пристрій (1) за будь-яким із попередніх пунктів, причому випускний модуль (7), зокрема принаймні одне випускне сопло (10) і/або один модуль трафаретного друку, і/або один модуль рольового друку випускного модуля (7) в процесі випуску електропровідного клею просторово зафіксований принаймні в горизонтальному положенні, і/або причому випускний модуль (7), зокрема принаймні одне випускне сопло (10) і/або принаймні один модуль трафаретного друку, і/або принаймні один модуль рольового друку випускного модуля (7) виконаний із можливістю переміщення, зокрема в процесі випуску електропровідного клею.

11. Пристрій (1) за будь-яким із попередніх пунктів, причому випускний модуль (7), зокрема принаймні одне випускне сопло (10) і/або принаймні один модуль трафаретного друку, і/або принаймні один модуль рольового друку випускного модуля (7) виконаний з можливістю переміщення у поздовжньому напрямку лінійки (4) і/або опорної площадки (11) для лінійки (4) на транспортувальному модулі (5) в процесі випуску електропровідного клею, і/або причому випускний модуль (7), зокрема принаймні одне випускне сопло (10) і/або принаймні один модуль трафаретного друку, і/або принаймні один модуль рольового друку випускного модуля (7) виконаний із можливістю зміни його вертикального положення, наприклад за допомогою виконаного з можливістю переміщення по вертикалі тримача (26) пристрою (1).

12. Пристрій (1) за будь-яким із попередніх пунктів, причому відстань між двома сусідніми випускними соплами (10) і/або модулями трафаретного друку, і/або модулями рольового друку випускного модуля (7) є такою самою, що й відстань між двома сусідніми лінійками (4) і/або між опорними площадками (11) для лінійок (4) на транспортувальному модулі (5).

13. Пристрій (1) за будь-яким із попередніх пунктів, причому вертикальна проєкція принаймні одного випускного модуля (7), зокрема принаймні одного випускного сопла (10) і/або принаймні одного модуля трафаретного друку, і/або принаймні одного модуля рольового друку випускного модуля (7) на опорну площадку (11) для лінійки (4) на транспортувальному модулі (5) зміщена вбік відносно поздовжньої цент-

ральної осі опорної площадки (11) і/або відносно поздовжньої центральної осі лінійки (4), розміщеної на опорній площадці (11).



ФІГ. 1



# ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВИНАХОДІВ

## Розділ А:

### Життєві потреби людини

#### A 01

- (11) 128612 (51) МПК (2024.01)  
A01N 45/00  
A01N 57/20 (2006.01)  
A01N 59/16 (2006.01)  
C05B 11/10 (2006.01)  
C05B 15/00  
C05D 9/02 (2006.01)  
A01P 21/00
- (21) а 2021 07428 (22) 04.06.2020  
(24) 29.08.2024  
(31) 1908025.8  
(32) 05.06.2019  
(33) GB  
(86) PCT/GB2020/051347, 04.06.2020  
(72) Уорд Стюарт (GB), Браун Джонатан (GB), Гвіньон Каролін (GB)  
(73) ЯРА ЮК ЛІМІТЕД  
Pocklington Industrial Estate, Pocklington, York,  
YO42 1DN, United Kingdom (GB)  
(54) ХІМІЧНИЙ СКЛАД ДЛЯ ОБРОБКИ НАСІННЯ  
(57) 1. Рідка композиція, що містить джерело молібдену, кобальту, моноетаноламіну та розчинник, де композиція має рН між 6,0 до 7,5, яка відрізняється тим, що композиція містить джерело фосфору, вибране з групи, що складається з ортофосфорної кислоти та поліфосфорних кислот, і тим, що кобальт присутній як вітамін В12.  
2. Рідка композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що розчинником є вода.  
3. Рідка композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що композиція містить приблизно від 10 до приблизно 250 г/л, зокрема від приблизно 50 до приблизно 200 г/л, фосфору, вираженого як Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub>, зазначений фосфор забезпечений джерелом фосфору.  
4. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка відрізняється тим, що композиція містить від приблизно 10 до приблизно 250 г/л, зокрема від приблизно 50 до приблизно 200 г/л, молібдену, зазначений молібден забезпечений джерелом молібдену.  
5. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-4, яка відрізняється тим, що композиція містить молібдат натрію як джерело молібдену.  
6. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка відрізняється тим, що вітамін В12 присутній у вигляді одного або більше з кобаламіну, ціанокобаламіну, гідроксокобаламіну, метилкобаламіну й аденозилкобаламіну.

7. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-6, яка відрізняється тим, що композиція містить ортофосфорну кислоту, й тим, що масове співвідношення моноетаноламіну і ортофосфорної кислоти становить від 1:5 до 1:1, зокрема від 1:3 до 1:1.  
8. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA) або будь-яку з її солей, зокрема етилендіамінтетраацетат тетранатрію.  
9. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-8, яка відрізняється тим, що концентрація вітаміну В12 знаходиться від приблизно 125 до 500 мг/л.  
10. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-9, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить засіб проти замерзання, зокрема, вибраний з групи, що складається з гліцерину, монопропіленгліколю, моноетиленгліколю, цукрів, цукрових спиртів або їх сумішей.  
11. Рідка композиція за будь-яким із пп. 1-10, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить біостатичний агент, зокрема, вибраний з групи, що складається з пропіонату натрію та молочної кислоти.  
12. Спосіб приготування рідкої композиції, як визначено у будь-якому з пп. 1-11, який включає етапи:  
а) забезпечення джерела фосфору, яке вибране з групи, що складається з ортофосфорної кислоти та поліфосфорних кислот, джерела молібдену, джерела вітаміну В12 і моноетаноламіну;  
б) змішування джерела фосфору, джерела молібдену та джерела вітаміну В12 з розчинником; і  
в) додавання такої кількості моноетаноламіну, щоб рН був між 6,0 і 7,5.  
13. Спосіб приготування насіння зернобобових культур, який включає етапи:  
а) покриття насіння рідкою композицією, як визначено у будь-якому з пп. 1-11;  
б) покриття насіння композицією, що містить інокулянт ризобії;  
в) сушіння насіння, покритого обома композиціями.  
14. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що на етапі а) рідку композицію наносять на насіння зі швидкістю від приблизно 0,5 до приблизно 5 л на тонну.  
15. Застосування рідкої композиції, як визначено у пп. 1-11, для обробки насіння зернобобових культур.

#### A 23

- (11) 128610 (51) МПК  
A23B 7/028 (2006.01)  
B01D 1/22 (2006.01)

- (21) а 2021 00747 (22) 18.02.2021  
(24) 29.08.2024  
(72) Загорулько Андрій Миколайович (UA), Загорулько Олексій Євгенович (UA), Гордієнко Ірина Олександрівна (UA)  
(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧУВАННЯ ТА ТОРГІВЛІ  
вул. Клочківська, 333, м. Харків, 61051 (UA)  
(54) ТЕРМОРАДІАЦІЙНА ОДНОБАРАБАННА ВАЛЬЦЬОВА СУШАРКА ОРГАНІЧНИХ ПАСТ (ПЮРЕ) У НАПІВФАБРИКАТИ ПОРОШКОПОДІБНОЇ ФРАКЦІЇ  
(57) Терморадіаційна однобарабанна вальцьева сушарка органічних паст (пюре) у напівфабрикати порошкоподібної фракції, що складається з циліндричного корпусу встановленого на опорі, рифленого барабана, гнучкого плівкового резистивного електронагрівача випромінюючого типу, нагнітаючого вентилятора, зрізаючих ножів, патрубка відведення вологовмісного повітря, накопичувальної ємності та зубчастих вальців, яка відрізняється тим, що виконана з можливістю нанесення сировини симетрично встановленим відносно рифленої робочої поверхні рифленого барабана конусоподібним розпилювачем, цапфою, з регульованими зазорами товщини шару сировини 2 або 4, або 8, або 10 мм, бокові кінці якої з'єднані зі змійовиком, у внутрішній простір якого шестеренчастим насосом нагнітається сировина, при цьому конусоподібний розпилювач, цапфа, має лезові розділювачі шириною розрізу 0,5 мм, призначені для розрізання нанесеного шару сировини.  
2. Терморадіаційна однобарабанна вальцьева сушарка за п. 1, яка відрізняється тим, що виконана з можливістю зрізання сушеного напівфабрикату конусоподібними зрізаючими ножами, розміщеними на підпружиненій площадці та забезпеченими відбійником з фторопластовим напиленням.  
3. Терморадіаційна однобарабанна вальцьева сушарка за п. 1, яка відрізняється тим, що виконана з можливістю відведення вологовмісного повітря з робочої камери до напівциліндричного повітропроводу, у внутрішньому просторі якого розміщено канал для нагнітання свіжого повітря в умовах прямої протитоку потоків відпрацьованого та свіжого повітря, а отже формування додаткового підігрівання первинного повітря на 5...8 °C та одночасного осушування в умовах автономності роботи витяжного та нагнітальних вентиляторів при перетворенні вторинної теплоти елементами Пельтьє, розташованими у внутрішньому просторі рифленого барабана, в низьковольтну напругу живлення (15...45 Вт).

## A 24

- (11) 128608 (51) МПК (2024.01)  
A24B 15/00  
A24B 15/16 (2020.01)  
(21) а 2021 00150 (22) 18.07.2019  
(24) 29.08.2024  
(31) 1811926.3  
(32) 20.07.2018  
(33) GB

\*Інформація за патентом тимчасово обмежена

- (86) PCT/GB2019/052008, 18.07.2019  
(72) Матіє Клаус (GB), Пена Марія Монтсеррат Санчес (GB)  
(73) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД  
Globe House, 1 Water Street, London WC2R 3LA, United Kingdom (GB)  
(54) СКЛАД, ЗДАТНИЙ ДО УТВОРЕННЯ АЕРОЗОЛЮ  
(57) 1. Склад, здатний до утворення аерозолі, що містить:  
i) один або більше засобів, які утворюють аерозоль; і  
ii) смакоароматичний засіб,  
де смакоароматичний засіб являє собою екстракт, одержаний з алкогольного напою, і де екстракт містить від 0,001 до 4,9 % об./об. етанолу.  
2. Склад, здатний до утворення аерозолі, за п. 1, де склад являє собою рідину.  
3. Склад, здатний до утворення аерозолі, за п. 1 або 2, де склад містить два або більше засобів, які утворюють аерозоль.  
4. Склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-3, де склад містить не більше 1 ваг. % смакоароматичного засобу.  
5. Склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-4, де алкогольний напій являє собою лікер або вино.  
6. Склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-5, де засіб, який утворює аерозоль, вибраний із групи, яка складається з гліцерину, пропіленгліколю, 1,3-пропандіолу та цукроспирту.  
7. Склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-6, де склад додатково містить воду, при цьому переважно вагове співвідношення води й одного або більше засобів, які утворюють аерозоль, становить від 0:100 до 35:65.  
8. Склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-7, де склад додатково містить активний засіб, при цьому переважно активний засіб являє собою нікотин.  
9. Склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-8, де склад додатково містить одну або більше кислот.  
10. Склад, здатний до утворення аерозолі, за п. 9, де одна або більше кислот являють собою одну або більше органічних кислот.  
11. Спосіб утворення аерозолі, причому спосіб включає:  
i) забезпечення складу, здатного до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-10; і  
ii) аерозольовання складу з утворенням аерозолі.  
12. Розміщений у контейнері склад, здатний до утворення аерозолі, який передбачає:  
i) контейнер, виконаний із можливістю дотикання до електронної системи надання аерозолі, і  
ii) склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-10.  
13. Електронна система надання аерозолі, яка містить:  
i) генератор аерозолі для перетворення рідини на аерозоль, призначений для вдихання користувачем із електронної системи надання аерозолі;  
ii) джерело живлення, що містить елемент живлення або батарею, для подання живлення на генератор аерозолі; і  
iii) склад, здатний до утворення аерозолі, за будь-яким із пп. 1-10.  
14. Застосування екстракту, одержаного з алкогольного напою, як смакоароматичного засобу в елект-

ронній системі надання аерозолію, де екстракт містить від 0,001 до 4,9 % об./об. етанолу.

15. Застосування за п. 14, де екстракт міститься у складі, здатному до утворення аерозолію, за будь-яким із пп. 1-10.

(11) 128606

(51) МПК

A24F 40/65 (2020.01)  
H04B 1/3877 (2015.01)  
H04B 1/3888 (2015.01)  
H04B 1/3827 (2015.01)  
A24F 40/60 (2020.01)  
A24F 40/50 (2020.01)  
A24F 40/57 (2020.01)

(21) а 2020 08242

(22) 21.10.2020

(24) 29.08.2024

(31) 10-2019-0130400

(32) 21.10.2019

(33) KR

(86) РСТ/KR2020/014417, 21.10.2020

(72) Йон Сунг Вок (KR), Лее Сеунг Вон (KR), Ган Дае Нам (KR)

(73) КТ&amp;Г КОРПОРЕЙШОН

71, Beotkkot-gil, Daedeok-gu, Daejeon 34337, Republic of Korea (KR)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ГЕНЕРУВАННЯ АЕРОЗОЛІЮ, ЩО МІСТИТЬ ТРИМАЧ І ПІДСТАВКУ ДЛЯ ТРИМАЧА

(57) 1. Пристрій для генерування аерозолію, що містить: тримач, виконаний з можливістю генерування аерозолів, і підставку, виконану з можливістю роз'ємного з'єднання з тримачем, що містить: перший ланцюг зв'язку, виконаний з можливістю формування каналу передачі даних з тримачем; дисплей; датчик, який містить щонайменше одне з датчика температури, виконаного з можливістю визначати зовнішню температуру, і датчика вологості, виконаного з можливістю визначати зовнішню вологість; і перший керуючий ланцюг, виконаний з можливістю: відображення на дисплеї даних, отриманих від датчика і індикатора для активації користувацького інтерфейсу, при цьому дані містять щонайменше одне з наступних: зовнішня температура, виміряна датчиком температури, і зовнішня вологість, виміряна датчиком вологості; виведення за допомогою користувацького інтерфейсу множини попередньо збережених температурних профілів у відповідь на перше користувацьке введення вибору індикатора і у відповідь на друге користувацьке введення вибору будь-якого з множини попередньо збережених температурних профілів, передачі вибраного температурного профілю на тримач за допомогою каналу передачі даних, причому тримач містить: другий ланцюг зв'язку, виконаний з можливістю формування каналу передачі даних з підставкою, і другий керуючий ланцюг, виконаний з можливістю керування температурним профілем, використовуваним для нагрівання генеруючого аерозолію матеріалу, на основі вибраного температурного профілю.

2. Пристрій для генерування аерозолію за п. 1, в якому канал передачі даних сформований, відповідно, щонайменше з одним з наступного: Wi-Fi, Bluetooth, Zigbee, Wi-Fi Direct (WFD), надширокопasmового мере-

жа (UWB), Bluetooth з низьким енергоспоживанням (BLE) і зв'язок ближнього радіуса дії (NFC).

3. Підставка для тримача, що генерує аерозолі, містить: перший ланцюг зв'язку, виконаний з можливістю формування каналу передачі даних з тримачем; дисплей; датчик, який містить щонайменше одне з: датчика температури, виконаного з можливістю визначати зовнішню температуру, і датчика вологості, виконаного з можливістю визначати зовнішню вологість; і перший керуючий ланцюг, виконаний з можливістю: відображення на дисплеї даних, отриманих від датчика і індикатора для активації користувацького інтерфейсу, при цьому дані містять щонайменше одне з наступних: зовнішня температура, виміряна датчиком температури, і зовнішня вологість, виміряна датчиком вологості; виведення за допомогою користувацького інтерфейсу множини попередньо збережених температурних профілів у відповідь на перше користувацьке введення вибору індикатора і у відповідь на друге користувацьке введення вибору будь-якого з множини попередньо збережених температурних профілів, передачі вибраного температурного профілю на тримач за допомогою каналу передачі даних.

(11) 128602

(51) МПК (2024.01)

A24F 47/00

A61M 15/06 (2006.01)

A61M 11/04 (2006.01)

(21) а 2020 03866

(22) 12.12.2018

(24) 29.08.2024

(31) 15/843,497

(32) 15.12.2017

(33) US

(86) РСТ/IB2018/059969, 12.12.2018

(72) Хаббард Сойер (US), Хант Ерік Тейлор (US), Талуски Карен В. (US), Сіпс Стівен Бенсон (US), Даггінс Донна Уокер (US), Девіс Майкл Ф. (US)

(73) PAI СТРЕТЕДЖІК ХОЛДІНГС, ІНК.

401 North Main Street, Winston-Salem, North Carolina 27101, United States of America (US)

(54) ПРИСТРІЙ ДОСТАВКИ АЕРОЗОЛІЮ З МНОЖИНОЮ ШЛЯХІВ ДЛЯ ДОСТАВКИ АЕРОЗОЛІЮ

(57) 1. Пристрій доставки аерозолію, що містить: кожух, який забезпечує множину аерозольних шляхів та має мундштуковий отвір, який забезпечує можливість вдихання через нього користувачем аерозолію, причому кожух виконаний з можливістю утворення першого шляху для доставки аерозолію, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з мундштуковим отвором, і другого шляху для доставки аерозолію, який відділений від першого шляху для доставки аерозолію та виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з мундштуковим отвором; резервуар, що містить рідку композицію попередника аерозолію; атомайзер, що містить нагрівальний елемент або п'єзоелектричний елемент й елемент для перенесення рідини, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з резервуаром і нагрівальним елементом або п'єзоелектричним елементом,

причому атомайзер виконаний з можливістю вироблення першого аерозолю з композиції попередника аерозолю та розташований з можливістю сполучення за текучим середовищем з першим шляхом для доставки аерозолю, причому атомайзер виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з першим впускним отвором для повітря; та настоянний на ароматизаторі матеріал, який розташований в другому шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю вироблення другого аерозолю при контакті між настояним на ароматизаторі матеріалом і повітрям, що протікає, причому настоянний на ароматизаторі матеріал розташований із забезпеченням можливості сполучення за текучим середовищем з другим впускним отвором для повітря, причому кожух містить множину різних настояних на ароматизаторі матеріалів, кожний з яких розташований всередині окремого шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з окремим впускним отвором для повітря,

кришку мундштука, що має перший та другий отвори, причому перший отвір розташований нижче за потоком від першого шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю сполучення з ним за текучим середовищем, а другий отвір розташований нижче за потоком щонайменше від одного з окремих шляхів для доставки аерозолю, що мають розташований в них настоянний на ароматизаторі матеріал, і виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з цим шляхом, причому кришка мундштука виконана з можливістю повороту таким чином, що забезпечена можливість переміщення користувачем другого отвору із забезпеченням можливості сполучення за текучим середовищем з будь-яким шляхом із множини різних шляхів для доставки аерозолю, що мають розташований в них настоянний на ароматизаторі матеріал.

2. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому рідка композиція попередника аерозолю, по суті, вільна від ароматизаторів.

3. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому настоянний на ароматизаторі матеріал містить рідкий розчин або емульсію, який/яка містить рідину-носії і ароматизатор, що змішаний з рідиною-носієм, або містить підкладку й ароматизатор, який вивільняється і переноситься підкладкою.

4. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому настоянний на ароматизаторі матеріал знаходиться у вигляді одного або більше пористих монолітів, кульок, частинок, гелів, капсул і покриттів.

5. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому кожух також виконаний з можливістю утворення області змішування нижче за потоком від першого та другого шляхів для доставки аерозолю та з можливістю забезпечення змішування першого та другого аерозолів до виходу з мундштукового отвору.

6. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому атомайзер розташований в окремому кожусі вище за потоком від кожуха, що забезпечує множину шляхів для аерозолю, причому кожух, що забезпечує множину шляхів для аерозолю, з фіксацією або можливістю видалення, прикріплений до окремого кожуха.

7. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому перший шлях для доставки аерозолю розташований в центрі кожуха, а другий шлях для доставки аерозо-

лю являє собою кільцеву область, що оточує перший шлях для доставки аерозолю.

8. Пристрій доставки аерозолю за п. 7, в якому кільцева область, що оточує перший шлях для доставки аерозолю, розділена на множину окремих шляхів для доставки аерозолю, кожний з яких містить настоянний на ароматизаторі матеріал, що відрізняється, та виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з окремим впускним отвором для повітря, причому пристрій також містить кришку мундштука, що має перший та другий отвори, причому перший отвір розташований нижче за потоком від першого шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю сполучення з ним за текучим середовищем, а другий отвір розташований нижче за потоком щонайменше від одного з окремих шляхів для доставки аерозолю, що мають розташований в них настоянний на ароматизаторі матеріал, і виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з цим шляхом.

9. Пристрій доставки аерозолю за п. 8, в якому кришка мундштука виконана з можливістю повороту таким чином, що забезпечена можливість переміщення користувачем другого отвору з можливістю забезпечення сполучення за текучим середовищем з різними шляхами для доставки аерозолю, що мають розташований в них настоянний на ароматизаторі матеріал.

10. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, що також містить нагрівач, який розташований для нагрівання щонайменше частини настояного на ароматизаторі матеріалу, що розташований в другому шляху для доставки аерозолю.

11. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому настоянний на ароматизаторі матеріал містить рідкий розчин або емульсію, який/яка містить рідину-носії і ароматизатор, що змішаний з рідиною-носієм, і в якому для утворення крапель з настояного на ароматизаторі матеріалу в другому шляху для доставки аерозолю розташований масив сопел для аерозолю.

12. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому атомайзер розташований всередині кожуха, що забезпечує множину шляхів для аерозолю.

13. Пристрій доставки аерозолю за п. 12, в якому перший шлях для доставки аерозолю та другий шлях для доставки аерозолю розташовані в кожусі поруч один з одним.

14. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому в другому шляху для доставки аерозолю розташована щонайменше одна капсула, що руйнується, яка містить внутрішнє корисне навантаження, що містить ароматизатор.

15. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, що також містить виконаний з можливістю повороту абсорбуючий матеріал, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з настояним на ароматизаторі матеріалі, що містить рідкий розчин або емульсію, який/яка містить рідину-носії і ароматизатор, що змішаний з рідиною-носієм, причому виконаний з можливістю повороту абсорбуючий матеріал виконаний з можливістю утворення крапель настояного на ароматизаторі матеріалу у ході повороту.

16. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому перший аерозоль виконаний придатним для вдихання, а другий аерозоль виконаний непридатним для вдихання.

17. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, що додатково містить одне або більше з наступного:

(а) джерело електроживлення, яке виконане з можливістю забезпечення протікання електричного струму до нагрівального елемента або п'єзоелектричного елемента;

(б) контролер, який виконаний з можливістю керування протіканням електричного струму від джерела електроживлення; та

(с) датчик витрати, який пов'язаний з контролером і виконаний з можливістю визначення падіння тиску у пристрої доставки аерозолю або його частині.

18. Пристрій доставки аерозолю за п. 1, в якому рідка композиція попередника аерозолю, по суті, вільна від ароматизаторів і містить нікотин.

19. Пристрій доставки аерозолю, що містить: кожух, який забезпечує множину аерозольних шляхів та має мундштуковий отвір, через який користувач вдихає аерозоль, причому кожух утворює перший шлях доставки аерозолю, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з мундштуковим отвором, і другий шлях для доставки аерозолю, який окремий від першого шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з мундштуковим отвором; резервуар, що містить рідку композицію попередника аерозолю;

атомайзер, що містить нагрівальний елемент або п'єзоелектричний елемент й елемент для перенесення рідини, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з резервуаром і нагрівальним елементом або п'єзоелектричним елементом, причому атомайзер виконаний з можливістю вироблення першого аерозолю з композиції попередника аерозолю та розташований з можливістю сполучення за текучим середовищем з першим шляхом для доставки аерозолю, причому атомайзер виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з першим впускним отвором для повітря; та настояний на ароматизаторі матеріал, що розташований у другому шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю вироблення другого аерозолю при контакті між настояним на ароматизаторі матеріалом і повітрям, що протікає, причому настояний на ароматизаторі матеріал розташований з можливістю сполучення за текучим середовищем з другим впускним отвором для повітря,

перший шлях для доставки аерозолю розташований у центрі кожуха, а другий шлях для доставки аерозолю являє собою кільцеву область, що оточує перший шлях для доставки аерозолю, причому кільцева область, що оточує перший шлях для доставки аерозолю, розділена на множину окремих шляхів для доставки аерозолю, кожний з яких містить настояний на ароматизаторі матеріал, що відрізняється, та виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з окремим впускним отвором для повітря, і також містить кришку мундштука, що має перший та другий отвори, причому перший отвір розташований нижче за потоком від першого шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю сполучення з ним за текучим середовищем, а другий отвір розташований нижче за потоком щонайменше від одного з окремих шляхів для доставки аерозолю, в яких розташований настояний на аро-

матизаторі матеріал, і виконаний з можливістю сполучення з ним за текучим середовищем.

20. Пристрій доставки аерозолю за п. 19, в якому кришка мундштука виконана з можливістю повороту таким чином, що користувач може переміщати другий отвір із забезпеченням можливості сполучення за текучим середовищем з різними шляхами для доставки аерозолю, в яких розташований настояний на ароматизаторі матеріал.

21. Пристрій доставки аерозолю за п. 19, в якому рідка композиція попередника аерозолю, по суті, вільна від ароматизаторів.

22. Пристрій доставки аерозолю за п. 19, в якому перший аерозоль є придатним для вдихання, а другий аерозоль непридатний для вдихання.

23. Пристрій доставки аерозолю, що містить: кожух, який забезпечує множину аерозольних шляхів та має мундштуковий отвір, який забезпечує можливість вдихання через нього користувачем аерозолю, причому кожух утворює перший шлях доставки аерозолю, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з мундштуковим отвором, і другий шлях для доставки аерозолю, який окремий від першого шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з мундштуковим отвором; резервуар, що містить рідку композицію попередника аерозолю;

атомайзер, що містить нагрівальний елемент або п'єзоелектричний елемент й елемент для перенесення рідини, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з резервуаром і нагрівальним елементом або п'єзоелектричним елементом, причому атомайзер виконаний з можливістю вироблення першого аерозолю з композиції попередника аерозолю та розташований з можливістю сполучення за текучим середовищем з першим шляхом для доставки аерозолю, причому атомайзер виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з першим впускним отвором для повітря; та настояний на ароматизаторі матеріал, що розташований у другому шляху для доставки аерозолю та виконаний з можливістю вироблення другого аерозолю при контакті між настояним на ароматизаторі матеріалом і повітрям, що протікає, причому настояний на ароматизаторі матеріал розташований з можливістю сполучення за текучим середовищем з другим впускним отвором для повітря, виконаний з можливістю повороту абсорбуючий матеріал, який виконаний з можливістю сполучення за текучим середовищем з настояним на ароматизаторі матеріалі, що містить рідкий розчин або емульсію, який/яка містить рідину-носіє і ароматизатор, який змішаний з рідиною-носієм, причому виконаний з можливістю повороту абсорбуючий матеріал виконаний з можливістю утворення крапель настояного на ароматизаторі матеріалу під час повороту.

24. Пристрій доставки аерозолю за п. 23, в якому рідка композиція попередника аерозолю, по суті, вільна від ароматизаторів.

25. Пристрій доставки аерозолю за п. 23, в якому перший аерозоль є придатним для вдихання, а другий аерозоль непридатний для вдихання.

## A 61

- (11) **128609** (51) МПК (2024.01)  
**A61B 5/00**  
**A61M 1/16** (2006.01)  
**A61M 1/28** (2006.01)  
**A61M 1/34** (2006.01)  
**A61M 1/26** (2006.01)  
**A61M 60/00**  
**A61M 60/113** (2021.01)  
**A61M 60/232** (2021.01)  
**A61M 60/279** (2021.01)
- (21) а 2021 00282 (22) 27.06.2019  
(24) 29.08.2024  
(31) 62/690,403  
(32) 27.06.2018  
(33) US  
(86) PCT/US2019/039441, 27.06.2019
- (72) Батчинський Андрій І. (US), Гаря Джордж Т. (US),  
Вендорфф Данієл С. (US), Білі Брендан М. (US),  
Робертс Терин Р. (US)
- (73) ДЗЕ ЖЕНЕВА ФАУНДЕЙШН  
917 Pacific Avenue, Suite 600, Tacoma, WA 98402,  
United States of America (US)
- (54) **МОДУЛЬНИЙ ПРИСТРІЙ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНО-ГО ЖИТТЄЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, ЯКИЙ НОСЯТЬ, ДЛЯ МОБІЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ОДИНИЧНОЇ АБО ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**
- (57) 1. Пристрій екстракорпорального життєзабезпечення пацієнта, якийносять, що містить:  
катетер, насос, легеневу мембрану і модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення, який являє собою діалізну мембрану або печінкову мембрану;  
в якому насос, легенева мембрана і модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення виконані з можливістю прикріплення до предмета одягу; насос послідовно з'єднаний по плинному середовищу із легеневою мембраною і катетером; і модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення паралельно з'єднаний по плинному середовищу із легеневою мембраною.  
2. Пристрій, якийносять, за п. 1, в якому модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення являє собою діалізну мембрану.  
3. Пристрій, якийносять, за п. 1, в якому модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення являє собою печінкову мембрану.  
4. Пристрій, якийносять, за п. 1, в якому модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення забезпечує вибіркову перфузію голови пацієнта.  
5. Пристрій, якийносять, за п. 1, який додатково містить батарею.  
6. Пристрій, якийносять, за п. 1, в якому щонайменше ділянка катетера вводиться в яремну вену.  
7. Пристрій, якийносять, за п. 6, в якому щонайменше ділянка катетера, введена в яремну вену, вводиться у верхню і нижню порожнисті вени.  
8. Пристрій, якийносять, за п. 1, причому пристрій автоматично збирає і аналізує медичну інформацію для оцінки, діагностики і прогнозування пов'язаних потреб пацієнта і відповідної підтримки, що підлягає ініціалізації, яка пов'язана з потребами пацієнта, і

відповідної підтримки, що підлягає зупинці, і того, які пов'язані потреби пацієнта були б переважними з якої конкретної форми підтримки.

9. Пристрій, якийносять, за п. 1, який додатково містить щонайменше один послідовно розташований датчик, вмонтований у пристрій, при цьому щонайменше один послідовно розташований датчик використовується для регулювання потоку крові і потоку продувального газу в пристрої для досягнення вищих або нижчих рівнів CO<sub>2</sub> в крові.

10. Пристрій, якийносять, за п. 1, в якому модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення лікує хронічну легеневу недостатність за межами лікувального центра за допомогою видалення CO<sub>2</sub> і часткової оксигенації крові.

11. Пристрій, якийносять, за п. 1, в якому модульний елемент екстракорпорального життєзабезпечення продовжує життєздатність органів для трансплантації.

12. Пристрій, якийносять, за п. 1, причому пристрій, якийносять, підтримує кровотік у діапазоні від 50 до 500 мл/хв і аж до 4 л/хв.

- (11) **128601** (51) МПК  
**A61K 31/575** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)
- (21) а 2020 02500 (22) 28.09.2018  
(24) 29.08.2024  
(31) 17193777.4  
(32) 28.09.2017  
(33) EP  
(86) PCT/EP2018/076461, 28.09.2018
- (72) Прьольс Маркус (DE), Грайнвальд Роланд (DE),  
Траунер Міхаель (AT), Фіккерт Петер (AT)
- (73) ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ  
Leinenweberstraße 5, 79108, Freiburg, Germany (DE)
- (54) **ЗАСТОСУВАННЯ НОР-УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ПЕЧІНКОВОГО ЖИРУ**
- (57) 1. Застосування Nor-UDCA як лікарського засобу при лікуванні гепатостеатозу, де вказане лікування включає введення пацієнту-людині ефективної кількості Nor-UDCA, і де у вказаного пацієнта-людини частка печінкового жиру складає більше 10 %, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від 1000 до 2500 мг/доба, де у пацієнта немає первинного склерозуючого холангіту або у нього не був діагностований первинний склерозуючий холангіт.  
2. Застосування за п. 1, де у пацієнта встановлений стеатоз середнього або важкого ступеня.  
3. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта спостерігається зниження концентрації аланінтрансамінази (ALT) в сироватці від 0,8-кратного зниження верхньої межі норми (ULN) до 4-кратного зниження ULN.  
4. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію ALT в сироватці менше ULN.  
5. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію ALT в сироватці в 0,9 разу або менше, порівняно з ULN.  
6. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію ALT в сироватці в 0,8 разу або менше, порівняно з ULN.

7. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію аспартаттрансамінази (AST) в сироватці менше ніж в 4 рази, порівняно з верхньою межею норми (ULN).

8. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частка печінкового жиру у пацієнта становить більше 20 %.

9. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру у пацієнта принаймні на 10 %.

10. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру у пацієнта принаймні на 2 %.

11. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла у пацієнта становить більше 25 кг/м<sup>2</sup>.

12. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта встановлений фіброз печінки.

13. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від приблизно 1000 до приблизно 1500 мг/доба.

14. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, становить приблизно 1500 мг/доба.

15. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де Nor-UDCA вводять пацієнту один раз на добу.

16. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де Nor-UDCA вводять пацієнту перорально.

17. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування додатково включає введення активного агента, який відрізняється від Nor-UDCA, причому вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, вибирають з групи, що складається з протифіброзних агентів, протизапальних агентів, імунomodulatorів, біопрепаратів, речовин, що знижують холестерин, антагоністів лейкотрієну та їх комбінацій.

18. Застосування за п. 17, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, вибирають з групи, що складається з пірфенідону, фібрів, будесоніду, флутиказону, флунізоліду, циклесоніду, мометазону, беклометазону та їх комбінацій.

19. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказана Nor-UDCA знаходиться в поліморфній формі, яка характеризується піками за даними порошкового рентгеноструктурного аналізу (XRPD) при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 і 16,6±0,2 градусів 2-тета.

мир Костянтинович (UA), Ковальова Тетяна Миколаївна (UA)

**(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ**

**(57)** Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики гострого та хронічного неспецифічного виразкового коліту, який відрізняється тим, що засіб має у своєму складі багатокомпонентний рослинний екстракт сухий: оману високого, цикорію дилого, грициків звичайних, фенхелю звичайного, хвоща польового, вероники лікарської, нагідок лікарських, петрушки посівної, кропиви дводомної, вовчого тіла болотного, та додатково містить допоміжні речовини лактози моногідрату, крохмалю картопляного, аеросилу та магнію стеарату, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

екстракт сухий багатокомпонентний	65,00-80,00
лактози моногідрат	23,50-10,5
крохмаль картопляний	10,0-5,0
аеросил	0,50-1,50
магнію стеарат	1,00-3,00
разом	100,0.

**(11) 128615**

**(51) МПК**

**A61K 36/39** (2006.01)

**A61K 36/61** (2006.01)

**A01H 5/02** (2018.01)

**A01H 6/42** (2018.01)

**A23L 27/12** (2016.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**(21) а 2023 01145**

**(22) 20.03.2023**

**(24) 29.08.2024**

**(72)** Вишневецька Лілія Іванівна (UA), Мацюк Оксана Дмитрівна (UA), Ковальова Тетяна Миколаївна (UA), Калужна Ольга Сергіївна (UA), Яковенко Володимир Костянтинович (UA), Коноваленко Ілона Сергіївна (UA)

**(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

**(54) МАЗЬ ЕМУЛЬСІЙНА НА ОСТОВІ ФІТОКОМПЛЕКСУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ХЕЙЛІТІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

**(57)** Мазь емульсійна на основі фітокомплексу для терапії хейлітів різної етіології, яка відрізняється тим, що як основний компонент містить фітокомплекс активних фармацевтичних інгредієнтів: водний згущений екстракт лопуха кореня, дуба кора, нагідок квітки, у співвідношенні 5:1:1,5, відповідно, ефірні олії чайного дерева 1 % і журавця рожевого 1,5 %, додатково містить допоміжні речовини: вазелін, емульгатори гліцеролу моностеарат, полісорбат-80, регулятор в'язкості гідроксипропілцелюлоза та консервант натрію бензоат, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

фітокомплекс АФІ	7,50
ефірна олія чайного дерева	1,00
ефірна олія журавця рожевого	1,50
вазелін (рідкий парафін)	20,00

**(11) 128616**

**(51) МПК (2024.01)**

**A61K 36/00**

**A61K 36/235** (2006.01)

**A61K 36/533** (2006.01)

**A61K 127/00** (2006.01)

**A61K 133/00** (2006.01)

**A61K 135/00** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61P 1/06** (2006.01)

**(21) а 2023 02472**

**(22) 23.05.2023**

**(24) 29.08.2024**

**(72)** Вишневецька Лілія Іванівна (UA), Шмалько Олександр Олександрович (UA), Северіна Ганна Іванівна (UA), Зуйкіна Світлана Сергіївна (UA), Яковенко Володи-

гліцеролу моностеарат	5,50
полісорбат-80	3,50
гідроксietилцелюлоза	3,00
натрію бензоат	1,00
вода очищена	до 100,00.

**C07K 16/36** (2006.01)  
A61P 35/00

- (11) **128603** (51) МПК  
**A61K 39/09** (2006.01)  
**A61K 39/385** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)
- (21) а 2020 04012 (22) 04.12.2018  
(24) 29.08.2024  
(31) 62/595,388  
(32) 06.12.2017  
(33) US  
(86) PCT/US2018/063709, 04.12.2018  
(72) Сміт Вілльям Дж. (US), МакГью Патрік (US), Вінтерз Майкл Алберт (US), Скіннер Джулі М. (US), Ге Цзянь (US), Мусей Луві (US), Абейгунавардана Чітрананда (US), Цуй Ядун Адам (US), Косинські Майкл Дж. (US)
- (73) **МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ЕЛЕЛСІ**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, United States of America (US)
- (54) **ПОЛІВАЛЕНТНА ІМУНОГЕННА КОМПОЗИЦІЯ ПРОТИ ПНЕВМОКОКОВОГО ЗАХВОРЮВАННЯ**
- (57) 1. Полівалентна імуногенна композиція, яка містить кон'югати полісахаридів *S. pneumoniae* з білком-носієм, де кожний із кон'югатів містить полісахарид конкретного серотипу *S. pneumoniae*, кон'югований з білком-носієм, де серотипи *S. pneumoniae* складаються із 3, 7F, 19A, 22F, 33F, 6A, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, де-О-ацетильованого 15B, 17F і 20A, і білок-носії являє собою CRM197.  
2. Полівалентна імуногенна композиція за п. 1, в якій де-О-ацетильований полісахарид 15B має вміст О-ацетилу у розрахунку на повторювану ланку менше 5 %.  
3. Полівалентна імуногенна композиція, яка містить кон'югати полісахаридів *S. pneumoniae* з білком-носієм, де кожний із кон'югатів містить полісахарид конкретного серотипу *S. pneumoniae*, кон'югований з білком-носієм, де серотипи *S. pneumoniae* складаються із 3, 7F, 19A, 22F, 33F, 6A, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15C, 17F і 20A, і білок-носії являє собою CRM197.  
4. Полівалентна імуногенна композиція, яка містить кон'югати полісахаридів *S. pneumoniae* з білком-носієм, де кожний із кон'югатів містить полісахарид конкретного серотипу *S. pneumoniae*, кон'югований з білком-носієм, де серотипи *S. pneumoniae* складаються із 3, 7F, 19A, 22F, 33F, 6A, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F і 20A, і білок-носії являє собою CRM197.

- (11) **128600** (51) МПК (2024.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**C07K 16/00**  
**C07K 16/28** (2006.01)

- (21) а 2017 08210 (22) 06.07.2012  
(24) 29.08.2024  
(31) 61/504,994  
(32) 06.07.2011  
(33) US  
(31) PA201100519  
(32) 06.07.2011  
(33) DK  
(31) PA201200371  
(32) 30.05.2012  
(33) DK  
(62) а 2014 01075, 06.07.2012  
(72) Парен Паул (NL), Бьорскенс Франк (NL), де Йонг Роб Н. (NL), Лабрейн Аран Франк (NL), Схююрман Яніне (NL)  
(73) **ГЕНМАБ Б.В.**  
Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, The Netherlands (NL)
- (54) **ВАРІАНТИ ПОЛІПЕПТИДІВ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**
- (57) 1. Спосіб підвищення специфічності олігомеризації комбінації щонайменше першого і другого вихідних поліпептидів, які містять Fc-домен імуноглобуліну і з'єднувальну ділянку, що включає стадії, на яких:  
(i) вводять в перший вихідний поліпептид мутацію K439E в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1; і  
(ii) вводять в другий вихідний поліпептид мутацію S440K в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1, де амінокислоти пронумеровані відповідно до EU-індексу.  
2. Спосіб підвищення специфічності олігомеризації комбінації щонайменше першого і другого вихідних антитіл за п. 1, який **відрізняється** тим, що включає стадії, на яких:  
(i) вводять в перше вихідне антитіло мутацію K439E в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1; і  
(ii) вводять в друге вихідне антитіло мутацію S440K в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1.  
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що перший і другий варіанти містять мутацію E345R в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1.  
4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що вихідне антитіло або комбінація першого вихідного антитіла і другого вихідного антитіла є повнорозмірним антитілом людини, таким як повнорозмірне антитіло IgG1 людини.  
5. Композиція, яка містить перший варіант вихідного поліпептиду і другий варіант вихідного поліпептиду, при цьому перший варіант містить перший Fc-домен імуноглобуліну і з'єднувальну ділянку, при цьому другий варіант містить другий Fc-домен імуноглобуліну і з'єднувальну ділянку, і при цьому зазначений перший варіант містить мутацію K439E в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1, і зазначений другий варіант містить мутацію S440K в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1, де амінокислоти пронумеровані відповідно до EU-індексу.  
6. Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що містить перший варіант вихідного антитіла і другий варіант вихідного антитіла, при цьому перший варіант містить перший Fc-домен імуноглобуліну і антигензв'язувальну ділянку, при цьому другий варіант містить другий Fc-домен імуноглобуліну і антигензв'язувальну ділянку, і при цьому зазначений перший варіант містить мутацію K439E в Fc-ділянці важкого



ланцюга людського IgG1, а зазначений другий варіант містить мутацію S440K в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1.

7. Композиція за будь-яким із пп. 5-6, яка **відрізняється** тим, що перший і другий варіанти містять мутацію E345R в Fc-ділянці важкого ланцюга людського IgG1.

8. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, яка **відрізняється** тим, що перший варіант і другий варіант є людським повнорозмірним антитілом, таким, як кожне людське повнорозмірне антитіло IgG1.

9. Композиція за будь-яким із пп. 5-8, яка **відрізняється** тим, що перший варіант і другий варіант ви-

бирають з моноспецифічного антитіла, біспецифічного антитіла або мультиспецифічного антитіла.

10. Композиція за будь-яким із пп. 5-9, яка **відрізняється** тим, що перший і другий варіанти зв'язують різні епітопи на тому ж самому антигені або на різних антигенах.

11. Композиція за будь-яким із пп. 5-10, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій.

12. Композиція за будь-яким із пп. 5-11 для лікування захворювання, такого як рак.

---

**Розділ В:****Виконання операцій.  
Транспортування****В 01**

- (11) **128613** (51) МПК (2024.01)  
**B01J 2/02** (2006.01)  
**B01J 2/18** (2006.01)  
**C05C 9/00**
- (21) а **2022 01651** (22) **03.11.2020**  
(24) **29.08.2024**  
(31) **19210163.2**  
(32) **19.11.2019**  
(33) **EP**  
(86) **PCT/EP2020/080751, 03.11.2020**  
(72) Ріцці Енріко (IT), Монтіні Фабіано (CH)  
(73) **КАСАЛЕ СА**  
**Via Pocobelli 6, 6900 Lugano, Switzerland (CH)**
- (54) **ВІБРУЮЧИЙ КОШИК ПРИЛЮВАННЯ, ЗОКРЕМА  
ДЛЯ ПРИЛЮВАННЯ СЕЧОВИНИ**
- (57) 1. Кошик (1) прилювання для прилювання рідини, що включає:  
нерухому частину (2);  
вузол, що обертається, виконаний з можливістю обертання щодо нерухомої частини навколо головної осі (16) кошика;  
вузол вібрації, що включає частину вузла, що обертається, або весь вузол, що обертається, та виконаний з можливістю здійснення коливань щодо нерухомої частини вздовж напрямку головної осі;  
магнітострикційний привод (7), встановлений для створення вібрації вузла вібрації,  
причому вузол, що обертається, включає магнітострикційний привод, жорстко з'єднаний з вузлом вібрації; та  
кошик додатково містить ковзний з'єднувач (9), виконаний з можливістю передачі електричної енергії до магнітострикційного привода.  
2. Кошик за п. 1, в якому ковзним з'єднувачем є контактне кільце.  
3. Кошик за п. 2, в якому контактне кільце включає зовнішній циліндричний елемент та внутрішній циліндричний елемент, причому зовнішній елемент розташований коаксіально навколо внутрішнього елемента, зовнішній елемент нерухомий, внутрішній елемент жорстко прикріплений до магнітострикційного привода (7), зовнішній елемент містить щітки або

провідники, а внутрішній елемент містить провідні кільця, що мають ковзний контакт із цими щітками або провідниками.

4. Кошик прилювання за будь-яким з пп. 1-3, в якому магнітострикційний привод (7) жорстко з'єднаний з вузлом вібрації за допомогою жорсткого елемента (8).

5. Кошик за п. 4, в якому жорсткий елемент (8) має подовжену форму та переважно має геометрію стрижня або труби.

6. Кошик за п. 4 або 5, в якому жорсткий елемент (8) має перший кінець, жорстко з'єднаний з магнітострикційним приводом (7), та другий кінець, протилежний першому кінцю, жорстко з'єднаний з компонентом (6) вузла вібрації.

7. Кошик прилювання за будь-яким з попередніх пунктів, в якому нерухома частина (2) включає порожню трубу (12), яка також є відповідною трубою рідини для прилювання.

8. Кошик прилювання за будь-яким із попередніх пунктів, в якому вузол, який обертається, має перфоровану бічну стінку (5) кошика, що також є частиною вузла вібрації.

9. Кошик за п. 8, що включає раму, що утворює камеру (4) для рідини для прилювання, а перфорована стінка (5) приєднана до цієї рами за допомогою засобів (10, 11) підвіски, пристосованих для виконання функції демпфера вібрації та для вібраційної розв'язки перфорованої стінки від рами.

10. Кошик за п. 9, в якому магнітострикційний привод (7) жорстко з'єднаний з вузлом, що обертається та вібрує, за допомогою жорсткого стрижня (8); один кінець стрижня прикріплений до привода (7); протилежний кінець стрижня прикріплений до пластини (6) днища кошика прилювання; пластина днища становить єдине ціле з перфорованою стінкою (5) кошика так, що пластина днища та перфорована бічна стінка вібрують разом; перфорована бічна стінка з'єднана з рамою кошика за допомогою деформованої ізоляційної перемички (10, 11), що діє як демпфер вібрації для того, щоб вібрація не передавалася від бічної стінки до рами.

11. Кошик за будь-яким з попередніх пунктів, в якому вузол вібрації включає підвузол, що обертається, та, опціонально, підвузол, що не обертається, причому магнітострикційний привод є частиною підвузла вузла вібрації, що обертається.

12. Кошик прилювання за будь-яким із попередніх пунктів для прилювання розплаву сечовини.

13. Застосування кошика прилювання за п. 12 для прилювання розплаву сечовини та виробництва твердих прилів сечовини.



тять вуглеводні з 5-11 атомами вуглецю, на дуролвмісну важку ароматичну фракцію і стабільну бензинову фракцію,

(V) з'єднувальний трубопровід (VL1), що йде від ізотермічного трубчастого реактора (R) до трифазного сепаратора S і призначений для транспортування продукту реакції, що містить C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>-вуглеводні, воду і спирт,

(VI) з'єднувальний трубопровід (VL3), що йде від трифазного сепаратора (S) до першого розділювального пристрою (K1) і призначений для транспортування рідкої вуглеводневої фази, що містить вуглеводні з 3-11 атомами вуглецю,

VII) з'єднувальний трубопровід (VL5), що йде від першого розділювального пристрою (K1) до другого розділювального пристрою (K2) і призначений для транспортування вуглеводневої фракції C<sub>5</sub>+,

VIII) трубопровід рециркуляції (RL1), що йде від трифазного сепаратора (S) до ізотермічного трубчастого реактора (R) і призначений для рециркуляції відокремленої у трифазному сепараторі (S) газової фази, IX) трубопровід рециркуляції (RL3), що йде від першого розділювального пристрою (K1) до ізотермічного трубчастого реактора (R) і призначений для рециркуляції в нього C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-вуглеводневої фракції, при цьому компоненти I)-IV) включені за послідовною схемою.

8. Установка за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить кристалізатор (KR1) для викристалізовування дуролу з дуролвмісної важкої ароматичної фракції, з'єднувальний трубопровід (VL7), що йде від другого розділювального пристрою (K2) до кристалізатора (KR1) і призначений для транспортування важкої ароматичної фракції, пристрій (V1) для розчинення частини відокремленого у кристалізаторі дуролу і трубопровід рециркуляції (RL4), що

йде від цього пристрою (V1) до ізотермічного трубчастого реактора (R) і призначений для рециркуляції розчиненого дуролу.

9. Установка за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить трубопровід рециркуляції (RL5), що йде від другого розділювального пристрою (K2) до ізотермічного трубчастого реактора (R) і призначений для рециркуляції частини дуролвмісної ароматичної фракції.

10. Установка за будь-яким із пп. 7-9, яка **відрізняється** тим, що вона містить третій розділювальний пристрій (K3), призначений для розділення водної фази, яка містить спирт, на воду і спирт, з'єднувальний трубопровід (VL2), що йде від трифазного сепаратора (S) до третього розділювального пристрою (K3) і призначений для транспортування водної фази, яка містить спирт, і трубопровід рециркуляції (RL2), що йде від третього розділювального пристрою (K3) до ізотермічного трубчастого реактора (R) і призначений для рециркуляції спирту, що не прореагував.

11. Установка за будь-яким із пп. 7-10, яка **відрізняється** тим, що вона містить четвертий розділювальний пристрій (K4), призначений для розділення газової фази, яка містить C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-вуглеводні, на C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-вуглеводневу фракцію і C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-вуглеводневу фракцію, з'єднувальний трубопровід (VL6), що йде від трифазного сепаратора (S) до четвертого розділювального пристрою (K4) і призначений для транспортування вуглеводневого газу, що містить вуглеводні з 1-5 атомами вуглецю, і з'єднувальний трубопровід (VL4), що йде від четвертого розділювального пристрою (K4) до першого розділювального пристрою (K1) і призначений для транспортування C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-вуглеводнів.

**Розділ Е:****Будівництво****Е 04**

- (11) **128607** (51) МПК  
*E04B 1/86* (2006.01)  
*E04B 9/04* (2006.01)  
*G10K 11/168* (2006.01)  
*E04F 13/08* (2006.01)  
*E04F 13/14* (2006.01)  
*E04B 2/74* (2006.01)  
*E04B 1/84* (2006.01)  
*E04B 9/24* (2006.01)  
*E04B 1/76* (2006.01)
- (21) а 2020 08361 (22) 22.06.2019  
 (24) 29.08.2024  
 (31) 62/691,042  
 (32) 28.06.2018  
 (33) US  
 (31) 16/440,014  
 (32) 13.06.2019  
 (33) US  
 (86) РСТ/US2019/038617, 22.06.2019  
 (72) Бак Кьортіс Ф. (US), Делгадо Майкл А. (US), Муньос Вільям Р. (US), Шмідт Ендрю Л. (US)  
 (73) ЮСДЖ ІНТЕРІОРС, ЕЛЕЛСІ  
 550 West Adams Street, Chicago, IL 60661-3676, United States of America (US)  
 (54) **МОНОЛІТНА АКУСТИЧНА СИСТЕМА**  
 (57) 1. Монолітна акустична система, яка містить жорстку перегородку, що проходить по всій стіні або стелі, причому значення коефіцієнта поглинання шуму перегородки, що вимірюють зі сторони перегородки, зверненої в бік внутрішнього простору житлового

будинку, становить 0,10 або менше, складене звукопоглинальне покриття, що містить пористий волоконний звукопоглинальний шар, що спирається або щільно прилягає до сторони перегородки, яка звернена в бік вказаного простору, сукупність перфорованих гіпсокартонних листів, що покривають звукопоглинальний шар і прикріплені до перегородки, причому перфорований гіпсокартон армований з кожного боку нетканим пористим полотном, при цьому прилеглі краї сторін гіпсокартонних листів, які звернені в бік займаного простору і містять відповідне полотно, покриті стрічкою і матеріалом для закладення швів, причому відповідне полотно і матеріал для закладення швів покриті акустично прозорим покриттям, при цьому поєднання перегородки, звукопоглинального шару, армованих полотном перфорованих гіпсокартонних листів і покриття демонструє значення коефіцієнта поглинання шуму не менше за 0,75, що вимірюють зі сторони перегородки, зверненої в бік займаного простору.

2. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що звукопоглинальний шар встановлений відразу на перегородці, а перфорований гіпсокартон прикріплений до перегородки.

3. Система за п. 2, яка **відрізняється** тим, що перфорований гіпсокартон встановлений на паралельні профілі обрешітки, прикріплені до перегородки.

4. Система за п. 3, яка **відрізняється** тим, що профілі обрешітки прикріплені до перегородки за допомогою механічного з'єднання, а перфорований гіпсокартон встановлений на профілі обрешітки за допомогою гвинтів.

5. Система за п. 4, яка **відрізняється** тим, що профілі обрешітки надають простір для розміщення звукопоглинального шару.

6. Система за п. 5, яка **відрізняється** тим, що звукопоглинальний шар є жорсткою плитою, яка прикріплена до перегородки.

## Розділ G:

## Фізика

## G 01

(11) **128611** (51) МПК (2024.01)  
**G01S 13/00**  
**F42B 15/01** (2006.01)  
**G01S 13/44** (2006.01)  
**G01S 13/88** (2006.01)  
**F41G 7/00**  
**F41G 7/28** (2006.01)  
**F42B 10/00**

(21) а 2021 06584 (22) 22.11.2021  
 (24) 29.08.2024  
 (72)\*

(73)\*

(54) СПОСІБ РАДІОЛОКАЦІЙНОГО САМОНАВЕДЕННЯ НА НАЗЕМНУ ЦІЛЬ СНАРЯДА, ЩО ОБЕРТАЄТЬСЯ, І КООРДИНАТОР ГОЛОВКИ САМОНАВЕДЕННЯ ДЛЯ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ

(57)\*

## G 10

(11) **128605** (51) МПК  
**G10L 21/038** (2013.01)  
**G10L 21/02** (2013.01)  
**G10L 19/18** (2013.01)

(21) а 2020 07394 (22) 25.04.2019  
 (24) 29.08.2024

(31) 62/662,296

(32) 25.04.2018

(33) US

(86) PCT/US2019/029144, 25.04.2019

(72) Чоерлінг Крістофер (US), Віллемоес Ларс (US),  
 Пурнхаген Хейко (US), Екstrand Пер (US)

(73) ДОЛБІ ІНТЕРНЕТНЛ АБ

Apollo Building, 3E, Herikerbergweg 1-35, 1101 CN  
 Amsterdam Zuid Oost, The Netherlands (NL)

(54) ІНТЕГРАЦІЯ МЕТОДИК РЕКОНСТРУКЦІЇ ВИСОКИХ ЧАСТОТ ЗІ СКОРОЧЕНОЮ ЗАТРИМКОЮ ПОСТ-ОБРОБКИ

(57) 1. Спосіб виконання реконструкції високих частот звукового сигналу, який включає:

приймання кодованого звукового бітового потоку, при цьому кодований звуковий бітовий потік містить звукові дані, які представляють частину, що стосується нижнього діапазону, звукового сигналу, і метадані реконструкції високих частот;

декодування звукових даних для генерування декодованого звукового сигналу нижнього діапазону; вилучення з кодованого звукового бітового потоку метаданих реконструкції високих частот, при цьому метадані реконструкції високих частот містять робочі параметри для процесу реконструкції високих частот, робочі параметри включають параметр режиму вставляння, розташований у зворотно сумісному контейнері розширення кодованого звукового бітового потоку, при цьому перше значення параметра режиму вставляння вказує на спектральний перенос, а друге значення параметра режиму вставляння вказує на гармонічну транспозицію з використанням розтягнення діапазону частот фазовим вокодером; фільтрацію декодованого звукового сигналу нижнього діапазону для генерування фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону, при цьому фільтрація включає фільтрацію декодованого звукового си-

гналу нижнього діапазону в множину піддіапазонів із використанням блока комплексних QMF-фільтрів аналізу;

відновлення частини, що стосується верхнього діапазону, звукового сигналу з використанням фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону і метаданих реконструкції високих частот, при цьому відновлення включає спектральний перенос, якщо параметр режиму вставляння має перше значення, і відновлення включає гармонічну транспозицію з використанням розтягнення діапазону частот фазовим вокодером, якщо параметр режиму вставляння має друге значення; і

об'єднання фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону з відновленою частиною, що стосується верхнього діапазону, для формування широкопasmового звукового сигналу включає використання блока комплексних синтезувальних QMF-фільтрів, при цьому фільтрацію, відновлення й об'єднання виконують як операцію постобробки із затримкою в 3010 дискретних значень на звуковий канал, і при цьому спектральний перенос включає зберігання співвідношення між тональними і шумоподібними складовими за допомогою адаптивної зворотної фільтрації; при цьому фільтри аналізу  $h_k(n)$  блока комплексних QMF-фільтрів аналізу і синтезувальні фільтри  $f_k(n)$  блока комплексних синтезувальних QMF-фільтрів визначають за формулою:

$$h_k(n) = f_k(n) = p_0(n) \exp \left\{ j \frac{\pi}{M} \left( k + \frac{1}{2} \right) \left( n - \frac{N}{2} \right) \right\}, 0 \leq n \leq N; 0 \leq k < M,$$

де  $p_0(n)$  являє собою фільтр-прототип з дійсним значенням,  $M$  означає кількість каналів, а  $N$  являє собою порядок фільтра-прототипу.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кодований звуковий бітовий потік додатково включає заповнювальний елемент з ідентифікатором, який вказує початок заповнювального елемента, і заповнювальними даними після ідентифікатора, при цьому заповнювальні дані містять зворотно-сумісний контейнер розширення.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що ідентифікатор являє собою трибітне ціле число без знака, у якому спочатку передають старший значущий біт, що має значення 0x6.

4. Спосіб за п. 2 або 3, який **відрізняється** тим, що заповнювальні дані містять корисні дані розширення, при цьому корисні дані розширення містять дані розширення копіювання спектральної смуги, і корисні дані розширення ідентифікують за допомогою чотирибітного цілого числа без знака, старший значущий біт якого, що має значення "1101" або "1110", передають спочатку, і необов'язково при цьому дані розширення копіювання спектральної смуги містять: необов'язковий заголовок копіювання спектральної смуги, дані копіювання спектральної смуги після заголовка та елемент розширення копіювання спектральної смуги після даних копіювання спектральної смуги, і при цьому в елемент розширення копіювання спектральної смуги включають прапор.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що метадані реконструкції високих частот містять масштабні коефіцієнти обвідної, масштабні коефіцієнти шумового порога, інформацію часової/частотної сітки або параметр, який вказує частоту розділення.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зворотно-сумісний контейнер розширення додатково

містить прапор, який вказує, чи використовується додаткова попередня обробка для уникання порушень безперервності у формі обвідної спектра частини, що стосується верхнього діапазону, коли параметр режиму вставляння дорівнює першому значенню, при цьому перше значення прапора включає додаткову попередню обробку, а друге значення прапора відключає додаткову попередню обробку.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що додаткова попередня обробка включає обчислення кривої попереднього посилення з використанням коефіцієнта фільтра лінійного передбачення.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зворотно-сумісний контейнер розширення додатково містить прапор, який вказує, чи необхідно застосовувати адаптивну до сигналу передискретизацію в частотній ділянці, коли параметр режиму вставляння дорівнює другому значенню, при цьому перше значення прапора включає адаптивну до сигналу передискретизацію в частотній ділянці, а друге значення прапора відключає адаптивну до сигналу передискретизацію в частотній ділянці.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що адаптивну до сигналу передискретизацію в частотній ділянці застосовують тільки для кадрів, які містять перехідний сигнал.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що гармонічну транспозицію з використанням розтягнення діапазону частот фазовим вокодером виконують з оцінною складністю 4,5 мільйона або менше операцій у секунду і 3 або менше кілослів пам'яті.

11. Енергонезалежний машинозчитуваний носій, який містить команди, які при здійсненні процесором виконують спосіб за п. 1.

12. Блок обробки звуку для виконання реконструкції високих частот звукового сигналу, який містить:

інтерфейс введення для приймання кодованого звукового бітового потоку, при цьому кодований звуковий бітовий потік містить звукові дані, які представляють частину, що стосується нижнього діапазону, звукового сигналу, і метадані реконструкції високих частот;

основний декодер звуку для декодування звукових даних для генерування декодованого звукового сигналу нижнього діапазону; пристрій видалення форматування для вилучення з кодованого звукового бітового потоку метаданих реконструкції високих частот, при цьому метадані реконструкції високих частот містять робочі параметри для процесу реконструкції високих частот, робочі параметри включають параметр режиму вставляння, розташований у зворотно-сумісному контейнері розширення кодованого звукового бітового потоку, при цьому перше значення параметра режиму вставляння вказує на спектральний перенос, а друге значення параметра режиму вставляння вказує на гармонічну транспозицію з використанням розтягнення діапазону частот фазовим вокодером;

блок фільтрів аналізу для фільтрації декодованого звукового сигналу нижнього діапазону для генерування фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону;

пристрій відновлення високих частот для реконструкції частини, що стосується верхнього діапазону, зву-

кового сигналу з використанням фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону і метаданих реконструкції високих частот, при цьому реконструкція включає спектральний перенос, якщо параметр режиму вставляння має перше значення, і реконструкція включає гармонічну транспозицію з використанням розтягнення діапазону частот фазовим вокодером, якщо параметр режиму вставляння має друге значення; і

блок синтезувальних фільтрів для об'єднання фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону з відновленою частиною, що стосується верхнього діапазону, для формування широкосмугового звукового сигналу, при цьому блок фільтрів аналізу, пристрій відновлення високих частот і блок синтезувальних фільтрів виконуються в постпроцесорі із затримкою в 3010 дискретних значень на канал звуку, і при цьому спектральний перенос включає зберігання співвідношення між тональними і шумоподібними складовими за допомогою адаптивної зворотної фільтрації, при цьому фільтрація декодованого звукового сигналу нижнього діапазону для генерування фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону включає фільтрацію декодованого звукового сигналу нижнього діапазону в множині піддіапазонів

із використанням блока комплексних QMF-фільтрів аналізу; і

об'єднання фільтрованого звукового сигналу нижнього діапазону з відновленою частиною, що стосується верхнього діапазону, для формування широкосмугового звукового сигналу включає використання блока комплексних синтезувальних QMF-фільтрів, при цьому фільтри аналізу  $h_k(n)$  блока комплексних QMF-фільтрів аналізу і синтезувальні фільтри  $f_k(n)$  блока комплексних синтезувальних QMF-фільтрів визначають за формулою:

$$h_k(n) = f_k(n) = p_0(n) \exp \left\{ i \frac{\pi}{M} \left( k + \frac{1}{2} \right) \left( n - \frac{N}{2} \right) \right\}, 0 \leq n \leq N; 0 \leq k < M,$$

де  $p_0(n)$  являє собою фільтр-прототип з дійсним значенням,  $M$  означає кількість каналів, а  $N$  являє собою порядок фільтра-прототипу.

13. Блок обробки звуку за п. 12, який **відрізняється** тим, що гармонічна транспозиція з використанням розтягнення діапазону частот фазовим вокодером виконується з оцінною складністю 4,5 мільйона або менше операцій у секунду і 3 або менше кілобайт пам'яті.



# ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ

## Розділ А:

### Життєві потреби людини

#### A 01

- (11) **156953** (51) МПК (2024.01)  
**A01B 29/00**  
**A01D 33/00**  
**A01D 34/835** (2006.01)  
**A01D 43/10** (2006.01)
- (21) а 2021 02824 (22) 28.05.2021  
(24) 29.08.2024
- (72) Вольський Володимир Анатолійович (UA), Коцюбанський Ростислав Васильович (UA), Пономар Юрій Васильович (UA), Пономар Микола Юрійович (UA), Корнюшин Віктор Миколайович (UA), Колесник Ігор Вікторович (UA), Бончик Віталій Семенович (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ МЕХАНІКИ ТА АВТОМАТИКИ АГРОПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
вул. Вокзальна, 11, смт Глеваха, Васильківський р-н, Київська обл., 08631 (UA)
- (54) **КОТОК-ПОДРІБНЮВАЧ РОСЛИННИХ РЕШТОК**
- (57) 1. Коток-подрібнювач рослинних решток, що містить раму, на якій шарнірно через пальці закріплений підрамник, де встановлені по ширині захвату за допомогою кронштейнів два барабани з ріжучими ножами, який **відрізняється** тим, що ріжучі ножі розміщені по всій ширині захвату у шаховому порядку і нахилені до осі обертання барабана під кутом 10°.
2. Коток-подрібнювач за п. 1, який **відрізняється** тим, що у верхній частині машини шарнірно закріплені два гідроциліндри, які здійснюють опускання і підняття барабанів з ріжучими ножами у вертикальній площині.
3. Коток-подрібнювач за п. 1, який **відрізняється** тим, що барабани з ріжучими ножами жорстко закріплені на підрамнику.

- (11) **157000** (51) МПК  
**A01C 7/18** (2006.01)
- (21) u 2024 01065 (22) 28.02.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Семен Ярослав Васильович (UA), Крулич Олег Михайлович (UA), Кудринський Ростислав Борисович (UA), Семен Олег Ярославович (UA), Яворів Андрій Ігорович (UA), Крулич Степан Олегович (UA)

- (73) **СЕМЕН ЯРОСЛАВ ВАСИЛЬОВИЧ**  
вул. Зелена, 3/101, м. Дубляни, Львівський р-н, Львівська обл., 80381 (UA)
- (54) **ЛАНЦЮГОВО-ПЛУНЖЕРНИЙ АПАРАТ САДЖАЛКИ ЧАСНИКУ**
- (57) Ланцюгово-плунжерний апарат саджалки часнику, що містить дві паралельні гілки ланцюгів, з'єднані між собою з однаковим кроком поперечними планками, на яких жорстко закріплені плунжери, всередині кожного з яких знаходиться підпружинений шток, на одному кінці якого закріплений ролик, а на іншому - головка, на осі якої шарнірно закріплені два підпружинені пальці вилки, покриті з внутрішнього боку еластичним матеріалом, а на торцевій частині головки штока плунжера, безпосередньо під двома підпружиненими пальцями вилки, жорстко закріплено нижній коритоподібний палець та механізм керування пальцями, а у нижній його частині змонтовані напрямна та дві зірочки й упор для кожної гілки ланцюгів, який **відрізняється** тим, що ланцюгово-плунжерний апарат саджалки часнику додатково у нижній частині для кожної з паралельних гілок ланцюгів обладнаний жорстко закріпленим кронштейном з верхньою і нижньою опорними пластинами.

#### A 21

- (11) **156988** (51) МПК  
**A21D 13/80** (2017.01)  
**A21D 2/08** (2006.01)  
**A21D 8/02** (2006.01)
- (21) u 2024 00472 (22) 29.01.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Цихановська Ірина Василівна (UA), Лазарева Тетяна Анатоліївна (UA), Лазарев Микола Іванович (UA), Стабнікова Олена Всеволодівна (UA), Товма Лідія Федорівна (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКА ІНЖЕНЕРНО-ПЕДАГОГІЧНА АКАДЕМІЯ**  
вул. Університетська, 16, м. Харків, 61003 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА МАФІНІВ**
- (57) Спосіб виробництва мафінів, що включає просіювання сухих інгредієнтів і перемішування з рідкими, викладання у форми, випікання та охолодження, який **відрізняється** тим, що на стадії приготування тіста борошно пшеничне вищого ґатунку, борошно з екструдованого ядра насіння соняшнику, борошно житнє обдирне, какао-порошок, корицю просіюють, додають розпушувач і перемішують, дієтичну залізовмісну добавку просіюють, змішують з водою ГМ=1:3 температурою 15...18 °С, витримують 10...15 хв для

набухання; олію рослинну рафіновану змішують із меланжем яєчним, додають цукор-пісок, перемішують; поєднують рідку і суху суміші, замішують тісто, готовим тістом наповнюють форми на 2/3 об'єму та випікають 15-25 хв при температурі 180-200 °С, охолоджують у формах до температури 20...25 °С та виймають, при цьому рецептурні компоненти беруть у наступних співвідношеннях, мас. %:

борошно пшеничне вищого ґатунку	7,99-21,48
борошно з екструдованого ядра	
насіння соняшнику	9-11
борошно житнє обдирне	4,5-5,5
цукор-пісок	18,0-20,0
олія рослинна рафінована	18,0-20,0
меланж яєчний	15,5-17,5
розпушувач	0,5-1,0
какао-порошок	10,0-11,0
кориця	2,0-3,0
ванільний цукор	0,01-0,03
діетична залізовмісна добавка	1,0-3,0.

## A 23

- (11) **156996** (51) МПК  
**A23C 9/156** (2006.01)
- (21) **u 2024 00904** (22) **22.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Гребельник Оксана Петрівна (UA), Загоруй Людмила Петрівна (UA), Калініна Галина Петрівна (UA)
- (73) **БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
пл. Соборна, 8/1, м. Біла Церква, Київська обл., 09117 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА МОЛОКА КОЗИНОГО ПАСТЕРИЗОВАНОГО**
- (57) Спосіб виробництва молока козиного пастеризованого, що включає нормалізацію незбираного молока, внесення наповнювача, пастеризацію, охолодження з наступним розливом, який **відрізняється** тим, що як молочну сировину використовують молоко козине, як наповнювач - цикорій у стані сухого екстракту у кількості 1,0-1,4 % до маси готового продукту, з наступною пастеризацією (88±2) °С.

- (11) **157008** (51) МПК (2024.01)  
**A23L 13/00**  
**A23L 13/60** (2016.01)  
**A23L 33/00**  
**A23L 27/00**
- (21) **u 2024 01208** (22) **06.03.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Баль-Прилипка Лариса Вацлавівна (UA), Ніколаєнко Микола Станіславович (UA), Устименко Ігор Миколайович (UA), Журенко Дмитро Віталійович (UA), Рябовол Максим Віталійович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**  
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)

\*Інформація за патентом тимчасово обмежена

## (54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА САРДЕЛЬОК ГЕРОДІЄТИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

- (57) Спосіб виробництва сардельок геродієтичного призначення, що включає підготовку м'ясної сировини, подрібнення, соління, витримування, кутерування м'ясної сировини з водою, перцем молотим, коріандром молотим, формування, обжарювання, варіння батончиків, охолодження, який **відрізняється** тим, що як м'ясну сировину використовують м'ясо куряче, на стадії соління використовують сіль морську харчову, на стадії кутерування м'ясної сировини з водою, перцем молотим, коріандром молотим вносять олію оливкову рафіновану, шкіру курячу, ізолят соєвого білка гідратований, цитрат натрію, борошно з насіння конопель, яйця курячі харчові, молоко коров'яче сухе знежирене, сіль морську харчову, псиліум, насіння льону білого, порошок з сушеної ламінарії, гірчицю харчову суху, як перець використовують перець духмянний, перед обжарюванням проводять підсушування при температурі 45...55 °С та відносній вологості повітря 40...45 % до досягнення сухої поверхні батончиків.

## A 41

- (11) **156978** (51) МПК (2024.01)  
**A41B 9/00**  
**A41B 9/02** (2006.01)
- (21) **u 2024 00138** (22) **09.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Ханцис Михайло Володимирович (UA)
- (73) **ХАНЦИС МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ**  
вул. Марсельська, буд. 25, кв. 60, м. Одеса, 65031 (UA)
- (54) **АНАТОМІЧНА БІЛИЗНА ДЛЯ ЧОЛОВІКІВ**
- (57) 1. Анатомічна білизна для чоловіків, яка містить декілька шовно сполучених частин з текстильного матеріалу, що включають щонайменше основу, еластичний пояс та об'ємну анатомічну кишеню, шовно з'єднану з основою, яка з внутрішньої сторони шовно з'єднана з двома дзеркально симетричними заготовками крою, які утворюють гультік для доступу у внутрішній об'єм анатомічної кишені, яка **відрізняється** тим, що до складу текстильного матеріалу входять волокна мікромодалу та еластану, причому вміст волокон еластану у складі текстильного матеріалу становить не менше 5 %.
2. Анатомічна білизна для чоловіків за п. 1, яка **відрізняється** тим, що основа виконана з однієї цільної заготовки крою.

- (11) **156977** (51) МПК (2024.01)  
**A41B 9/00**  
**A41B 9/02** (2006.01)
- (21) **u 2024 00136** (22) **09.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Ханцис Михайло Володимирович (UA)

(73) ХАНЦИС МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ  
вул. Марсельська, 25, кв. 60, м. Одеса, 65031 (UA)

(54) АНАТОМІЧНА БІЛИЗНА ДЛЯ ЧОЛОВІКІВ

- (57) 1. Анатомічна білизна для чоловіків, яка містить декілька шовно сполучених частин з текстильного матеріалу, що містять щонайменше основу, еластичний пояс, об'ємну анатомічну кишеню, шовно з'єднану з основою, яка з внутрішньої сторони шовно з'єднана з двома дзеркально симетричними заготовками крою, які утворюють гульфік для доступу у внутрішній об'єм анатомічної кишені, та ластовицю, шовно з'єднану з анатомічною кишенею та основою, яка **відрізняється** тим, що до складу текстильного матеріалу входять волокна мікромодалу та еластану, причому вміст волокон еластану у складі текстильного матеріалу становить не менше 5 %.
2. Анатомічна білизна для чоловіків за п. 1, яка **відрізняється** тим, що використано подвійну ластовицю.
3. Анатомічна білизна для чоловіків за п. 1, яка **відрізняється** тим, що основа виконана з однієї цільної заготовки крою.

## A 45

(11) 156983 (51) МПК  
A45D 29/20 (2006.01)  
B65D 85/671 (2006.01)

(21) u 2024 00368 (22) 22.01.2024  
(24) 29.08.2024

(72) Крайній Євген Сергійович (UA)

(73) КРАЙНІЙ ЄВГЕН СЕРГІЙОВИЧ

вул. Ахсарова, 17-Г, кв. 3, м. Харків, 61204 (UA)

(54) ФУТЛЯР ДЛЯ ГНУЧКОЇ АБРАЗИВНОЇ СТРІЧКИ ДЛЯ МАНІКЮРНИХ АБО ПЕДИКЮРНИХ ПИЛОК

- (57) 1. Футляр для гнучкої абразивної стрічки, що містить принаймні один отвір для витягування абразивної стрічки, біля отвору для витягування абразивної стрічки розміщений плаский клапан, який виконаний з можливістю притискати до внутрішньої поверхні футляра кінця абразивної стрічки, що проходить крізь отвір для витягування.
2. Футляр за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить окреме відділення для зберігання ножиць.
3. Футляр за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, на ньому виконана розмітка для вимірювання і дозування абразивної стрічки з позначками, де вказано кількість відрізків, на які можна поділити абразивну стрічку, якщо відрізати її по цих позначках.
4. Футляр за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що його виготовлено з картону.
5. Футляр за п. 4, який **відрізняється** тим, що складається з прямокутної коробки та вкладиша, який вставляється всередину коробки, причому отвір для витягування абразивної стрічки виконаний на одній зі сторін коробки, а клапан виконаний у вигляді загнутого виступу на краю суміжної сторони коробки і розташований таким чином, що однією своєю стороною він частково впирається у внутрішню поверхню сторони коробки, де виконаний отвір для витягування, а іншою - у торці вкладиша.

6. Футляр за будь-яким з пп. 4-5, який **відрізняється** тим, що клапан виконаний з перфорацією для відривання.

## A 47

(11) 156962 (51) МПК (2024.01)  
A47B 55/00  
A47B 63/00  
A47B 67/04 (2006.01)  
A47B 88/407 (2017.01)  
E05G 1/00

(21) u 2023 04660 (22) 04.10.2023

(24) 29.08.2024

(72) Соловійов Олег Анатолійович (UA)

(73) СОЛОВІЙОВ ОЛЕГ АНАТОЛІЙОВИЧ

вул. Регенераторна, 4, кв. 12-29, м. Київ, 02155 (UA)

(54) ЗАСІБ ЗАХИСТУ МАТЕРІАЛЬНИХ НОСІЇВ ІНФОРМАЦІЇ З ОБМЕЖЕНИМ ДОСТУПОМ

- (57) 1. Засіб захисту матеріальних носіїв інформації з обмеженим доступом, що містить корпус у вигляді вертикально орієнтованого прямокутного паралелепіпеда з двостулковими дверима, який **відрізняється** тим, що корпус шафи та ящиків виготовлені з вуглецевої сталі товщиною від 2,0 мм, із цільнозварними швами, містить двостулкові двері з системою замикання та пломбатор для використання з пластиліном або мастикою, щонайменше один ящик, який є незалежним та має індивідуальні системи замикання, пломбатор та ручку для витягання та перенесення.
2. Засіб захисту матеріальних носіїв інформації з обмеженим доступом за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить від двох до десяти ящиків.

## A 61

(11) 156971 (51) МПК  
A61B 5/285 (2021.01)

(21) u 2023 06058 (22) 13.12.2023

(24) 29.08.2024

(72) Пузир Назар Вікторович (UA), Сусак Ярослав Михайлович (UA), Максименко Михайло Васильович (UA), Ткаченко Андрій Євгенович (UA), Волковецький Віталій Володимирович (UA), Слічко Іван Йосипович (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(54) ЗОНД ДЛЯ ЕНДО-ВАКУУМНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЕНДОСКОПІЧНИХ ТРАНСЛЮМІНАЛЬНИХ ВТРУЧАННЯХ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ НЕКРОТИЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

- (57) Зонд для ендо-вакуумної терапії при ендоскопічних транслюмінальних втручаннях у пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, що являє собою поліхлорвініловий шлунковий зонд, на дистальному кінці

якого в ділянці отворів шовковою хірургічною ниткою розміром "0" зафіксовано округлу довгасту крупнопористу губку та поруч з губкою розміщено петлю діаметром приблизно 3 см, також виконану із шовкової хірургічної нитки розміром "0", з можливістю фіксації зонда за дугу пластикового стента, встановленого трансгастрально у порожнину обмеженого некротичного скупчення.

- (11) **156955** (51) МПК (2024.01)  
**A61B 17/00**
- (21) **u 2022 05127** (22) **29.12.2022**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Педаченко Євгеній Георгійович (UA)
- (73) **ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**  
вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050 (UA)
- (54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВИДАЛЕННЯ МІЖХРЕБЦЕВОЇ ГРИЖІ У ОСІБ З ДЕГЕНЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ**
- (57) Пристрій для видалення міжхребцевої грижі у осіб з дегенеративними захворюваннями міжхребцевих дисків, який **відрізняється** тим, що складається із ручки інструмента (1) довжиною 150 мм, ріжучого елемента (2), розташованого до ручки під кутом 60°, та леза (3), заточеного односторонньо, зовнішні бічні поверхні якого закруглені, причому дане лезо має довжину 5 мм та товщину 0,5 мм.

- (11) **156987** (51) МПК (2024.01)  
**A61C 9/00**  
**A61C 13/00**
- (21) **u 2024 00465** (22) **29.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Янішен Ігор Володимирович (UA), Куліш Сергій Анатолійович (UA), Погоріла Алла Володимирівна (UA), Кричка Наталія Василівна (UA), Перешивайлова Ірина Олександрівна (UA), Сухонос Роман Олександрович (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
- (54) **СПОСІБ ОБ'ЄМНОГО МОДЕЛЮВАННЯ МЕЖ БАЗИСУ ПОВНОГО ЗНІМНОГО ПЛАСТИНКОВОГО ПРОТЕЗА ЗА ДОПОМОГОЮ САМОТВЕРДІЮЧОЇ ПЛАСТМАСИ**
- (57) Спосіб моделювання меж базису повного знімного пластинкового протеза, що включає використання відбиткових матеріалів, стоншення зовнішньої поверхні базису та створення уступу, який **відрізняється** тим, що для об'ємного моделювання меж базису знімного пластинкового протеза використовують самотвердіючу пластмасу, для цього стоншують зовнішню поверхню базису і роблять уступ на внутрішній поверхні базису по всьому краю, за винятком лінії "А", за допомогою торцевої циліндричної фрези діаметром 2 мм, глибина уступу - 2 мм, висота - 2,5

мм, створюючи об'ємний простір для самотвердіючої пластмаси у ділянці меж базису повного знімного пластинкового протеза, на нижньому краї базису роблять пропили завширшки 2 мм на відстані 7 мм один від одного, після цього для об'ємного моделювання меж повного знімного пластинкового протеза застосовують валики з самотвердіючої пластмаси завширшки 6 мм, які нашаровують на межі і вестибулярну поверхню базису повного знімного пластинкового протеза, не доходячи 2 мм до шийок штучних зубів, оформлення краю базису повного знімного пластинкового протеза виконують за допомогою активно-пасивних рухів мімічних м'язів протягом 4 хв, після чого витягають повний знімний пластинковий протез з ротової порожнини, промивають холодною проточною водою, проводять оцінку якості моделювання, проводять кінцеву обробку, шліфування, полірування зовнішньої поверхні протеза.

- (11) **156956** (51) МПК (2024.01)  
**A61D 9/00**
- (21) **u 2023 01678** (22) **14.06.2023**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Стоцький Олександр Григорович (UA), Стоцький Андрій Олександрович (UA), Стоцька Ольга Ігорівна (UA), Шкромада Оксана Іванівна (UA), Нечипоренко Олександр Леонідович (UA)
- (73) **СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
вул. Г. Кондратьєва, 160, м. Суми, 40021 (UA)
- (54) **ЗАХИСНИЙ КОМІР ДЛЯ КОНЕЙ ТА ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ**
- (57) Захисний комір для коней та великої рогатої худоби у вигляді корсета, який **відрізняється** тим, що виготовлений із дерев'яних заготовок та впоперек розташованих гумових трубок, через які вільно проходить капроновий трос і фіксується на тварині.

- (11) **156960** (51) МПК  
**A61K 31/713** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)
- (21) **u 2023 03275** (22) **05.07.2023**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Соболевський Максим Сергійович (UA), Солдаткін Олександр Олексійович (UA), Дзядевич Сергій Вікторович (UA), Солдаткін Олексій Петрович (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ І ГЕНЕТИКИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**  
вул. Заболотного, 150, м. Київ, 03680 (UA)
- (54) **ГІБРИДИЗАЦІЙНА БІОСЕНСОРНА СИСТЕМА НА ОСНОВІ ПОВЕРХНЕВОГО ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСУ ДЛЯ ДЕТЕКЦІЇ ПОСЛІДОВНОСТІ ОЛІГОНУКЛЕОТИДІВ ФІЛАДЕЛЬФІЙСЬКОЇ ХРОМОСОМИ**
- (57) Гібридизаційна біосенсорна система на основі поверхневого плазмонного резонансу для детекції послідовності олігонуклеотидів філадельфійської хромосоми, що містить чутливий елемент, яка **відрізняється**

**НЯЄТЬСЯ** тим, що як чутливий елемент використовують золоту пластину із іммобілізованими олігонуклеотидами mod-Ph, що комплементарні до ділянки олігонуклеотиду 80-mer BCR-ABL філадельфійської хромосоми та золотих наночастинок, поверхня яких вкрита олігонуклеотидами SH-DP, що комплементарні до іншої ділянки того ж олігонуклеотиду філадельфійської хромосоми, саму золоту пластину під'єднують до приладу на основі поверхневого плазмонного резонансу для детекції рівня гібридаційної взаємодії.

(11) 157003

(51) МПК (2024.01)  
A61K 35/00  
C12N 5/0735 (2010.01)  
G01N 1/00

(21) u 2024 01101  
(24) 29.08.2024

(22) 29.02.2024

(72) Бокотько Роман Романович (UA), Голумбійовська Тетяна Василівна (UA), Калачнюк Лілія Григорівна (UA), Мельник Олег Петрович (UA), Шупик Олександр Васильович (UA), Федішин Петро Михайлович (UA), Родзь Владислав Юрійович (UA), Кладницька Лариса Володимирівна (UA), Сердюков Ярослав Костянтинівич (UA), Гаркуша Станіслав Євгенович (UA), Омеляненко Микола Миколайович (UA), Стегней Жанна Георгіївна (UA), Стегней Микола Михайлович (UA), Куліда Марія Анатоліївна (UA), Друзь Наталія Віталіївна (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ

вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН З МОЛОЗИВА ВІВЦІ

(57) Спосіб отримання стовбурових клітин із молозива вівці, згідно з яким у вівці відбирають біоматеріал, який **відрізняється** тим, що до 12 годин після народження ягнят вівці обробляють дійки 70 % розчином спирту та у стерильну пробірку набирають молозиво, після чого культивують та в подальшому отримують фракцію моноклеарних клітин із молозива вівці шляхом розведення фосфатно-буферним розчином у співвідношенні 1:2, причому центрифугування проводять протягом 30 хвилин при відцентровій силі 300 g, а отриманий таким чином осад молозива вносять у чашки Петрі (d=3 см), додають культуральне середовище у співвідношенні 80 % DMEM та 20 % ембріональної сироватки вівці та ставлять у CO<sub>2</sub>-інкубатор для культивування при t=37 °C та 5 %-му вмісті CO<sub>2</sub>.

(11) 156970

(51) МПК (2024.01)  
A61M 27/00

(21) u 2023 06054  
(24) 29.08.2024

(22) 13.12.2023

(72) Максименко Михайло Васильович (UA), Сусак Ярослав Михайлович (UA), Пузир Назар Вікторович (UA), Волковецький Віталій Володимирович (UA), Слічко Іван Йосипович (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(54) ДРЕНАЖ ДЛЯ ХОЛАНГІОСТОМІЇ ІЗ КОНТРОЛЕМ СТАНУ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

(57) Дренаж для холангіостомії із контролем стану черевної порожнини, що містить трубку з внутрішнім просвітом та отвори в дистальній частині для відтоку жовчі, в основному каналі виконано додатковий канал, верхній отвір якого розташований на 3 см нижче верхнього кінця основного стовбура дренажу, а нижній - розташований ще на 3-6 см нижче, зовнішній отвір додаткового каналу розташований на боковій поверхні дренажу, а додатковий канал виконано з можливістю зміни відстані між отворами, залежно від товщини підшкірно-жирової клітковини пацієнта.

(11) 156972

(51) МПК (2024.01)  
A61N 1/00  
A61N 1/02 (2006.01)  
A61N 1/05 (2006.01)

(21) u 2023 06436  
(24) 29.08.2024

(22) 29.12.2023

(72) Костюк Костянтин Романович (UA), Поліщук Олександр Володимирович (UA)

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ

(57) Пристрій для комплексного лікування епілепсії, що містить стимулюючі електроди, які контактують з нервовим волокном, який **відрізняється** тим, що складається з імплантованої та зовнішньої частин, при цьому імплантована частина складається з електродів (1), комутатора (2), таймера (3), аналого-цифрового перетворювача (4), приймально-передавального блока (5), антени (6), демодулятора (7), блока живлення з датчиком Холла (8), а зовнішня частина пристрою, що є пультом керування, складається з антени (9), таймера (10), приймально-передавального блока (11), аналого-цифрового перетворювача (12), запам'ятовуючого пристрою (13), цифро-аналогового перетворювача (15), автоматичного регулятора посилення (16), блока живлення (17), демодулятора (18), постійного магніту (19).

**Розділ В:****Виконання операцій.  
Транспортування****В 21**

- (11) **157007** (51) МПК (2024.01)  
B21C 23/00  
B21C 37/00
- (21) u 2024 01188 (22) 05.03.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Медведєв Михайло Іванович (UA), Бобух Олександр Сергійович (UA), Березоя Володимир Олександрович (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ**  
вул. Лазаряна, 2, м. Дніпро, 49010 (UA)
- (54) **СПОСІБ ПРЕСУВАННЯ ТРУБ З ЖАРОМІЦНИХ СПЛАВІВ**
- (57) Спосіб пресування труб з жароміцних сплавів, що включає приварювання до обох торців порожнистої заготовки шайб з пластичного металу, нагрівання заготовки, нанесення на її поверхню технологічного мастила, подачу в контейнер преса, пресування в кільцевий зазор, утворений матрицею і голкою, до отримання труби та прес-залишків, відділення прес-залишків від пресованої труби і вилучення їх з контейнера преса, який **відрізняється** тим, що, перед подачею наступної заготовки в контейнер преса, до одного з її торців приварюють прес-залишок з пластичного металу, утворений при пресуванні попередніх заготовок, а саму заготовку спрямовують до матриці привареним прес-залишком.

**В 23**

- (11) **157016** (51) МПК (2024.01)  
B23B 27/00
- (21) u 2024 01426 (22) 18.03.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Внуков Юрій Миколайович (US), Тришин Павло Романович (UA), Дядя Сергій Іванович (UA), Козлова Олена Борисівна (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЗАПОРІЗЬКА ПОЛІТЕХНІКА"**  
вул. Жуковського, 64, м. Запоріжжя, 69063 (UA)
- (54) **РІЗЕЦЬ-ОСЦИЛЯТОР ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ РІЗАННЯ**
- (57) Різець-осцилятор для дослідження процесу різання, що містить дві частини: державку та робочу частину з нульовим переднім кутом, який **відрізняється** тим, що робоча частина має місце для кріплення додаткової маси, різальна пластина з різальною кромкою розташована на робочій частині, має кут в плані  $\varphi=90^\circ$  та кут нахилу  $\lambda=0$  у центрі жорсткості державки, яка

має прямокутний поперечний переріз зі співвідношенням сторін  $h/b>5,75$ .

**В 24**

- (11) **156975** (51) МПК (2024.01)  
B24D 5/00
- (21) u 2024 00073 (22) 04.01.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Лапенко Тарас Григорович (UA), Іванкова Олена Володимирівна (UA), Діденко Олександр Анатолійович (UA), Дудник Володимир Васильович (UA), Іванов Олег Миколайович (UA)
- (73) **ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, 36003 (UA)
- (54) **ШЛІФУВАЛЬНИЙ АБРАЗИВНИЙ КРУГ**
- (57) Шліфувальний абразивний круг, що містить металевий корпус, на обох торцях якого за допомогою гвинтів закріплені тарілчасті елементи з радіальними пазами, які утворюють з корпусом шліфувального круга радіальні канали, при цьому тарілчасті елементи утворюють з корпусом порожнини, який **відрізняється** тим, що в корпусі виконані центральні радіальні канали, які ближче до периферійної частини корпусу, розгалужуються під кутом в обидва боки до торців круга з виходом до порожнин між тарілчастими елементами та корпусом.

**В 61**

- (11) **156968** (51) МПК (2024.01)  
B61D 3/00  
B61D 3/06 (2006.01)
- (21) u 2023 05666 (22) 27.11.2023  
(24) 29.08.2024
- (72) Фомін Олексій Вікторович (UA), Кара Сергій Віталійович (UA), Фоміна Анна Миколаївна (UA), Васильєва Лариса Олексіївна (UA)
- (73) **ФОМІН ОЛЕКСІЙ ВІКТОРОВИЧ**  
просп. В. Лобановського, буд. 4б, кв. 59, м. Київ, 03037 (UA)
- (54) **МОДУЛЬНИЙ ЗАЛІЗНИЧНИЙ ПІВВАГОН З КОМПЗИТИВ**
- (57) Модульний залізничний піввагон з композитів, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візки, автозцепного модуля, модуля гальмового обладнання, модуля рами з хребтовою балкою і модуля кузова, який **відрізняється** тим, що модуль рами з хребтовою балкою містить додаткові опори, а модуль кузова виготовлено із композитного матеріалу, причому на додаткові опори модуля рами з композитного матеріалу встановлюється модуль кузова з композитного матеріалу, який за своєю конструкцією є глухондонним, при цьому один модульний залізничний піввагон з

композитів має комплектацію декількох модулів кузовів з композитного матеріалу.

балки, а шарнірні елементи встановлені в місцях з'єднання хребтової балки з кінцевими та шворневими балками.

- (11) **157002** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 3/00**  
**B61D 3/16** (2006.01)
- (21) **у 2024 01078** (22) **28.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**  
**майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)**
- (54) **КРИТИЙ ВАГОН**
- (57) Критий вагон, що складається з модуля екіпажної частини, яка містить два двовісні візки, модуля автозчепного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою, шворневими, боковими, поперечними, поздовжніми, основними поперечними, кінцевими балками, розкосами, короткими та довгими балками консолей і модуля кузова, що містить дві бокові стіни, що мають обшивку і каркас, який складається з верхнього обв'язування, стійок кузова, стійок дверей, кутових стійок, та дві торцеві стіни, що мають обшивку і каркас, який складається з верхнього обв'язування і стійок, та дах, що має обшивку і каркас, який складається з дуг, який відрізняється тим, що хребтова балка складається з двох Г-подібних профілів, які перекриті сендвіч-панеллю, що утворена двома металевими листами, між якими знаходиться енергопоглинальний матеріал, при цьому нижній лист сендвіч-панелі має П-подібну конфігурацію.

- (11) **156982** (51) МПК  
**B61D 5/06** (2006.01)
- (21) **у 2024 00312** (22) **18.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Фомін Олексій Вікторович (UA), Прокопенко Павло Миколайович (UA), Кара Сергій Віталійович (UA), Медведєв Євген Павлович (UA)
- (73) **ФОМІН ОЛЕКСІЙ ВІКТОРОВИЧ**  
**пр-т В. Лобановського, буд. 46, кв. 59, м. Київ, 03037 (UA)**
- (54) **ЗАЛІЗНИЧНИЙ ВАГОН-ЦИСТЕРНА З АВТОНОМНИМ МОДУЛЕМ ДІАГНОСТУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ РУХУ**
- (57) Залізничний вагон-цистерна, який містить візки, раму з хребтовою, кінцевими та шворневими балками, гальмівне обладнання, автозчепні пристрої, котел, кріплення котла до рами та опори котла на раму, який відрізняється тим, що додатково містить автономний модуль діагностування показників якості руху для перевезення рідких вантажів, який складається з реєстратора-передатчика, акселерометрів, які встановлені на підресорених та не підресорених частинах вагона, GPS-передатчика та модуля живлення з шарнірним п'єзоелементом, причому шарнірний п'єзоелемент встановлено в середній частині хребтової

- (11) **156980** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 7/00**  
**B61D 17/00**
- (21) **у 2024 00205** (22) **12.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**  
**майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)**
- (54) **ВАГОН-ХОПЕР З ПРУЖНО-ФРИКЦІЙНОЮ ХРЕБТОВОЮ БАЛКОЮ**
- (57) Вагон-хопер, конструкція якого містить модулі екіпажної частини, містить два двовісні візки, автозчепний модуль, модуль гальмівного обладнання, модуль рами, який складається з хребтової, кінцевих, шворневих та проміжних балок, модуль розвантажувально-устаткування і модуль кузова, який складається з двох бокових вертикальних стін, які містять верхню та нижню обв'язування, вертикальні та похилі стійки, дві торцеві похилі стіни, які містять верхню та нижню обв'язування, та два бункери з двома розвантажувальними люками, який відрізняється тим, що хребтова балка виконана з П-подібного профілю, в якому за висотою розміщуються два комплекти пружних елементів, при цьому кожний комплект перекритий горизонтальним листом, для обмеження переміщення верхнього горизонтального листа у вертикальній площині на П-подібному профілі передбачені кронштейни, проміжні поперечні балки виконано зі швелерів, посилені вертикальними листами, а кінцеві балки виконано із прямокутних труб.

- (11) **156984** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 7/00**  
**B61D 7/02** (2006.01)  
**B61D 17/00**
- (21) **у 2024 00395** (22) **24.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Мямлін Сергій Сергійович (UA), Рибін Андрій Вікторович (UA), Павлюченков Михайло Васильович (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**  
**майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків, 61050 (UA)**
- (54) **ВАГОН-ХОПЕР ДЛЯ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ЗЕРНА**
- (57) Вагон-хопер для перевезень зерна, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісні візки, автозчепного модуля з типовими поглинальними апаратами класу Т1 або вище, модуля гальмівного обладнання з роздільним, окремим на кожен візок, пневматичним автоматичним гальмом, а також стоянковим гальмом, модуля

розвантажувального устаткування, модуля системи блокування завантажувальних люків, модуля устаткування блокування розвантажувальних люків, модуля рами, який складається з хребтової, кінцевих, шворневих балок та укосів, модуля кузова, який складається з двох бокових та двох торцевих стін, даху, бункерів, кришок завантажувальних та розвантажувальних люків, який **відрізняється** тим, що хребтова балка складається з двох Т-подібних профілів, перекритих зверху та знизу горизонтальними листами, а кінцеві балки утворені С-подібним профілем, перекритим вертикальним листом.

(11) **156985** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 7/00**  
**B61D 7/02** (2006.01)  
**B61D 3/16** (2006.01)  
**B61D 17/00**

(21) **u 2024 00397** (22) **24.01.2024**  
(24) **29.08.2024**

(72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Мямлін Сергій Сергійович (UA), Рибін Андрій Вікторович (UA), Павлюченков Михайло Васильович (UA)

(73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**  
**майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків, 61050 (UA)**

(54) **КРИТИЙ ВАГОН-ХОПЕР ДЛЯ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ЗЕРНА**

(57) Критий вагон-хопер для перевезень зерна, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісні візки, автозчепного модуля з типовими поглинальними апаратами класу Т1 або вище, модуля гальмівного обладнання з роздільним, окремим на кожен візок, пневматичним автоматичним гальмом, а також стоянковим гальмом, модуля розвантажувального устаткування, модуля системи блокування завантажувальних люків, модуля устаткування блокування розвантажувальних люків, модуля рами, який складається з хребтової, кінцевих, шворневих балок та укосів, модуля кузова, який складається з двох бокових та двох торцевих стін, даху, бункерів, кришок завантажувальних та розвантажувальних люків, який **відрізняється** тим, що хребтова балка складається з двох Т-подібних профілів, перекритих зверху та знизу горизонтальними листами та заповнена матеріалом з енергопоглинальними властивостями, кінцеві балки та укоси утворені прямокутними трубами, які заповнено матеріалом з енергопоглинальними властивостями.

(11) **156986** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 7/00**  
**B61D 17/00**

(21) **u 2024 00399** (22) **24.01.2024**  
(24) **29.08.2024**

(72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Мямлін Сергій Сергійович (UA), Рибін Андрій Вікторович (UA), Павлюченков Михайло Васильович (UA)

(73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**

**майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)**

(54) **ВАГОН-ХОПЕР ДЛЯ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ЗЕРНА З ГОФРОБАЛКАМИ В НЕСУЧІЙ КОНСТРУКЦІЇ**

(57) Вагон-хопер для перевезень зерна, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісні візки, автозчепного модуля з типовими поглинальними апаратами класу Т1 або вище, модуля гальмівного обладнання з роздільним, окремим на кожен візок, пневматичним автоматичним гальмом, а також стоянковим гальмом, модуля розвантажувального устаткування, модуля системи блокування завантажувальних люків, модуля устаткування блокування розвантажувальних люків, модуля рами, який складається з хребтової, кінцевих, шворневих балок та укосів, модуля кузова, який складається з двох бокових та двох торцевих стін, даху, бункерів, кришок завантажувальних та розвантажувальних люків, який **відрізняється** тим, що хребтова балка складається з двох гофробалок, які перекриті зверху та знизу горизонтальними листами, кінцеві балки та укоси утворені гофробалками, при цьому верхні полиці кінцевих балок перекриті горизонтальними листами.

(11) **156979** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 9/00**

(21) **u 2024 00191** (22) **11.01.2024**  
(24) **29.08.2024**

(72) Фомін Олексій Вікторович (UA), Литвиненко Андрій Сергійович (UA), Безлуцький Владислав Олександрович (UA), Сова Сергій Сергійович (UA), Обуховський Володимир Віталійович (UA)

(73) **ФОМІН ОЛЕКСІЙ ВІКТОРОВИЧ**  
**просп. В. Лобановського, буд. 4б, кв. 59, м. Київ, 03037 (UA)**

(54) **ТЕРМОСТІЙКИЙ ВОСЬМИВІСНИЙ ДУМПКАР**

(57) Термостійкий восьмивісний думпкар, який містить візки, автозчепні пристрої, гальмівне обладнання, кузов, раму з хребтовою, кінцевими, шворневими, основними балками, який **відрізняється** тим, що на внутрішній простір кузова нанесене термостійке епоксидно-тефлонове покриття.

(11) **157001** (51) МПК (2024.01)  
**B61D 9/00**  
**B61D 9/04** (2006.01)

(21) **u 2024 01077** (22) **28.02.2024**  
(24) **29.08.2024**

(72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA)

(73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**

**майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)**

(54) **ПІВВАГОН**

(57) Піввагон, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісні візки, мо-



дуля автозчепного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою, кінцевими, шворневими, проміжними балками і модуля кузова, який містить дві бокові стіни, що мають обшивку з листів, утворених виштамповками, і каркас, який складається з верхнього та нижнього обв'язувань, вертикальних стійок та двох торцевих стін, що мають обшивку з виштамповок і каркас, який складається з верхнього обв'язування, поясів та стійок, який **відрізняється** тим, що хребтова балка складається з двох Г-подібних профілів, які перекриті сендвіч-панеллю, що утворена двома металевими листами, між якими знаходиться енергопоглинальний матеріал, при цьому нижній лист сендвіч-панелі має П-подібну конфігурацію, а підлога піввагона утворена гладким листом.

## B 65

- (11) **156991** (51) МПК  
**B65D 88/12** (2006.01)
- (21) **у 2024 00568** (22) **02.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Рукавішников Павло Володимирович (UA)
- (73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ**  
**майдан Фейсрбаха, 7, м. Харків-50, 61050 (UA)**
- (54) **ВАНТАЖНА ОДИНИЦЯ**
- (57) Вантажна одиниця, яка містить основу у вигляді платформи, забезпечену щонайменше двома парами фітингових отворів, розташованих по ширині вантажної одиниці приблизно на відстані 2259 мм, з можливістю входження в них фітингових упорів транспортних засобів, бічними стояками або стінками, утворюючими вантажний проріз і розташованими ширше, ніж фітингові отвори, який **відрізняється** тим, що основа містить раму, до складу якої входять центральна балка, яка виготовлена з двох прямокутних труб, бокові балки, виготовлені з двотаврових профілів, перекритих вертикальними листами та на яких розміщені кутові фітингові упори, поперечні балки та кінцеві балки, виготовлені із прямокутних труб, а також фітинги, при цьому центральна балка, поперечні та кінцеві балки заповнені матеріалом з енергопоглинальними властивостями.

- (11) **156976** (51) МПК (2024.01)  
**B65G 65/32** (2006.01)  
**A01F 25/00**
- (21) **у 2024 00093** (22) **05.01.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Шостя Анатолій Михайлович (UA), Мороз Світлана Едуардівна (UA), Калашник Олена Володимирівна (UA), Сьомич Микола Іванович (UA), Усенко Світлана Олексіївна (UA), Слинько Віктор Григорович (UA), Кузьменко Лариса Михайлівна (UA), Шафері-

вський Богдан Сергійович (UA), Мироненко Олена Іванівна (UA), Ільченко Марина Олександрівна (UA), Сябро Альона Сергіївна (UA), Опара Надія Миколаївна (UA), Іванов Олег Миколайович (UA)

- (73) **ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, 36003 (UA)**
- (54) **ТЕХНІЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЗАВАНТАЖЕННЯ ЗЕРНА ДО СИЛОСНИХ СПОРУД**
- (57) Технічний засіб для завантаження зерна до силосних споруд, що складається з гофрованого завантажувального рукава, що має на своїй зовнішній бічній стороні напрямні у вигляді кілець, з протягнутими крізь них тросами, механізму приводу підйому-опускання рукава та закріпленого гнучкими ланками до напрямних рукава зовнішнього зрізаного у верхній частині конуса, всередині якого симетрично знаходиться повноцінний конус, закріплений у верхній і нижній частинах перемичками із зовнішнім зрізаним конусом, який **відрізняється** тим, що в просторі між конусами встановлені дві конусні спіральні стрічки, одна з яких прикріплена до внутрішньої поверхні зрізаного конуса, твірна якої перпендикулярна до твірної конуса, а інша - до повноцінного конуса, твірна якої знаходиться під гострим кутом до твірної цього конуса.

## B 82

- (11) **156966** (51) МПК (2024.01)  
**B82Y 30/00**  
**C08K 3/00**  
**C01G 5/00**
- (21) **у 2023 05520** (22) **17.11.2023**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Лисенков Едуард Анатолійович (UA), Стрюцький Олександр Васильович (UA), Клименко Леонід Павлович (UA)
- (73) **ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ПЕТРА МОГИЛИ**  
**вул. 68 Десанників, 10, м. Миколаїв, 54003 (UA)**
- (54) **СПОСІБ ОТРИМАННЯ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА, СТАБІЛІЗОВАНИХ ОЛІГОМЕРАМИ ГІПЕРРОЗГАЛУЖЕНОЇ БУДОВИ**
- (57) Спосіб отримання наночастинок срібла (НЧС) хімічним відновленням іонів срібла Ag(I) у присутності олігомерів гіперрозгалуженої будови як стабілізатора/модифікатора їх поверхні, який **відрізняється** тим, що як стабілізатор/модифікатор поверхні НЧС використовують протонну гіперрозгалужену іонну рідину аніонного типу, в присутності якої відновлюються іони срібла Ag(I) у складі AgNO<sub>3</sub> тринатрію цитратом кінгінням у водному розчині протягом 1 год з наступним випарюванням води і вакуумуванням, а цільовим продуктом є водорозчинний порошок, який характеризується малими розмірами наночастинок та вузьким їх розподілом.

## Розділ С:

## Хімія. Металургія

## С 02

- (11) **156969** (51) МПК (2024.01)  
**C02F 1/36** (2023.01)  
**C02F 1/72** (2023.01)  
**C02F 103/28** (2006.01)  
**C02F 103/30** (2006.01)  
B82Y 30/00
- (21) и 2023 05697 (22) 27.11.2023  
(24) 29.08.2024  
(72) Сухацький Юрій Вікторович (UA), Шепіда Мар'яна Володимирівна (UA), Знак Зеновій Орестович (UA)  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"  
вул. Ст. Бандери, буд. 12, м. Львів, 79013 (UA)  
(54) СПОСІБ ОЧИЩЕННЯ СТІЧНИХ ВОД ВІД КСАНТЕНОВИХ БАРВНИКІВ  
(57) Спосіб очищення стічних вод від ксантенових барвників, що включає окиснювальну деградацію ксантенових барвників натрію перкарбонатом як носієм твердого водню пероксиду, який відрізняється тим, що здійснюють активацію натрію перкарбонату одночасно наночастинками шпінелі  $MgMn_2O_4$  та ультразвуковим полем.

- (11) **156974** (51) МПК  
**C02F 11/04** (2006.01)
- (21) и 2024 00042 (22) 02.01.2024  
(24) 29.08.2024  
(72) Ратушняк Георгій Сергійович (UA), Анохіна Катерина Володимирівна (UA)  
(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
вул. Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, 21021 (UA)

## (54) БІОРЕАКТОР

- (57) Біореактор, що містить резервуар, трубу споживача, вертикальну пропелерну мішалку, розміщену на валу, в якому встановлено нагрівний вал, над вертикальною пропелерною мішалкою встановлена захисна газорозподільна решітка, в верхній частині біореактора розміщений бункер завантаження біомаси з шиберною засувкою, який відрізняється тим, що в нього введено ємність для видалення відпрацьованого субстрату, яка закрита шиберною засувкою в нижній частині резервуара, трубу споживача обладнано вентилем, при цьому резервуар обгорнуто теплоізоляційним покриттям із екологічних вторинних ресурсів.

## С 30

- (11) **156961** (51) МПК (2024.01)  
**C30B 31/00**  
**H01L 21/324** (2006.01)
- (21) и 2023 04422 (22) 18.09.2023  
(24) 29.08.2024  
(72) Богатиренко Сергій Іванович (UA), Петрушенко Сергій Іванович (UA), Дукаров Сергій Валентинович (UA)  
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА  
пл. Свободи, 4, м. Харків, 61022 (UA)  
(54) СПОСІБ ВИСОКОРІВНЕВОГО ЛЕГУВАННЯ КРИСТАЛІЧНОГО ГЕРМАНІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ШАРУВАТИХ ПЛІВОК  
(57) Спосіб високорівневого легування кристалічного германію з використанням шаруватих плівок, при якому виконують випаровування у вакуумі чистих металу та германію, послідовну конденсацію випарених компонентів у вигляді плівок, низькотемпературний відпал плівок, який відрізняється тим, що під час вакуумної конденсації забезпечують конфігурацію шаруватої плівки метал-аморфний напівпровідник, у якій плівка металу знаходиться між плівками аморфного германію.

## Розділ Е:

## Будівництво

## Е 01

- (11) **157012** (51) МПК (2024.01)  
E01D 19/00
- (21) u 2024 01392 (22) 18.03.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Шишкіна Олександра Олександрівна (UA), Герасимова Катерина Варфоломіївна (UA), Шишкін Олександр Олексійович (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
вул. Віталія Матусевича, 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ ЗМІЦНЕННЯ ПОВЕРХНІ БЕТОННИХ ТА ЗАЛІЗОБЕТОННИХ КОНСТРУКЦІЙ ПРИ ДИНАМІЧНИХ ВПЛИВАХ**
- (57) Спосіб зміцнення поверхні бетонних та залізобетонних конструкцій при динамічних впливах, що включає змішування бетонної суміші на основі портландцементу з мінерально-органічною добавкою, попереднє зволоження поверхні бетону конструкції, укладання на поверхню конструкції створеної бетонної суміші, який **відрізняється** тим, що здійснюють попередню підготовку бетонної поверхні конструкції шляхом очищення до здорового тіла бетону, при цьому поверхня має бути шорсткою і чистою, після цього поверхню зволожують до 50 % від максимального ступеня зволоження без утворення водяної плівки, після чого змішують цементне тісто на основі суміші, яка містить портландцемент зі шламом збагачення залізорудної сировини, який вносять у кількості 20 % від маси портландцементу, після чого у отриману суміш додають 0,27 % олеату натрію і 0,135 % карбоксиметилцелюлози від загальної маси системи "портландцемент-шлам", після чого набризкуванням наносять підготовлену бетонну суміш на зволожену поверхню конструкції.

## Е 02

- (11) **156954** (51) МПК  
E02F 3/40 (2006.01)
- (21) u 2021 06791 (22) 29.11.2021  
(24) 29.08.2024
- (72) Пантелеєнко Володимир Іванович (UA), Карпушин Сергій Олександрович (UA), Червоноштан Андрій Леонідович (UA), Батаєва Анна Вячеславівна (UA)
- (73) **ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ПРИДНІПРОВСЬКА ДЕРЖАВНА АКАДЕМІЯ БУДІВНИЦТВА ТА АРХІТЕКТУРИ"**  
вул. Чернишевського, 24-а, м. Дніпро, 49005 (UA)
- (54) **КІВШ НАВАНТАЖУВАЧА**
- (57) Ківш навантажувача, що складається з днища, задньої стінки і бокових стінок, які включають в себе зад-

ні нерухомі частини та шарнірно прикріплені до них передні частини, які утворюють відкидні елементи, який **відрізняється** тим, що ківш обладнаний двома гідроциліндрами, що забезпечують рух бокових стінок навколо шарнірів, а днище і задня стінка виконані у вигляді цільного корпусу.

## Е 21

- (11) **156967** (51) МПК (2024.01)  
E21B 49/00
- (21) u 2023 05581 (22) 21.11.2023  
(24) 29.08.2024
- (72) Хомин Тарас Іванович (UA), Світлицький Віктор Михайлович (UA), Іванків Ольга Олександрівна (UA), Ахметова Вікторія Михайлівна (UA)
- (73) **ХОМИН ТАРАС ІВАНОВИЧ**  
вул. Сковороди, 2А, кв. 28, м. Полтава, 36031 (UA)
- СВІТЛИЦЬКИЙ ВІКТОР МИХАЙЛОВИЧ**  
вул. Садова-51, буд. 30, м. Київ, 02132 (UA)
- ІВАНКІВ ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА**  
вул. Кагамлика, 31/1, кв. 26, м. Полтава, 36002 (UA)
- АХМЕТОВА ВІКТОРІЯ МИХАЙЛІВНА**  
вул. Любінська, 95, кв. 49, м. Львів, 79054 (UA)
- (54) **УСТАНОВКА ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ, ЯКІ ВІДБУВАЮТЬСЯ У ПРИВИБІЙНІЙ ЗОНІ НАФТОВИХ І ГАЗОВИХ СВЕРДЛОВИН**
- (57) Установка для моделювання процесів, які відбуваються у привибійній зоні нафтових і газових свердловин, що містить кернотримач зі зразком гірської породи та плунжери, що об'єднані з маніфольдами, один з яких обладнано камерою, що містить щонайменше три незалежні один від одного поздовжні канали, один з яких обладнано зворотним клапаном, та системі прокачування і відбору флюїдів, систему створення термобаричних умов з регулятором тиску, яка **відрізняється** тим, що два поздовжні канали плунжера розташовано коаксіально по його центру, а канал, який обладнаний зворотним клапаном, з'єднаний безпосередньо з зовнішнім коаксіальним каналом.

- (11) **157021** (51) МПК (2024.01)  
E21C 37/00  
F42B 3/22 (2006.01)  
F42B 5/285 (2006.01)
- (21) u 2024 02082 (22) 19.04.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Сахно Іван Георгійович (UA), Сахно Світлана Володимирівна (UA)
- (73) **ТОВ "ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "МЕТІНВЕСТ ПОЛІТЕХНІКА"**  
шосе Південне, буд. 80, м. Запоріжжя, Запорізька обл., 69008 (UA)
- (54) **ПАТРОН НЕВИБУХОВОЇ РУЙНУЮЧОЇ СУМІШІ**
- (57) Патрон невибухової руйнуючої суміші, що містить водонепроникну оболонку, виготовлену з труби, усе-

редину якої поміщена невибухова руйнуюча суміш, який **відрізняється** тим, що водонепроникна оболонка патрона виконана не менш ніж з двох частин труби, отриманих поздовжніми прорізами, які мають один глухий торець.

рід та чорнозему; на спланованій поверхні роторним екскаватором нарізають траншеї шириною  $60 \pm 10$  см і глибиною  $70 \pm 10$  см, які заповнюють органічно-мінеральною сумішшю, який **відрізняється** тим, що траншеї засаджують саджанцями осики, за схемою: 2,8 м - відстань між траншеями, і 3,2 м - відстань між саджанцями.

- (11) **156995** (51) МПК (2024.01)  
**E21C 39/00**
- (21) **u 2024 00761** (22) **14.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Щокін Вадим Петрович (UA), Щокіна Ольга Василівна (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, 50027 (UA)**
- (54) **СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА ЗАПАСУ СТІЙКОСТІ ГІРСЬКОГО МАСИВУ**
- (57) Спосіб визначення коефіцієнта запасу стійкості гірського масиву, що включає вимірювання в масиві гірських порід інтенсивності імпульсів електромагнітного випромінювання, що виникають від природних напруг в масиві та від доданих до нього додаткових навантажень, і оцінку стійкості масиву за параметрами імпульсів електромагнітного випромінювання, який **відрізняється** тим, що попередньо визначають діапазон частот, який відповідає заданій глибині гірського масиву для визначення коефіцієнта запасу стійкості, для цього вимірюють імпульси електромагнітного випромінювання, при цьому як зовнішній вплив на масив використовують вибухи з відбійки гірських порід, вимірюють імпульси електромагнітного випромінювання та час їх згасання після вибуху до встановлення фоновому рівня електромагнітного випромінювання, а коефіцієнт запасу стійкості масиву визначають з виразу:
- $$Y_c = \operatorname{tg}^2 \cdot \varphi \left[ \left( e^{-0,01m_2} + e^{-0,02m_2} + e^{-0,03m_2} \right) + \left( e^{-0,01t} + e^{-0,02t} + e^{-0,03t} \right) \right],$$
- де  $\varphi$  - кут внутрішнього тертя гірських порід, град.;  
e - число Ейлера;  
 $m_2$  - максимальне електромагнітного випромінювання, що виникає під впливом вибуху, імпл./с;  
t - тривалість згасання до фоновому рівня електромагнітного випромінювання, с.

- (11) **156998** (51) МПК (2024.01)  
**E21C 41/00**
- (21) **u 2024 01031** (22) **27.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Кобець Анатолій Степанович (UA), Пугач Андрій Миколайович (UA), Рудаков Леонід Миколайович (UA)
- (73) **ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, 49600 (UA)**
- (54) **СПОСІБ БІОЛОГІЧНОГО ЗАКРІПЛЕННЯ ПОВЕРХНІ ХВОСТОСХОВИЩ**
- (57) Спосіб біологічного закріплення хвостосховищ, що включає нарізання борозен на поверхні хвостосховища, в які вкладають живці з добре розвиненими вертикальними ростками, що взяті від материнської рослини очерету південного, а потім засипають хвостами з наступним ущільненням, борозни орієнтують перпендикулярно напрямку переважаючих вітрів, який **відрізняється** тим, що в міжряддях ростків очерету висівають сою кормову.

- (11) **156999** (51) МПК (2024.01)  
**E21C 41/32 (2006.01)**  
**E21F 15/00**
- (21) **u 2024 01033** (22) **27.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Кобець Анатолій Степанович (UA), Пугач Андрій Миколайович (UA), Рудаков Леонід Миколайович (UA)
- (73) **ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, 49600 (UA)**
- (54) **СПОСІБ РЕКУЛЬТИВАЦІЇ ХВОСТОСХОВИЩ**
- (57) Спосіб рекультивациі хвостосховищ, що включає вирівнювання поверхні хвостосховища різнозернистим матеріалом, перекриття шаром піску, обробленого гідрофобною рідиною, послідовне вкладання водоутримуючого шару глинистих ґрунтів, який **відрізняється** тим, що відходи збагачення залізних руд перекривають наміванням органічних осадків міських стоків шаром 5...15 см.

- (11) **156997** (51) МПК (2024.01)  
**E21C 41/00**  
**E21F 15/00**
- (21) **u 2024 01026** (22) **27.02.2024**  
(24) **29.08.2024**
- (72) Кобець Анатолій Степанович (UA), Пугач Андрій Миколайович (UA)
- (73) **ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, 49600 (UA)**
- (54) **СПОСІБ РЕКУЛЬТИВАЦІЇ ЗЕМЕЛЬ, ПОРУШЕНИХ ВІДКРИТИМИ РОЗКРИВНИМИ РОБОТАМИ**
- (57) Спосіб рекультивациі земель, що включає укладання на порушену поверхню потенційно родючих по-

- (11) **156994** (51) МПК (2024.01)  
**E21F 1/00**
- (21) **u 2024 00678** (22) **09.02.2024**  
(24) **29.08.2024**

(72) Гурін Юрій Аркадійович (UA), Кривенко Юрій Юрійович (UA), Шаповалов Віктор Анатолійович (UA)

(73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг,  
50027 (UA)

(54) **СПОСІБ ПІДІГРІВАННЯ ВЕНТИЛЯЦІЙНОГО ПОВІТРЯ, ЩО ПОДАЄТЬСЯ В ШАХТУ**

(57) Спосіб підігріву вентиляційного повітря, що подається в шахту, який включає наступні дії: формують вхідний потік повітря, підігрівають його до необхідного рівня, подають підігріте повітря в робочу зону виконання підземних гірничих робіт, який **відрізняється** тим, що сформований вхідний потік повітря подають у ствол, який не використовують для технологічних робіт, звідкіль потік повітря направляють у підземні виробки вище розташованих горизонтів, де

не виконуються гірничі роботи, при цьому у вказаних виробках розміщують перемички та здійснюють відповідні збійки, формуючи неперервний тракт руху охолодженого повітря, завдяки якому здійснюють температурну взаємодію вхідного охолодженого потоку повітря з теплим повітрям неперервного тракту гірничих виробок та їх стінками, при цьому відстань від входу в виробки вище розташованих горизонтів до зони виконання гірничих робіт вибирають з умов динаміки зміни температури від негативних до позитивних значень, а після того, як температура повітря досягне необхідного позитивного значення, його подають у виробки в зону виконання гірничих робіт.

---

## Розділ F:

Машинобудування.  
Освітлювання. Опалювання.  
Зброя. Підривні роботи

## F 01

- (11) 156993 (51) МПК (2024.01)  
F01P 7/00  
B64C 23/00
- (21) u 2024 00600 (22) 05.02.2024  
(24) 29.08.2024  
(31) W.131894  
(32) 28.12.2023  
(33) PL  
(72) Томаш Зигмунт Качмарчик (PL)  
(73) ІНСТІТУТ МАШИН ПРЖЕПЛІВОВІЧ ІМ. РОБЕРТА СЖЕВАЛЬСЬКОГО ПОЛЬСЬКІЙ АКАДЕМІЇ НАУК З СІДЖІБА В ГДАНЬСЬКУ  
Poland, 80-231 Gdańsk, ul. J. Fiszer 14 (PL)
- (54) СИСТЕМА РОЗПОДІЛУ З ПРИМУСОВОЮ ЦИРКУЛЯЦІЄЮ РОБОЧИХ ТІЛ В НАКОПИЧУВАЧІ КІНЕТИЧНОЇ ЕНЕРГІЇ
- (57) 1. Система розподілу з примусовою циркуляцією робочих тіл в накопичувачі кінетичної енергії, яка **відрізняється** тим, що впускний (5) і випускний (6) канали мають нелінійні траєкторії (7 і 8) криволінійні і виконані у валу (2) та шків (1).  
2. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стінки каналів (5 і 6) сходяться в напрямку течії робочої рідини.  
3. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що канали (5 і 6) з'єднані, відповідно, з впускним (3) та випускним (4) колекторами.  
4. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що канали (5 і 6) виконані в одній площині.  
5. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше два впускні канали (5).  
6. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше два випускні канали (6).  
7. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше два впускні колектори (3).  
8. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше два випускні колектори (4).  
9. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що колектори (3 і 4) виконані у валу (2).  
10. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що впускні канали (6) виконані в опорах (12) шків (1).  
11. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вихід з впускного каналу (5) виконано на відстані R1 від осі вала (2), а вхід до каналу (6) виконано на відстані R2 від осі вала (2), а між виходом до каналу (5) і входом до каналу (6) існує співвідношення  $R2 > R1$ .  
12. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що впускний канал (5) складається щонайменше з двох елементів - деталей/вузлів.  
13. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що випускний канал (6) складається щонайменше з двох елементів - деталей/вузлів.

14. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що канали (5 і 6) з'єднані з теплообмінником (11), розташованим в робочій камері (9) з живильною рідиною.  
15. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що впускні канали (5) з'єднані з впускними колекторами (3), виконаними у валу (2), на якому встановлений шків (1).  
16. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що випускні канали (6) з'єднані з випускними колекторами (4), виконаними у валу (2), на якому встановлений шків (1).  
17. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вал (2) і шків (1) виконані в розрізному варіанті і складаються щонайменше з двох елементів кожен.  
18. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що канали (5 і 6) виконані в симетричній та асиметричній формі.  
19. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожний з поперечних перерізів каналів (5 і 6) виконаний круглим, квадратним, еліптичним, п'ятикутним, трикутним, подвійним "ластівчиним хвостом", правильним восьмикутником, прямокутником, восьмикутною зіркою, дванадцятикутною зіркою, квартою/прямокутником із заокругленими кінцями, ромбом, трапецієподібним, описаним увігнутими та опуклими кривими зі змінною геометрією вздовж їхньої довжини та може бути виконаним у будь-якій комбінації з вищезазначеного.  
20. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожний з поперечних перерізів каналів (5 і 6) виконаний круглим, квадратним, еліптичним, п'ятикутним, трикутним, подвійним "ластівчиним хвостом", правильним восьмикутником, прямокутником, восьмикутною зіркою, дванадцятикутною зіркою, квартою/прямокутником із заокругленими кінцями, ромбом, трапецієподібним, описаним увігнутими та опуклими кривими зі змінною геометрією вздовж їхньої довжини та може бути виконаним у комбінації вищезазначеного.  
21. Система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виготовлена з конструкційних і композиційних матеріалів - зі сталі та її сплавів, кольорових металів, пластмас, кераміки або комбінації з вищезазначеного.

## F 02

- (11) 156990 (51) МПК  
F02M 37/04 (2006.01)  
F02M 37/08 (2006.01)  
F02M 37/10 (2006.01)
- (21) u 2024 00552 (22) 01.02.2024  
(24) 29.08.2024  
(72) Попов Віктор Васильович (UA), Федоров Олексій Володимирович (UA)  
(73) ПРИВАТНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФЕД" вул. Сумська, 132, м. Харків, 61023 (UA)  
(54) НАСОС ЕЛЕКТРИЧНИЙ ПІДКАЧУВАЛЬНИЙ ПАЛИВНИЙ  
(57) Насос електричний підкачувальний паливний, який містить корпус насоса і його кришку, робочу камеру, з'єднану із входом в насос і виходом з нього, розташоване в зазначеній камері робоче колесо, з'єднане з електродвигуном, забезпеченим блоком керування, який **відрізняється** тим, що робоча камера виконана на стику торця корпусу насоса і внутріш-

нього торця кришки насоса, робоче колесо розташоване в цій камері, і сама камера з одного боку з'єднана безпосередньо із входом в насос, а з іншого боку з'єднана з виходом з насоса каналом, виконаним на торці корпусу і з'єднаним з вихідним патрубком, розташованим на корпусі насоса.

## F 21

(11) 157009

(51) МПК (2024.01)  
F21S 2/00  
F21V 19/00  
F21V 21/008 (2006.01)  
F21V 21/35 (2006.01)

(21) u 2024 01235  
(24) 29.08.2024

(22) 07.03.2024

(72) Звір Назарій Олександрович (UA), Звір Наталія Ярославівна (UA)

(73) ЗВІР НАЗАРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ  
вул. Мирослава Скорика, 15/5, м. Львів, 79000 (UA)

(54) СВІТЛОДІОДНИЙ СВІТИЛЬНИК

(57) 1. Світлодіодний світильник, який містить світлодіод (1) з монтажною платою (2), виконаною з діелектричного матеріалу, на якій розміщено роз'єм підключення позитивного полюса світлодіода та роз'єм підключення негативного полюса світлодіода, та світлопрозорий розсіювач (21), що принаймні частково закриває монтажну плату (2) зі світлодіодом (1), який відрізняється тим, що містить патрон (3) зі струмопровідного матеріалу, на поверхні якого закріплена монтажна плата (2) зі світлодіодом (1) за допомогою щонайменше двох елементів кріплення (10), (11), виконаних зі струмопровідного матеріалу, причому роз'єм підключення негативного полюса світлодіода сполучений з патроном (3) через один з елементів кріплення (11), а інший елемент кріплення (10) контактує з роз'ємом підключення позитивного полюса світлодіода та обладнаний засобом під'єднання до джерела електричного живлення, при цьому вказаний інший елемент кріплення (10) та його засіб під'єднання до джерела електричного живлення електрично ізольовані від патрона (3), а на поверхні патрона (3) виконаний або закріплений щонайменше один засіб кріплення світлопрозорого розсіювача.

2. Світлодіодний світильник за п. 1, який відрізняється тим, що роз'єм підключення позитивного полюса світлодіода та роз'єм підключення негативного полюса світлодіода містять контактні майданчики (7) зі струмопровідного матеріалу, розташовані навколо отворів (8), (9), виконаних у монтажній платі (2), один з яких сполучений з позитивним полюсом світлодіода (1), а інший контактний майданчик сполучений з негативним полюсом світлодіода (1), а як елементи кріплення (10), (11) використано кріпильні різьбові деталі, що розташовані у зазначених отворах.

3. Світлодіодний світильник за п. 1, який відрізняється тим, що патрон (3) має форму циліндра, на одній з торцевих поверхонь (4) якого розташована монтажна плата (2) зі світлодіодом (1).

4. Світлодіодний світильник за будь-яким з пп. 1, 3, який відрізняється тим, що кріпильні різьбові деталі розташовані у наскрізних отворах (12), (13), виконаних у торцевій поверхні (4) патрона (3) паралельно його осі та співвісно з отворами (8), (9), у монтажній платі (2).

5. Світлодіодний світильник за будь-яким з пп. 1, 4, який відрізняється тим, що додатково містить клему (18), зафіксовану в отворі (12) патрона (3), де розташовано елемент кріплення (10), що сполучає роз'єм підключення негативного полюса світлодіода з патроном (3), з того боку отвору (12), який протилежний розташуванню елемента кріплення (10).

6. Світлодіодний світильник за п. 5, який відрізняється тим, що клема (18) зафіксована за допомогою гужона (20), вкрученого в отвір (19), виконаний у бічній поверхні (6) патрона (3) та розташований перпендикулярно отвору (12) патрона (3), де розташовано елемент кріплення (10), що сполучає роз'єм підключення негативного полюса світлодіода з патроном (3).

7. Світлодіодний світильник за будь-яким з пп. 1, 5, який відрізняється тим, що елемент кріплення (11), який контактує з роз'ємом підключення позитивного полюса світлодіода, зафіксований гайкою (14), а засіб під'єднання до джерела електричного живлення містить клему (15), розташовану між гайкою (14) та торцевою поверхнею (5) патрона (3) та ізольовану від патрона (3) ізоляційною прокладкою (16).

8. Світлодіодний світильник за п. 1, який відрізняється тим, що світлопрозорий розсіювач (21) має сферичну форму з внутрішньою порожниною (22) та центральним отвором (23), що сполучає внутрішню порожнину (22) із зовнішньою поверхнею (24) сферичної форми.

9. Світлодіодний світильник за п. 8, який відрізняється тим, що засіб кріплення світлопрозорого розсіювача містить опорну пластину (25), закріплену на бічній поверхні (6) патрона (3) радіально відносно до цієї поверхні (6).

10. Світлодіодний світильник за п. 1, який відрізняється тим, що додатково містить капелюшок (26), який має форму тіла обертання, в якому виконано наскрізний отвір (27), співвісний осі тіла обертання, а на зовнішній поверхні розташовано щонайменше один виступ (28), придатний для контакту з центральним отвором (23) світлопрозорого розсіювача (21).

11. Світлодіодний світильник за п. 1, який відрізняється тим, що отвір (12) патрона (3), де розташовано елемент кріплення (10), що сполучає роз'єм підключення негативного полюса світлодіода з патроном (3), виконано глухим.

12. Світлодіодний світильник за будь-яким з пп. 1, 11, який відрізняється тим, що патрон (3) додатково містить центральний отвір (29), виконаний з боку торцевої поверхні (5), протилежної торцевій поверхні (4), на якій розташована монтажна плата (2) зі світлодіодом (1), та відкриту з боку бічної поверхні (6) патрона (3) внутрішню порожнину (30), що сполучає центральний отвір (29) з отвором (13) патрона (3), де розташовано елемент кріплення (11), який контактує з роз'ємом підключення позитивного полюса світлодіода, причому у внутрішній порожнині (30) розташовано гайку (14) для фіксації зазначеного елемента кріплення (13) та клему (15) засобу під'єднання до джерела електричного живлення, розташовану між гайкою

(14) та поверхню внутрішньої порожнини (30) та ізолювану від патрона (3) ізоляційною прокладкою (16).  
13. Світлодіодний світильник за п. 12, який **відрізняється** тим, що додатково містить капелюшок (26), який має форму тіла обертання, в якому виконано наскрізний отвір (27), співвісний осі тіла обертання, з внутрішньою різьбовою ділянкою (31), а на бічній поверхні (6) патрона (3) виконано зовнішню різьбову ділянку (32), яка відповідає внутрішній різьбовій ділянці (31) у отворі (27) капелюшка (26).

14. Світлодіодний світильник за п. 13, який **відрізняється** тим, що на торцевій поверхні (5) патрона (3), що протилежна торцевій поверхні (4), на якій розташована монтажна плата (2) зі світлодіодом (1), виконано виступ (33), зовнішня поверхня якого має різьбову ділянку (34), а всередині виступу (33) виконано наскрізний отвір (35), порожнина якого сполучена з порожниною отвору (13) патрона (3), де розташовано елемент кріплення (11), який контактує з роз'ємом підключення позитивного полюса світлодіода.

15. Світлодіодний світильник за п. 13, який **відрізняється** тим, що додатково містить капелюшок (26), який має форму тіла обертання, в якому виконано наскрізний отвір (27), співвісний осі тіла обертання, з внутрішньою різьбовою ділянкою (31), а на бічній поверхні (6) патрона (3) виконано зовнішню різьбову ділянку (32), яка відповідає внутрішній різьбовій ділянці (31) у отворі (27) капелюшка (26), причому капелюшок (26) виконаний з можливістю фіксації у центральному отворі (23) світлопрозорого розсіювача (21).

камера містить принаймні один вентилятор обдуву, жарова труба містить димосос для відведення непереробленого тепла, а у каналах руху піролізних газів розміщені регулюючі клапани.

2. Теплогенератор піролізний за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить автоматичну систему керування із функцією вогнегасіння та екстреної зупинки.

## F 23

(11) 156965 (51) МПК (2024.01)  
F23B 10/00  
F23B 80/04 (2006.01)  
F23B 50/02 (2006.01)

(21) u 2023 05481 (22) 15.11.2023  
(24) 29.08.2024

(72) Лаврук Сергій Миколайович (UA)

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "КАРБОНІС"

вул. Промислова, буд. 5, с. Нова Любомирка, Рівненський р-н, Рівненська обл., 35321 (UA)

(54) ТЕПЛОГЕНЕРАТОР ПІРОЛІЗНИЙ

(57) 1. Теплогенератор піролізний, що містить контейнер сировини, розміщений у піролізній камері, також камері горіння, при цьому у контейнері сировини виконані газові канали, зокрема виведені у вертикальну жарову трубу, який **відрізняється** тим, що містить принаймні дві піролізні камери, із виходом у канал жарової труби, кожна із піролізних камер відділена від камери горіння керамічним куполом, у якому розміщено інжекторний пальник з системою регулювання подачі кисню, при цьому камери горіння при кожній з піролізних камер з'єднані між собою керамічним переходом та каналом до кожухотрубного теплообмінника, при цьому кожна камера горіння містить принаймні один вентилятор піддуву, а кожна піролізна

(11) 157019 (51) МПК (2024.01)  
F23B 40/00  
F24N 3/00

(21) u 2024 01924 (22) 11.04.2024  
(24) 29.08.2024

(72) Колотій Віктор Іванович (UA), Колотій Юрій Вікторович (UA), Колотій Самсон Юрійович (UA), Горбенко Олександр Вікторович (UA), Лапенко Григорій Олександрович (UA), Лапенко Тарас Григорович (UA)

(73) КОЛОТІЙ ВІКТОР ІВАНОВИЧ

вул. Берегова, 117, м. Решетилівка, Полтавська обл., 38400 (UA)

КОЛОТІЙ ЮРІЙ ВІКТОРОВИЧ

вул. Весела, 11, м. Решетилівка, Полтавська обл., 38400 (UA)

КОЛОТІЙ САМСОН ЮРІЙОВИЧ

вул. Весела, 11, м. Решетилівка, Полтавська обл., 38400 (UA)

(54) БІОПАЛИВНИЙ КОТЕЛ ДЛЯ СУШІННЯ ЗЕРНА

(57) Біопаливний котел для сушіння зерна, до складу якого входить топкове відділення, трубчастий теплообмінник, димохід, повітропроводи, який **відрізняється** тим, що конструктивні елементи топкового відділення виготовлені з аустенітної нержавіючої сталі AISI310S, а в нижній його частині встановлено вентилятори та два шнекові транспортери для подачі біопаливної суміші, трубчастий теплообмінник складається з двох послідовних секцій з теплоізоляційним огородженням, кожна секція якого складається з набору безшовних труб круглого перерізу, розташованих в шаховому порядку, міжтрубний простір верхньої секції теплообмінника продувається встановленим ззовні нагнітальним вентилятором, а нижня секція теплообмінника обладнана повітропроводом та вентилятором для подачі рециркуляційного повітря.

(11) 156989 (51) МПК  
F23D 14/78 (2006.01)  
F23D 11/24 (2006.01)

(21) u 2024 00492 (22) 30.01.2024  
(24) 29.08.2024

(31) W.131758

(32) 25.10.2023

(33) PL

(72) Пьотр Качиньські (PL), Марцін Куровські (PL), Томаш Охримюк (PL), Ришард Шваба (PL)

(73) ІНСТІТУТ МАШИН ПРЖЕПЛІВОВІЧ ІМ. РОБЕРТА СЖЕВАЛЬСЬКОГО ПОЛЬСЬКІЙ АКАДЕМІЇ НАУК З СІДЖІБА В ГДАНЬСКУ

Poland, 80-231 Gdańsk, ul. J. Fiszer 14 (PL)



**(54) СИСТЕМА ПАЛЬНИКА З ПОХИЛИМИ ФОРСУНКАМИ ДЛЯ СПАЛЮВАННЯ МЕТАНУ В ЧИСТОМУ КИСНІ**

**(57)** Система пальника з похилими форсунками для спалювання метану в чистому кисні, що містить три похилі форсунки пальника (1) з довжиною (L) і внутрішнім діаметром форсунки пальника (d1) і зовнішнім діаметром (d2), розташовані під кутом ( $\alpha$ ) до осі пальника, які мають вихідні отвори на однаковій відстані від осі пальника і розташовані всередині колектора метану (7) і корпусу пальника (10) за допомогою натискної пластини (6) форсунок, де у вихідній частині пальника розміщено равликоподібний завихрювач, в якому розташований всередині кисневий (4) завихрювач, який має форму однієї спіралі з кутом закрутки  $360^\circ$ , назовні - метановий (15) завихрювач, який має форму чотирьох спіралей з кутом закрутки  $180^\circ$ , з діаметром паливного каналу (D), який становить не менше 110 % зовнішнього діаметра (d2) форсунки пальника, причому  $D \geq d_2 + 2h$ , і зовнішньої висоти завихрювача (h), де висота (h) завихрювача (4) становить від 7 до 8 % внутрішнього діаметра (d1) форсунки (1) пальника та напрямком обертання обох завихрювачів протилежний один одному, а довжина завихрювачів кисню (4) і метану (15) в 2-3 рази перевищує довжину внутрішнього діаметра (d1) форсунки пальника (1), де кут нахилу ( $\alpha$ ) осі форсунки пальника відносно до осі пальника складає  $0^\circ < \alpha \leq 6^\circ$ .

**F 24**

- (11) 157011** (51) МПК (2024.01)  
**F24C 3/00**
- (21) u 2024 01306** (22) 12.03.2024  
**(24) 29.08.2024**
- (72)** Височанський Олександр Олександрович (UA)
- (73) ВИСОЧАНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**  
вул. Дружби, буд. 164, смт Катеринопіль, Черкаська обл., 20501 (UA)
- (54) БЛОК ПОВЕРХНЯ-ГРИЛЬ**
- (57)** Блок поверхня-гриль, що конструктивно виготовлений з металевої пластини з боковими стінками, а на самій пластині розташовані поздовжні ребра, між якими розташовані отвори, який **відрізняється** тим, що на вершині поздовжніх ребер додатково розташовані отвори, а пластина додатково оснащена отворами для знімача та рукоятками-опорами.

**F 26**

- (11) 156957** (51) МПК (2024.01)  
**F26B 3/04** (2006.01)  
**F26B 9/00**  
**G01D 1/00**  
**G01B 15/00**  
**G01N 25/12** (2006.01)
- (21) u 2023 03094** (22) 26.06.2023  
**(24) 29.08.2024**

**(72)** Малецька Кіра Дмитрівна (UA), Авдеєва Леся Юріївна (UA), Турчина Тетяна Яківна (UA), Макаренко Андрій Анатолійович (UA)

**(73) ІНСТИТУТ ТЕХНІЧНОЇ ТЕПЛОФІЗИКИ НАН УКРАЇНИ**

вул. Марії Капніст, 2-а, м. Київ-57, 03057 (UA)

**(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ СУШІННЯ ОДИНИЧНИХ КРАПЕЛЬ РІДИННИХ МАТЕРІАЛІВ В ПОТОЦІ НАГРІТОГО ТЕПЛОНОСІЯ**

**(57)** Пристрій для сушіння одиничних крапель рідинних матеріалів в потоці нагрітого теплоносія, що містить вертикально встановлену кварцову аеродинамічну трубу, оснащену електричним нагрівачем повітря, вентилятором з регулятором напруги, перетворювачем струму і двигуном постійного струму, оптичну систему з цифровим мікроскопом і програмним забезпеченням, термопару для контролю температури теплоносія, мікротермопару з цифровим реєстратором температури і програмним забезпеченням для вимірювання температури краплі, який **відрізняється** тим, що додатково оснащений цифровим електронним витратоміром вихрового типу, що закріплений у верхній частині аеродинамічної труби, крім того, на сопло аеродинамічної труби встановлено металеву сітку, діаметр отворів якої становить  $(1 \pm 0,2)$  мм.

**(11) 156958**

**(51)** МПК (2024.01)  
**F26B 3/04** (2006.01)  
**F24H 3/04** (2022.01)  
**G01L 23/24** (2006.01)  
**F04D 25/08** (2006.01)  
**G02B 21/00**

- (21) u 2023 03099** (22) 26.06.2023  
**(24) 29.08.2024**
- (72)** Малецька Кіра Дмитрівна (UA), Авдеєва Леся Юріївна (UA), Турчина Тетяна Яківна (UA), Макаренко Андрій Анатолійович (UA)
- (73) ІНСТИТУТ ТЕХНІЧНОЇ ТЕПЛОФІЗИКИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**  
вул. Марії Капніст, 2-а, м. Київ-57, 03057 (UA)
- (54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ СУШІННЯ ОДИНИЧНИХ КРАПЕЛЬ РІДИННИХ МАТЕРІАЛІВ В ПОТОЦІ НАГРІТОГО ТЕПЛОНОСІЯ**
- (57)** Пристрій для сушіння одиничних крапель рідинних матеріалів в потоці нагрітого теплоносія, що містить вертикально встановлену кварцову аеродинамічну трубу, оснащену електричним нагрівачем повітря, вентилятором з регулятором напруги, перетворювачем струму і двигуном постійного струму, оптичну систему з цифровим мікроскопом і програмним забезпеченням, мікротермопару з цифровим реєстратором температури і програмним забезпеченням для вимірювання температури краплі, який **відрізняється** тим, що над аеродинамічною трубою розміщено циліндричну термоізолювану сушильну камеру з двома віконцями для підсвічування і відеоспостереження, в центр якої по осі перерізу встановлюють мікротермопару з навішеною краплею, крім того сушильну камеру додатково оснащено трансмітером для вимірювання вологості теплоносія.

**F 41**

**(54) СИСТЕМА ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПРИХО-  
ВНИХ В ҐРУНТІ МЕТАЛЕВИХ ПРЕДМЕТІВ  
(57)\***

**(11) 156959**                      **(51)** МПК (2024.01)  
*F41A 17/46* (2006.01)  
*F41A 17/72* (2006.01)  
*F41A 17/82* (2006.01)  
*F41A 19/00*  
*F41A 19/08* (2006.01)  
*F41A 19/10* (2006.01)  
*F41A 19/19* (2006.01)

**(21) u 2023 03113**              **(22) 27.06.2023**  
**(24) 29.08.2024**  
**(72)\***

**(73)\***

**(54) ДИСТАНЦІЙНИЙ НАТИСКАЧ СПУСКОВОГО ГАЧКА  
(57)\***

**(11) 156981**                      **(51)** МПК  
*F41H 11/13* (2011.01)  
*F41H 11/136* (2011.01)  
*F42D 5/02* (2006.01)

**(21) u 2024 00262**              **(22) 16.01.2024**  
**(24) 29.08.2024**

**(72)** Єрмаков Тарас Іванович (UA), Беляєва Марія Олек-  
сандрівна (UA), Беляєв Олександр Володимирович  
(UA), Стичішин Павло Петрович (UA)

**(73) ЄРМАКОВ ТАРАС ІВАНОВИЧ**  
б-р Лесі Українки, буд. 9в, кв. 17, м. Київ, 01133 (UA)  
**БЕЛЯЄВА МАРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**  
пров. Мар'яненка, буд. 7, кв. 11, м. Київ, 01021 (UA)  
**БЕЛЯЄВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ**  
пров. Землянський, буд. 13, м. Київ, 01104 (UA)  
**СТИЧІШИН ПАВЛО ПЕТРОВИЧ**  
б-р Лесі Українки, буд. 9в, кв. 25, м. Київ, 01133 (UA)

## Розділ G:

## Фізика

## G 01

(11) 156973 (51) МПК  
G01K 13/08 (2006.01)

(21) u 2024 00032 (22) 02.01.2024  
(24) 29.08.2024

(72) Грабко Володимир Віталійович (UA), Чорний Олексій Петрович (UA), Грабко Валентин Володимирович (UA), Мошноріз Микола Миколайович (UA)

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

вул. Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця 21021 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ БЕЗКОТАКТНОГО ВИМІРЮВАННЯ РЕСУРСУ ІЗОЛЯЦІЇ РОТОРА ПІДРОГЕНЕРАТОРА

(57) Пристрій для безконтактного вимірювання ресурсу ізоляції ротора гідрогенератора, що містить об'єкти, п дзеркал, закріплених на оптичній лінійці таким чином, що їх площини утворюють кут 45° з головною оптичною віссю, п лінз, що встановлені на одній оптичній осі з дзеркалами, лінійку п окремих інфрачервоних сенсорів, дільник частоти, буферний регістр, комутатор, аналого-цифровий перетворювач, п'ять регістрів, два цифрові компаратори, тригер, два елементи І, індикатор, два генератори імпульсів, два керувані підсилювачі, відеоконтрольний блок, три лічильники, генератор напруги, блок пам'яті, блок компараторів, елемент НІ, два формувачі сигналу, компаратор та два цифрових індикатори, причому вихід дільника частоти підключений до входів буферного регістра, першого лічильника та до першого входу відеоконтрольного блока, другий та третій входи якого з'єднані з виходами першого та другого керуваних підсилювачів, перші входи яких підключені до виходу генератора напруги, а другі входи з'єднані, відповідно, з першим та другим виходами блока пам'яті, вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини першого лічильника, четвертий вхід відеоконтрольного блока з'єднаний з виходом комутатора, вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини буферного регістра, вхідна цифрова шина якого з'єднана з виходами лінійки п окремих інфрачервоних сенсорів, вихід першого цифрового компаратора з'єднаний з першим входом тригера, вихід першого генератора імпульсів з'єднаний з першим входом першого елемента І, вихід якого підключений до входів дільника частоти, комутатора, генератора напруги та до другого входу аналого-цифрового перетворювача, перший вихід тригера з'єднаний з другим входом першого елемента І, а другий вхід підключений до виходу першого формувача сигналу, вхід якого разом зі входами першого регістра та елемента НІ з'єднані з виходом другого генератора імпульсів, вихід елемента НІ підключений до входу другого регістра, вихідна цифрова шина блока компараторів з'єднана зі вхідними цифровими шинами першого та другого регістрів, вихідні цифрові шини яких підключені до першої та дру-

гої вхідних цифрових шин першого цифрового компаратора, вхідна цифрова шина блока компараторів з'єднана з виходами лінійки п окремих інфрачервоних сенсорів, вихід першого елемента І підключений до входу другого лічильника, вихідна цифрова шина аналого-цифрового перетворювача з'єднана з вхідною цифровою шиною третього регістра, вихідна цифрова шина якого підключена до вхідної цифрової шини четвертого регістра та до першої вхідної цифрової шини другого цифрового компаратора, друга вхідна цифрова шина якого з'єднана з вихідною цифровою шиною аналого-цифрового перетворювача, а вихід підключений до другого входу другого елемента І, перший вхід якого з'єднаний з виходом першого елемента І, а вихід підключений до входу третього регістра, вихід комутатора з'єднаний з першим входом аналого-цифрового перетворювача та зі входом компаратора, вихід якого підключений до першого входу третього лічильника, вихідна цифрова шина якого з'єднана з вхідною цифровою шиною п'ятого регістра, а другий вхід підключений до виходу другого формувача сигналу, вхід якого разом зі входами четвертого та п'ятого регістрів з'єднані з виходом другого лічильника, вихідні цифрові шини четвертого та п'ятого регістрів підключені, відповідно, до вхідних цифрових шин першого та другого цифрових індикаторів, який відрізняється тим, що в нього введено цифро-аналоговий перетворювач, перетворювач напруга-частота, блок установки нуля, четвертий лічильник, третій цифровий компаратор та блок задання ресурсу, причому вихідна цифрова шина четвертого регістра з'єднана зі вхідною цифровою шиною цифро-аналогового перетворювача, вихід якого підключений до входу перетворювача напруга-частота, вихід якого з'єднаний з першим входом четвертого лічильника, другий вхід якого підключений до виходу блока установки нуля, а вихідна цифрова шина з'єднана з другою вхідною цифровою шиною третього цифрового компаратора, перша вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини блока задання ресурсу, а вихід з'єднаний зі входом індикатора, вихідна цифрова шина аналого-цифрового перетворювача підключена в коло ЕОМ.

(11) 157014 (51) МПК (2024.01)  
G01N 27/00  
G01N 27/48 (2006.01)  
G01N 33/15 (2006.01)

(21) u 2024 01407 (22) 18.03.2024  
(24) 29.08.2024

(72) Душна Ольга Миколаївна (UA), Дубенська Лілія Осипівна (UA), Ридчук Петро Васильович (UA)

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ГАЛАНТАМІНУ

(57) Спосіб визначення галантаміну, за яким готують пробу з розтертих у порошок таблеток, які розчиняють у дистильованій воді за дії ультразвукових коливань, розчин фільтрують, розводять до робочої концентрації, вимірюють аналітичний сигнал галантаміну, який відрізняється тим, що точну наважку

порошку розчиняють у двічі дистильованій воді, за одnorазової дії ультразвуку, одержаний розчин фільтрують з використанням мембранного фільтра, після чого розводять до робочої концентрації двічі дистильованою водою, додають фоновий електроліт і переносять у склянку, занурюють триелектродну друковану електрохімічну комірку з робочим алмазним електродом, легованим бором, та реєструють вольтамперограму в діапазоні потенціалів від 0 до 1,8 В і вимірюють висоту піків при потенціалах 1,05 та 1,28 В, за якими згідно з градувальними графіками визначають концентрацію галантаміну.

**(11) 157005****(51)** МПК  
**G01S 17/42** (2006.01)  
**G01S 17/66** (2006.01)**(21) u 2024 01131**  
**(24) 29.08.2024**  
**(72)\*****(22) 01.03.2024****(11) 157006****(51)** МПК  
**G01S 17/42** (2006.01)  
**G01S 17/66** (2006.01)  
**B64U 10/25** (2023.01)  
**B64U 20/30** (2023.01)**(21) u 2024 01133**  
**(24) 29.08.2024**  
**(72)\*****(22) 01.03.2024****(73)\*****(54)** КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ ПОХИЛОЇ ДАЛЬНОСТІ ДО  
ПЕРСПЕКТИВНИХ ЗРАЗКІВ ЛІТАЛЬНИХ АПАРА-  
ТІВ РАДІОЗВ'ЯЗКОМ  
**(57)\*****(73)\*****(54)** КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ РАДІАЛЬНОЇ ШВИДКОСТІ  
ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З РОЗШИРЕНИМИ МО-  
ЖЛИВОСТЯМИ ТА ЗОВНІШНІМ РАДІОЗВ'ЯЗКОМ  
**(57)\*****(11) 157004****(51)** МПК  
**G01S 17/42** (2006.01)  
**G01S 17/66** (2006.01)**(21) u 2024 01130**  
**(24) 29.08.2024**  
**(72)\*****(22) 01.03.2024****(73)\*****(54)** КАНАЛ АВТОМАТИЧНОГО СУПРОВОДЖЕННЯ ПЕР-  
СПЕКТИВНИХ ЗРАЗКІВ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ

**ЗА НАПРЯМКОМ З ВИМІРЮВАННЯМ КУТІВ АЗИ-  
МУТА І МІСЦЯ ТА РАДІОЗВ'ЯЗКОМ**  
(57)\*

(11) **157018** (51) МПК  
G01S 17/42 (2006.01)  
G01S 17/66 (2006.01)  
(21) u 2024 01620 (22) 01.04.2024  
(24) 29.08.2024  
(72)\*

(11) **157013** (51) МПК  
G01S 17/42 (2006.01)  
G01S 17/66 (2006.01)  
(21) u 2024 01400 (22) 15.03.2024  
(24) 29.08.2024  
(72)\*

(73)\*  
(54) КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ РАДІАЛЬНОЇ ШВИДКО-  
СТІ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З РАДІОЛОКАЦІЙНИМ  
МОДУЛЕМ ТА АПАРАТУРОЮ ЗВ'ЯЗКУ ДЛЯ МО-  
БІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІ-  
РЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ  
(57)\*

(73)\*

(54) КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ РАДІАЛЬНОЇ ШВИДКО-  
СТІ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ОБМІНОМ ІНФОР-  
МАЦІЄЮ ЗІ СПОЖИВАЧАМИ  
(57)\*

(11) **157020** (51) МПК  
G01S 17/42 (2006.01)  
G01S 17/66 (2006.01)

(21) u 2024 01990 (22) 15.04.2024  
(24) 29.08.2024  
(72)\*

(57)\*

(73)\*

(54) МОБІЛЬНА ОДНОПУНКТНА ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНА СИСТЕМА ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОЛІГОННИХ ВИПРОБУВАНЬ ПЕРСПЕКТИВНИХ ЗРАЗКІВ РАКЕТ

(57)\*

## G 06

(11) 157010 (51) МПК  
G06G 3/08 (2006.01)

(21) u 2024 01265 (22) 11.03.2024  
(24) 29.08.2024

(72) Потапський Павло Васильович (UA), Гарасимчук Ігор Дмитрович (UA), Божок Аркадій Михайлович (UA), Вусатий Микола Вікторович (UA), Потапський Юрій Васильович (UA), Калініченко Олександр Вікторович (UA)

(73) ПОТАПСЬКИЙ ПАВЛО ВАСИЛЬОВИЧ  
вул. М. Будняка, 1, кв. 5, с. Устя, Кам'янець-Подільський р-н, Хмельницька обл., 32372 (UA)

ГАРАСИМЧУК ІГОР ДМИТРОВИЧ

вул. Гагаріна, 51, кв. 16, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32300 (UA)

БОЖОК АРКАДІЙ МИХАЙЛОВИЧ

вул. М. Гордійчука, 21, кв. 7, м. Кам'янець-Подільський, 32315 (UA)

ВУСАТИЙ МИКОЛА ВІКТОРОВИЧ

вул. Соснова, 23, с. Залісся Перше, Кам'янець-Подільський р-н, Хмельницька обл., 32334 (UA)

ПОТАПСЬКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

вул. М. Будняка, 1, кв. 5, с. Устя, Кам'янець-Подільський р-н, Хмельницька обл., 32372 (UA)

КАЛІНІЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ

вул. Любомира Гузара, 6, кв. 57, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., 32315 (UA)

(54) ІНТЕГРУЮЧИЙ ПРИСТРІЙ

(57) Інтегруючий пристрій, що містить корпус з установленим в ньому підпружиненим диском, спряженим із роликом, з яким зв'язані механізм переміщення ролика і лічильник, ролик установлений на осях в рухомому кронштейні, механізм переміщення ролика виконаний у вигляді рейкової передачі з рухоми-

(11) 157017 (51) МПК  
G01S 17/42 (2006.01)  
G01S 17/66 (2006.01)

(21) u 2024 01615 (22) 01.04.2024  
(24) 29.08.2024  
(72)\*

(73)\*

(54) КАНАЛ АВТОМАТИЧНОГО СУПРОВОДЖЕННЯ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ ЗА НАПРЯМКОМ З РАДІОЛОКАЦІЙНИМ МОДУЛЕМ ТА АПАРАТУРОЮ ЗВ'ЯЗКУ ДЛЯ МОБІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

ми і нерухомими рейками з розміщеними між ними зубчастими колесами, жорстко зв'язаними з рухомим кронштейном, а лічильник зв'язаний з роликом за допомогою троса, який **відрізняється** тим, що ролик виконаний параболічним.

---

**G 08**

(11) **157015** (51) МПК (2024.01)  
**G08B 5/00**

(21) **и 2024 01415** (22) **18.03.2024**  
(24) **29.08.2024**

(72) Рибка Євгеній Олексійович (UA), Кустов Максим Володимирович (UA), Кононович Вячеслав Генріхович (UA), Корнієнко Руслан Валерійович (UA), Кулаков Олег Вікторович (UA)

(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЦИВІЛЬНОГО ЗАХИСТУ УКРАЇНИ**

**вул. Чернишевська, 94, м. Харків, 61023 (UA)**

(54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ІНФОРМУВАННЯ ПРО НАПРЯМОК ЕВАКУАЦІЇ**

(57) Пристрій для інформування про напрямок евакуації, який складається зі сферичного резервуара, електричного джерела світла з елементами живлення, яке закріплене до сферичного резервуара, троса, один кінець якого закріплений до вушка чи конструкції, яка знаходиться на землі стаціонарно, інший кінець троса прикріплений до сферичного резервуара, який виконаний з еластичного матеріалу та наповнений газом та/або сумішшю газів з густиною, меншою за густину повітря, який **відрізняється** тим, що містить світловий показник у вигляді набору стрілок зеленого кольору, які вмикаються залежно від осьової орієнтації в просторі та необхідного напрямку евакуації.

---

## Розділ Н:

## Електрика

## Н 01

- (11) **156964** (51) МПК (2024.01)  
H01L 31/00  
C01F 7/00  
B82Y 40/00  
B82B 3/00
- (21) u 2023 05383 (22) 10.11.2023  
(24) 29.08.2024
- (72) Сичікова Яна Олександрівна (UA), Ковачов Сергій Сергійович (UA), Богданов Ігор Тимофійович (UA)
- (73) **БЕРДЯНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
вул. Шмідта, 4, м. Бердянськ, Запорізька обл., 71100 (UA)
- (54) СПОСІБ СИНТЕЗУ НАНОСТРУКТУРИ  $Al_xGa_{1-x}As$  ПО ТИПУ "ТРОЯНДА ПУСТЕЛІ"
- (57) Спосіб синтезу наноструктури  $Al_xGa_{1-x}As/GaAs$  по типу "троянда пустелі", що включає електрохімічну обробку у водному розчині хлориду алюмінію, який **відрізняється** тим, що електрохімічне осадження проводять за трьохетапною схемою: два цикли при прикладанні потенціалу  $U=3V$  протягом 3 хвилин та  $U=7V$  - протягом 1 хвилини, та один цикл без прикладання потенціалу протягом 3 хвилин, після чого зразки висушують в потоці азоту.

- (11) **156963** (51) МПК (2024.01)  
H01L 31/00
- (21) u 2023 05380 (22) 10.11.2023  
(24) 29.08.2024
- (72) Сичікова Яна Олександрівна (UA), Ковачов Сергій Сергійович (UA), Богданов Ігор Тимофійович (UA)
- (73) **БЕРДЯНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
вул. Жуковського, 66, кімн. 49, м. Запоріжжя, 69000 (UA)
- (54) СПОСІБ МОДИФІКАЦІЇ ПОВЕРХНІ АРСЕНІДУ ГАЛІО ЕЛЕКТРОХІМІЧНИМ ТРАВЛЕННЯМ У ВОДНО-СПИРТОВОМУ РОЗЧИНІ ПЛАВІКОВОЇ КИСЛОТИ
- (57) Спосіб модифікації поверхні арсеніду галію, що включає обробку поверхні електрохімічним травленням, який **відрізняється** тим, що виконують електрохімічне травлення у водно-спиртовому розчині плавикової кислоти  $HF:H_2O:C_2H_5OH=1:4:1$ , при цьому травлення починають з напруги  $U=1V$ , та контролюють

подальше підвищення напруги на 1 В з інтервалом в 1 хв, поки струм не починає падати.

## Н 02

- (11) **156992** (51) МПК  
H02M 3/335 (2006.01)
- (21) u 2024 00579 (22) 02.02.2024  
(24) 29.08.2024
- (72) Колосов Валерій Іванович (UA)
- (73) **КОЛОСОВ ВАЛЕРІЙ ІВАНОВИЧ**  
вул. Гаврилова, б. 18, кв. 53, м. Запоріжжя, 69118 (UA)
- (54) **МОСТОВИЙ ПЕРЕТВОРЮВАЧ ПОСТІЙНОГО СТРУМУ ІЗОЛЬОВАНИЙ**
- (57) 1. Мостовий перетворювач постійного струму ізольований, що містить потенційний і загальний вхідні виводи, силовий дросель з основною обмоткою, перший вивід якої підключений до потенційного вхідного виводу, мостовий комутатор з чотирьох керованих ключів, два виводи діагоналі постійного струму якого підключені між другим виводом основної обмотки дроселя і загальним вхідним виводом, трансформатор з первинною із середнім виводом і вторинною обмотками та розділовий діод, крайні виводи первинної обмотки трансформатора підключені між двома виводами діагоналі змінного струму мостового комутатора, середній вивід первинної обмотки трансформатора приєднаний до першого виводу розділового діода, а виводи вторинної обмотки трансформатора через випрямляч струму підключені до виводів фільтруючого конденсатора та двох вихідних виводів, який **відрізняється** тим, що введені додатковий конденсатор і додатковий дросель, обмотка якого послідовно з'єднана з додатковим конденсатором, причому вільний вивід додаткового конденсатора з'єднаний з другим виводом основної обмотки силового дроселя, вільний вивід обмотки додаткового дроселя підключений до загального вхідного виводу, а точка з'єднання виводів додаткового конденсатора і обмотки додаткового дроселя підключена до другого виводу розділового діода з провідним напрямком до першого його виводу.
2. Мостовий перетворювач за п. 1, який **відрізняється** тим, що в силовий дросель введена друга додаткова обмотка, яка підключена, відповідно, до підключення виводів обмотки додаткового дроселя і пов'язана магнітно з основною обмоткою, причому перший вивід основної обмотки і вивід другої додаткової обмотки, який підключений до загального вхідного виводу, виконані однойменними.



# СПОВІЩЕННЯ

## ВИНАХОДИ

**Зміна імені або повного найменування і/або адреси володільця патенту,  
чи зміна особи володільця патенту**

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	(73) Ім'я або повне найменування та адреса володільця патенту
117308	Кютнер ГмбХ унд Ко.КГ, Alfredstraße 28, 45130 Essen, Germany (DE)

**Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на  
винахід у зв'язку із закінченням строку чинності**

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід	(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід
83858	18.08.2024	94020	18.08.2024
85599	18.08.2024		

КОРИСНІ МОДЕЛІ

Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель у зв'язку із закінченням строку чинності

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель	(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
96285	18.08.2024	96532	18.08.2024
96531	18.08.2024		

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
149437	Манжос Артем Анатолійович, вул. Левандовська, буд. 8/15 б, кв. 28, м. Київ, 01010	Манжос Аліна Артемівна, вул. Левандовська, буд. 8/15 Б, кв. 28, м. Київ, 01010	2617

# ЗМІСТ

<b>Офіційні повідомлення</b>	1.1
Зміни до відомостей про представників у справах інтелектуальної власності	1.1
<b>Відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів</b>	2.1
Розділ А: Життєві потреби людини	2.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	2.38
Розділ С: Хімія. Металургія	2.47
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання.	
Зброя. Підривні роботи	2.123
Розділ G: Фізика	2.128
Розділ H: Електрика	2.129
<b>Відомості про державну реєстрацію винаходів</b>	3.1
Розділ А: Життєві потреби людини	3.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	3.10
Розділ С: Хімія. Металургія	3.11
Розділ Е: Будівництво	3.13
Розділ G: Фізика	3.14
<b>Відомості про державну реєстрацію корисних моделей</b>	4.1
Розділ А: Життєві потреби людини	4.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	4.6
Розділ С: Хімія. Металургія	4.10
Розділ Е: Будівництво	4.11
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання.	
Зброя. Підривні роботи	4.14
Розділ G: Фізика	4.19
Розділ H: Електрика	4.24

<b>Сповіщення</b> .....	7.1.1
<b>Винаходи</b> .....	7.1.1
Зміна імені або повного найменування і/або адреси володільця патенту, чи зміна особи володільця патенту .....	7.1.1
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід у зв'язку із закінченням строку чинності .....	7.1.1
<b>Корисні моделі</b> .....	7.2.1
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель у зв'язку із закінченням строку чинності .....	7.2.1
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель .....	7.2.1

# **ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ**

**ВИНАХОДИ**

**КОРИСНІ МОДЕЛІ**

**КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ ВИРОБІВ**

**ДОДАТКОВА ОХОРОНА ПРАВ НА ВИНАХОДИ**

**Бюлетень № 35, 2024**

**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.



**nipo.gov.ua**



**office@nipo.gov.ua**



**вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ, Україна, 01601**