



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

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

Том 1

Офіційний електронний
бюлетень

№ 6

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 № 6

Відомості, вміщені в даному бюлетені,
вважаються опублікованими 7 лютого 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 | |
| (57) формула винаходу (корисної моделі) | |
| (62) номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21) | |

ВІДОМОСТІ ПРО ЗАЯВКИ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВІНАХОДІВ

Відомості в розділі публікуються в редакції заявника

Розділ А:

Життєві потреби людини

A 01

- (21) **а 2023 05438** (51) МПК
(22) 21.04.2022 A01D 33/08 (2006.01)
A01D 41/127 (2006.01)
C13B 10/12 (2011.01)
G01N 21/3563 (2014.01)
G01N 21/85 (2006.01)
- (31) 21170222.0
(32) 23.04.2021
(33) EP
(85) 16.11.2023
(86) PCT/EP2022/060615, 21.04.2022
(71) ПФАЙФЕР УНД ЛАНГЕН ІП ГМБХ (DE)
(72) Бурхардт Марк-Олівер (DE), Клостергальфен Вольфганг (DE)
(54) **РУХОМА СИСТЕМА ДЛЯ ЗБИРАННЯ, ТА/АБО ТРАНСПОРТУВАННЯ, ТА/АБО ЗАВАНТАЖЕННЯ ЦУКРОВИХ БУРЯКІВ, СИСТЕМА ОДЕРЖАННЯ ЦУКРУ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРУ**
(57) 1. Рухома система для збирання, та/або транспортування, та/або завантаження цукрових буряків, яка відрізняється тим, що система (70) оптичного зображення виконана з можливістю визначення щонайменше корисної частини цукрових буряків, придатної для одержання цукру, та/або визначення щонайменше залишкової частини цукрових буряків, непридатної для одержання цукру.
2. Рухома система за п. 1, яка відрізняється тим, що система захоплення оптичного зображення виконана з можливістю визначення декількох корисних частин цукрового буряку, які придатні для одержання цукру, зокрема, частини бурякових головок, і/або бурякових основних частин, і/або бурякових хвостів.
3. Рухома система за п. 1, яка містить тримач (60) буряків для прийому щонайменше першої частини цукрових буряків у вигляді грядки або бурякового потоку, при цьому система (70) захоплення оптичного зображення містить перший пристрій (71) захоплення оптичного зображення для виявлення грядки або бурякового потоку, виконаний із можливістю визначення частини бурякових головок, та/або бурякових основних частин, та/або бурякових хвостів у грядці або буряковому потоці як корисної частини та/або для визначення частини сторонніх об'єктів,

зокрема, листя, бур'янів або бруду, у грядці або буряковому потоці як залишкової частини.

4. Рухома система за п. 3, яка містить пристрій для відділення для відділення певної залишкової частини, зокрема частини сторонніх об'єктів, з грядки або бурякового потоку.

5. Рухома система за будь-яким із попередніх пунктів, яка містить ріжучий пристрій (61) для різання щонайменше другої підмножини цукрових буряків на зрізану підмножину, що містить зрізані цукрові буряки та сторонні об'єкти, зокрема листя, бур'яни або бруд, та пристрій (62) ближньої інфрачервоної спектроскопії для визначення інгредієнтів зрізаної підмножини, зокрема зрізаних цукрових буряків, при цьому система (70) захоплення оптичного зображення містить другий пристрій (72) захоплення оптичного зображення для виявлення зрізаної підмножини, який виконаний із можливістю визначення частини зрізаних цукрових буряків як корисної частини та/або частини сторонніх об'єктів у зрізаній підмножині як залишкової частини.

6. Рухома система за п. 5, яка відрізняється тим, що другий пристрій (72) захоплення оптичного зображення спрямований на ту саму ділянку зрізаної підмножини, що і пристрій (62) ближньої інфрачервоної спектроскопії.

7. Рухома система за будь-яким із пп. 5 або 6, яка відрізняється тим, що ріжучий пристрій виконаний із можливістю зрізання цукрового буряка вздовж осі цукрового буряка, наприклад, на дві половини, три третини або чотири чверті.

8. Рухома система за будь-яким із пп. 5 або 6, яка відрізняється тим, що ріжучий пристрій виконаний із можливістю подрібнення цукрових буряків на цукровий буряковий жом.

9. Рухома система за будь-яким із пп. 5-8, яка характеризується пристроєм для відділення для відділення певної залишкової частини, зокрема частини сторонніх об'єктів, від зрізаної підмножини.

10. Рухома система за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що рухома система виконана у вигляді бурякозбирального комбайна (51) і має збиральний пристрій для збирання цукрових буряків і зберігальний бункер для зберігання цукрових буряків.

11. Рухома система за п. 9, яка відрізняється тим, що бурякозбиральний комбайн (51) містить пристрій визначення положення, за допомогою якого можна визначити положення бурякозбирального комбайна на відповідному сільськогосподарському полі.

12. Рухома система за будь-яким із пп. 10 або 11, яка відрізняється тим, що бурякозбиральний комбайн (51) переважно містить пристрій подачі, який виконаний із можливістю подачі цукрових буряків із зберігального бункера в ріжучий пристрій.

13. Рухома система за будь-яким із пп. 10 або 11, яка відрізняється тим, що бурякозбиральний комбайн (51) містить пристрій подачі, який виконаний із можливістю подачі буряків, зібраних збиральним пристроєм, до ріжучого пристрою без потрапляння цукрових буряків у зберігальний бункер.

14. Рухома система за будь-яким із пп. 1-9, яка відрізняється тим, що рухома система виконана у вигляді бурякоочисного навантажувача (52) і містить приймальний блок для прийому цукрових буряків, очисний блок для очищення зібраних цукрових буряків і перекидний навантажувач для розподілення очищених цукрових буряків, зокрема до окремого транспортного засобу.

15. Рухома система за п. 14, яка відрізняється тим, що бурякоочисний навантажувач переважно містить пристрій подачі, який виконаний із можливістю подачі очищених буряків до ріжучого пристрою.

16. Рухома система за п. 14, яка відрізняється тим, що бурякоочисний навантажувач містить пристрій подачі, який виконаний із можливістю подачі цукрових буряків з перекидного навантажувача до ріжучого пристрою.

17. Рухома система за будь-яким із пп. 1-9, яка відрізняється тим, що рухома система виконана у вигляді транспортера (53) буряків і має зону завантаження для прийому цукрових буряків.

18. Рухома система за п. 17, яка відрізняється тим, що транспортер (53) буряків містить пристрій подачі, який виконаний із можливістю подачі цукрових буряків із зони завантаження до ріжучого пристрою.

19. Рухома система за будь-яким із попередніх пунктів, яка містить інтерфейс зв'язку, зокрема, для бездротового зв'язку, через який можна передавати дані щодо конкретної корисної порції та/або конкретної залишкової частини та/або конкретних інгредієнтів, зокрема, на установку для одержання цукру.

20. Система для одержання цукру з рухомих пристроєм (51, 52, 53) за будь-яким із попередніх пунктів та

з установкою для одержання цукру,

яка відрізняється тим, що

установка для одержання цукру виконана з можливістю установки щонайменше одного параметра способу залежно від корисної частини та/або залишкової частини, визначеної за допомогою системи (70) захоплення оптичного зображення.

21. Система для одержання цукру за п. 20, яка відрізняється тим, що установка для одержання цукру виконана з можливістю додаткової установки параметра способу залежно від інгредієнтів, визначених за допомогою пристрою (62) ближньої інфрачервоної спектроскопії.

22. Спосіб одержання цукру,

при цьому цукрові буряки збирають, та/або транспортують, та/або завантажують за допомогою рухомої системи (51, 52, 53),

при цьому система (70) захоплення оптичного зображення рухомої системи (51, 52, 53) використовується для визначення щонайменше однієї корисної частини цукрового буряку, придатної для одержання цукру, та/або щонайменше однієї залишкової частини цукрового буряку, непридатної для одержання цукру,

при цьому в установці для одержання цукру щонайменше один параметр способу встановлюють залежно від корисної частини, визначеної за допомогою системи захоплення оптичного зображення, та/або залишкової частини.

23. Спосіб за п. 22, який відрізняється тим, що перша частина цукрових буряків приймається у вигляді грядки в тримач (60) буряків рухомої системи (51, 52, 53),

при цьому система (70) захоплення оптичного зображення містить перший пристрій (71) захоплення оптичного зображення для виявлення грядки, за допомогою якого частина бурякових головок, та/або бурякових основних частин, та/або бурякових хвостиків в грядці визначається як корисна частина та/або частина сторонніх об'єктів, зокрема листя, бур'янів або бруду, визначається як залишкова частина.

24. Спосіб за п. 23, який відрізняється тим, що залежно від визначеної частини сторонніх об'єктів, зокрема листя, бур'янів і бруду, цю частину відділяють від грядки або бурякового потоку або цю частину видаляють.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 22-24, який відрізняється тим, що

за допомогою ріжучого пристрою (61) рухомої системи (51, 52, 53) щонайменше другу підмножину цукрових буряків подрібнюють у зрізану підмножину, що містить зрізані цукрові буряки та сторонні об'єкти,

при цьому інгредієнти зрізаної підмножини, зокрема зрізані цукрові буряки, визначаються за допомогою пристрою (62) ближньої інфрачервоної спектроскопії рухомої системи (51, 52, 53) та

при цьому система (70) захоплення оптичного зображення містить другий пристрій (72) захоплення оптичного зображення, за допомогою якого частина зрізаних цукрових буряків визначається як корисна частина та/або за допомогою якого частина сторонніх об'єктів у зрізаній підмножині визначається як залишкова частина.

26. Спосіб за п. 25, який відрізняється тим, що залежно від визначеної частини сторонніх об'єктів, зокрема листя, бур'янів і бруду, цю частину відділяють від грядки або бурякового потоку або цю частину видаляють.

27. Спосіб за будь-яким із пп. 25 або 26, який відрізняється тим, що вміст цукру в зрізаній підмножині визначають за допомогою пристрою (62) ближньої інфрачервоної спектроскопії рухомої системи.

28. Спосіб за будь-яким із пп. 22-27, який відрізняється тим, що параметр способу являє собою параметр способу пристрою для екстракції, до якого подається цукровий буряковий жом (11) і з якого відбирають залишки цукрового бурякового жому та неочищений сік (14).

29. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що параметром способу є час екстракції, який вказує на тривалість, протягом якої цукровий буряковий жом залишається в пристрої для екстракції.

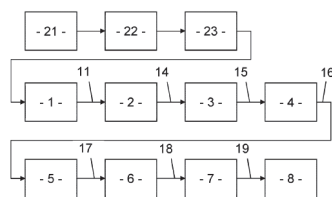
30. Спосіб за будь-яким із пп. 28 або 29, який відрізняється тим, що параметром способу є температура екстракції, яка вказує температуру, за якої працює пристрій для екстракції.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 22-27, який відрізняється тим, що параметр способу являє собою параметр способу етапу вапнування (3).

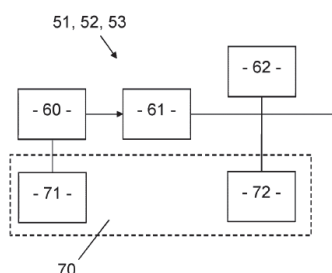
32. Спосіб за п. 31, який відрізняється тим, що параметр способу є доданою кількістю вапняного молока, та/або цільовим значенням значення рН, та/або концентрацією вапняного молока, та/або доданою кількістю осаженного карбонату кальцію, та/або кількістю відібраного концентрату нефільтрованого соку.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 22-27, який відрізняється тим, що параметр способу являє собою параметр способу етапу карбонізації (4).

34. Спосіб за будь-яким із пп. 22-27, який відрізняється тим, що параметр способу являє собою параметр способу етапу (5) фільтрації, або етапу (6) згущення, або етапу (7) кристалізації, або етапу (8) відділення.



Фиг. 1



Фиг. 4

та % є масовими по відношенню до загальної маси, суміші.

2. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші за п. 1, яке відрізняється тим, що вказана одна або більше органічних кислот вибрані з групи, що складається з C₁-C₁₂ і C₁₆-C₂₀ кислот і їхніх сумішей.

3. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші за п. 2, яке відрізняється тим, що вказану одну або більше органічних кислот вибрано з групи, що складається з мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, масляної кислоти, ізомасляної кислоти, валеріанової кислоти, капронової кислоти, гептанової кислоти, каприлової кислоти, нонанової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, з жирних кислот із соєвої олії, щавлевої кислоти, адипінової кислоти, янтарної кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти, бензойної кислоти, коричної кислоти, салицилової кислоти, фумарової кислоти, глюконової кислоти, азелаїнової та їхніх сумішей.

4. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші за п. 3, яке відрізняється тим, що вказану одну або більше органічних кислот вибрано з групи, що складається з пропіонової кислоти, масляної кислоти, ізомасляної кислоти, валеріанової кислоти, капронової кислоти, гептанової кислоти, каприлової кислоти, нонанової кислоти, капринової кислоти, ундеканової кислоти, лауринової кислоти, з жирних кислот соєвої олії та їхніх сумішей.

5. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші за будь-яким з пп. 1-4, яке відрізняється тим, що вказана суміш містить 10-90 %, переважно 40-90 % моногліцеридів.

6. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші за будь-яким з пп. 1-5, яке відрізняється тим, що вміст гліцерину у вказаній суміші з гліцеридами становить 10-60 %.

7. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші за будь-яким з пп. 1-6, яке відрізняється тим, що вказана суміш використовується як фітостимулюючий засіб, що сприяє проростанню насіння, та/або як фунгіцид/пестицид для захисту насіння та/або сільськогосподарських культур від патогенних мікроорганізмів.

8. Фітостимулююча композиція для сприяння проростанню насіння та/або збільшення довжини корінців, яка містить суміш за будь-яким з пп. 1-6.

9. Спосіб сприяння проростанню насіння та/або підвищення довжини корінців, який включає обробку насіння шляхом просочення фітостимулюючою композицією за п. 8 в нерозведеному вигляді та/або її водним розчином.

10. Фунгіцидна/пестицидна композиція, яка містить суміш за будь-яким з пп. 1-6 і фунгіцид/пестицид на основі міді для захисту насіння та/або сільськогосподарських культур від патогенних мікроорганізмів.

11. Спосіб з використання фунгіцидів/пестицидів, який включає обробку культури фунгіцидною/пестицидною композицією за п. 10.

12. Композиція для протруювання насіння, яка містить суміш за будь-яким з пп. 1-6.

13. Спосіб протруювання насіння, який включає приведення у контакт насіння з композицією для протруювання за п. 12.

(21) а 2023 04698
(22) 08.03.2022

(51) МПК (2024.01)
A01N 31/02 (2006.01)
A01N 37/12 (2006.01)
A01P 1/00
A01P 3/00
A01P 21/00

(31) 102021000005360

(32) 08.03.2021

(33) IT

(85) 05.10.2023

(86) PCT/IB2022/052023, 08.03.2022

(71) ПАОЛІ АЛЕССІО (ІТ), КАНТІНІ ФЕРНАНДО (ІТ)

(72) ПАОЛІ АЛЕССІО (ІТ), КАНТІНІ ФЕРНАНДО (ІТ)

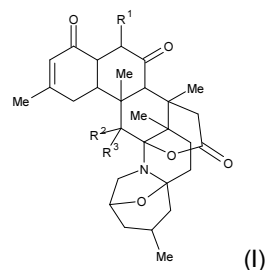
(54) ЗАСТОСУВАННЯ СУМІШЕЙ, ЯКІ МІСЯТЬ ГЛІЦЕРИН І ГЛІЦЕРИДИ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ, У СІЛЬСЬКОМУ ТА ЛІСОВОМУ ГОСПОДАРСТВІ

(57) 1. Застосування у сільському та/або лісовому господарстві суміші для сприяння проростання насіння або збільшення довжини корінців та/або для захисту насіння від патогенних мікроорганізмів, яка містить або складається з

гліцерину	5-90 %, і
гліцеридів однієї або більшої кількості органічних кислот	10-95 %

- (21) а 2023 04929 (51) МПК (2024.01)
(22) 13.04.2022 A01N 37/20 (2006.01)
A01N 25/00
A01P 3/00
- (31) 21169605.9
(32) 21.04.2021
(33) EP
(85) 25.10.2023
(86) РСТ/EP2022/059885, 13.04.2022
(71) ГЛОБАКЕМ НВ (BE)
(72) Генрі Жан-Франсуа (BE), Рейбрук Стефаан (BE)
(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОБРОБКИ НАСІННЯ ТА СПОСОБИ ОБРОБКИ
(57) 1. Спосіб контролю, профілактики та/або лікування від фітопатогенних грибів, що спричиняють грибові інфекції у рослин, який включає обробку насіння сільськогосподарських культур або рослин фунгіцидно ефективною кількістю зоксаміду, де фітопатогенні гриби вибрані з *Plasmopara halstedii*; *Pythium ultimum*, *Hyaloperonospora parasitica*; *Pienodorus Ungarn* та *Fusarium* sp.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що грибові інфекції вибирають з-поміж:
а) несправжня борошниста роса, спричинена *Plasmopara halstedii*,
б) випрівання, спричинене *Pythium ultimum* або *Pythium* sp.),
с) несправжня борошниста роса хрестоцвітних, спричинена *Hyaloperonospora parasitica*;
д) фомоз або ракова хвороба, спричинена *Pienodorus Ungarn* та
е) хвороби, спричинені *Fusarium* sp.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що насіння культур або рослин вибирають з соняшнику, кукурудзи, сорго, сої та ріпаку.
4. Спосіб за пп. 1-3, який відрізняється тим, що обробку проводять шляхом нанесення на насіння зоксаміду шляхом обприскування, обпилювання, суспензії, замочування, покриття або дражування насіння.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що зоксамід застосовують у кількості від 5 г/т насіння до 300 г/т насіння.
6. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що зоксамід застосовують у кількості від 10 г/т насіння до 200 г/т насіння.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що зоксамід застосовують у кількості приблизно 24 г/т насіння, 36 г/т насіння або 48 г/т насіння.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який відрізняється тим, що додатково на насіння наносять сполуку і де сполукою, що наноситься, є флудіоксоніл.
9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що флудіоксоніл застосовують у кількості 125 г/т насіння соняшнику, 50 г/т насіння кукурудзи та 17,5 г/т насіння ріпаку.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 8-9, який відрізняється тим, що зоксамід застосовують до, одночасно або після.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що зоксамід застосовують разом з допоміжними речовинами.

- (21) а 2023 04599 (51) МПК (2024.01)
(22) 28.02.2022 A01N 43/90 (2006.01)
A01P 5/00
A01P 7/00
- (31) 2021-031870
(32) 01.03.2021
(33) JP
(85) 29.09.2023
(86) РСТ/JP2022/008337, 28.02.2022
(71) СУМІТОМО КЕМІКАЛ КОМПАНІ, ЛІМІТЕД (JP)
(72) Уємура Дайсукі (померлий) (JP), Івата Тіємі (JP), Судзукі Тацую (JP)
(54) СПОСІБ БОРОТЬБИ З ЧЛЕНИСТОНОГИМИ ШКІДНИКАМИ АБО НЕМАТОДАМИ-ШКІДНИКАМИ З ВИКОРИСТАННЯМ ЗОАНТАМІНУ
(57) 1. Спосіб боротьби з членистоногим шкідником або нематодою-шкідником, який включає нанесення ефективної кількості сполуки, представленої формулою (I)

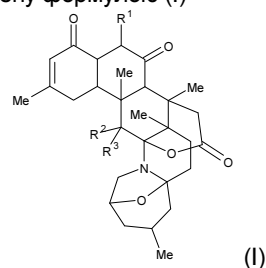


[де:

R¹ означає атом водню або метильну групу; і R² і R³ кожний означає атом водню або R² і R³ об'єднані один з одним з утворенням оксогрупи] або її N-оксиду або її солі на членистоногого шкідника або нематоду-шкідника, або на місце поширення, на якому мешкає членистоногий шкідник або нематода-шкідник.

2. Спосіб за п. 1, де R² і R³ в формулі (I) кожний означає атом водню.

3. Композиція для боротьби з членистоногим шкідником або нематодою-шкідником, що містить сполуку, представлену формулою (I)



[де:

R¹ означає атом водню або метильну групу; і R² і R³ кожний означає атом водню або R² і R³ об'єднані один з одним з утворенням оксогрупи] або її N-оксид або її сіль.

4. Композиція за п. 3, яка додатково містить один або більшу кількість інгредієнтів, вибраних з групи, яка складається з наступних: група (а), група (б), група (с) група (д) і група (е):

група (а): група, що включає інсектицидно активні інгредієнти, майтицидно активні інгредієнти і нематодцидно активні інгредієнти;

група (б): фунгіцидно активні інгредієнти;

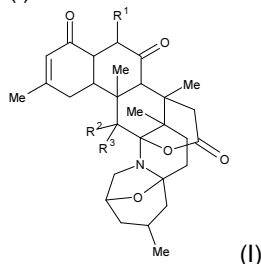
група (с): інгредієнти, які регулюють ріст рослин;

група (d): репелентні інгредієнти;

група (e): матеріали для біологічної боротьби.

5. Спосіб боротьби з членистоногим шкідником або нематодою-шкідником, який включає нанесення ефективної кількості композиції за п. 4 на членистоногого шкідника або нематоду-шкідника, або на місце поширення, на якому мешкає членистоногий шкідник або нематода-шкідник.

6. Насіння або вегетативний репродуктивний орган, що містить ефективну кількість сполуки, представлену формулою (I)

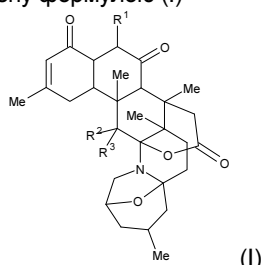


(I)

[де:

R¹ означає атом водню або метильну групу; і R² і R³ кожний означає атом водню або R² і R³ об'єднані один з одним з утворенням оксогрупи] або її N-оксиду або її солі, або ефективна кількість композиції за п. 4.

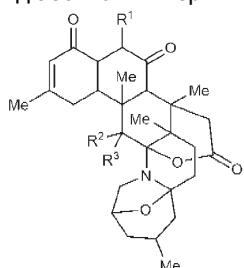
7. Композиція для боротьби з членистоногим шкідником або нематодою-шкідником, що містить сполуку, представлену формулою (I)



(I)

[де:

R¹ означає атом водню або метильну групу; і R² і R³ кожний означає атом водню або R² і R³ об'єднані один з одним з утворенням оксогрупи] або її N-оксиду або її солі, або інертний носій.



(I)

C13B 10/12 (2011.01)

G01N 21/359 (2014.01)

(31) 21170220.4

(32) 23.04.2021

(33) EP

(85) 16.11.2023

(86) PCT/EP2022/060613, 21.04.2022

(71) ПФАЙФЕР УНД ЛАНГЕН ІП ГМБХ (DE)

(72) Бурхардт Марк-Олівер (DE), Клостергальфен Вольфганг (DE)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ОЧИЩЕНОГО СОКУ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЦУКРУ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРУ ТА УСТАНОВКА ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРУ

(57) 1. Спосіб одержання очищеного соку (17, 27) для одержання цукру, в якому вапняне молоко на першому етапі (3) вапнування спочатку додають до неочищеного соку (14) з одержанням суміші неочищеного соку та вапняного молока (15), і

потім на першому етапі (4) карбонізації додають діоксид вуглецю до суміші неочищеного соку та вапняного молока (15) з одержанням суміші неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16), і потім на першому етапі (5) фільтрації фільтрують суміш неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16) з одержанням першого очищеного соку (17),

необов'язково на другому етапі (3') вапнування вапняне молоко додають до першого очищеного соку (17) з одержанням суміші першого очищеного соку та вапняного молока (25), і

необов'язково на другому етапі карбонізації (4') діоксид вуглецю додають до першого очищеного соку (17) або суміші першого очищеного соку та вапняного молока (25) з одержанням суміші першого очищеного соку та осаджених нецукрових речовин (26), і на другому етапі фільтрації (5') суміш першого очищеного соку і осаджених нецукрових речовин (26) фільтрують з одержанням другого очищеного соку (27),

який відрізняється тим, що

щонайменше один перший сенсорний пристрій (21) використовують для виявлення перших даних вимірювання, що стосуються суміші неочищеного соку та вапняного молока (15) та/або суміші першого очищеного соку та вапняного молока (25) під час або після першого або другого етапу (3, 3') вапнування, та/або

щонайменше один другий сенсорний пристрій (22) використовують для виявлення других даних вимірювання, що стосуються суміші неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16) та/або суміші першого очищеного соку та осаджених нецукрових речовин (26) під час або після першого або другого етапу (4, 4') карбонізації, і/або

щонайменше один третій сенсорний пристрій (23) використовують для виявлення третіх даних вимірювання, що стосуються першого та/або другого очищеного соку (17).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу першого та/або другого етапу (3, 3') вапнування встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання.

A 23

(21) а 2023 05437

(22) 21.04.2022

(51) МПК

A23L 33/105 (2016.01)

C13B 10/02 (2011.01)

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що параметр способу являє собою додану кількість вапняного молока, та/або цільове значення pH, та/або концентрацію вапняного молока, та/або додану кількість осажденного карбонату кальцію, та/або кількість відібраного карбонізованого соку.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу першого та/або другого етапу (4, 4') карбонізації встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу першого та/або другого етапу (5, 5') фільтрації встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що перший сенсорний пристрій (21) має перший пристрій оптичного зображення, і перші дані вимірювання містять дані першого зображення, та/або другий сенсорний пристрій має (22) другий пристрій оптичного зображення, і другі дані вимірювання містять дані другого зображення, та/або третій сенсорний пристрій (23) має третій пристрій оптичного зображення, і треті дані вимірювання містять дані третього зображення.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що геометричні властивості частинок і/або повітряних включень, що містяться у відповідному неочищеному соку або очищеному соку, визначають на основі перших, других і/або третіх даних зображення.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що геометричною властивістю є форма пластівців.

9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що колір рідкої фази відповідного неочищеного соку або очищеного соку визначають на основі перших, других та/або третіх даних зображення.

10. Спосіб за будь-яким із пунктів 8 або 9, який відрізняється тим, що на першому та/або другому етапі вапнування (3, 3') додаткову кількість вапняного молока встановлюють залежно від ідентифікованої форми пластівців частинок та/або кольору рідкої фази.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 8-10, який відрізняється тим, що додаткову кількість декстранази встановлюють залежно від визначеної форми пластівців частинок і/або визначеного кольору рідкої фази.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що

перший сенсорний пристрій (21) має перший пристрій ближньої інфрачервоної спектроскопії, і перші дані вимірювання містять першу індикацію вмісту інгредієнта, та/або

другий сенсорний пристрій (22) має другий пристрій ближньої інфрачервоної спектроскопії, і другі дані вимірювання містять другу індикацію вмісту інгредієнта, та/або

третій сенсорний пристрій (23) має третій пристрій ближньої інфрачервоної спектроскопії, і треті дані вимірювання містять третю індикацію вмісту інгредієнта.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що перші, другі та/або треті дані

вимірювання включають індикацію вмісту пектинів та/або декстранів, при цьому індикація стану одного або декількох фільтрувальних пристроїв, наприклад фільтрувальних свічок, визначається на основі індикації вмісту пектинів і/або декстранів, що використовуються на етапі фільтрації.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що перші, другі та/або треті дані вимірювання містять індикацію вмісту пектинів та/або декстранів, де додану кількість декстранази визначають на основі індикації вмісту пектинів та/або декстранів.

15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що перший сенсорний пристрій (21) має перший датчик азоту, і перші дані вимірювання містять першу концентрацію азоту, та/або другий сенсорний пристрій (22) має другий датчик азоту, і другі дані вимірювання містять другу концентрацію азоту, та/або третій сенсорний пристрій (23) має третій датчик азоту, і треті дані вимірювання містять третю концентрацію азоту.

16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що третій сенсорний пристрій (23) має датчик каламутності та/або кольору, а треті дані вимірювання включають індикацію каламутності та/або кольору.

17. Спосіб за п. 16, який відрізняється тим, що параметр способу першого та/або другого етапу фільтрації (5, 5') встановлюють залежно від індикації каламутності та/або кольору.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що

третій сенсорний пристрій (23) має третій датчик Брикса, і перші дані вимірювання містять вміст цукру.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що

перший сенсорний пристрій (21) розташований у першій обвідній лінії, в яку суміш неочищеного соку та вапняного молока або суміш першого очищеного соку та вапняного молока (25) вводиться під час або після першого чи другого етапу (3, 3') вапнування, і утворюється стояча суміш (15, 25) для визначення перших даних вимірювання, та/або

другий сенсорний пристрій (22) розташований у другій обвідній лінії, в яку вводять суміш неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16) або суміш першого очищеного соку та осаджених нецукрових речовин (26) під час або після першого або другого етапу карбонізації (4, 4'), і утворюється стояча суміш (16, 26) для виявлення других даних вимірювання, та/або

третій сенсорний пристрій (23) розташований у третій обвідній лінії, в яку вводиться перший або другий очищений сік (17, 27) і утворюється стоячий очищений сік (17, 27) для виявлення третіх даних вимірювання.

20. Спосіб за п. 19, який відрізняється тим, що після проведення вимірювання в першій, другій та/або третій обвідній лінії виконується процедура самоочищення для очищення обвідної лінії.

21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що розмір частинок визначають на основі перших даних вимірювання, зокрема перших

даних зображення, та/або других даних вимірювання, зокрема других даних зображення, та/або третіх даних вимірювання, зокрема, третіх даних зображення.

22. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що швидкість опускання визначають на основі перших даних вимірювання, зокрема перших даних зображення, та/або других даних вимірювання, зокрема других даних зображення, та/або третіх даних вимірювання, зокрема, третіх даних зображення.

23. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що кристалічну форму карбонату кальцію визначають на основі перших даних вимірювання, зокрема перших даних зображення, та/або других даних вимірювання, зокрема других даних зображення, та/або третіх даних вимірювання, зокрема, третіх даних зображення.

24. Спосіб одержання цукру, який відрізняється тим, що очищений сік (17, 27) одержують відповідно до способу за будь-яким із попередніх пунктів, а цукор одержують із очищеного соку (17, 27) на наступних етапах способу.

25. Спосіб за п. 24, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу будь-якого з наступних етапів способу встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання, причому наступний етап способу є етапом згущення (6), або етапом кристалізації (7), або етапом відділення (8).

26. Спосіб за будь-яким із пунктів 24 або 25, який відрізняється тим, що для одержання неочищеного соку (14) проводять етап (2) екстракції для одержання неочищеного соку (14) з цукрового бурякового жому (11), при цьому щонайменше один параметр способу етапу екстракції встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання.

27. Установка для одержання цукру з приладом очищення соку, виконана з можливістю:

спочатку на першому етапі (3) вапнування додавання вапняного молока до неочищеного соку (14) з одержанням суміші неочищеного соку та вапняного молока (15), і

потім на першому етапі (4) карбонізації додавання діоксиду вуглецю до суміші неочищеного соку та вапняного молока (15) з одержанням суміші неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16), і потім на першому етапі (5) фільтрації фільтрування суміші неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16) з одержанням першого очищеного соку (17),

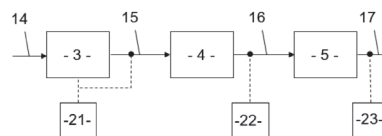
необов'язково на другому етапі (3') вапнування додавання вапняного молока до першого очищеного соку (17) з одержанням суміші першого очищеного соку та вапняного молока (25), і

необов'язково на другому етапі карбонізації (4') додавання діоксиду вуглецю до першого очищеного соку (17) або суміші першого очищеного соку та вапняного молока (25) з одержанням суміші першого очищеного соку та осаджених нецукрових речовин (26), і на другому етапі фільтрації (5') фільтрування суміші першого очищеного соку і осаджених нецукрових речовин (26) з одержанням другого очищеного соку (27),

яка містить:

щонайменше один перший сенсорний пристрій (21, 21') для виявлення перших даних вимірювання, що стосуються суміші неочищеного соку та вапняного молока (15) та/або суміші першого очищеного соку та вапняного молока (25) під час або після першого або другого етапу (3, 3') вапнування, та/або щонайменше один другий сенсорний пристрій (22, 22') для виявлення других даних вимірювання, що стосуються суміші неочищеного соку та осаджених нецукрових речовин (16) та/або суміші першого очищеного соку та осаджених нецукрових речовин (26) під час або після першого або другого етапу (4, 4') карбонізації, та/або

щонайменше третій сенсорний пристрій (23, 23') для виявлення третіх даних вимірювання, що стосуються першого та/або другого очищеного соку (17, 27).



Фіг. 2

A 24

(21) а 2023 05417 (51) МПК
(22) 15.03.2022 A24D 3/04 (2006.01)
A24D 3/02 (2006.01)

(31) 2021-075291

(32) 27.04.2021

(33) JP

(85) 27.11.2023

(86) РСТ/JP2022/011646, 15.03.2022

(71) ДЖАПАН ТОБАККО ІНК. (JP)

(72) Мотодамарі Тецуя (JP)

(54) ПАПЕРОВИЙ ФІЛЬТР ДЛЯ ВДИХАННЯ АРОМАТИЗОВАНОГО ПРОДУКТУ

(57) 1. Паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів, при цьому паперовий фільтр містить:

стрижнеподібний фільтруючий елемент; і обгортковий папір для обертання фільтруючого елемента,

при цьому фільтруючий елемент містить лист гофрованого паперу з виступами і канавками, які чергуються та безперервно простягаються в поздовжньому напрямку;

опір затягуванню паперового фільтра в напрямку повітряного потоку більше або дорівнює 0,2 мм H₂O/мм та менше або дорівнює 1,0 мм H₂O/мм; і

твердість паперового фільтра в напрямку, перпендикулярному до довгої осі, більше або дорівнює 80,0 % і менше або дорівнює 95,0 %, твердість представлена рівнянням (1):

твердість (%) у напрямку, перпендикулярному до довгої осі = (D_d/D_s) × 100 Рівняння (1),

де D_s (мм) - діаметр поперечного перерізу паперового фільтра в напрямку, перпендикулярному поздовжньому напрямку до прикладання навантаження F, та D_d (мм) - діаметр поперечного перерізу па-

перового фільтра в напрямку, перпендикулярному до поздовжнього напрямку після застосування навантаження F , причому навантаження F є навантаженням стиснення 3 Н/мм , прикладеним до паперового фільтра протягом часу стиснення 10 секунд у напрямку, перпендикулярному до довгої осі.

2. Паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів, при цьому паперовий фільтр містить: стрижнеподібний фільтруючий елемент; і обгортковий папір для обертання фільтруючого елемента,

при цьому фільтруючий елемент містить лист гофрованого паперу з виступами та канавками, які чергуються та безперервно простягаються в поздовжньому напрямку;

опір затягуванню паперового фільтра в напрямку повітряного потоку більше або дорівнює $0,2 \text{ мм H}_2\text{O/мм}$ і менше або дорівнює $1,0 \text{ мм H}_2\text{O/мм}$; і

максимальне навантаження стиснення, виміряне під час стиснення паперового фільтра в поздовжньому напрямку зі швидкістю стиснення 20 мм/хв. , більше або дорівнює 15 Н і менше або дорівнює 30 Н .

3. Паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів за п. 1 або 2, в якому різниця між максимальною висотою виступів і максимальною глибиною канавок більше або дорівнює 50 мкм і менше або дорівнює 500 мкм .

4. Паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів за будь-яким одним із пп. 1-3, в якому лист гофрованого паперу являє собою крепований лист сировини, який має основну вагу більше або дорівнює 40 г/м^2 і менше або дорівнює 120 г/м^2 , товщину більше або дорівнює 30 мкм і менше або дорівнює 130 мкм , та ширину більше або дорівнює 70 мм і менше або дорівнює 200 мм ; при цьому ширина являє собою довжину в напрямку, перпендикулярному до напрямку, що відповідає поздовжньому напрямку фільтруючого елемента, включаючи лист гофрованого паперу, який виготовлений з листа сировини.

5. Паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів за будь-яким одним із пп. 1-4, в якому щільність фільтруючого елемента більше або дорівнює $0,16 \text{ г/см}^3$ та менше або дорівнює $0,34 \text{ г/см}^3$.

6. Паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів за будь-яким одним із пп. 1-5, в якому обгортковий папір має основну вагу, що більше або дорівнює 30 г/м^2 , і менше або дорівнює 100 г/м^2 , та товщину більше або дорівнює до 30 мкм і менше або дорівнює 130 мкм .

7. Фільтруючий сегмент для вдихання ароматизованих продуктів, при цьому фільтруючий сегмент містить паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів за будь-яким одним із пп. 1-6.

8. Ароматизований продукт для вдихання у формі стрижня, що містить:

частину тютюнового стрижня; та

частину мундштука,

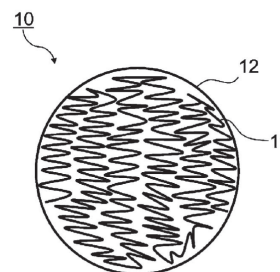
при цьому частина мундштука містить паперовий фільтр для вдихання ароматизованих продуктів за будь-яким із пп. 1-6.

9. Спосіб виготовлення паперового фільтра для вдихання ароматизованих продуктів за будь-яким одним із пп. 1-6, який включає:

операцію крепування листа сировини для формування листа гофрованого паперу;

операцію пресування листа гофрованого паперу для формування фільтруючого елемента; та операцію обгортання фільтруючого елемента обгортковим папером.

ФІГ. 4



(21) а 2023 00636

(22) 21.07.2021

(51) МПК (2024.01)

A24F 40/40 (2020.01)

A24F 40/00

A24F 40/10 (2020.01)

A61M 11/08 (2006.01)

(31) 63/054,462

(32) 21.07.2020

(33) US

(31) 17/380,611

(32) 20.07.2021

(33) US

(85) 20.02.2023

(86) PCT/US2021/042564, 21.07.2021

(71) РАІ СТРАТЕДЖИК ХОЛДІНГЗ, ІНК. (US)

(72) Сміт Лаура (US), Аллер Джаред (US), Лукан Шон (US), МакНіл Рає (US), Вудард Річард (US)

(54) КОЖУХ ДЛЯ ПРИСТРОЮ ФОРМУВАННЯ АЕРОЗОЛЮ

(57) 1. Кожух для пристрою формування аерозолі, причому кожух містить:

корпус, який містить втулкову ділянку, виконану з можливістю взаємодії з ділянкою пристрою формування аерозолі, щоб втримувати ділянку пристрою формування аерозолі в корпусі;

модуль живлення, розміщений в корпусі і виконаний з можливістю безпосереднього або опосередкованого надання живлення пристрою формування аерозолі; і

ковпачок, функціонально з'єднаний із корпусом, щоб закривати мундштук пристрою формування аерозолі в закритому стані і надавати доступ до мундштука у відкритому стані.

2. Кожух за п. 1, при цьому модуль живлення виконаний з можливістю давати можливість надання живлення пристрою формування аерозолі, коли ковпачок знаходиться в закритому стані, і запобігати наданню живлення пристрою формування аерозолі, коли ковпачок знаходиться у відкритому стані.

3. Кожух за п. 2, при цьому кожух містить схему виявлення положення, розміщену в корпусі, і при цьому схема виявлення положення виконана з можливістю виявлення відкритого стану і закритого стану, щоб розмикати зарядні контакти між модулем живлення і пристроєм формування аерозолі у відповідь на знаходження ковпачка у відкритому стані.

4. Кожух за п. 2, при цьому кожух функціонально з'єднаний з корпусом через вузол позиціонування ковпачка.

5. Кожух за п. 4, при цьому вузол позиціонування ковпачка містить напрямний паз, сформований в корпусі, напрямну смугу, виконану з можливістю утримуватися з можливістю ковзання в напрямному пази, щоб надавати можливість переміщення ковпачка у напрямку до корпусу і від корпусу, і шарнір, що функціонально з'єднує ковпачок із напрямною смугою, і

при цьому ковпачок виконаний з можливістю повороту навколо шарніра приблизно на 90 градусів, щоб розкривати мундштук для роботи пристрою формування аерозолі.

6. Кожух за п. 1, при цьому корпус додатково містить зарядний порт, через який модуль живлення перезаряджається від зовнішнього джерела живлення.

7. Кожух за п. 1, при цьому пристрій формування аерозолі повністю вміщений всередині кожуха, коли ковпачок знаходиться в закритому стані.

8. Кожух за п. 1, при цьому щонайменше один із корпусу і ковпачка містить приймач, заданий заглибленою ділянкою, сформованою у зовнішній поверхні корпусу або ковпачка, відповідно, і

при цьому вибрана одна з множини вставок має можливість вставляння в приймач користувачем.

9. Кожух за п. 8, при цьому множина вставок включає в себе різні кольори, малюнки, логотипи, текстури або їхнє поєднання, щоб задавати відповідні різні естетичні зміни для кожуха.

10. Кожух за п. 1, при цьому кожний із корпусу і ковпачка містять приймач, заданий заглибленою ділянкою, сформованою у зовнішній поверхні корпусу і ковпачка, відповідно, і

при цьому вибрана одна з множини вставок має можливість вставляння в приймач користувачем.

11. Кожух за п. 10, при цьому модуль живлення виконаний з можливістю давати можливість надання живлення пристрою формування аерозолі, коли ковпачок знаходиться в закритому стані, і запобігати наданню живлення пристрою формування аерозолі, коли ковпачок знаходиться у відкритому стані.

12. Кожух за п. 1, який додатково містить з'єднувальний затискач, функціонально приєднаний до корпусу,

при цьому з'єднувальний затискач є таким, що повертається відносно корпусу у вибрані користувачем положення між першим положенням, в якому з'єднувальний затискач є практично вирівняним з подовжньою центральною лінією кожуха, і другим положенням, в якому з'єднувальний затискач є практично перпендикулярним подовжній центральній лінії кожуха.

13. Кожух, який переконафігурується, для пристрою формування аерозолі, причому кожух містить: корпус; і

втулкову ділянку, сформовану в корпусі і виконану з можливістю взаємодії з ділянкою пристрою формування аерозолі, щоб втримувати ділянку пристрою формування аерозолі в корпусі,

при цьому корпус виконаний з можливістю його переконафігурації для зміни естетичного зовнішнього вигляду кожуха, який переконафігурується, або функціональності пристрою формування аерозолі у

відповідь на функціональне з'єднання кожуха, який переконафігурується, з пристроєм формування аерозолі.

14. Кожух, який переконафігурується, за п. 13, при цьому корпус виконаний з можливістю зміни естетичного зовнішнього вигляду кожуха, який переконафігурується, і функціональності пристрою формування аерозолі.

15. Кожух, який переконафігурується, за п. 13, при цьому корпус містить модуль живлення, виконаний з можливістю безпосереднього або опосередкованого надання живлення пристрою формування аерозолі; і

ковпачок, функціонально з'єднаний з корпусом, щоб закривати мундштук пристрою формування аерозолі в закритому стані і надавати доступ до мундштука у відкритому стані.

16. Кожух, який переконафігурується, за п. 15, при цьому модуль живлення виконаний з можливістю давати можливість надання живлення пристрою формування аерозолі, коли ковпачок знаходиться в закритому стані, і запобігати наданню живлення пристрою формування аерозолі, коли ковпачок знаходиться у відкритому стані.

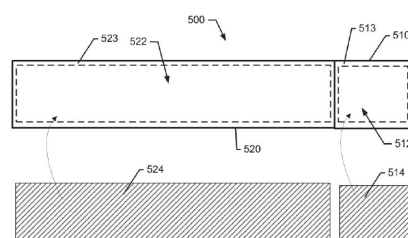
17. Кожух, який переконафігурується, за п. 15, при цьому пристрій формування аерозолі повністю вміщений всередині кожуха, який переконафігурується, коли ковпачок знаходиться в закритому стані.

18. Кожух, який переконафігурується, за п. 13, при цьому кожний з корпусу і ковпачка містять приймач, заданий заглибленою ділянкою, сформованою у зовнішній поверхні корпусу і ковпачка, відповідно, і при цьому вибрана одна з множини вставок є такою, що вставляється в приймач користувачем, щоб змінювати естетичний зовнішній вигляд кожуха, який переконафігурується.

19. Кожух, який переконафігурується, за п. 18, при цьому множина вставок включає в себе різні кольори, малюнки, логотипи, текстури або їхнє поєднання, щоб задавати відповідні різні естетичні зміни для кожуха, який переконафігурується.

20. Кожух, який переконафігурується, за п. 13, який додатково містить з'єднувальний затискач, функціонально з'єднаний з корпусом, при цьому з'єднувальний затискач виконаний з можливістю повороту відносно корпусу у вибрані користувачем положення між першим положенням, в якому з'єднувальний затискач є практично вирівняним з подовжньою центральною лінією кожуха, який переконафігурується, і другим положенням, в якому з'єднувальний затискач є практично перпендикулярним подовжній центральній лінії кожуха, який переконафігурується.

ФІГ. 5



A 61

- (21) **a 2023 04172** (51) МПК (2024.01)
(22) **04.09.2023** **A61K 36/09** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 127/00 (2006.01)
A61K 135/00 (2006.01)
A61P 37/00
A61P 29/00
- (71) **ШПИЧАК ОЛЕГ СЕРГІЙОВИЧ (UA)**
(72) Шпичак Аліна Олегівна (UA), Хворост Ольга Павлівна (UA), Кухтенко Олександр Сергійович (UA), Шпичак Олег Сергійович (UA), Скребцова Катерина Сергіївна (UA), Криськів Олег Степанович (UA), Шпичак Тамара Володимирівна (UA)
- (54) **ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ, ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ, ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ**
- (57) 1. Фармацевтична композиція протизапальної, протиалергійної, імуномодулювальної дії містить екстракт густий цетрарії ісландської, комплекс полісахаридів смородини чорної і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:
- | | |
|--|--------|
| екстракт густий цетрарії ісландської | 10-30 |
| комплекс полісахаридів смородини чорної | 5-20 |
| фармацевтично прийнятні допоміжні речовини | решта. |
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі гранул, капсул, таблеток.
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятні допоміжні речовини вибрані з переліку наповнювачів, коректорів смаку, ароматизаторів, віддушок узятих у фармацевтично прийнятній кількості.

- (21) **a 2023 03517** (51) МПК (2024.01)
(22) **22.12.2021** **A61M 39/22** (2006.01)
A61M 39/10 (2006.01)
A61J 3/00
A61J 1/20 (2006.01)
A61M 5/19 (2006.01)
- (31) **63/130,144**
(32) **23.12.2020**
(33) **US**
(85) **19.07.2023**
(86) **PCT/IB2021/062218, 22.12.2021**
(71) **ТОЛМАР ІНТЕРНЕШНЛ ЛІМІТЕД (IE)**
(72) Шерман Джеймс (US), Дін Кейсі (US), Абудагер Хосам (US), Харт Карл (US), Бінгем Джон (US)
- (54) **СИСТЕМИ ТА СПОСОБИ ДЛЯ КЛАПАННИХ КОМПЛЕКТІВ ЗМІШУВАЛЬНИХ ШПРИЦІВ**
- (57) 1. Система змішування шприц-в-шприц, яка містить: перший циліндр шприца, який містить порожнистий корпус, який визначає внутрішню камеру, причому порожнистий корпус, визначає внутрішню камеру, а порожнистий корпус має проксимальний кінець і

дозувальний дистальний кінець з випускним отвором;
другий циліндр шприца, який містить порожнистий корпус, який визначає внутрішню камеру, порожнистий корпус другого циліндричного шприца, який має проксимальний кінець і дозувальний дистальний кінець з випускним отвором;
перший циліндр шприца і другий циліндр шприца, кожен з яких містить поршень, який має можливість ковзання всередині циліндра шприца для створення тиску на вміст шприца, який знаходиться у внутрішніх камерах;
з'єднувач шприців, який призначений для приймання першого циліндра шприца і другого циліндра шприца;
з'єднувач шприців, який містить пересувний елемент, причому пересувний елемент має ущільнення з проточним отвором, який зміщений відносно вихідного отвору щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, коли пересувний елемент розташований в першому положенні, і в якому отвір для потоку вирівняний з вихідним отвором першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, коли пересувний елемент розташований в другому положенні.

2. Система змішування "шприц-в-шприц" за п. 1, яка **відрізняється** тим, що з'єднувач шприца містить користувальницький інтерфейс, здатний приймати зусилля від користувача і передавати зусилля на ущільнювач.

3. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що пересувний елемент можна переміщувати в напрямку, який, по суті, є перпендикулярним до поздовжньої осі щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца.

4. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що з'єднувач шприців містить обертовий фіксувальний елемент Люера, який вільно обертається в з'єднувачі шприців, коли пересувний з'єднувач розташований у другому положенні.

5. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца містить лікарський засіб, причому циліндр іншого шприца містить рідкий компонент композиції.

6. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що принаймні один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца містить леупролід ацетат.

7. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца містить полімерний розчинник.

8. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що інтерфейс користувача містить щонайменше один пружний виступ, який зміщений в бік заблокованого положення.

9. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перше положення має положення, в якому потік рідини між першим циліндром шприца і другим циліндром шприца повністю перекритий, і друге положення, яке має положення, в якому рідина може перетікати між першим циліндром шприца і другим циліндром шприца.

10. Система змішування шприц-в-шприц за п. 1, яка **відрізняється** тим, що з'єднувач шприців містить пер-

ший елемент для приймання шприца і другий елемент для приймання шприца.

11. Система змішування шприц-в-шприц, яка містить: перший циліндр шприца, що містить порожнистий корпус, причому порожнистий корпус має проксимальний кінець і дозувальний дистальний кінець з вихідним отвором;

другий циліндр шприца, що містить порожнистий корпус і вихідний отвір, другий шприц містить дозувальний дистальний кінець з випускним отвором;

перший циліндр шприца і другий циліндр шприца, кожен з яких містить поршень, який має можливість ковзання всередині циліндра шприца для створення тиску на вміст шприца, який знаходиться у внутрішніх камерах;

вузол клапана, який призначений для приймання першого циліндра шприца і другого циліндра шприца;

при цьому вузол клапана містить пересувний інтерфейс користувача, який призначений для сприйняття зусилля користувача і передачі зусилля до пересувного ущільнення, і при цьому пересувний інтерфейс користувача є рухомих в напрямку, по суті, перпендикулярному до поздовжньої осі щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца.

12. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що пересувний елемент можна переміщувати у напрямку, який, по суті, є перпендикулярним до поздовжньої осі щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца.

13. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца може рухатися разом з вузлом клапана.

14. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца містить лікарський засіб, причому циліндр іншого шприца містить рідкий компонент композиції.

15. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що принаймні один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца містять леупролід ацетат.

16. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца містить полімерний розчинник.

17. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що вузол клапана містить щонайменше один пружний елемент, який зміщений у бік заблокованого положення.

18. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що вузол клапана має перше положення, в якому потік рідини між першим циліндром шприца і другим циліндром шприца повністю перекритий, і друге положення, в якому рідина може протікати між першим циліндром шприца і другим циліндром шприца.

19. Система змішування шприц-в-шприц за п. 11, яка **відрізняється** тим, що вузол клапана містить перший елемент для приймання шприца і другий елемент для приймання шприца.

20. Система змішування шприц-в-шприц за п. 19, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один з першого елемента для приймання шприца і другого еле-

мента для приймання шприца має нарізний елемент.

21. Система змішування шприц-в-шприц за п. 20, яка **відрізняється** тим, що нарізний елемент надійно запобігає обертанню відносно вузла клапана, коли пересувний елемент розташований у першому положенні; і

при цьому нарізний елемент може вільно обертатися, коли пересувний інтерфейс користувача розташований в другому положенні.

22. Спосіб приготування фармацевтичної композиції, який включає:

забезпечення першого циліндра шприца і другого циліндра шприца; причому перший циліндр шприца і другий циліндр шприца, кожен містить поршень, розташований в циліндрі з можливістю ковзання для створення тиску на вміст шприца, який розміщений всередині шприців;

забезпечення з'єднувача шприців, який призначений для приймання першого циліндра шприца і другого циліндра шприца;

причому з'єднувач шприців, містить інтерфейс користувача і пересувне ущільнення;

кріплення щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца до з'єднувача шприців;

прикладання зусилля до інтерфейсу користувача для переміщення пересувного ущільнення з першого положення в друге положення;

почергове прикладання зусилля до поршнів першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, щоб перемішати вміст першого шприца і другого шприца.

23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що перший циліндр шприца містить лікарський засіб.

24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що лікарський засіб містить леупролід ацетат.

25. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що другий циліндр шприца містить рідину або текучий матеріал.

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що рідина або текучий матеріал містить полімер, який можна змішувати з вмістом першого циліндра шприца.

27. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що виконується кілька циклів змішування для змішування вмісту першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, і щонайменше один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца відокремлюється, і фармацевтична композиція вводиться пацієнту.

28. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що перше положення містить положення, в якому пересувне ущільнення зміщене від вихідного отвору щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, а передача рідини між циліндрами шприца перекрита.

29. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що друге положення має положення, в якому пересувне ущільнення вирівняно з випускним отвором щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, і уможливлений потік рідини між циліндрами шприців.

30. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що інтерфейс користувача містить вдавливаемый елемент.

31. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що щонайменше один з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца є рухомих за допомогою пересувного ущільнення.

32. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що принаймні один з першого циліндра шприця і другого циліндра шприця незворотно чиним прикріплені до з'єднувача шприців.

33. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що стадія кріплення включає пригвинчування принаймні одного з першого циліндра шприця і другого циліндра шприця до з'єднувача шприців.

34. З'єднувач шприців, який призначений для приймання першого циліндра шприця і другого циліндра шприця, пов'язаних із системою змішування шприця, при цьому з'єднувач шприців містить: пересувний елемент, який використовується для вибіркового контакту користувача для переведення з'єднувача шприця з першого положення у друге положення;

ущільнення з проточним отвором, яке може рухатися разом із депресивним елементом;

перший елемент для приймання шприця і другий елемент для приймання шприця, при цьому щонайменше один з першого елемента для приймання шприця і другого елемента для приймання шприця містить нарізний елемент;

при цьому нарізний елемент надійно запобігає обертанню відносно з'єднувача шприців, коли пересувний елемент розташований в першому положенні; і при цьому нарізний елемент вільно обертається, коли пересувний елемент розташований в другому положенні.

35. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що перше положення має закриті положення, в якому перетікання рідини через з'єднувач перекривається.

36. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що друге положення має відкрите положення, в якому перетікання рідини через з'єднувач є можливим.

37. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що нарізний елемент додатково містить контактну поверхню, яка може бути зачеплена частиною з'єднувача для шприця, коли з'єднувач шприців розташований в першому положенні.

38. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що нарізний елемент містить прохідний отвір, в якому проточний отвір ущільнювача і проточний отвір нарізного елемента зміщені один відносно одного в першому положенні.

39. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що нарізний елемент містить прохідний отвір, в якому проточний отвір ущільнювача і проточний отвір нарізного елемента вирівняні в другому положенні.

40. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що з'єднувач шприців містить щонайменше один пружний елемент для фіксації з'єднувача шприців в другому положенні і значною мірою запобігає поверненню з'єднувача шприців в перше положення.

41. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що контактна поверхня має фланець нарізного елемента.

42. З'єднувач шприців за п. 41, який **відрізняється** тим, що фланець має множину контактних поверхонь, розташованих під кутом одна відносно одної.

43. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що контактна поверхня містить поверхню що-

найменше одного з зубця і виступ, розташований на нарізному елементі.

44. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що кожен з першого елемента для приймання шприця і другого елемента для приймання шприця мають фіксувальні елементи Люера, які можуть забезпечити приймання дистального кінця шприця.

45. З'єднувач шприців за п. 34, який **відрізняється** тим, що щонайменше один з першого елемента для приймання шприця і другого елемента для приймання шприця містить нарізний елемент.

46. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц для введення фармацевтичної композиції, яка містить активний фармацевтичний інгредієнт і компонент рідкого складу, причому попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц містить:

перший циліндр шприця, що містить порожнистий корпус, який визначає внутрішню камеру, що містить активний фармацевтичний інгредієнт, причому порожнистий корпус має проксимальний кінець і дозувальний дистальний кінець з вихідним отвором; другий циліндр шприця, що містить порожнистий корпус, який визначає внутрішню камеру, другий циліндр шприця містить рідкий компонент композиції, другий шприц містить дозувальний дистальний кінець з вихідним отвором;

перший циліндр шприця і другий циліндр шприця, кожен з яких містить поршень, розташований з можливістю ковзання всередині циліндра шприця для створення тиску на вміст кожної з внутрішніх камер; з'єднувач шприців, який призначений для приймання першого циліндра шприця і другого циліндра шприця;

з'єднувач шприців містить пересувний елемент, при цьому пересувний елемент містить ущільнення з проточним отвором, який зміщений відносно вихідного отвору щонайменше одного з першого циліндра шприця і другого циліндра шприця, коли пересувний елемент розташований в першому положенні, і в якому отвір потоку вирівняний з вихідним отвором першого циліндра шприця і другого циліндра шприця, коли пересувний елемент розташований у другому положенні; і який **відрізняється** тим, що пересувний елемент є переміщуваним у напрямку, який є по суті перпендикулярним до поздовжньої осі щонайменше одного з першого циліндра шприця і другого циліндра шприця.

47. Система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що перше положення містить положення, в якому потік рідини між першим циліндром шприця і другим циліндром шприця повністю перекритий, а друге положення містить положення, в якому рідина може перетікати між першим циліндром шприця і другим циліндром шприця.

48. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що активним фармацевтичним інгредієнтом є лейпролід ацетат.

49. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що рідкий компонент композиції містить полімер і розчинник.

50. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що

фармацевтична композиція містить приблизно 7,5 мг леупроліду ацетату як активного фармацевтичного інгредієнта і N-метил-2-піролідону і 50:50 полі(молочна кислота-гліколева кислота) (PLGA) кополімеру, який має середню молекулярну масу від приблизно 31 кДа до приблизно 45 кДа і щонайменше одну кінцеву групу карбонової кислоти як компонента рідкого складу.

51. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить приблизно 22,5 мг ацетату леупроліду як активного фармацевтичного інгредієнта і N-метил-2-піролідону, а також полі(лактид-ко-гліколід) 75:25 (PLG) кополімер із середньою молекулярною масою від приблизно 17 кДа до приблизно 21 кДа і кінцевими групами, які мають кінцеві гідроксильні групи, як компонента рідкого складу.

52. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить приблизно 30 мг леупроліду ацетату як активного фармацевтичного інгредієнта і N-метил-2-піролідону, а також полі(лактид-ко-гліколід) 75:25 (PLG) кополімер із середньою молекулярною масою від приблизно 17 кДа до приблизно 21 кДа і одну дистальну кінцеву групу з гідроксильними кінцями і іншу дистальну кінцеву групу з гідроксильними або складними ефірами як кінцевого компонента рідкої композиції.

53. Попередньо заповнена система змішування шприц-в-шприц за п. 46, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить приблизно 45 мг леупроліду ацетату як активного фармацевтичного інгредієнта і N-метил-2-піролідону, а також полі(лактид-ко-гліколід) 85:15 (PLG) кополімер із середньою молекулярною масою від приблизно 20 кДа до приблизно 26 кДа і одну дистальну кінцеву групу з гідроксильними кінцями і іншу дистальну кінцеву групу з гідроксильними або складними ефірами як кінцевого компонента рідкої композиції.

54. Спосіб введення агоніста або антагоніста GnRH або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту, який включає:

змішування відповідної дози агоніста або антагоніста GnRH, або його фармацевтично прийнятної солі з рідким компонентом композиції для утворення відновленої фармацевтичної композиції з використанням змішувальної системи "шприц-в-шприц"; і введення відновленої фармацевтичної композиції пацієнту шляхом підшкірної ін'єкції, причому система змішування шприц-в-шприц містить перший циліндр шприца, що містить агоніст або антагоніст GnRH або його фармацевтично прийнятну сіль, другий циліндр шприца, що містить рідкий компонент композиції, і з'єднувач шприців, який з'єднує перший і другий шприци, з'єднувач шприців, що містить пересувний елемент, і

в якому пересувний елемент має ущільнення з проточним отвором, який зміщений відносно вихідного отвору щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, коли пересувний елемент розташований в першому положенні, і при цьому проточний отвір вирівняний з вихідним отвором першого циліндра шприца і другого циліндра шприца, коли пересувний елемент розташований в другому положенні; і

в якому пересувний елемент є переміщуваним у напрямку, який є по суті перпендикулярним до поздовжньої осі щонайменше одного з першого циліндра шприца і другого циліндра шприца.

55. Спосіб за п. 54, який **відрізняється** тим, що змішування включає застосування сили до інтерфейсу користувача для переміщення пересувного ущільнення з першого положення в друге положення і по чергове застосування сили до поршня, розташованого в першому циліндрі шприца, і поршня, розташованого в другому циліндрі шприца, щоб змішати вміст першого і другого шприців.

56. Спосіб за п. 54, який **відрізняється** тим, що агоніст або антагоніст GnRH, або його фармацевтично прийнятна сіль є лейпролідом або його фармацевтично прийнятною сіллю.

57. Спосіб за п. 54, який **відрізняється** тим, що пацієнту, який має рак передміхурової залози, вводять відновлену фармацевтичну композицію приблизно один раз на 1-6 місяців, що знижує рівень тестостерону в сироватці крові пацієнта до рівня, меншого або рівного 0,5 нг/мл.

58. Спосіб за п. 57, який **відрізняється** тим, що відновлена фармацевтична композиція містить приблизно 7,5 мг ацетату лейпроліду, N-метил-2-піролідону і кополімер полі(молочної кислоти з гліколевою кислотою) (PLGA) у співвідношенні 50:50 із середньою молекулярною масою від приблизно 31 кДа до приблизно 45 кДа і щонайменше однією кінцевою групою карбонової кислоти, і в якому відновлену фармацевтичну композицію вводять пацієнту приблизно один раз на місяць.

59. Спосіб за п. 57, який **відрізняється** тим, що відновлена фармацевтична композиція містить приблизно 22,5 мг леупролідацетату, N-метил-2-піролідону і полі(лактид-ко-гліколід) (PLG) кополімеру 75:25 із середньою молекулярною масою від приблизно 17 кДа до приблизно 21 кДа і кінцеві групи, які мають гідроксильні кінці, і в яких відновлену фармацевтичну композицію вводять пацієнту приблизно один раз на кожні три місяці.

60. Спосіб за п. 57, який **відрізняється** тим, що відновлена фармацевтична композиція містить приблизно 30 мг леупролідацетату, N-метил-2-піролідону і полі(лактид-ко-гліколід) (PLG) кополімеру 75:25 із середньою молекулярною масою від приблизно 17 кДа до приблизно 21 кДа і кінцеві групи, які мають гідроксильні кінці, і в яких відновлену фармацевтичну композицію вводять пацієнту приблизно один раз на кожні чотири місяці.

61. Спосіб за п. 57, який **відрізняється** тим, що відновлена фармацевтична композиція містить приблизно 45 мг леупролідацетату, N-метил-2-піролідону і полі(лактид-ко-гліколід) (PLG) кополімеру 85:15 із середньою молекулярною масою від приблизно 20 кДа до приблизно 26 кДа і кінцеві групи, які мають гідроксильні кінці, і в яких відновлену фармацевтичну композицію вводять пацієнту приблизно один раз на кожні шість місяців.

62. Спосіб за п. 54, який **відрізняється** тим, що пацієнту, який має рак молочної залози з позитивним гормональним рецептором, вводять відновлену фармацевтичну композицію приблизно один раз на кожні три місяці для пригнічення функції яєчників пацієнта.

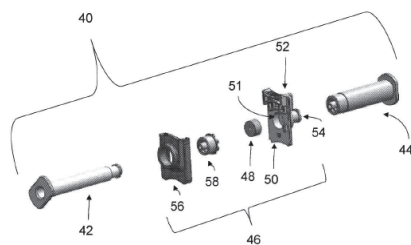
63. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що введення відновленої фармацевтичної композиції приблизно один раз на кожні три місяці знижує рівень естрадіолу (E2) пацієнта до рівня менше 20 пг/мл.

64. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що введення відновленої фармацевтичної композиції приблизно один раз на кожні три місяці знижує середній рівень лютеїнізуючого гормону (LH) у сироватці крові пацієнта.

65. Спосіб за п. 62, який **відрізняється** тим, що відновлена фармацевтична композиція містить приблизно 30 мг ацетату леупроліду, N-метил-2-піролідону і кополімер полі(лактід-ко-гліколід) (PLG) у співвідношенні 75:25 із середньою молекулярною масою від приблизно 17 кДа до приблизно 21 кДа, і одна дистальна кінцева група має гідроксильний кінець, а інша дистальна кінцева група є гідроксильним, або складним ефіром.

66. Спосіб за п. 54, який **відрізняється** тим, що пацієнт є педіатричним пацієнтом віком 2 роки або старше з центральним передчасним статевим дозріванням (CPP), вводять відновлену фармацевтичну композицію приблизно раз на кожні шість місяців, що знижує пікову стимульовану концентрацію у сироватці крові LH педіатричного пацієнта до концентрації до статевого дозрівання менше 4 МО/л.

67. Спосіб за п. 66, який **відрізняється** тим, що відновлена фармацевтична композиція містить приблизно 45 мг ацетату леупроліду, N-метил-2-піролідону і кополімер полі(лактід-ко-гліколід) (PLG) у співвідношенні 85:15 із середньою молекулярною масою від приблизно 20 кДа до приблизно 26 кДа, і одна дистальна кінцева група має гідроксильний кінець, а інша дистальна кінцева група є гідроксильним, або складним ефіром.



Фіг. 3

(21) а 2023 03081
(22) 30.11.2021

(51) МПК (2024.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61K 9/00
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 48/00
C07K 16/22 (2006.01)

(31) 63/120,189
(32) 01.12.2020
(33) US
(31) 63/152,832
(32) 23.02.2021
(33) US

(85) 27.06.2023

(86) PCT/US2021/061205, 30.11.2021

(71) АКООС, ІНК. (US)

(72) Саймонс Еммануель Джон (US), Ин Роберт (US), МакКенна Майкл (US)

(54) **КОНСТРУКЦІЯ НА ОСНОВІ АНТИТІЛ ДО VEGF І ВІДПОВІДНІ СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ВЕСТИБУЛЯРНОЮ ШВАННОМОЮ**

(57) 1. Конструкція, що містить кодуючу послідовність, функціонально зв'язану з промотором, причому кодуюча послідовність кодує агент, що зв'язує фактор росту ендотелію судин (VEGF) або його частину.

2. Конструкція за п. 1, в якій промотор являє собою промотор CAG, промотор CBA, промотор CMV або промотор CB7.

3. Конструкція за будь-яким із п. 1 або п. 2, в якій VEGF-зв'язувальний агент являє собою або включає антитіло або його фрагмент.

4. Конструкція за п. 3, в якій фрагмент антитіла являє собою фрагмент Fab, фрагмент Fab', фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fd, фрагмент Fd', область, що визначає комплементарність (CDR), одноланцюговий Fv або домен Fc.

5. Конструкція за будь-яким із пп. 1-4, в якій VEGF-зв'язувальний агент є або включає важкий ланцюг імуноглобуліну, легкий ланцюг імуноглобуліну або їх комбінацію.

6. Конструкція за будь-яким із пп. 1-5, в якій VEGF-зв'язувальний агент містить:

(i) поліпептид, що містить амінокислотну послідовність згідно з SEQ ID NO: 16,
(ii) поліпептид, що містить амінокислотну послідовність згідно з SEQ ID NO: 20, або
(iii) їхню комбінацію.

7. Конструкція за п. 6, в якій VEGF-зв'язувальний агент являє собою або включає ранібізумаб.

8. Конструкція за будь-яким із пп. 1-3 або пп. 5-6, в якій кодуюча послідовність включає:

(i) послідовність нуклеїнової кислоти, яка включає SEQ ID NO: 13,
(ii) послідовність нуклеїнової кислоти, яка включає SEQ ID NO: 19, або
(iii) їхню комбінацію.

9. Конструкція за будь-яким із пп. 1-8, в якій кодуюча послідовність включає одну або більше послідовностей нуклеїнових кислот, кожна з яких кодує сигнальний пептид.

10. Конструкція за п. 9, в якій щонайменше одна послідовність нуклеїнової кислоти кодує сигнальний пептид інтерлейкіну 2 (IL2).

11. Конструкція за будь-яким із пп. 1-10, в якій кодуюча послідовність містить одну або більше послідовностей, що кодують саморозщеплюваний пептид.

12. Конструкція за п. 11, в якій саморозщеплюваний пептид являє собою пептид 2A вірусу *Thosea assigna* (T2A).

13. Конструкція за будь-яким із пп. 1-3 або пп. 5-12, в якій кодуюча послідовність являє собою або включає послідовність нуклеїнової кислоти згідно з SEQ ID NO: 21.

14. Конструкція за будь-яким із пп. 1-13, що додатково містить два інвертованих кінцевих повтори (ITR) AAV, причому два ITR AAV фланкують кодуючу послідовність і промотор.

15. Конструкція за п. 14, в якій два ITR AAV є ITR AAV2 або отримані з них.

16. Конструкція за п. 14 або п. 15, в якій два ITR AAV містять 5'-ITR, що містять послідовність нуклеїнової кислоти згідно з SEQ ID NO: 45 або 47, і 3'-ITR, що містить послідовність нуклеїнової кислоти згідно з SEQ ID NO: 46 або 48.

17. Конструкція за п. 1, причому конструкція містить послідовність нуклеїнової кислоти відповідно до SEQ ID NO: 90, 91, 92 або 106.

18. Частина AAV, що містить конструкцію за будь-яким з пп. 1-17.

19. Частина AAV за п. 18, що додатково містить капсид AAV, причому капсид AAV являє собою капсид AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 або Apc80 AAV, або отриманий із них.

20. Частина AAV за п. 19, в якій капсид AAV являє собою капсид Apc80 AAV, необов'язково капсид Apc80L65 AAV.

21. Частина AAV за п. 19 або п. 20, в якій капсид AAV містить поліпептид згідно з SEQ ID NO: 113 або SEQ ID NO: 114.

22. Композиція, що містить конструкцію за будь-яким з пп. 1-17 або частинку AAV за будь-яким із пп. 18-21.

23. Фармацевтична композиція за п. 22, причому композиція являє собою композицію, яка додатково містить фармацевтично прийнятний носій.

24. Композиція за п. 22 або п. 23, яка складена в дозі від близько 1×10^{11} вг/мл до близько 1×10^{15} вг/мл.

25. Композиція за будь-яким із пп. 22-24, яка складена в дозі від 1×10^{10} до близько 1×10^{13} вг/завитку.

26. Композиція за будь-яким із пп. 22-25, яку вводять в обсязі від 0,01 мл до 0,1 мл.

27. Спосіб, що включає приведення в контакт клітини внутрішнього вуха з конструкцією за будь-яким із пп. 1-17, частинкою AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композицією за будь-яким із пп. 22-26.

28. Спосіб, що включає приведення клітини в контакт із:

(i) конструкцією за будь-яким із пп. 1-17; і

(ii) однією або більше конструкціями, які містять ген Rep AAV, ген Cap AAV, ген VA AAV, ген E2a AAV та ген E4 AAV.

29. Спосіб, що включає введення конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композицією за будь-яким із пп. 22-26 у внутрішнє вухо суб'єкта.

30. Спосіб за п. 29, що додатково включає вимірювання рівня слуху суб'єкта.

31. Спосіб за п. 30, що додатково включає порівняння рівня слуху суб'єкта з еталонним рівнем слуху.

32. Спосіб за п. 31, в якому рівень слуху суб'єкта вимірюють після введення конструкції з будь-яким із пп. 1-17, частинки AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26, а еталонний рівень слуху являє собою рівень слуху суб'єкта, який був виміряний до введення конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 29-32, який додатково включає вимірювання рівня агента, що зв'язує фактор росту ендотелію судин (VEGF), або його частини у суб'єкта.

34. Спосіб за п. 33, який додатково включає порівняння рівня агента, що зв'язує фактор росту ендотелію судин (VEGF), або його частини у суб'єкта з еталонним рівнем агента, що зв'язує фактор росту ендотелію судин (VEGF), або його частини.

35. Спосіб за будь-яким із пп. 29-34, який додатково включає вимірювання об'єму пухлини у суб'єкта.

36. Спосіб за п. 35, який додатково включає порівняння об'єму пухлини у суб'єкта з еталонним об'ємом пухлини.

37. Спосіб лікування втрати слуху, який включає введення конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26 суб'єкту, який цього потребує.

38. Спосіб лікування захворювання внутрішнього вуха, який включає введення конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26 суб'єкту, який цього потребує.

39. Спосіб за п. 38, в якому захворювання внутрішнього вуха являє собою акустичну неврому, вестибулярну шванному або нейрофіброматоз II типу.

40. Спосіб лікування вестибулярної шванноми у ссавця, який включає введення конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26 суб'єкту, який цього потребує.

41. Конструкція за будь-яким із пп. 1-17, частинка AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиція за будь-яким із пп. 22-26 для застосування при лікуванні отологічного захворювання, що характеризується неоваскуляризацією та/або одним або більше симптомами, асоційованими з отологічним захворюванням.

42. Конструкція за будь-яким із пп. 1-17, частинка AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиція за будь-яким із пп. 22-26 для застосування при лікуванні захворювання внутрішнього вуха.

43. Конструкція для застосування за п. 42, причому захворювання внутрішнього вуха являє собою акустичну неврому, вестибулярну шванному або нейрофіброматоз II типу.

44. Конструкція за будь-яким із пп. 1-17, частинка AAV за будь-яким із пп. 18-21, або композиція за будь-яким із пп. 22-26 для застосування при лікуванні вестибулярної шванноми.

45. Застосування конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26 для виробництва лікарського засобу для лікування отологічного захворювання, що характеризується неоваскуляризацією та/або одним або більше симптомами, асоційованими з отологічним захворюванням.

46. Застосування конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки за будь-яким із пп. 18-21, або композиції за будь-яким із пп. 22-26 для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання внутрішнього вуха.

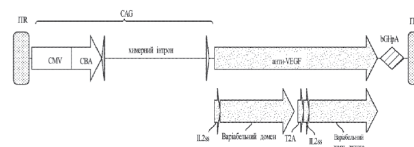
47. Застосування за п. 46, в якому захворювання внутрішнього вуха являє собою акустичну неврому, вестибулярну шванному або нейрофіброматоз II типу.

48. Застосування конструкції за будь-яким із пп. 1-17, частинки за будь-яким із пп. 18-21, або компози-

ції за будь-яким із пп. 22-26 для виробництва лікарського засобу для лікування вестибулярної шванноми.

49. Спосіб за будь-яким із пп. 37-40, конструкція AAV для застосування за будь-яким із пп. 41-44 або застосування за будь-яким із пп. 45-48, в якому ссавець є людиною.

50. Набір, що містить конструкцію за будь-яким із пп. 1-17, частинку за будь-яким із пп. 18-21, або композицію за будь-яким із пп. 22-26.



Фиг. 6А

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 01**

(21) **а 2023 04961** (51) МПК
(22) **29.03.2022** **B01F 21/20** (2022.01)
B01F 25/316 (2022.01)

(31) **102021000009689**

(32) **16.04.2021**

(33) **IT**

(85) **15.11.2023**

(86) **PCT/IB2022/052883, 29.03.2022**

(71) **I.V.A.P. C.P.A. (IT)**

(72) **Бертолотті Умберто (IT), Контіні Маріо (IT)**

(54) **ПРИСТРІЙ І СПОСІБ ОБРОБКИ РІДИН**

(57) 1. Пристрій (1) для обробки щонайменше однієї рідини, при цьому зазначений пристрій (1) містить:
- корпус клапана (2), що має щонайменше один впускний отвір (4), щонайменше один випускний отвір (6), щонайменше один перший і один другий канали (8, 10) пропуску, при цьому зазначені перший і другий канали (8, 10) пропуску є розташованими між впускним отвором (4) і випускним отвором (6), зазначений корпус клапана (2) має щонайменше один канал (3), який проходить між впускним отвором (4) і випускним отвором (6),
- принаймні один контейнер (20), з'єднаний з корпусом (2) клапана та має щонайменше одне відділення (21) у рідинному сполученні з першим і другим каналами (8, 10) пропуску,
- принаймні одну заслінку (40), розміщену у каналі (3) корпусу клапана (2), при цьому заслінка (40) виконана з можливістю переміщення в каналі (3) щонайменше між:
- першим робочим положенням, в якому заслінка (40) виконана з можливістю забезпечення рідинного сполучення між впускним отвором (4) і випускним отвором (6), при цьому зазначена заслінка (40), у першому робочому положенні, також виконана з можливістю забезпечення рідинного сполучення між каналом (3) і зазначеними першим та другим каналами (8, 10) пропуску, а також для забезпечення рідинного сполучення між згаданим каналом (3) і відділенням (21) контейнера (20), і
- другим робочим положенням, в якому заслінка (40) виконана з можливістю перешкоджання рідинному сполученню між згаданими першим і другим каналами (8, 10) пропуску і каналом (3) та забезпечення при цьому рідинного сполучення лише між впускним отвором (4) і випускним отвором (6).
2. Пристрій за п. 1, в якому заслінка (40) у другому робочому положенні:
- виконана з можливістю запобігання рідинному сполученню між впускним отвором (4) і першим каналом (8) пропуску, необов'язково між випускним отвором (6) і згаданим першим каналом (8) пропуску, та
- для запобігання рідинному сполученню між згаданим впускним отвором (4) і другим каналом (10) про-

пуску, необов'язково між випускним отвором (6) і згаданим другим каналом (10) пропуску.

3. Пристрій за п. 1 або п. 2, в якому заслінка (40) виконана з можливістю переміщення в каналі (3) між першим і другим робочими положеннями, і навпаки.

4. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому заслінка (40) містить перший наскрізний отвір (41) і другий наскрізний отвір (42), обернені один до одного та рідинно сполучені за допомогою центральної порожнини (47) самої заслінки (40), при цьому перший і другий наскрізні отвори (41, 42) у першому і другому робочих положеннях, відповідно, обернені до впускного отвору (4) і випускного отвору (6) корпусу клапана (2).

5. Пристрій за попереднім пунктом, в якому перший і другий наскрізні отвори (41, 42) заслінки (40) вирівняні вздовж напрямку, необов'язково прямолінійного, при цьому заслінка (40) виконана з можливістю переміщення між першим і другим робочим положенням, і навпаки, вздовж траєкторії, по суті, паралельної напрямку вирівнювання зазначених першого та другого наскрізних отворів (41, 42).

6. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому заслінка (40) містить:

- першу секцію (40a), яка визначає перший наскрізний отвір (41),

- другу секцію (40b), яка визначає другий наскрізний отвір (42),

- проміжну секцію (40c), розташовану між першою та другою секціями (40a, 40b),

при цьому, перша секція (40a), проміжна секція (40c) та друга секція (40b) розташовані поруч одна з одною вздовж напрямку вирівнювання від першого та другого наскрізних отворів (41, 42) самої заслінки (40), при цьому, щонайменше одна частина проміжної секції (40c) заслінки має заздалегідь заданий зовнішній розмір, менший, ніж зовнішній розмір першої та/або другої секції (40a, 40b) тієї самої заслінки, при цьому, проміжна секція (40c) заслінки (40), у першому та другому робочому положенні заслінки (40), обернена до першого каналу (8) пропуску, при цьому зазначена проміжна секція (40c) має периферійну секцію, налаштовану для взаємодії з каналом (3), для проходження рідини, та налаштовану для розміщення впускного отвору (4) у сполученні з першим каналом (8) пропуску у першому робочому положенні заслінки (40).

7. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому канал (3) проходить між впускним отвором і випускним отвором (4, 6) уздовж попередньо визначеного напрямку (X), необов'язково прямолінійного,

при цьому, заслінка (40) виконана з можливістю переміщення між першим та другим робочим положенням і навпаки, уздовж траєкторії, паралельної напрямку (X) подовження каналу (3).

8. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому канал (3) має щонайменше одне гніздо (3b) у своїй внутрішній частині і усередині якого знаходиться заслінка (40), а зазначені перший і другий канали (8, 10) пропуску встановлені біля гнізда (3b) каналу (3),

при цьому, гніздо (3b) каналу (3) містить першу, другу та третю зони (3b', 3b'', 3b'''), де зазначені перша, друга та третя зони (3b', 3b'', 3b''') послідовно розта-

шовані вздовж напрямку подовження (X) каналу (3), необов'язково друга зона (3b'') може бути розташованою між першою та третьою зонами (3b', 3b'''), при цьому, перша зона (3b') слугує пропускним перерізом для рідини і є більшим за пропускний переріз для рідини, визначений другою зоною (3b''), перша зона (3b') слугує пропускним перерізом для рідини і є більшим за пропускний переріз для рідини, визначений третьою зоною (3b'''), друга зона (3b''), що слугує пропускним перерізом для рідини і є більшим за пропускний переріз для рідини, визначений третьою зоною (3b''').

9. Пристрій за п. 8, що залежить від п. 6 або 7, в якому перша зона (3b') має пропускний переріз для рідини, більший за зовнішній розмір першої секції (40a) заслінки (40), де третя зона (3b''') має пропускний переріз для рідини, по суті, ідентичний зовнішньому розміру другої секції (40b) заслінки (40), при цьому, заслінка (40), у першому робочому положенні, має першу секцію (40a), обернену до першої зони (3b') гнізда (3b) каналу (3), при цьому зазначена перша секція (40a) та зазначена перша зона (3b') визначають периферійний прохід для рідини, налаштований для забезпечення рідинного сполучення з першим каналом (8) пропуску, необов'язково в рідинному сполученні з периферійним проходом, визначеним проміжною секцією (40c) заслінки та другою зоною (3b'') гнізда (3b), при цьому, заслінка (40), у першому робочому положенні, має другу секцію (40b), обернену до другої зони (3b'') гнізда (3b) каналу (3), при цьому зазначена друга секція (40b) і зазначена друга зона (3b'') слугують периферійним проходом, для забезпечення рідинного сполучення між другим каналом (10) пропуску і випускним отвором (6).

10. Пристрій за попереднім пунктом, в якому заслінка (40), у другому робочому положенні, має першу секцію (40a), щонайменше частково прилягаючи до другої зони (3b'') гнізда (3b) каналу (3), яка слугує для запобігання рідинному сполученню між випускним отвором (4) і першим каналом (8) пропуску, при цьому заслінка (40), у другому робочому положенні, має другу секцію (40b), щонайменше частково прилягаючи до третьої зони (3b'') гнізда (3b) каналу (3), яка слугує для запобігання рідинному сполученню між другим каналом (10) пропуску і випускним отвором (6), при цьому, проміжна секція (40c) заслінки (40), у другому робочому положенні, обернена до другої зони (3b'') гнізда (3b) каналу (3), визначаючи периферійний прохід, налаштований для розташування в рідинному сполученні тільки першого і другого каналу (8, 10) пропуску.

11. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому корпус (2) клапана містить порожнистий трубчастий корпус, простягнутий між першою та другою кінцевими частинами (2a, 2b) і визначаючий щонайменше одну секцію каналу (3), при цьому, трубчастий корпус на першій кінцевій частині (2a) має впускну манжету (2'), налаштовану для встановлення зазначеного впускного отвору (4) корпусу (2) клапана, при цьому трубчастий корпус на другій кінцевій частині (2b), має порожнисту випускную манжету (2''), налаштовану для встановлення випускного отвору (6) корпусу клапана (2),

при цьому, корпус (2) клапана містить щонайменше одну порожнисту проміжну манжету (80), нероз'ємно з'єднану з трубчастим корпусом, необов'язково з центральною частиною трубчастого корпусу, причому проміжна манжета (80) виконана з можливістю виходу із трубчастого корпусу на ділянці, розташованій між впускною манжетою (2') та випускною манжетою (2'') корпусу (2) клапана, причому всередині проміжної манжети (80) встановлені перший і другий канали (8, 10) пропуску.

12. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому контейнер (20) розміщено між головною частиною та нижньою частиною (20a, 20b) уздовж попередньо визначеного напрямку подовження (Y), який в стані зачеплення контейнера (20) з корпусом клапана (2) є поперечним, необов'язково ортогональним, до напрямку подовження (X) каналу (3), контейнер (20) знімно з'єднаний з проміжною манжетою (80) у головній частині (20a), у якій контейнер містить відповідний прохід (22), який знаходиться у рідинному сполученні з першим і другим каналом (8, 10) пропуску корпусу клапана (2).

13. Пристрій за попереднім пунктом, в якому контейнер (20) у головній частині (20a) містить частину зачеплення (20c), виконану з можливістю притискання до відповідної частини зачеплення (80c) проміжної манжети (80) корпусу клапана (2).

14. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому пристрій (1) містить принаймні один елемент (60) переміщення, прикріплений до заслінки (40) і налаштований на переміщення останньої з першого робочого положення в друге робоче положення, і навпаки,

при цьому елемент (60) переміщення містить:

- зачіплюючи частину (61), яка входить у закріплення в гнізді (11) корпусу (2) клапана,
- принаймні один штовхач (62), виконаний з можливістю з'єднання з обмежувальною частиною (44) заслінки (40) таким чином, що остання і згаданий штовхач (62) є єдиним цілим під час переміщення,
- щонайменше один захватний елемент (63), розташований поза корпусом (2) клапана, на стороні, протилежній заслінці (40), причому зазначений захватний елемент (63) виконаний з можливістю дозволяти користувачеві керувати елементом переміщення і, отже, переміщувати заслінку (40) з першого робочого положення в друге робоче положення і навпаки.

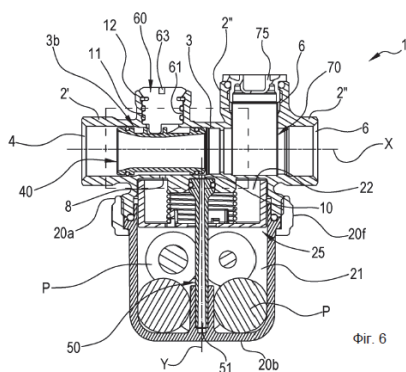
15. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому пристрій (1) виконаний з можливістю розміщення у відділенні (21) попередньо визначеної кількості щонайменше одного продукту (P), виконаного з можливістю вивільнення заздалегідь визначеного відсотка композиції в рідині, коли остання присутня всередині відділення (21), необов'язково, композиція, яка вивільняється продуктом (P), містить щонайменше один із таких компонентів: поліфосфати натрію, поліфосфати калію.

16. Пристрій за будь-яким одним із попередніх пунктів, в якому впускний отвір (4) і випускний отвір (6), обидва, виконані з можливістю проходження рідини, та де пристрій (1) виконаний з можливістю:

- встановлення першого режиму використання, за яким рідина надходить у корпус клапана (2) через впускний отвір (4), проходить принаймні частину ка-

налу (3), а потім виходить із корпусу клапана через зазначений випускний отвір (6), або

- встановлення другого режиму використання, за яким рідина надходить у корпус клапана (2) через випускний отвір (6), проходить принаймні частину каналу (3), а потім виходить із корпусу клапана через зазначений впускний отвір (4).



B 02

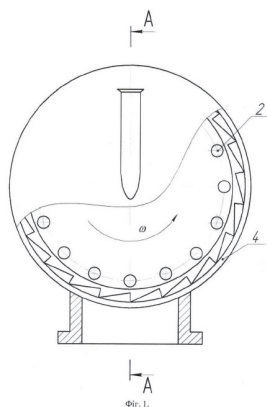
(21) а 2022 02752 (51) МПК
(22) 01.08.2022 B02C 13/22 (2006.01)

(71) СЕРДЮК ВАСИЛЬ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), ПЛАВИНСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ (UA), САЄНКО АНАТОЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), КОЛОДНЕНКО ВІТАЛІЙ МИКОЛАЙОВИЧ (UA)

(72) Сердюк Василь Васильович (UA), Плавинський Володимир Іванович (UA), Саєнко Анатолій Васильович (UA), Колодненко Віталій Миколайович (UA)

(54) ПОДРІБНЮВАЧ ЗЕРНА УДАРНОЇ ДІЇ

(57) Подрібнювач зерна ударної дії, що містить завантажувальний пристрій, ротор з ударними елементами та боковими дисками, статор з відбивними пластинами, привідний вал, вивантажувальний пристрій, який відрізняється тим, що ударні елементи ротора жорстко закріплені між його дисками, а ротор має можливість обертатися на двох опорах.



B 22

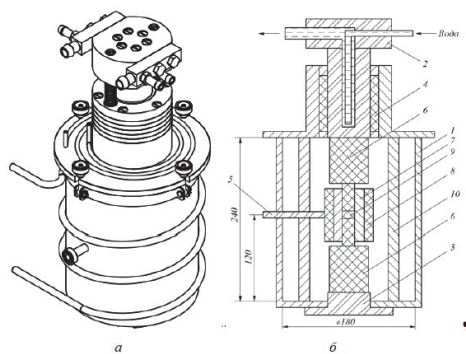
(21) а 2022 04071 (51) МПК (2024.01)
(22) 28.10.2022 B22F 3/00
B82Y 30/00

(71) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ (UA)

(72) Нерубацький Володимир Павлович (UA), Геворкян Едвін Спартакович (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ОТРИМАННЯ НАНОКОМПОЗИТНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ТУГОПЛАВКИХ З'ЄДНАНЬ

(57) Пристрій для отримання нанокompозитних матеріалів на основі тугоплавких з'єднань, що містить вакуумну камеру, у якій розміщено розбірну прес-форму з двома пуансонами, виконаними з можливістю розміщення між ними шихти, охолоджувані струмопідводи для прямого пропускання електричного струму через пуансони і шихту, підключені до джерела струму, і гідравлічний прес для подачі зусилля на пуансони, при цьому джерелом струму є джерело змінного струму з частотою струму 50...60 Гц, який відрізняється тим, що камера для гарячого вакуумного пресування об'ємом 7 дм³, джерело живлення (0...75 кВА, 50 Гц), гідравлічний прес (0...12 т), при чому у камері для гарячого вакуумного пресування між струмопідводами розміщується струмопровідна графітова прес-форма з компактным порошком в зоні пресування, з камери для гарячого вакуумного пресування відкачується повітря до тиску 10⁻³ Па за допомогою форвакуумного насоса НВР-4.5Д, як джерело живлення використовується мережевий трансформатор ТВК-75, що подає на вторинну обмотку напругу порядку 10 В при струмі 3...9 кА, водяним охолодженням також оснащені гнучкі струмопідводи, управління струмом, що протікає через графітову прес-форми та шихту, здійснюється блоком регулювання потужності, що регулює струм у первинній обмотці трансформатора, вимірювання тиску пресування виконує тензодатчик, що складається з вузла деформації, тензочутливого резистивного елемента та корпусу, вузол деформації це металевий порожнистий циліндр з широкою плоскою основою, виточений зі сталі марки 40Х, на поверхні циліндра, що деформується, для фіксування усадки під час пресування виготовлено пристрій, що реєструє рух верхнього рухомого пуансона, який побудовано на основі енкодерної стрічки, закріпленої на нерухомій частині рами установки, та оптичного датчика, що переміщається вздовж стрічки разом з верхнім струмопідводом, температура контролюється на периферії прес-форми за допомогою вольфрам-ренийової термопари ВР-5/20, сигнал з якої посилюється прецизійним операційним підсилювачем, для обробки сигналів, одержуваних з кожного датчика, розроблено головний пристрій, побудований на базі мікроконтролера AVR, в якому знаходиться мікроконтролер, підсилювач сигналу термопари, джерела живлення та опорної напруги та пара сегментних індикаторів та все це розміщується у компактному корпусі з габаритами 100×80×20 мм.



Фиг. 1

В 23

- (21) а 2023 05504 (51) МПК
(22) 14.04.2022 B23K 26/352 (2014.01)
B23K 26/36 (2014.01)
B32B 21/04 (2006.01)
- (31) 21169236.3
(32) 19.04.2021
(33) EP
(85) 16.01.2024
(86) PCT/EP2022/060132, 14.04.2022
(71) АКЦЕНТА ПАНЕЛЕ + ПРОФІЛЕ ГМБХ (DE)
(72) Ханніг Ганс-Юрген (DE), Хюлленкремер Фелікс (DE), Вейер Пауль (DE)
(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ДЕКОРАТИВНОЇ ПАНЕЛІ ПОКРАЩЕНОГО СТРУКТУРУВАННЯ
(57) 1. Спосіб виготовлення декоративної панелі, що включає наступні етапи, при яких:
а) наносять декоративний шар на несучий елемент;
б) як альтернатива, наносять проміжний шар на декоративний шар;
с) наносять покривний шар на декоративний або проміжний шар; і
d) структурують щонайменше один шар (28), який має бути структурований, при цьому шар (28), який має бути структурований, вибирають із групи, що складається з декоративного шару, проміжного шару та покривного шару, який відрізняється тим, що етап d) способу включає в себе етапи, при яких:
d1) генерують лазерний промінь (12);
d2) поділяють лазерний промінь (12) на матрицю (16) з безлічі субпроменів;
d3) спрямовують матрицю (16) субпроменів в модулятор (24) для вибіркової дезактивації окремих субпроменів;
d4) спрямовують решітку (масив) (16) субпроменів від модулятора (24) до оптичного сканера (26), причому матриця (16) субпроменів позаду модулятора (24) включає в себе усі субпромені, спрямовані в модулятор (24), або зменшену кількість субпроменів, спрямованих у модулятор (24); і
d5) спрямовують матрицю (16) з субпроменів від сканера (26) на шар (28), який має бути структурований; причому

d6) шар (28), який має бути структурований, негативно структурують, піддаючи його дії субпроменів, для створення тривимірної структури (34).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на етапі d6) способу шар (28), який має бути структурований, негативно структурують, піддаючи дії субпроменів, для створення тривимірної структури (34) у такий спосіб, що матеріальну висоту в результаті викиду матеріалу утворюють в крайовій області вбудованої структури (34).

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що для керування викиду матеріалу принаймні один із елементів групи, до складу якої входить задана довжина хвилі, енергія імпульсу, тривалість імпульсу, діаметр плями, частота повторення та перекриття імпульсу лазерного випромінювання, що стикається з шаром, який має бути структурований, вибирають, виходячи з матеріалу шару (28), який має бути структурований.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що модулятор (24) застосовують у комбінації, щонайменше, з однією пасткою для променю.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що етап d2) способу проводять з поділом лазерного променю (12) щонайменше на 250 субпроменів.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що як оптичний сканер (26) застосовують щонайменше один пристрій із групи пристроїв, до якої входить полігональний сканер та гальванометричний сканер.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що етап d) способу здійснюють, застосовуючи ультракороткоімпульсний лазер, причому довжина хвилі генерованого лазерного променю (12) знаходиться в діапазоні від \geq від 150 нм до \leq 1070 нм, при цьому лазер працює з потужністю в діапазоні від \geq 500 Вт до \leq 100000 Вт, а сам лазерний промінь (12) має діаметр променю в діапазоні від \geq 10 мкм до \leq 500 мкм.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що на етапі d) способу лазерний промінь (12) генерують імпульсним методом, при цьому застосовують частоту імпульсу в діапазоні від \geq 100 МГц, а тривалість імпульсу - в діапазоні від \geq 100 нс до \leq 1000 нс.

9. Спосіб за пп. 7 або 8, який відрізняється тим, що на етапі d1) способу як джерело променю (10) застосовують ультракороткоімпульсний лазер, а на етапі d5) способу як оптичний сканер (26) застосовують полігональний сканер.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який відрізняється тим, що етап d) способу здійснюють із застосуванням CO₂-лазера, причому довжина хвилі генерованого лазерного променю (12) знаходиться в діапазоні від \geq 9,8 мкм до \leq 10,6 мкм, при цьому лазер працює з потужністю в діапазоні від \geq 500 Вт до \leq 100000 Вт, а сам лазерний промінь (12) має діаметр променю в діапазоні від \geq 150 мкм до \leq 1000 мкм.

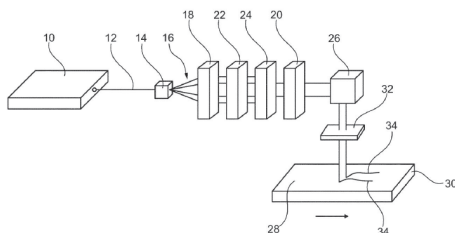
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який відрізняється тим, що етап d) способу здійснюють із застосуванням ексимерного лазера, причому довжина хвилі генерованого лазерного променю (12) знаходиться в діапазоні від \geq 100 нм до \leq 380 нм, при цьому лазер працює з потужністю в діапазоні від \geq 1000 Вт до \leq 100000 Вт, а сам лазерний промінь (12) має діаметр променю в діапазоні від \geq 10 мкм до \leq 1000 мкм.

12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що перед етапом d5) спосіб включає в себе додатковий етап d7) способу, при якому матрицю (16) з субпроменів спрямовують через об'єкти сканування, зокрема через об'єкти f-Тета (32).

13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що на етапі d2) способу лазерний промінь поділяють на безліч субпроменів дифракційним оптичним елементом (14).

14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що на етапі c) способу плівкоподібний проміжний шар наносять на декор, при цьому проміжний шар структурують на етапі d) способу.

15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що проміжний шар формують з термопласту, амінопласту або лаку.



Фіг. 1

(21) а 2022 02799 (51) МПК (2024.01)
(22) 05.08.2022 В23К 28/00

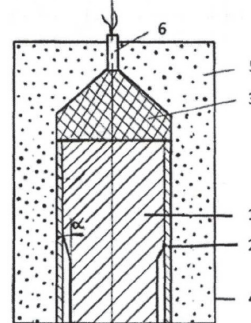
(71) ІНСТИТУТ ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ ІМ. Є.О. ПАТОНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ (UA)

(72) Бризгалін Андрій Геннадійович (UA), Шльонський Павло Сергійович (UA), Пекар Євген Данилович (UA), Венцев Сергій Дмитрович (UA)

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ БІМЕТАЛІЧНИХ ТРУБНИХ ПЕРЕХІДНИКІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЗВАРЮВАННЯ ВИБУХОМ

(57) Спосіб виготовлення біметалічних трубних перехідників за допомогою зварювання вибухом, в якому трубні заготовки внутрішня 1 і зовнішня 2 встановлені з зазором коаксіально, зверху такого вертикально встановленого вузлу встановлений напрямної конус, зовні встановлюють циліндричний контейнер, в порожнину якого насапється вибухова речовина, що зініціюється встановленим коаксіально з контейнером і заготовками у верхній частині конуса детонатором, в результаті чого відбувається зварювання вибухом заготовок 1 і 2, отриману біметалеву заготовку механічно оброблюють на безступінчастий біметалевий перехідник, який відрізняється тим, що заготовка 1 виготовлена у вигляді суцільного ступінчастого стрижня, на неї коаксіально насаджуються трубна заготовка 2, причому внутрішній діаметр заготовки 2 дорівнює найбільшому зовнішньому діаметру заготовки 1, у якій після зварювання вибухом с заготовкою 2 висвердлюють осьовий отвір, що дорівнює меншому зовнішньому діаметру заготовки 1, який одночасно є внутрішнім отвором біметалічного перехідника, а назовні отримана біметалічна загото-

вка механічно обробляється до діаметра, що дорівнює найбільшому зовнішньому діаметру заготовки 1.



Фіг. 2

(21) а 2022 02800 (51) МПК
(22) 05.08.2022 В23К 35/24 (2006.01)

(71) ІНСТИТУТ ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ ІМ. Є.О. ПАТОНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ (UA)

(72) Максимова Світлана Василівна (UA), Ковальчук Петро Васильович (UA), Воронов Віталій Вячеславович (UA)

(54) ПРИПІЙ ДЛЯ ПАЯННЯ КОВАРУ З МОЛІБДЕНОМ

(57) Припій на основі міді для паяння різномірних з'єднань Ковару з молібденом, який складається з міді, марганцю, кобальту, який відрізняється тим, що додатково містить ніобій і має температуру паяння, що нижча за температуру рекристалізації молібдену і містить мідь, марганець, кобальт, ніобій у наступному співвідношенні (% мас.) Co:Nb=10:1,

Mn	30-37
Co	0.5-4.5
Nb	0.05-0.45
Cu	решта.

В 61

(21) а 2023 03298 (51) МПК (2024.01)
(22) 05.07.2023 В61D 3/00
В61F 1/00

(71) ЖИЛІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ В ЖИЛІНІ (SK), ГЕРЛІЦІ ЮРАЙ (SK), ВАТУЛЯ ГЛІБ ЛЕОНІДОВИЧ (UA), ЛОВСЬКА АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА (UA), РИБІН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ (UA), КРАВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ (UA), ШТЯСТНЯК ПАВОЛ (SK), ГАРУШІНЕЦ ІОЗЕФ (SK), СУХАНЕК АНДРЕЙ (SK), ІЩУК ВАДИМ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), СОЛЧАНСЬКИЙ СЕБАСТІАН (SK), КУБА ЕРІК (SK)

(72) Герліці Юрай (SK), Ватуля Гліб Леонідович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Рибін Андрій Вікторович (UA), Кравченко Олександр Петрович (UA), Штястняк Павол (SK), Гарушінець Іозеф (SK), Суханек Андрей (SK), Іщук Вадим Васильович (UA), Солчанські Себастьян (SK), Куба Ерік (SK)

(54) УНІВЕРСАЛЬНИЙ ВАГОН-ПЛАТФОРМА З ПІДЛОГОЮ ІЗ СЕНДВІЧ-ПАНЕЛЕЙ

(57) Залізничний вагон-платформа, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візка, модуля автозчепного 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 борти та настил підлоги, **відрізняється** тим, що хребтова балка складається з двох прямокутних труб, з'єднаних проміжними діафрагмами, основні поздовжні балки складаються з прямокутних труб, кінцеві балки - з С-подібних профілів, перекритих вертикальними листами, а підлогу утворюють сендвіч-панелі, які складаються з двох металевих листів, між якими знаходиться матеріал з енергопоглинальними властивостями.

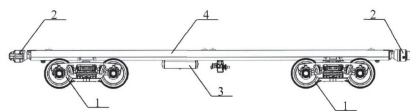


Fig. 1

(21) а 2023 03297 (51) МПК (2024.01)
(22) 05.07.2023 B61D 3/00
 B61F 1/08 (2006.01)

(71) ЖИЛИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ В ЖИЛИНІ (SK), ГЕРЛІЦІ ЮРАЙ (SK), ВАТУЛЯ ГЛІБ ЛЕОНІДОВИЧ (UA), ЛОВСЬКА АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА (UA), РИБІН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ (UA), КРАВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ (UA), ШТЯСТНЯК ПАВОЛ (SK), ГАРУШІНЕЦ ІОЗЕФ (SK), СУХАНЕК АНДРЕЙ (SK), ІЩУК ВАДИМ ВАСИЛЬОВИЧ (UA), СОЛЧАНСКИ СЕБАСТІАН (SK), КУБА ЕРІК (SK)

(72) Герліці Юрай (SK), Ватуля Гліб Леонідович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Рибін Андрій Вікторович (UA), Кравченко Олександр Петрович (UA), Штястняк Павол (SK), Гарушінец Іозеф (SK), Суханек Андрей (SK), Іщук Вадим Васильович (UA), Солчанські Себастьян (SK), Куба Ерік (SK)

(54) ВАГОН-ПЛАТФОРМА З ЕНЕРГОПОГЛИНАЛЬНИМИ СКЛАДОВИМИ

(57) Залізничний вагон-платформа, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візка, модуля автозчепного 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 борти та настил підлоги, **відрізняється** тим, що хребтова балка складається з двох прямокутних труб, заповнених матеріалом з енергопоглинальними властивостями та з'єднаних проміжними діафрагмами, основні поздовжні балки та кінцеві балки складаються з прямокутних труб, заповнених матеріалом з енергопоглинальними властивостями, проміжні поз-

довжні, а також проміжні поперечні балками утворені прямокутними трубами, а підлогу утворюють сендвіч-панелі, які складаються з двох металевих листів, між якими знаходиться матеріал з енергопоглинальними властивостями.

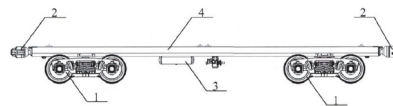


Fig. 1

B 64

(21) а 2022 02685 (51) МПК (2024.01)
(22) 26.07.2022 B64C 3/00
 B64C 39/02 (2023.01)

(71) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА" (UA)

(72) Пукач Петро Ярославович (UA), Стоцько Ростислав Зеновійович (UA), Свідрак Інґа Гаріївна (UA), Автаназів Іван Семенович (UA), Топчій Владислав Іванович (UA), Строган Оріс Іванівна (UA), Строган Іван Васильович (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ КООРДИНАТ БЕЗПІЛОТНИХ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ

(57) Спосіб визначення координат безпілотних літальних апаратів (БПЛА) різницево-далекомірним методом, який включає облаштування двох віддалених між собою на віддалі 500-1000 метрів радіолокаційних станцій (РЛС), випромінювання ними в напрямку місця розташування БПЛА електромагнітних радіохвиль та фіксацію відбитих від поверхні літального апарату хвиль, і командний пункт, що оснащений засобами радіозв'язку з РЛС і комп'ютерним обчислювальним центром із відповідним програмним забезпеченням для розрахунків координат БПЛА у запровадженій власній системі ортогональних трьохвимірних координат із базовою горизонтальною площиною XOY, який **відрізняється** тим, що при виявленні РЛС рухомого БПЛА інформацію про нього надають обчислювальному центру, де комп'ютерною програмою у повітряному просторі на віддалі, що у 1,2-1,5 рази перевищує висоту лету БПЛА паралельно базовій задають "картинну" площину, визначають точки перетину проєктуючих променів, що імітують напрям електромагнітних хвиль, спрямованих від РЛС через БПЛА, із "картинною" площиною та віддалі між цими точками, а із математичних залежностей відзначають t_1 та t_2 від БПЛА до кожної РЛС

$$t_1 = h_1 \sqrt{1 + (\text{Ctg} \delta)^2};$$

$$t_2 = h_1 \sqrt{1 + (\text{Ctg} \varphi)^2};$$

$$h_1 = L \left(1 - \frac{b}{a+b} \right),$$

де h_1 - віддалі від БПЛА до лінії a , що з'єднує обидві РЛС;

a - довжина лінії у базовій площині, що з'єднує між собою обидві РЛС;
 b - довжина лінії у "картинній" площині між точками проєкцій проєктуючих променів;
 L - віддаль між лініями a та b ;
 δ та φ - кути нахилу проєктуючих променів до лінії a , що з'єднує між собою РЛС, а також, проєктуючи ортогональним проєктуванням проєктують знайдену точку перетину проєктуючих променів як точку миттєвого розташування БПЛА на площини проєкцій запровадженої системи координат визначають числові значення координат розташування в просторі БПЛА.

В 65

- (21) **а 2023 04269** (51) МПК (2024.01)
 (22) 23.11.2021 **B65B 1/04** (2006.01)
A24B 13/02 (2006.01)
B65B 5/08 (2006.01)
B65B 29/00
B65B 39/00
- (31) 17/179,610
 (32) 19.02.2021
 (33) US
 (85) 11.09.2023
 (86) PCT/US2021/060495, 23.11.2021
 (71) ОЛТРИА КЛАЙЄНТ СЕРВІСИЗ ЛЛК (US)
 (72) Гартгафнер Тревіс Мартин (US), Мурел Таміка (US), Ерселебі Агмет (US)
 (54) ПРІСТРОЇ ТА СПОСОБИ ЗАПОВНЕННЯ ЄМНОСТЕЙ ПРОДУКТАМИ
 (57) 1. Система для заповнення множини ємностей продуктами, яка містить: станцію для ємностей, що виконана з можливістю видачі множини ємностей;
 і
 транспортувальний вузол, що виконаний з можливістю переміщення між першим транспортувальним положенням для прийому множини пероральних продуктів і другим транспортувальним положенням для розміщення пероральних продуктів у ємностях.
 2. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що транспортувальний вузол
 містить:
 множину відсіків, що виконані з можливістю утримання пероральних продуктів, і
 шлюз, що виконаний з можливістю переміщення між першим положенням шлюзу і другим положенням шлюзу, причому
 у першому положенні шлюзу він проходить поперек відсіків, щоб утримувати пероральні продукти у відсіках, а
 у другому положенні шлюзу він знаходиться щонайменше частково за межами кожного відсіку, щоб більше не утримувати пероральні продукти у відсіках.
 3. Система за п. 2, яка відрізняється тим, що коліно виконане з можливістю зчеплення зі шлюзом і переміщення шлюзу між першим положенням шлюзу і другим положенням шлюзу.

4. Система за п. 3, яка відрізняється тим, що коліно має виступ, а у шлюзі виконаний проріз, при цьому виступ виконаний з можливістю входження щонайменше частково у проріз, коли коліно знаходиться у зчепленні зі шлюзом.
 5. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що станція для заповнення ємностей містить напрямний блок, що виконаний з можливістю спрямовування пероральних продуктів від транспортувального вузла до ємностей.
 6. Система за п. 5, яка відрізняється тим, що напрямний блок виконаний з можливістю переміщення між першим положенням напрямного блока на відстані від ємностей і другим положенням напрямного блока, в якому відбувається зчеплення з кришками ємностей і закриття ємностей.
 7. Система за п. 5, яка відрізняється тим, що у напрямному блоці виконана множина отворів, крізь які проходить множина пероральних продуктів.
 8. Система за п. 7, яка відрізняється тим, що множина отворів мають перший поперечний розмір поблизу транспортувального вузла та другий поперечний розмір поблизу множини ємностей, при цьому другий поперечний розмір менше, ніж перший поперечний розмір.
 9. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що станція для заповнення ємностей додатково містить множину трамбувальних пристроїв, виконаних з можливістю переміщення між першим положенням трамбувального пристрою на відстані від ємностей і другим положенням трамбувального пристрою щонайменше частково у внутрішніх просторах ємностей.
 10. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що станція для заповнення ємностей містить:
 напрямний блок, що виконаний з можливістю спрямовування пероральних продуктів від транспортувального вузла до ємностей, і
 множину трамбувальних пристроїв, що виконані з можливістю переміщення між першим положенням трамбувального пристрою на відстані від ємностей і другим положенням трамбувального пристрою щонайменше частково у внутрішніх просторах ємностей.
 11. Система за п. 10, яка відрізняється тим, що транспортувальний вузол у другому транспортувальному положенні знаходиться між трамбувальними пристроями і напрямним блоком.
 12. Система за п. 10, яка відрізняється тим, що трамбувальні пристрої у другому положенні трамбувального пристрою знаходяться щонайменше частково в отворах, виконаних у напрямному блоці.
 13. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що транспортувальний вузол виконаний з можливістю проходження по суті у горизонтальному напрямку між першим транспортувальним положенням і другим транспортувальним положенням.
 14. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що станція для заповнення ємностей містить поршень, що виконаний з можливістю струшування ємностей.
 15. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що станція для заповнення ємностей містить множину форсунок, виконаних з можливістю спрямовування текучого середовища до кришок ємностей для відкриття ємностей.
 16. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що станція для заповнення ємностей містить вакуум, що виконаний з можливістю зчеплення з кришками кожної

з відповідних ємностей, щоб утримувати ємності у відкритому положенні.

17. Система за п. 1, яка додатково містить: станцію для ємностей, що виконана з можливістю видачі ємностей на станцію для заповнення ємностей.

18. Система за п. 17, яка відрізняється тим, що станція для ємностей містить:

затискач, що виконаний з можливістю стиснення протилежних сторін кожної ємності, деформуючи її стінку, і

лезо, що виконане з можливістю зчеплення з кришкою і щонайменше часткового відкриття кожної ємності.

19. Система за п. 17, яка відрізняється тим, що станція для ємностей містить звивисту доріжку, виконану з можливістю послідовного спрямовування ємностей до станції для заповнення ємностей.

20. Система за п. 1, яка додатково містить: станцію для дозування продуктів, що містить:

множину каналів і

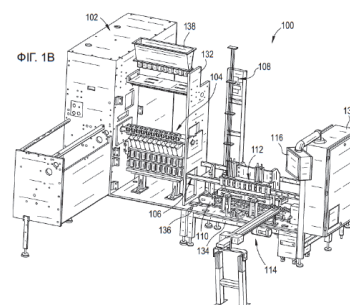
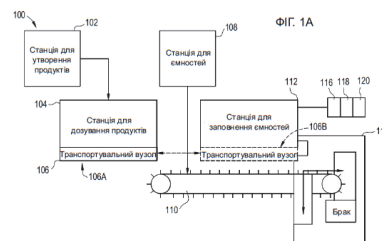
шлюз, що виконаний з можливістю переміщення між першим положенням шлюзу і другим положенням шлюзу, причому

у першому положенні шлюзу він проходить поперек каналів, щоб утримувати пероральні продукти у каналах, а

у другому положенні шлюзу він знаходиться щонайменше частково за межами кожного каналу, щоб більше не утримувати пероральні продукти у каналах.

21. Спосіб заповнення множини ємностей продуктами, що включає етапи, на яких:

видають множину продуктів на транспортувальний вузол у першому транспортувальному положенні; видають множину ємностей на станцію для заповнення ємностей; переміщують транспортувальний вузол із першого транспортувального положення у друге транспортувальне положення; і другому транспортувальному положенні переміщують пероральні продукти від транспортувального вузла до ємностей.



Розділ С:

Хімія. Металургія

С 04

(21) а 2022 02796 (51) МПК
(22) 03.08.2022 C04B 41/86 (2006.01)

(71) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛО-
ГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" (UA)

(72) Хоменко Олена Сергіївна (UA), Амеліна Олександ-
ра Андріївна (UA), Гордєєв Юрій Сергійович (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ЗАХИСНИХ ПОКРИТТІВ

(57) Спосіб отримання захисних покриттів для кераміч-
них виробів, що включає тонкий помел сировинної
суміші, яка містить глину світложгучу, кварцовий пі-
сок та скlobий, приготування ангобу, нанесення йо-
го на поверхню керамічних виробів, сушіння і випал
при температурі 950-980 °С, який відрізняється тим,
що додатково містить тонкодисперсний титану діок-
сид, який вводять у шлікер на останній стадії приго-
тування ангобу, при наступному співвідношенні ком-
понентів, мас. %:

Глина світложгуча	4-68
Кварцовий пісок	0-20
Скlobий	0-30
Титану діоксид	2-6.

С 07

(21) а 2023 05477 (51) МПК (2024.01)
(22) 14.04.2022 C07D 205/04 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
C07D 207/277 (2006.01)
C07D 211/78 (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 333/48 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 35/00

(31) 20217071

(32) 16.04.2021

(33) FI

(85) 15.11.2023

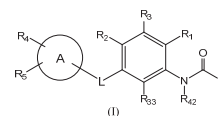
(86) PCT/FI2022/050249, 14.04.2022

(71) ОРІОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Алмарк Марко (FI), Дін Бель Девід (FI), Нуціас Ді-
мітріс (FI), Піетікайнен Пекка (FI), Руммакко Петтері
(FI), Сипіла Юліус (FI), Вольфарт Герд (DE)

(54) ІНГІБІТОРИ TEAD

(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прий-
нятна сіль



в якій

A являє собою піридил, тетрагідропіраніл, 4-10 член-
не карбоциклічне кільце;

L являє собою -O-, -S-, -NH-, -C₁₋₇ алкіл-, -C₂₋₇ алке-
ніл-, -C₁₋₇ алкіл-O-, -O-C₁₋₇ алкіл- або -NH-C₁₋₇ алкіл-;

R₁ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси, га-
логен, гідроксил, ціано, -C(O)NR₃₆R₃₇, або необов'яз-
ково заміщене 5-6 членне гетероциклічне кільце,
що має 1-3 гетероатоми, як атоми кільця, що неза-
лежно вибирають з O, S і N;

R₂ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси або
галоген;

R₃ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси, га-
логен, галоген C₁₋₇ алкіл або ціано, або R₁ і R₃ разом
з атомами карбону, до яких вони приєднані, утво-
рюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце,
що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що неза-
лежно вибирають з O, S і N;

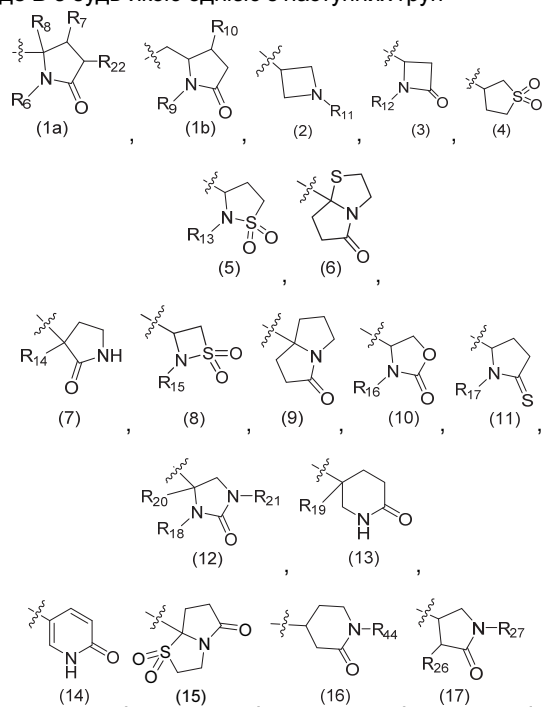
R₄ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси, га-
логен, галоген C₁₋₇ алкіл, галоген C₁₋₇ алкокси, ціано
або C₁₋₇ алкілкарбоніл;

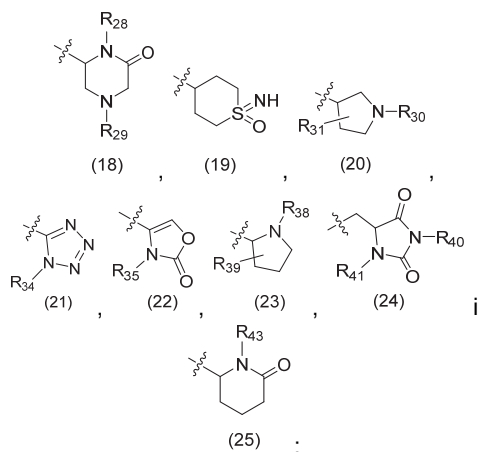
R₅ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси, га-
логен, нітро, аміно, гідроксил, галоген C₁₋₇ алкіл, га-
логен C₁₋₇ алкокси, або R₄ і R₅ разом з атомами кар-
бону, до яких вони приєднані, утворюють необов'яз-
ково заміщене 5-6 членне кільце, що має 1-3 гете-
роатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають
з O, S і N;

Z являє собою -CH(NHR₂₅)-(CH₂)₂-COOH або групу
формули



де B є будь-якою однією з наступних груп





за умови, що

коли В являє собою кільце (2), тоді L являє собою -O- або -O-C₁₋₇ алкіл-, і R₁ являє собою C₁₋₇ алкокси; коли В являє собою кільце (3), тоді L являє собою -O-;

коли В являє собою кільце (4), тоді L являє собою -O- і R₁ являє собою C₁₋₇ алкокси;

коли В являє собою кільце (20), (21), (23), (25) або (26), тоді L являє собою -O- і R₁ являє собою C₁₋₇ алкокси;

коли L являє собою -C₁₋₇ алкіл-O-, тоді R₁ являє собою C₁₋₇ алкокси або R₁ і R₃ разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

коли А являє собою 4-, 5-, 7-, 8-, 9- або 10-членне карбоциклічне кільце, тоді R₁ являє собою C₁₋₇ алкокси;

R₆ і R₉ являють собою, незалежно, гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₇ алкіл, -C(O)-R_x, C₁₋₇ алкокси C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкоксикарбоніл C₁₋₇ алкіл, -SO₂C₁₋₇ алкіл, -C₁₋₇ алкіл-C(O)-NR₂₃R₂₄ або необов'язково заміщене 4-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

R_x являє собою C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₁₋₇ алкокси C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкіл-NR₃₆R₃₇, або необов'язково заміщене 4-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

R₇, R₈, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ і R₂₆ являють собою, незалежно, гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, гідроксил, C₁₋₇ алкокси або C₁₋₇ алкілкарбоніл;

R₁₁ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, галоген C₁₋₇ алкіл або C₁₋₇ алкілкарбоніл;

R₂₃, R₂₄, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ і R₄₅ являють собою, незалежно, гідроген, або C₁₋₇ алкіл;

R₂₅ являє собою C₁₋₇ алкіл;

R₃₀ являє собою C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкілкарбоніл або -SO₂C₁₋₇ алкіл;

R₃₈ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкілкарбоніл, C₁₋₇ алкокси C₁₋₇ алкілкарбоніл або -C₁₋₇ алкіл-C(O)-NR₂₃R₂₄;

R₃₉ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл або гідроксил; де опціональне заміщення, в кожному випадку, є 1-2 замісники, що незалежно вибирають з C₁₋₇ алкілу, галогену, галоген C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси і оксо;

за умови, що сполука формули (I) не є

N-[2-Метил-3-(феноксиметил)феніл]-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;

N-[5-[(3-Флуорфенокси)метил]-2-метоксифеніл]-1-метил-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;

N-[3-[(4-Хлорфеніл)метил]феніл]-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;

N-[3-[(Циклогексилокси)метил]феніл]-1-метил-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;

N-[4-Метил-3-[(4-метил-2-піридиніл)окси]феніл]-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;

N-[3-(Циклопентиламіно)феніл]-1-метил-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;

N-[3-[(3-Метилциклогексил)окси]метил]феніл]-6-оксо-3-піперидинкарбоксамід;

1-Етил-5-оксо-N-(3-феноксифеніл)-3-піролідинкарбоксамід;

N-[5-[(3-Флуорфенокси)метил]-2-метоксифеніл]-2-піролідинкарбоксамід;

1-(1-Етилпропіл)-N-[5-[(3-флуорфенокси)метил]-2-метоксифеніл]-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід;

N-[3-[(4-Хлорфеніл)метил]феніл]-1,6-дигідро-6-оксо-3-піридинкарбоксамід;

1,6-Дигідро-N-[4-метокси-3-(фенілметил)феніл]-6-оксо-3-піридинкарбоксамід;

1,6-Дигідро-6-оксо-N-[3-(2-(2-піридиніл)етеніл)феніл]-3-піридинкарбоксамід;

N-[3-[(3-Флуорфенокси)метил]феніл]-2,3-дигідро-2-оксо-1Н-імідазол-4-карбоксамід;

1-Метил-N-[2-метил-3-(феноксиметил)феніл]-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід;

N-[3-[(1,3-Бензодіоксол-5-ілокси)метил]феніл]-1-(2-метилпропіл)-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід;

1,6-Дигідро-N-[3-[(3-метилциклогексил)окси]метил]феніл]-6-оксо-3-піридинкарбоксамід;

N-[3-[(Циклогексилокси)метил]феніл]-1-етил-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід;

1-Метил-N-[3-[(3-метилциклогексил)окси]метил]феніл]-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід;

2,3-Дигідро-3-метил-N-[3-[(3-метилциклогексил)окси]метил]феніл]-2-оксо-1Н-імідазол-4-карбоксамід;

2,3-Дигідро-1,3-диметил-N-[3-[(3-метилциклогексил)окси]метил]феніл]-2-оксо-1Н-імідазол-4-карбоксамід;

1-Етил-N-[4-метокси-3-(4-піридинілметокси)феніл]-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід;

N-[4-Метокси-3-(4-метоксифенокси)феніл]-1-(2-метилпропіл)-5-оксо-3-піролідинкарбоксамід або

6-оксо-N-(3-феноксифеніл)-2-піперазинкарбоксамід.

2. Сполука за п. 1, де А являє собою феніл, піридил або циклогексил.

3. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою групу формули



4. Сполука за п. 3, де В являє собою кільце (1а), (3), (4), (6), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (16), (17) або (18).

5. Сполука за п. 4, де В являє собою кільце (1а), (4), (10), (11), (12), (13), (16) або (17).

6. Сполука за п. 5, де В являє собою кільце (1а), (10), (11) або (12).

7. Сполука за п. 6, де В являє собою кільце (1а) або (12).

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R₇ і R₈ являють собою гідроген.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_6 являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_6 являє собою $-C(O)-R_x$, де R_x являє собою C_{1-7} алкіл або необов'язково заміщене 4-6 членне кільце, що має 1-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_{20} являє собою гідроген і R_{18} являє собою C_{1-7} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_{21} являє собою гідроген або C_{1-7} алкіл.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де L являє собою -O-, -S-, -NH-, $-C_{1-7}$ алкіл-, $-C_{2-7}$ алкеніл-, $-C_{1-7}$ алкіл-O- або -O- C_{1-7} алкіл-.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де L являє собою -O-, $-C_{2-7}$ алкеніл-, $-C_{1-7}$ алкіл-O- або -O- C_{1-7} алкіл-.

15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де L являє собою -O-, $-C_{2-7}$ алкеніл- або -O- C_{1-7} алкіл-.

16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де L являє собою -O- або $-C_{2-7}$ алкеніл-.

17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де L являє собою -O-.

18. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 являє собою гідроген, C_{1-7} алкокси або галоген.

19. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 являє собою C_{1-7} алкокси або галоген.

20. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 являє собою C_{1-7} алкокси.

21. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_2 являє собою гідроген, C_{1-7} алкокси або галоген.

22. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_2 являє собою гідроген або галоген.

23. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_2 являє собою гідроген.

24. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_3 являє собою гідроген, галоген або C_{1-7} алкокси.

25. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_3 являє собою гідроген або C_{1-7} алкокси.

26. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_3 являє собою гідроген.

27. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 і R_3 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N.

28. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 і R_3 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-6 членне кільце, що має 1-2 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O і N.

29. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 і R_3 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-6 членне кільце, що має 1-2 гетероатоми, де гетероатомом є O.

30. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_4 являє собою гідроген, галоген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси, галоген C_{1-7} алкіл або галоген C_{1-7} алкокси, і R_5 являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси, ціано, аміно або галоген.

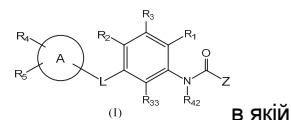
31. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де A являє собою феніл або піридил; L являє собою -O-; R_1 являє собою C_{1-7} алкокси; R_2 , R_3 , R_5 , R_{33} і R_{42} являють собою гідроген; Z являє собою кільце (1a) або (12); і R_4 являє собою галоген C_{1-7} алкіл.

32. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де сполука являє собою
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 1);
 (E)-N-(5-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)-2-метоксифеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 21);
 (E)-N-(5-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 22);
 (E)-N-(5-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)-2-метоксифеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід, енантіомер 1 (Сполука 23);
 1-Метил-5-оксо-N-(5-(3-(трифлуорметил)фенокси)бензофуран-7-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 28);
 5-оксо-N-(6-(3-(трифлуорметил)фенокси)бензо[d][1,3]діоксол-4-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 33);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 45);
 1-Ацетил-N-(2-метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 47);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 48);
 N-(5-(3,4-Дифлуорфенокси)-2-метоксифеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 59);
 5-оксо-N-(7-(4-(трифлуорметил)фенокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 66);
 1-Метил-5-оксо-N-(7-(4-(трифлуорметил)фенокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 67);
 1-Етил-N-(2-метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 68);
 (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 69);
 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 70);
 N-(2-Флуор-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 75);
 N-(2-Флуор-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 76);
 1-Ізопропіл-N-(2-метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 81);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-3-метил-2-оксооксазолідін-4-карбоксамід (Сполука 87);
 N-(5-(3,4-Дифлуорфенокси)-2-метоксифеніл)-3-метил-2-оксооксазолідін-4-карбоксамід (Сполука 88);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-тіоксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 91);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-тіоксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 92);
 (R)-N-(5-(3,4-Дифлуорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 93);
 (R)-N-(7-(3,4-Дифлуорфенокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 97);
 (R)-1-Метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифлуорметил)фенокси)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 99);
 (S)-N-(5-(3,4-Дифлуорфенокси)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 100);

N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-(1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 230);
N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксо-1-(4-оксоазетидин-2-карбоніл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 231);
1-Метил-5-оксо-N-(7-(3-(трифлуорметил)фенокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-іл)піролідін-2-карбоксамід, енантіомер 1 (Сполука 234);
1-Метил-5-оксо-N-(5-(4-(трифлуорметил)фенокси)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 237);
N-(5-(3,4-Дифлуорфенокси)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 239);
N-(7-(3,4-Дифлуорфенокси)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 240);
N-(5-((3,4-Дифлуорбензил)окси)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 248);
N-(3-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 253);
N-(2-Метокси-5-((4-(трифлуорметил)циклогексил)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 255);
N-(2-Метокси-5-((4-(трифлуорметил)циклогексил)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 264);
(R)-N-(2-Метокси-5-((4-(трифлуорметил)циклогексил)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 265);
N-(2-метокси-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 276);
(R)-N-(3-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 278);
N-(3-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 279);
(R)-N-(3-Метокси-5-((4-(трифлуорметил)циклогексил)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 282);
(R)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 283);
(R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметокси)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 290);
N-(5-(4-(Дифлуорметил)фенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 292);
N-(5-(Циклогексилметокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 294);
N-(5-((4,4-Диметилциклогексил)окси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 296);
N-(5-((3,4-Дифлуорфеніл)тіо)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 297);
N-(5-((3,4-Дифлуорфеніл)тіо)-2-метоксифеніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 298);
N-(5-(3-Бромфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 299);
N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметокси)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 300);
N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 304);

N-(5-(4-Хлор-3-флуорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 305);
 (S)-N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 307);
 (R)-N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 308);
 (S)-N-(5-(4-Хлор-3-флуорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 312);
 (S)-N-(5-(4-(Дифлуорметил)фенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 313);
 N-(5-(3-Хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 316);
 N-(5-(4-Ціано-3-метилфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 317);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-(2-метоксиетил)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 318);
 (R)-N-(5-(4-(Дифлуорметил)фенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 319);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-6-оксопіридин-2-карбоксамід (Сполука 320);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-2-оксопіридин-4-карбоксамід (Сполука 322);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-3-карбоксамід (Сполука 335);
 (S)-N-(5-(4-Хлор-3-флуорфенокси)-2-метоксифеніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 338);
 (S)-N-(5-((3-Флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)-2-метоксифеніл)-2-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 339);
 (S)-N-(5-(4-(Дифлуорметил)фенокси)-2-метоксифеніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 340);
 (S)-N-(5-((3-Хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)-2-метоксифеніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 345);
 (S)-N-(5-(3-Хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 348);
 N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-3-карбоксамід (Сполука 349);
 (S)-N-(3-Хлор-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 351);
 N-(3-Хлор-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 352);
 (S)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-3-карбоксамід (Сполука 355);
 (S)-N-(5-(4-Хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 356);
 (S)-N-(2,4-Дифлуор-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 361);
 (S)-N-(3-Флуор-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 362);
 (S)-N-(2-Флуор-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 363);
 (S)-N-(2-Флуор-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 365);

4-Аміно-5-((2-метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)аміно)-5-оксопентанова кислота (Сполука 375);
 (R)-N-(2-Метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксо-1-(1H-піразол-4-іл)піролідін-2-карбоксамід (Сполука 377);
 N-(4-Флуор-2-метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 382);
 N-(5-(4-Хлор-2-флуорфенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 385);
 N-(2-Метокси-5-(3-метокси-4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 391);
 N-(2-Метокси-5-(3-метокси-4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 395);
 (S)-N-(5-(2-Флуор-4-(трифлуорметил)фенокси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 398);
 (N-(5-((5-Флуор-6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)окси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 399);
 N-(5-((6-Флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 400);
 (S)-N-(5-((6-Флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 401);
 (R)-N-(5-((6-Флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)-2-метоксифеніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 402);
 (S)-N-(2-Метокси-5-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 403);
 (R,E)-N-(5-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 405);
 (S,E)-N-(5-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-метил-5-оксопіролідін-2-карбоксамід (Сполука 406);
 (S,E)-N-(5-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 407);
 ((S,E)-N-(6-(2-(4,4-Дифлуорциклогексил)вініл)бензо[d][1,3]діоксол-4-іл)-3-метил-2-оксоімідазолідін-4-карбоксамід (Сполука 409);
 1-Гліцил-N-(2-метокси-5-(4-(трифлуорметил)фенокси)феніл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід, HCl (Сполука 414);
 або її тутомер або фармацевтично прийнятна сіль.
 33. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль



A являє собою піридил, тетрагідропіраніл, 4-10 членне карбоциклічне кільце;
 L являє собою -O-, -S-, -NH-, -C₁₋₇ алкіл-, -C₂₋₇ алкеніл-, -C₁₋₇ алкіл-О-, -О-С₁₋₇ алкіл- або -NH-С₁₋₇ алкіл-;
 R₁ являє собою гідроген, С₁₋₇ алкіл, С₁₋₇ алкокси, галоген, гідроксил, ціано, -C(O)NR₃₆R₃₇, або необов'язково заміщене 5-6 членне гетероциклічне кільце, що має 1-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з О, S і N;

R_2 являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси або галоген;

R_3 являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси, галоген, галоген C_{1-7} алкіл або ціано, або R_1 і R_3 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

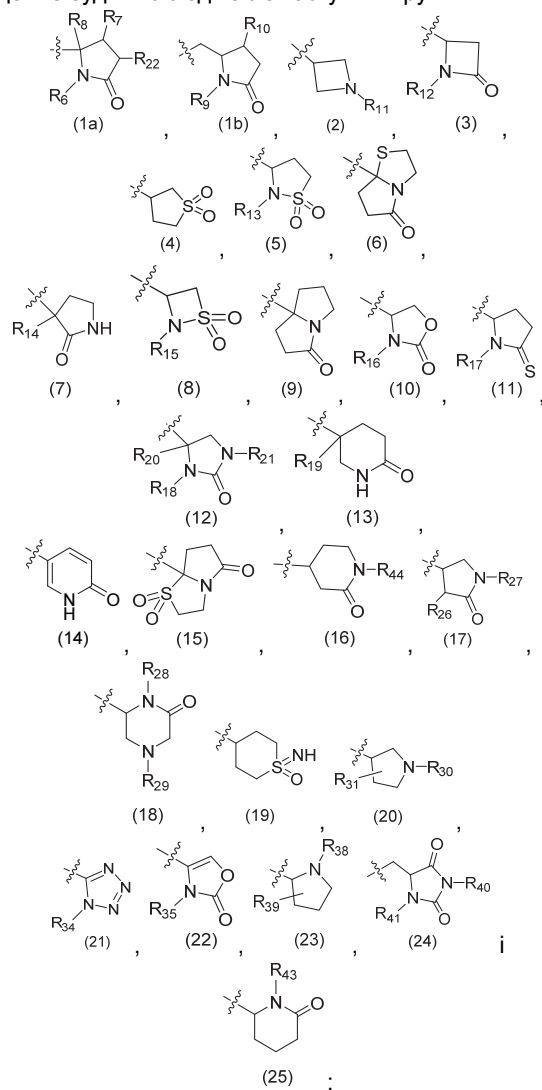
R_4 являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси, галоген, галоген C_{1-7} алкіл, галоген C_{1-7} алкокси, ціано або C_{1-7} алкілкарбоніл;

R_5 являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси, галоген, нітро, аміно, гідроксил, галоген C_{1-7} алкіл, галоген C_{1-7} алкокси, або R_4 і R_5 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 1-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

Z являє собою $-CH(NHR_{25})-(CH_2)_2-COOH$ або групу формули



де B є будь-якою однією з наступних груп



за умови, що

коли B являє собою кільце (2), тоді L являє собою -O- або -O- C_{1-7} алкіл-, і R_1 являє собою C_{1-7} алкокси;

коли B являє собою кільце (3), тоді L являє собою -O-;

коли B являє собою кільце (4), тоді L являє собою -O- і R_1 являє собою C_{1-7} алкокси;

коли B являє собою кільце (20), (21), (23), (25) або (26), тоді L являє собою -O- і R_1 являє собою C_{1-7} алкокси;

коли L являє собою - C_{1-7} алкіл-O-, тоді R_1 являє собою C_{1-7} алкокси або R_1 і R_3 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

коли A являє собою 4-, 5-, 7-, 8-, 9- або 10-членне карбоциклічне кільце, тоді R_1 являє собою C_{1-7} алкокси;

R_6 і R_9 являють собою, незалежно, гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-7} алкіл, -C(O)- R_x , C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкоксикарбоніл C_{1-7} алкіл, -SO $_2$ C_{1-7} алкіл, - C_{1-7} алкіл-C(O)-NR $_{23}$ R $_{24}$ або необов'язково заміщене 4-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

R_x являє собою C_{1-7} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкіл-NR $_{36}$ R $_{37}$, або необов'язково заміщене 4-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

R_7 , R_8 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} і R_{26} являють собою, незалежно, гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, гідроксил, C_{1-7} алкокси або C_{1-7} алкілкарбоніл;

R_{11} являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, галоген C_{1-7} алкіл або C_{1-7} алкілкарбоніл;

R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{40} , R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} і R_{45} являють собою, незалежно, гідроген, або C_{1-7} алкіл;

R_{25} являє собою C_{1-7} алкіл;

R_{30} являє собою C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкілкарбоніл або -SO $_2$ C_{1-7} алкіл;

R_{38} являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкілкарбоніл, C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкілкарбоніл або - C_{1-7} алкіл-C(O)-NR $_{23}$ R $_{24}$;

R_{39} являє собою гідроген, C_{1-7} алкіл або гідроксил; де опціональне заміщення, в кожному випадку, є 1-2 замісники, що незалежно вибирають з C_{1-7} алкілу, галогену, галоген C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси і оксо;

для застосування як медикаменту.

34. Сполука для застосування за п. 33, для застосування в лікуванні захворювання або стану, при якому бажано інгібування TEAD.

35. Сполука для застосування за п. 34, де захворювання являє собою рак або хронічний біль.

36. Сполука для застосування за п. 35, де рак є мезотеліомою, плоскоклітинним раком, гінекологічним раком, раком сечового міхура, раком шлунку, раком печінки, раком легень і раком товстої кишки.

37. Сполука для застосування за п. 36, де хронічний біль є хронічним нейропатичним болем або хронічним м'язовоскелетним болем.

38. Спосіб лікування захворювання або стану, при якому бажаним є інгібування TEAD, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі



Л являє собою -O-, -S-, -NH-, -C₁₋₇ алкіл-, -C₂₋₇ алкеніл-, -C₁₋₇ алкіл-O-, -O-C₁₋₇ алкіл- або -NH-C₁₋₇ алкіл-; R₁ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси, галоген, гідроксил, ціано, -C(O)NR₃₆R₃₇, або необов'язково заміщене 5-6 членне гетероциклічне кільце, що має 1-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S i N;

Р₃ являє собою гідроген, С₁₋₇ алкіл, С₁₋₇ алкокси, галоген, галоген С₁₋₇ алкіл або ціано, або R₁ і R₃ разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатомів, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

R₅ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкокси, галоген, нітро, аміно, гідроксил, галоген C₁₋₇ алкіл, галоген C₁₋₇ алкокси, або R₄ і R₅ разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 1-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, Si, N;

(1a) (1b) (2) (3) (4)

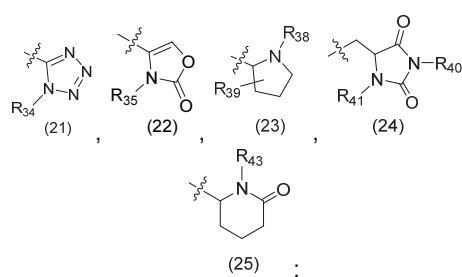
 (5) (6)

 (7) (8) (9) (10) (11)

 (12) (13)

 (14) (15) (16)

 (17) (18) (19) (20)



коли В являє собою кільце (2), тоді L являє собою -О- або -О-С₁₋₇ алкіл-, і R₁ являє собою С₁₋₇ алкокси;
коли В являє собою кільце (3), тоді L являє собою -О-;

коли L являє собою -C₁₋₇ алкіл-O-, тоді R₁ являє собою C₁₋₇ алкокси або R₁ і R₃ разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатомів, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, Si, N;

Р₆ і Р₉ являють собою, незалежно, гідроген, С₁₋₇ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₃₋₇ циклоалкіл С₁₋₇ алкіл, -C(O)-R_X, С₁₋₇ алкокси С₁₋₇ алкіл, С₁₋₇ алкоксикарбоніл С₁₋₇ алкіл, -SO₂С₁₋₇ алкіл, -C₁₋₇ алкіл-C(O)-NR₂₃R₂₄ або необов'язково заміщене 4-6 членне кільце, що має 0-3 гетероатоми, як атоми кільця, що незалежно вибирають з O, S і N;

R7, R8, R10, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 і R26 являють собою, незалежно, гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, гідроксил, C₁₋₇ алкокси або C₁₋₇ алкілкарбоніл;

R₂₃, R₂₄, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄ і R₄₅ являють собою, незалежно, гідроген, або C₁₋₇ алкіл;

R₃₀ являє собою C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкілкарбоніл або -SO₂C₁₋₇ алкіл;

R₃₈ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл, C₁₋₇ алкілкарбоніл, C₁₋₇ алкокси C₁₋₇ алкілкарбоніл або -C₁₋₇ алкіл-C(O)-NR₂₃R₂₄;

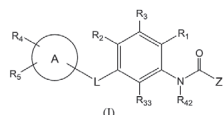
R₃₉ являє собою гідроген, C₁₋₇ алкіл або гідроксил;
де опціональне заміщення, в кожному випадку, є 1-2
замісники, що незалежно вибирають з C₁₋₇ алкілу, га-
логену, галоген C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси і оксо.

39. Спосіб за п. 38, де захворювання являє собою рак або хронічний біль.

40. Спосіб за п. 39, де рак є мезотеліомою, плоскоклітинним раком, гінекологічним раком, раком сечового міхура, раком шлунку, раком печінки, раком легень і раком товстої кишки.

41. Спосіб за п. 39, де хронічний біль є хронічним нейропатичним болем або хронічним м'язовоскелетним болем.

42. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-32, разом з фармацевтично прийнятним носієм.



(21) а 2023 05447 (51) МПК
(22) 15.04.2022 C07D 295/088 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(31) 63/175.429

(32) 15.04.2021

(33) US

(31) 63/313,578

(32) 24.02.2022

(33) US

(85) 15.11.2023

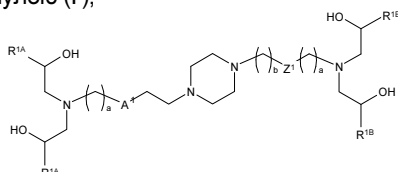
(86) PCT/US2022/025067, 15.04.2022

(71) ТРАНСЛЕЙТ БЮ, ІНК. (US)



(72) Карв Шриранг (US), Діроза Френк (US), Ландіс Райан (US), Дасарі Рамеш (US), Кармакар Сасвата (US)



(54) КАТІОННІ ЛІПІДИ НА ОСНОВІ БУФЕРА ГУДА

(57) 1. Сполука, що характеризується структурою згідно з формулою (I'),



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

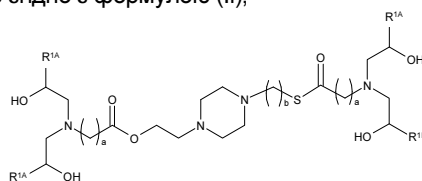
А¹ вібрій з ,  і -S-S-, де ліва сторона кожної зображеної структури з'єднана з -(CH₂)_n:-

Z^1 вибраний з  ,  і -S-S-, де права сторона кожної зображеної структури з'єднана з -(CH₂)_a-; кожний із R^{1A} і R^{1B} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного ацилу і -W¹-X¹-Y¹; кожний W¹ незалежно вибраний з неов'язково заміщеного алкілу і необов'язково заміщеного алкенілу, кожний X¹ незалежно вибраний з -*O-(C=O)-необов'язково-заміщеного-алкілу, -*C(=O)-O-необов'язково-заміщеного-алкілу, -*O-(C=O)-необов'язково-заміщеного-алкенілу і -*C(=O)-O-необов'язково-заміщеного-алкенілу, де атом, відмічений *, приєднаний до W¹, кожний Y¹ незалежно вибраний з водню, -*O-(C=O)-необов'язково-заміщеного-алкілу, -*C(=O)-O-необов'язково-заміщеного-алкілу, -*O-(C=O)-необов'язково-заміщеного-алкенілу і -*C(=O)-O-необов'язково-заміщеного-алкенілу, де атом, відмічений *, приєднаний до X¹.

в дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; і

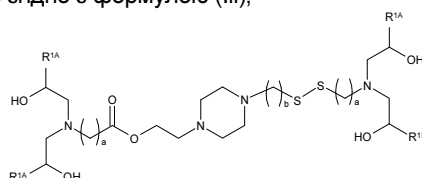
кожний a незалежно вибраний з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і 10.

2. Сполука за п. 1, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (ii),



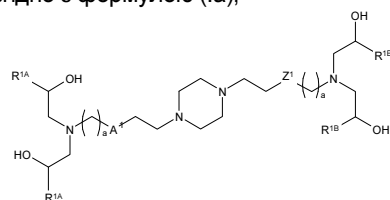
або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (lii),



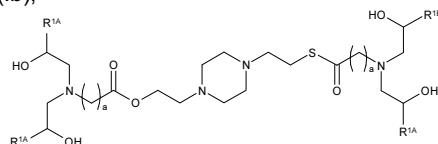
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (Ia),



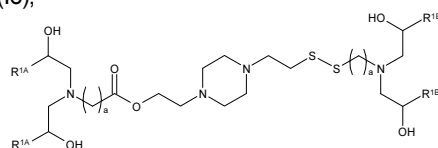
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 2 або п. 4, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (Ib),



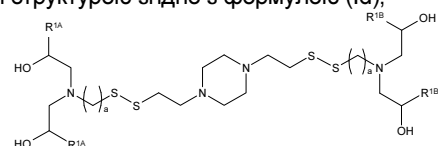
або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 3 або п. 4, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (Ic),



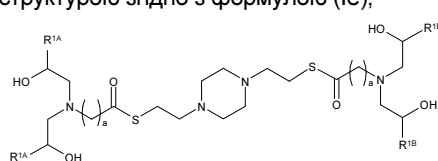
або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 1 або п. 4, де сполука характеризується структурною згідно з формулою (Id).



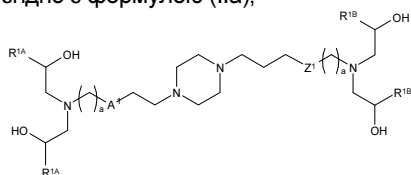
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 1 або п. 4, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (Ie).



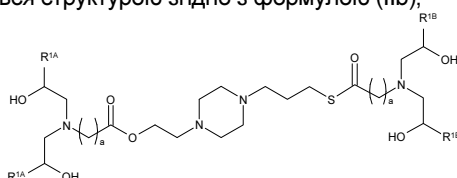
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 1, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (IIa),



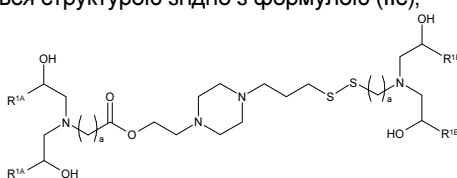
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1 або п. 2, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (IIb),



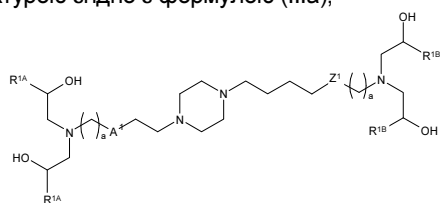
або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 1 або п. 3, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (IIc),



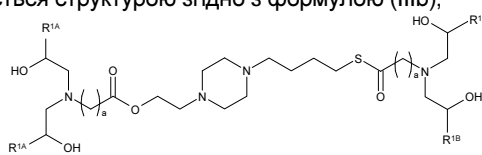
або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (IIIa),



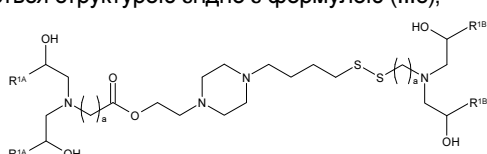
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1 або п. 2, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (IIb),



або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1 або п. 3, де сполука характеризується структурою згідно з формулою (IIc),



або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, п. 4, п. 9 або п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A^1 і Z^1 є однаковими.

16. Сполука за п. 1, п. 4, п. 9 або п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A^1 і Z^1 є різними.

17. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 4, п. 9, п. 12 і пп. 15-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A^1 яв-

ляє собою , де ліва сторона кожної зображеної структури з'єднана з $-(CH_2)_a-$.

18. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 4, п. 9, п. 12 і пп. 15-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A^1 яв-

ляє собою , де ліва сторона кожної зображеної структури з'єднана з $-(CH_2)_a-$.

19. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 4, п. 9, п. 12 і пп. 15-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A^1 яв-

ляє собою $-S-S-$, де ліва сторона кожної зображеної структури з'єднана з $-(CH_2)_a-$.

20. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 4, п. 9, п. 12 і пп. 15-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z^1 яв-

ляє собою , де права сторона кожної зображеної структури з'єднана з $-(CH_2)_a-$.

21. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 4, п. 9, п. 12 і пп. 15-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z^1 яв-

ляє собою , де права сторона кожної зображеної структури з'єднана з $-(CH_2)_a-$.

22. Сполука за будь-яким із п. 1, п. 4, п. 9, п. 12 і пп. 15-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z^1 яв-

ляє собою $-S-S-$, де права сторона кожної зображеної структури з'єднана з $-(CH_2)_a-$.

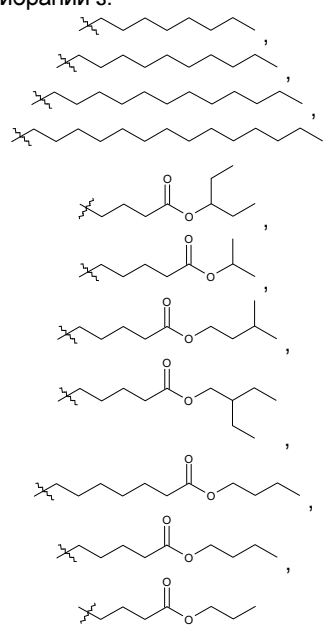
23. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний а незалежно вибраний з 2, 3 і 4.

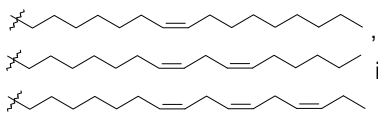
24. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний а є однаковим.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний а є відмінним.

26. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з R^{1A} і R^{1B} (i) незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу і необов'язково заміщеного ацилу або (ii) незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу і необов'язково заміщеного алкенілу.

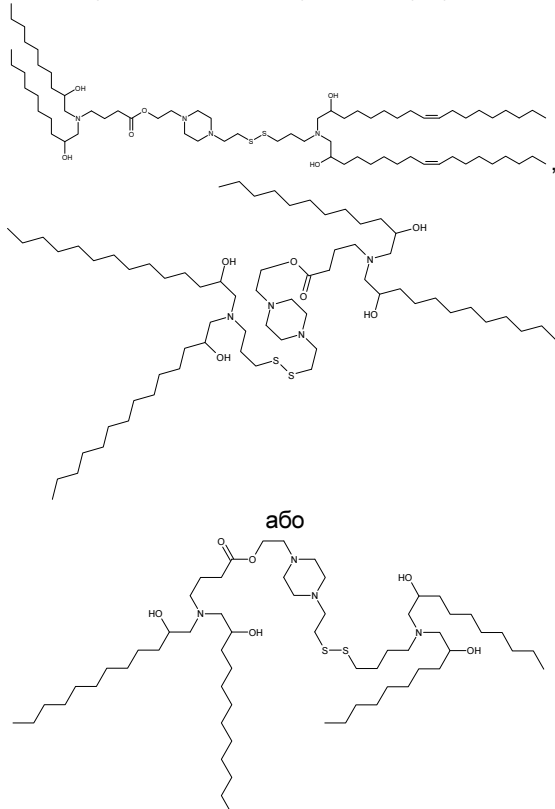
27. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з R^{1A} і R^{1B} незалежно вибраний з:





28. Сполука, вибрана з таких, перелічених в (i) таблицях A-F, або відповідної їм фармацевтично прийнятної солі; або таких, перелічених в (ii) таблицях A-F, або відповідної їм фармацевтично прийнятної солі і сполук формули (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) або їхньої фармацевтично прийнятної солі за даним винаходом, описаних за допомогою прикладів 1-13.

29. Сполука, що характеризується структурою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Композиція, що містить катіонний ліпід за будь-яким із попередніх пунктів, один або декілька некатіонних ліпідів, один або декілька ліпідів на основі холестерину і один або декілька PEG-модифікованих ліпідів.

31. Композиція за п. 30, де композиція являє собою ліпідну наночастинку, необов'язково ліпосому.

32. Композиція за п. 30 або п. 31, де один або декілька катіонних ліпідів становлять від приблизно 30 мол. % до 60 мол. % ліпідної наночастинки.

33. Композиція за будь-яким із пп. 30-32, де один або декілька некатіонних ліпідів становлять від 10 мол. % до 50 мол. % ліпідної наночастинки.

34. Композиція за будь-яким із пп. 30-33, де один або декілька PEG-модифікованих ліпідів становлять від 1 мол. % до 10 мол. % ліпідної наночастинки.

35. Композиція за будь-яким із пп. 30-34, де ліпід на основі холестерину становить від 10 мол. % до 50 мол. % ліпідної наночастинки.

36. Композиція за будь-яким із пп. 30-35, де ліпідна наночастинка інкапсулює нуклеїнову кислоту, необов'язково mRNA, що кодує пептид або білок.

37. Композиція за будь-яким із пп. 30-36, де ліпідна наночастинка інкапсулює mRNA, що кодує пептид або білок, необов'язково для застосування у вакцині.

38. Композиція за п. 37, де ліпідні наночастинки характеризуються часткою інкапсуляції mRNA у відсотках, що становить

(i) щонайменше 70 %;

(ii) щонайменше 75 %;

(iii) щонайменше 80 %;

(iv) щонайменше 85 %;

(v) щонайменше 90 % або

(vi) щонайменше 95 %.

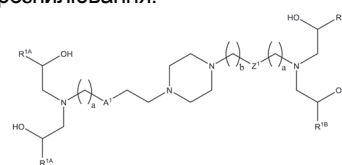
39. Композиція за будь-яким із пп. 36-38 для застосування в терапії.

40. Композиція за будь-яким із пп. 36-38 для застосування у способі лікування або попередження захворювання, що піддається лікуванню або попередженню за допомогою пептиду або білка, що кодується mRNA, де необов'язково mRNA кодує антиген, і/або захворювання являє собою (a) дефіцит білка, де необов'язково дефіцит білка впливає на печінку, легеню, головний мозок або м'яз, (b) аутоімунне захворювання, (c) інфекційне захворювання або (d) рак.

41. Композиція для застосування за п. 39 або п. 40, де композиція вводиться внутрішньовенно, інтратекально, або внутрішньом'язово або за допомогою легеневої доставки, необов'язково за допомогою розпилювання.

42. Спосіб лікування або попередження захворювання, де вказаний спосіб включає введення суб'єкту, який потребує цього, композиції за будь-яким із пп. 36-38, і де захворювання піддається лікуванню або попередженню за допомогою пептиду або білка, що кодується mRNA, де необов'язково mRNA кодує антиген, і/або захворювання являє собою (a) дефіцит білка, де необов'язково дефіцит білка впливає на печінку, легеню, головний мозок або м'яз, (b) аутоімунне захворювання, (c) інфекційне захворювання або (d) рак.

43. Спосіб за п. 42, де композицію вводять внутрішньовенно, інтратекально, або внутрішньом'язово, або за допомогою легеневої доставки, необов'язково за допомогою розпилювання.



(I)

(21) а 2023 05102

(22) 19.04.2022

(51) МПК

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 493/08 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(57) 1. Сполука формули (I):

2.36

де кожен алкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений одним-чотирма галогенами;

кожен R^4 незалежно являє собою C_{1-6} алкіл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкоксіалкіл, C_{2-6} алкеніл, галоген, C_{3-10} циклоалкіл, гетероцикліл, C_{6-10} арил, гетероарил, оксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-O-R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)O-R^{10a}$, $-N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})_2(R^{10b})^+$, $-N(R^{10a})-C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)O(R^{10b})$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})$, $-N(R^{10a})S(O)_2(R^{10b})$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10b})(R^{10c})$, $-N(R^{10a})S(O)_2O(R^{10b})$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)OR^{10a}$, $-OC(O)N(R^{10a})(R^{10b})$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)(NH)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ або $-Si(R^{10a})_3$,

де кожен алкіл, галогеналкіл, алкеніл або арил необов'язково заміщений одним-чотирма R^5 , і

де кожен циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма R^{12} ;

кожен R^5 незалежно являє собою C_{1-9} алкіл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкоксіалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галоген, C_{3-15} циклоалкіл, гетероцикліл, C_{6-10} арил, гетероарил, оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-O-R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)O-R^{10a}$, $C(O)N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})_2(R^{10b})^+$, $-N(RR^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)O-R^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})$, $-N(R^{10a})S(O)_2(R^{10b})$, $-NR^{10a}S(O)_2N(R^{10b})(R^{10c})$, $-NR^{10a}S(O)_2O(R^{10b})$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)OR^{10a}$, $-OC(O)N(R^{10a})(R^{10b})$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)(NH)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ або $-Si(R^{10a})_3$,

де кожен алкіл, галогеналкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма R^6 ;

кожен R^6 незалежно являє собою C_{1-9} алкіл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкоксіалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-15} циклоалкіл, галоген, C_{3-15} циклоалкіл, гетероцикліл, C_{6-10} арил, гетероарил, оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-O-R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)O-R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)O-R^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})$, $-N(R^{10a})S(O)_2(R^{10b})$, $-NR^{10a}S(O)_2N(R^{10b})(R^{10c})$, $-NR^{10a}S(O)_2O(R^{10b})$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)OR^{10a}$, $-OC(O)N(R^{10a})(R^{10b})$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)(NH)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ або $-Si(R^{10a})_3$,

де кожен алкіл, галогеналкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма R^7 ;

кожен R^7 й R^8 незалежно являє собою C_{1-9} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкоксіалкіл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галоген, C_{3-15} циклоалкіл, гетероцикліл, C_{6-10} арил, гетероарил, оксо, $-OH$, $-CN$, NO_2 , $-NH_2$, $-N_3$, $-SH$, $-O(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-O(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-O(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-O(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-O(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-O(\text{гетероцикліл})$, $-O(C_{6-10} \text{ арил})$, $-O(\text{гетероарил})$, $-NH(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-NH(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-NH(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-NH(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-NH(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-NH(\text{гетероцикліл})$, $-NH(C_{6-10} \text{ арил})$, $-NH(\text{гетероарил})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})_2$, $-N(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})_2$, $-N(C_{2-6} \text{ алкеніл})_2$, $-N(C_{2-6} \text{ алкініл})_2$, $-N(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})_2$, $-N(\text{гетероцикліл})_2$, $-N(C_{6-10} \text{ арил})_2$, $-N(\text{гетероарил})_2$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(\text{гетероцикліл})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(C_{6-10} \text{ арил})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(\text{гетероарил})$, $-C(O)(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-C(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-C(O)(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-C(O)(C_{2-6} \text{ алкініл})$,

$-C(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-C(O)(\text{гетероцикліл})$, $-C(O)(C_{6-10} \text{ арил})$, $-C(O)(\text{гетероарил})$, $-C(O)O(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-C(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-C(O)O(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-C(O)O(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-C(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-C(O)O(\text{гетероцикліл})$, $-C(O)O(C_{6-10} \text{ арил})$, $-C(O)O(\text{гетероарил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-C(O)NH(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-C(O)NH(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-C(O)NH(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-C(O)NH(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-C(O)NH(\text{гетероцикліл})$, $-C(O)NH(C_{6-10} \text{ арил})$, $-C(O)NH(\text{гетероарил})$, $-C(O)N(C_{1-9} \text{ алкіл})_2$, $-C(O)N(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})_2$, $-C(O)N(C_{2-6} \text{ алкеніл})_2$, $-C(O)N(C_{2-6} \text{ алкініл})_2$, $-C(O)N(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})_2$, $-C(O)N(\text{гетероцикліл})_2$, $-C(O)N(C_{6-10} \text{ арил})_2$, $-C(O)N(\text{гетероарил})_2$, $-NHC(O)(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-NHC(O)(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-NHC(O)(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-NHC(O)(\text{гетероцикліл})$, $-NHC(O)(C_{6-10} \text{ арил})$, $-NHC(O)(\text{гетероарил})$, $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-NHC(O)O(\text{гетероцикліл})$, $-NHC(O)O(C_{6-10} \text{ арил})$, $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-NHC(O)NH(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-NHC(O)NH(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-NHC(O)NH(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-NHC(O)NH(\text{гетероцикліл})$, $-NHC(O)NH(C_{6-10} \text{ арил})$, $-NHC(O)NH(\text{гетероарил})$, $-NHS(O)(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкіл})(S(O)(C_{1-9} \text{ алкіл}))$, $-S(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-S(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-S(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-S(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-S(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-S(\text{гетероцикліл})$, $-S(C_{6-10} \text{ арил})$, $-S(\text{гетероарил})$, $-S(O)N(C_{1-9} \text{ алкіл})_2$, $-S(O)(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-S(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-S(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-S(O)(\text{гетероцикліл})$, $-S(O)(C_{6-10} \text{ арил})$, $-S(O)(\text{гетероарил})$, $-S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкіл})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкеніл})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкініл})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкіл})$, $-S(O)_2(\text{гетероцикліл})$, $-S(O)_2(C_{6-10} \text{ арил})$, $-S(O)_2(\text{гетероарил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкіл})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкіл})$ або $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкіл})_2$,

де кожен алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-трьома C_{1-9} алкілом, C_{1-8} галогеналкілом, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, CO_2H , $-O(C_{1-9} \text{ алкілом})$, $-O(C_{1-8} \text{ галогеналкілом})$, $-O(C_{3-15} \text{ циклоалкілом})$, $-O(\text{гетероциклілом})$, $-O(\text{арилом})$, $-O(\text{гетероарилом})$, $-NH(C_{1-9} \text{ алкілом})$, $-NH(C_{1-8} \text{ галогеналкілом})$, $-NH(C_{3-15} \text{ циклоалкілом})$, $-NH(\text{гетероциклілом})$, $-NH(\text{арилом})$, $-NH(\text{гетероарилом})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкілом})_2$, $-N(C_{3-15} \text{ циклоалкілом})_2$, $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкілом})$, $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкілом})$, $-NHC(O)(\text{гетероциклілом})$, $-NHC(O)(\text{арилом})$, $-NHC(O)(\text{гетероарилом})$, $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкілом})$, $-NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкілом})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкінілом})$, $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкілом})$, $-NHC(O)O(\text{гетероциклілом})$, $-NHC(O)O(\text{арилом})$, $-NHC(O)O(\text{гетероарилом})$, $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкілом})$, $S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкілом})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкілом})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкілом})$, $-S(O)_2(\text{гетероциклілом})$, $-S(O)_2(\text{арилом})$, $-S(O)_2(\text{гетероарилом})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкілом})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкілом})$ або $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкілом})_2$,

де кожен алкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений одним-чотирма галогенами;

кожен R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, або C_{1-6} галогеналкіл, або R^{9a} і R^{9b} разом утворюють 6-членний гетероцикліл;

кожен R^{9c} , R^{9d} , R^{10a} , R^{10b} й R^{10c} незалежно являє собою H , C_{1-9} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-15} циклоалкіл, гетероцикліл, C_{6-10} арил або гетероарил, де алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил

або гетероарил, кожен необов'язково заміщений одним-чотирма R^6 ;

кожен R^{1a} й R^{1b} незалежно являє собою -H, C_{1-6} алкіл, оксо або галоген;

кожен R^{12} являє собою C_{1-9} алкіл, C_{1-8} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, оксо, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -N₃, -SH, -O(C_{1-9} алкіл), -O(C_{1-8} галогеналкіл), -O(C_{2-6} алкеніл), -O(C_{2-6} алкініл), -O(C_{3-15} циклоалкіл), -O(гетероцикліл), -O(C_{6-10} арил), -O(гетероарил), -NH(C_{1-9} алкіл), -NH(C_{1-8} галогеналкіл), -NH(C_{2-6} алкеніл), -NH(C_{2-6} алкініл), -NH(C_{3-15} циклоалкіл), -NH(гетероцикліл), -NH(C_{6-10} арил), -NH(гетероарил), -N(C_{1-9} алкіл)₂, -N(C_{1-8} галогеналкіл)₂, -N(C_{2-6} алкеніл)₂, -N(C_{2-6} алкініл)₂, -N(C_{3-15} циклоалкіл)₂, -N(гетероцикліл)₂, -N(C_{6-10} арил)₂, -N(гетероарил)₂, -N(C_{1-9} алкіл)(C_{1-8} галогеналкіл), -N(C_{1-9} алкіл)(C_{2-6} алкеніл), -N(C_{1-9} алкіл)(C_{2-6} алкініл), -N(C_{1-9} алкіл)(C_{3-15} циклоалкіл), -N(C_{1-9} алкіл)(гетероцикліл), -N(C_{1-9} алкіл)(C_{6-10} арил), -N(C_{1-9} алкіл)(гетероарил), -C(O)(C_{1-9} алкіл), -C(O)(C_{1-8} галогеналкіл), -C(O)(C_{2-6} алкеніл), -C(O)(C_{2-6} алкініл), -C(O)(C_{3-15} циклоалкіл), -C(O)(гетероцикліл), -C(O)(C_{6-10} арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C_{1-9} алкіл), -C(O)O(C_{1-8} галогеналкіл), -C(O)O(C_{2-6} алкеніл), -C(O)O(C_{2-6} алкініл), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкіл), -C(O)O(гетероцикліл), -C(O)O(C_{6-10} арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_{1-9} алкіл), -C(O)NH(C_{1-8} галогеналкіл), -C(O)NH(C_{2-6} алкеніл), -C(O)NH(C_{2-6} алкініл), -C(O)NH(C_{3-15} циклоалкіл), -C(O)NH(гетероцикліл), -C(O)NH(C_{6-10} арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C_{1-9} алкіл)₂, -C(O)N(C_{1-8} галогеналкіл)₂, -C(O)N(C_{2-6} алкеніл)₂, -C(O)N(C_{2-6} алкініл)₂, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкіл)₂, -C(O)N(гетероцикліл)₂, -C(O)N(C_{6-10} арил)₂, -C(O)N(гетероарил)₂, -NHC(O)(C_{1-9} алкіл), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкіл), -NHC(O)(C_{2-6} алкеніл), -NHC(O)(C_{2-6} алкініл), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкіл), -NHC(O)(гетероцикліл), -NHC(O)(C_{6-10} арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкіл), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкіл), -NHC(O)O(C_{2-6} алкеніл), -NHC(O)O(C_{2-6} алкініл), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкіл), -NHC(O)O(гетероцикліл), -NHC(O)O(C_{6-10} арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкіл), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкіл), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкеніл), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкініл), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкіл), -NHC(O)NH(гетероцикліл), -NHC(O)NH(C_{6-10} арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)(C_{1-9} алкіл), -N(C_{1-9} алкіл)(S(O)(C_{1-9} алкіл), -S(C_{1-9} алкіл), -S(C_{1-8} галогеналкіл), -S(C_{2-6} алкеніл), -S(C_{2-6} алкініл), -S(C_{3-15} циклоалкіл), -S(гетероцикліл), -S(C_{6-10} арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C_{1-9} алкіл)₂, -S(O)(C_{1-9} алкіл), -S(O)(C_{1-8} галогеналкіл), -S(O)(C_{2-6} алкеніл), -S(O)(C_{2-6} алкініл), -S(O)(C_{3-15} циклоалкіл), -S(O)(гетероцикліл), -S(O)(C_{6-10} арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)₂(C_{1-9} алкіл), -S(O)₂(C_{1-8} галогеналкіл), -S(O)₂(C_{2-6} алкеніл), -S(O)₂(C_{2-6} алкініл), -S(O)₂(C_{3-15} циклоалкіл), -S(O)₂(гетероцикліл), -S(O)₂(C_{6-10} арил), -S(O)₂(гетероарил), -S(O)(NH(C_{1-9} алкіл), -S(O)₂NH(C_{1-9} алкіл) або -S(O)₂N(C_{1-9} алкіл)₂,

де кожен алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-трьома C_{1-9} алкілом, C_{1-8} галогеналкілом, галогеном, -OH, -NH₂, CO₂H, -O(C_{1-9} алкілом), -O(C_{1-8} галогеналкілом), -O(C_{3-15} циклоалкілом), -O(гетероциклілом), -O(арилом), -O(гетероарилом), -NH(C_{1-9} алкілом), -NH(C_{1-8} галогеналкілом), -NH(C_{3-15} циклоалкілом), -NH(гетероциклілом), -NH(арилом), -NH(гетероарилом), -N(C_{1-9} алкілом)₂, -N(C_{3-15} циклоалкілом)₂, -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкілом), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкілом), -NHC(O)(гетероциклі-

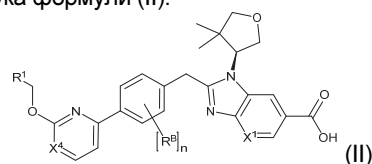
лом), -NHC(O)(арилом), -NHC(O)(гетероарилом), -NHC(O)O(C_{1-9} алкілом), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкілом), -NHC(O)O(C_{2-6} алкінілом), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкілом), -NHC(O)O(гетероциклілом), -NHC(O)O(арилом), -NHC(O)O(гетероарилом), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкілом), S(O)₂(C_{1-9} алкілом), -S(O)₂(C_{1-8} галогеналкілом), -S(O)₂(C_{3-15} циклоалкілом), -S(O)₂(гетероциклілом), -S(O)₂(арилом), -S(O)₂(гетероарилом), -S(O)(NH(C_{1-9} алкілом), -S(O)₂NH(C_{1-9} алкілом) або -S(O)₂N(C_{1-9} алкілом)₂,

де кожен алкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений одним-чотирма галогенами;

де кожен гетероарил має від трьох до дванадцяти членів кільця та має від одного до чотирьох гетероатомів, кожен незалежно N, O або S; і

де кожен гетероарил має від п'яти до дванадцяти членів кільця та від одного до чотирьох гетероатомів, кожен незалежно N, O або S.

2. Сполука формули (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^1 являє собою феніл або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R^4 ;

X^1 являє собою -C(H)= або -C(R^8)=;

X^4 являє -C(H)=, -C(R^8)= або N;

кожен R^4 незалежно являє собою галоген або -CN;

кожен R^8 незалежно являє собою C_{1-9} алкіл, C_{1-8} галогеналкіл, або галоген;

кожен R^8 незалежно являє собою H або галоген; і n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

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

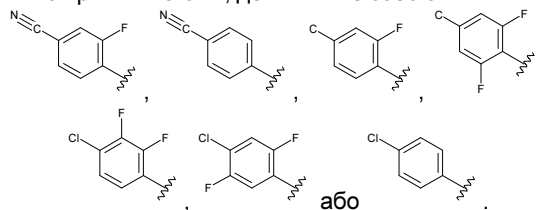
R^1 являє собою феніл, заміщений галогеном або -CN.

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



R^1 являє собою , заміщений галогеном або -CN.

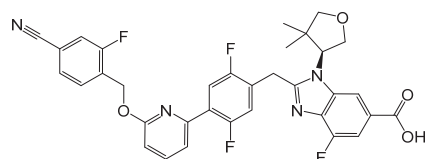
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою

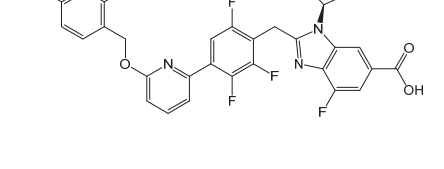
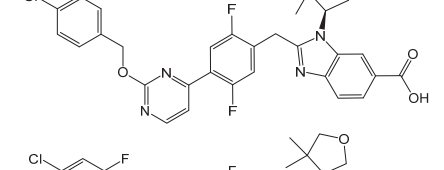
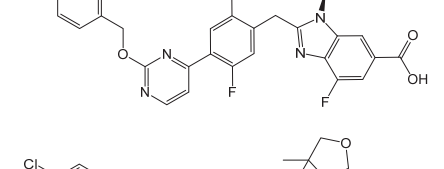
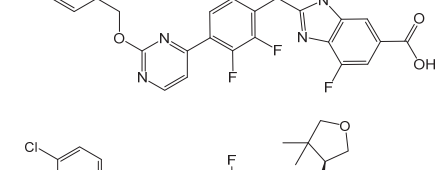
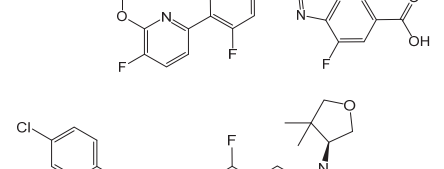
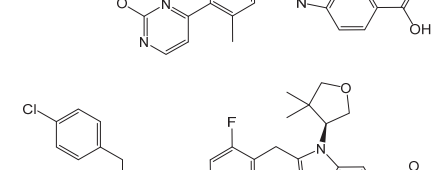
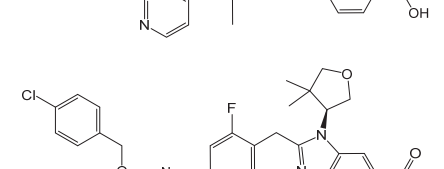
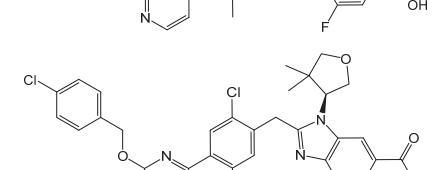
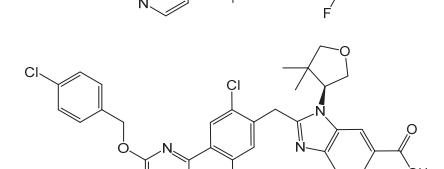
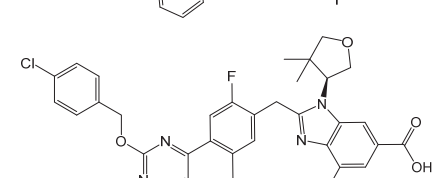
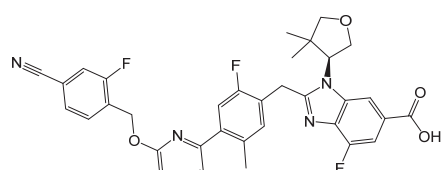
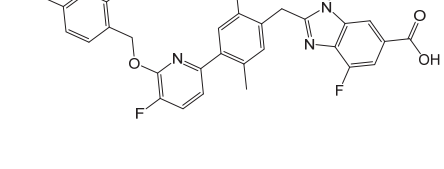
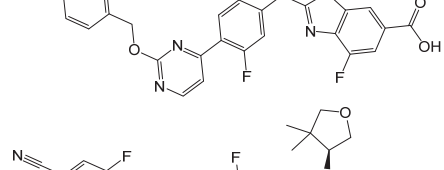
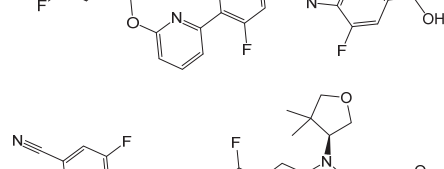
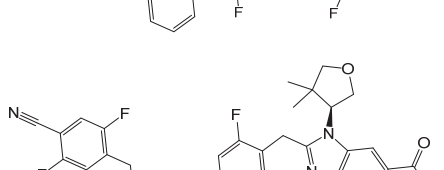
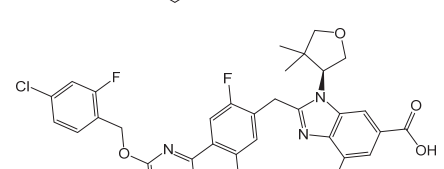
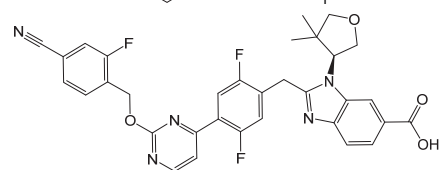
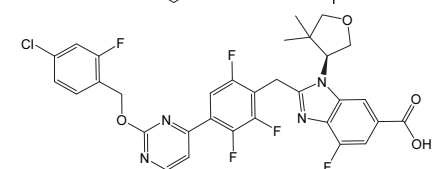
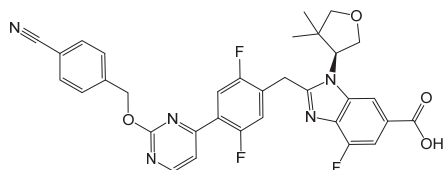
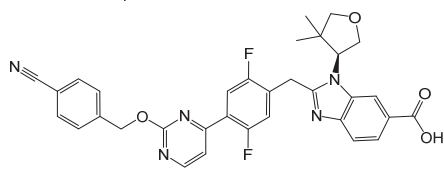
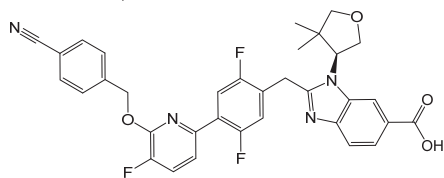
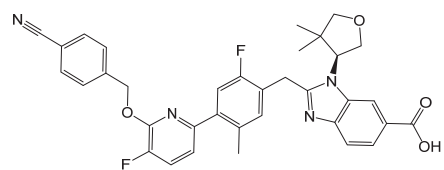


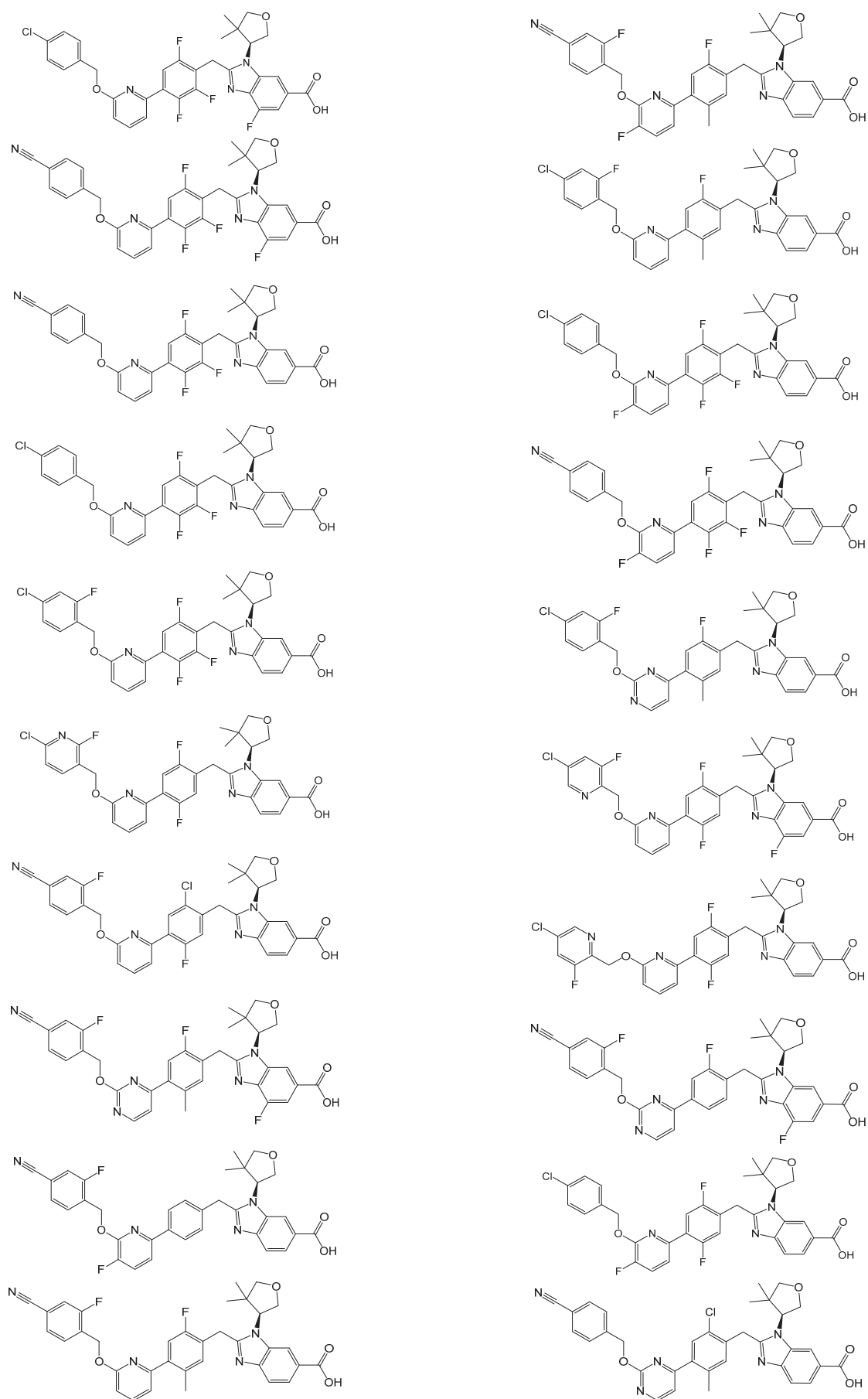
або

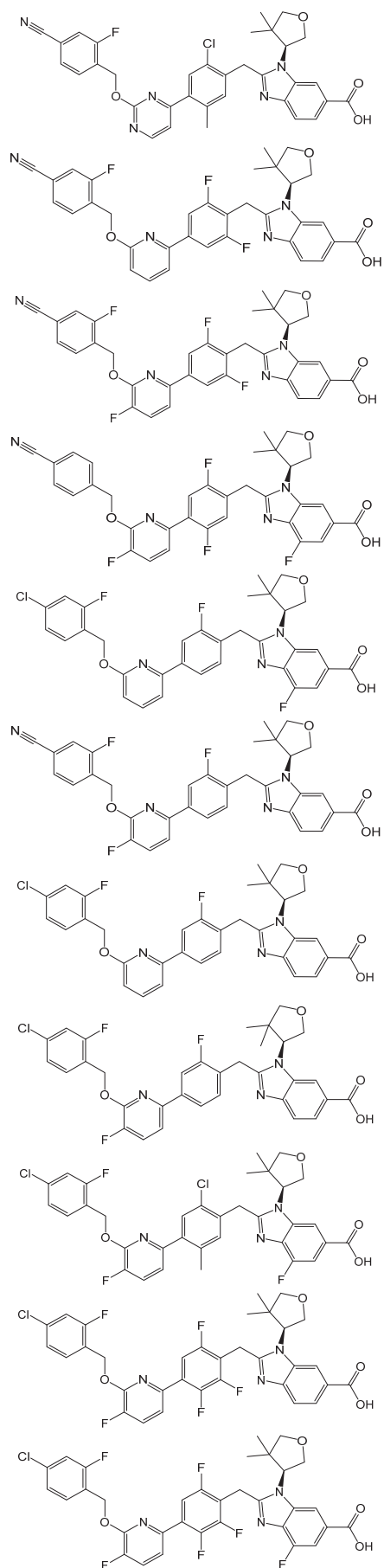
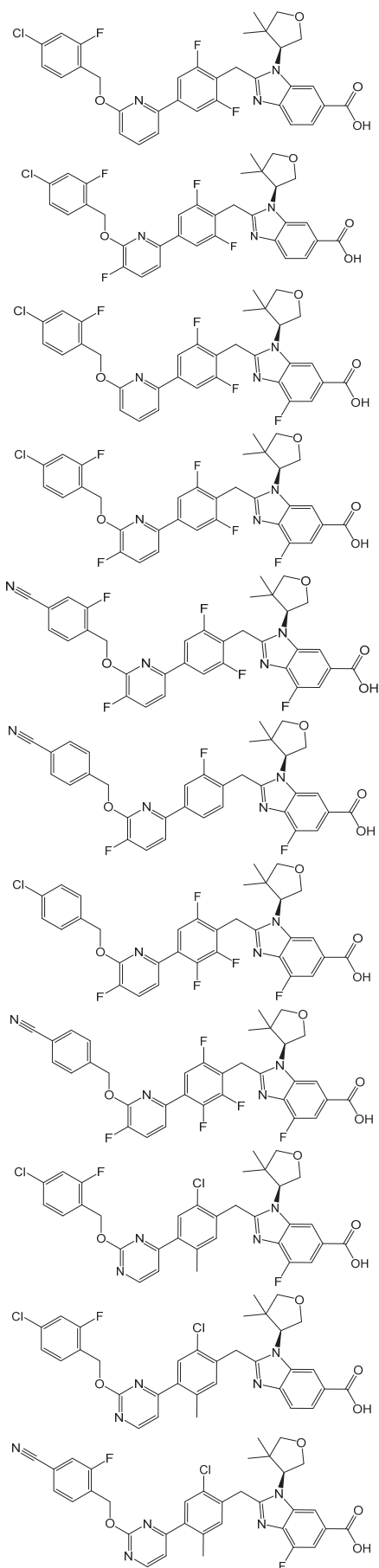
6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 являє собою F або Cl.

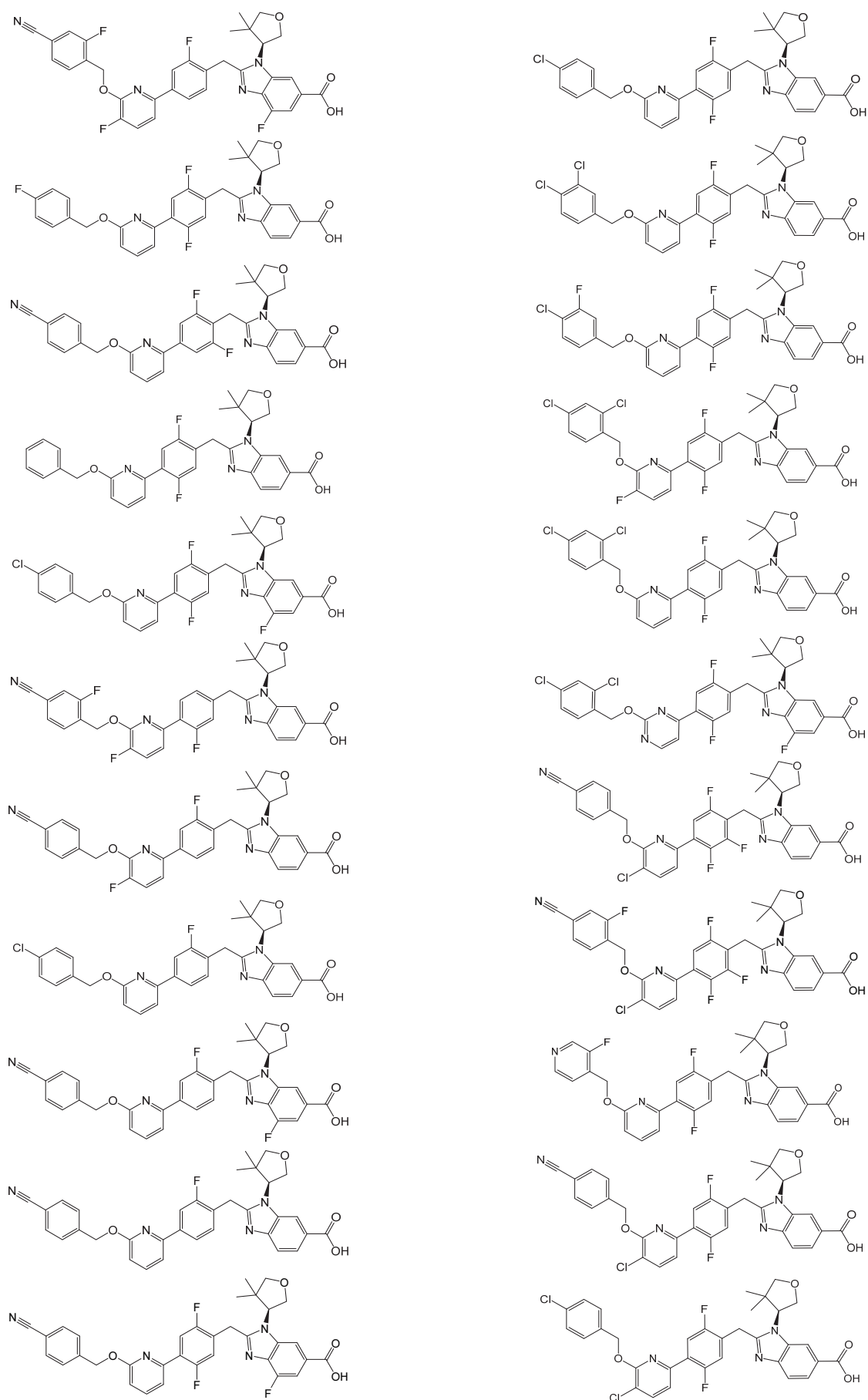
7. Сполука за п. 1 або 2, або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана з групи, що складається з:

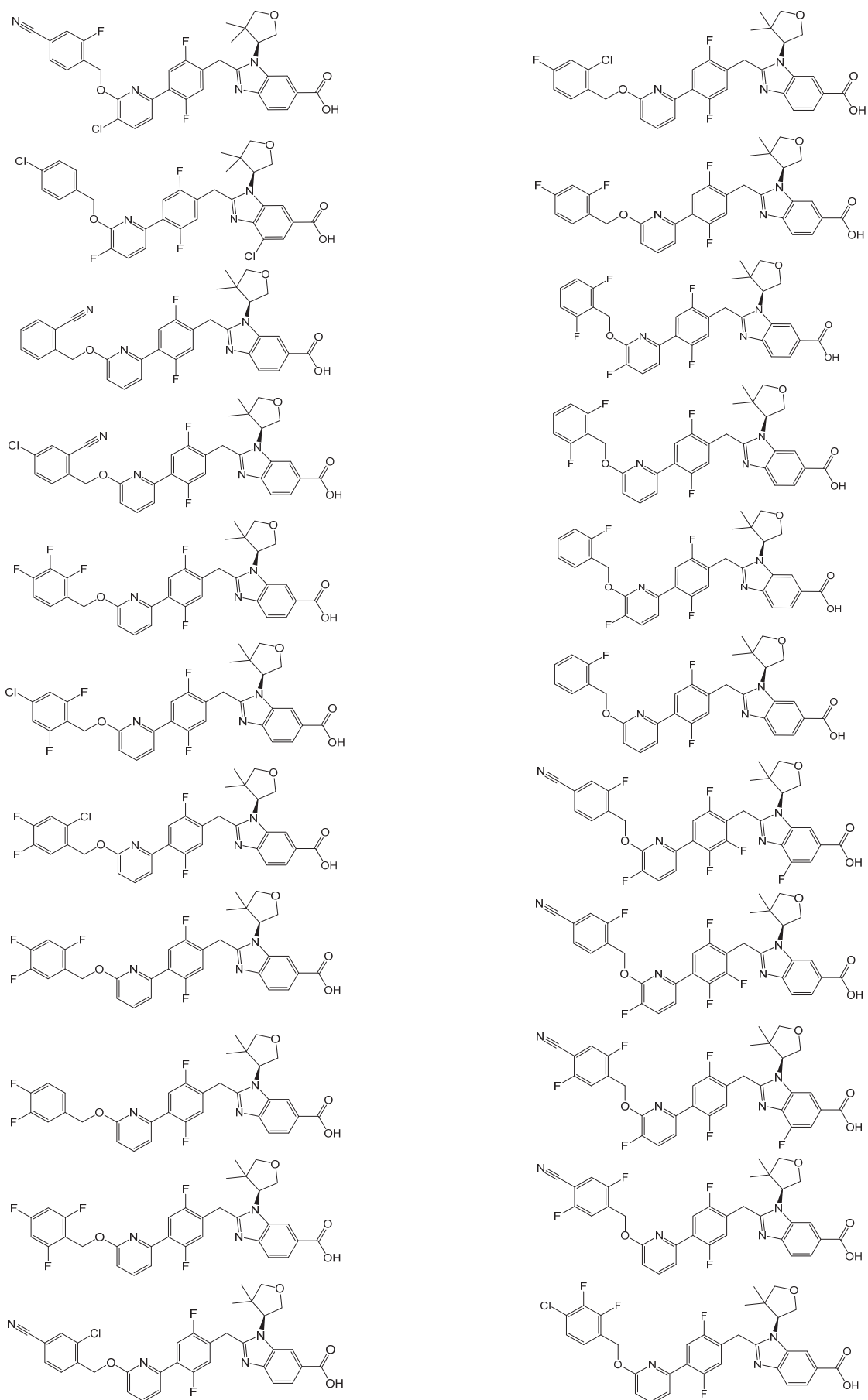


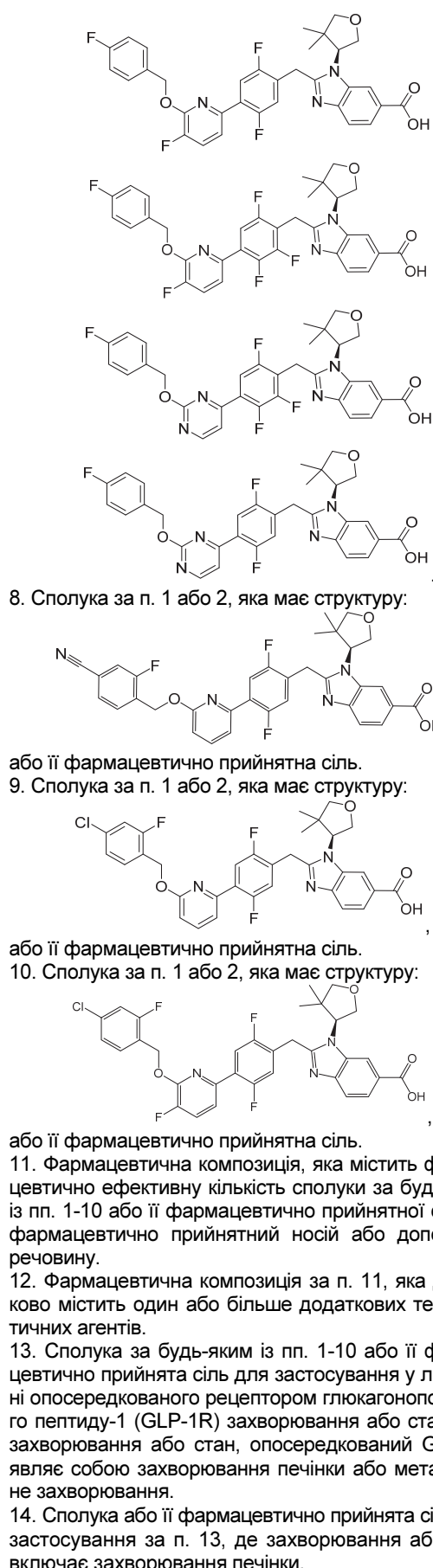












або її фармацевтично прийнятна сіль.

або її фармацевтично прийнятна сіль.

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка додатково містить один або більше додаткових терапевтичних агентів.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнята сіль для застосування у лікуванні опосередкованого рецептором глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1R) захворювання або стану, де захворювання або стан, опосередкований GLP-1R являє собою захворювання печінки або метаболічне захворювання.

14. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 13, де захворювання або стан включає захворювання печінки.

15. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 14, де захворювання або стан включає фіброз печінки, неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), цироз печінки, компенсований фіброз печінки, декомпенсований фіброз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинний біліарний цироз (БЦП) або первинний склерозуючий холангіт (ПСХ).

16. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 15, де захворювання або стан включає неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

17. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 15, де захворювання або стан включає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

18. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 13, де захворювання або стан включає метаболічне захворювання.

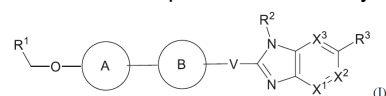
19. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 13, де захворювання або стан включає цукровий діабет 1-го типу, цукровий діабет 2-го типу, переддіабет, ідіопатичний цукровий діабет 1-го типу, латентний автоімунний діабет, цукровий діабет дорослого типу в молодих, ювенільний діабет, цукровий діабет, пов'язаний із недостатнім харчуванням, гестаційний діабет, гіперглікемію, резистентність до інсуліну, резистентність печінки до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, діабетичну невропатію, діабетичну нефропатію, захворювання нирок, діабетичну ретинопатію, дисфункцію адипоцитів, відкладення вісцеральної жирової тканини, ожиріння, порушення режиму харчування, апное уві сні, збільшення маси тіла, потяг до цукру, дисліпідемію, гіперінсулінемію, застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт, травматичне ушкодження головного мозку, легенеvu гіпертензію, рестеноз після ангіопластики, переміжну кульгавість, постпрандіальну ліпемію, метаболічний ацидоз, кетоз, артрит, гіпертрофію лівого шлуночка, хворобу Паркінсона, захворювання периферичних артерій, макулодистрофію, катаракту, гломерулосклероз, хронічну ниркову недостатність, метаболічний синдром, стенокардію, передменструальний синдром, тромбоз, атеросклероз, порушення обміну глюкози, судинний рестеноз, деменцію або хворобу Альцгеймера.

20. Сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за будь-яким з пп. 13-19, де сполуку або її фармацевтично прийняту сіль уводять в поєднанні з додатковим терапевтичним агентом.

21. Фармацевтична композиція за п. 11 або сполука або її фармацевтично прийнята сіль для застосування за п. 20, де додатковий терапевтичний агент включає агент проти ожиріння, зокрема, серед іншого, пептид YY або його аналог, агоніст рецепторів типу 2 нейропептиду Y (NPYR2), агоніст NPYR1, антагоніст NPYR5, антагоніст канабіноїдних рецепторів типу 1 (CB1 R), інгібітор ліпази (наприклад, орлістат), проострівцевий пептид людини (HIP), агоніст рецепторів 4 меланокортину (MC4R) (наприклад, сетмеланотид), антагоніст рецепторів 1 меланінконцентрувального гормону, агоніст рецепторів фарнезоїду X (FXR) (наприклад, обетихолева кислота), інгібітор кіннази, що регулює апоптотичний сигнал (ASK-1), зонісамід, фентермін (окремо або в комбінації з топірамамом), інгібітор зворотного захоплення норадреналі-

ну/дофаміну (наприклад, бупропріон), антагоніст опіоїдних рецепторів (наприклад, налтрексон), комбінація інгібітора зворотного захоплення норадреналіну/дофаміну й антагоніст опіоїдних рецепторів (наприклад, комбінація бупропріону та налтрексону), аналог GDF-15, сибутрамін, агоніст холецистокініну, амелін і його аналоги (наприклад, прамлінтид), лептин і його аналоги (наприклад, метрорептин), серотонергічний агент (наприклад, лорказерин), інгібітор метіонін-амінопептидази 2 (MetAP2) (наприклад, белораніб або ZGN-1061), фендиметразин, діетилпропіон, бензфетамін, інгібітор SGLT2 (наприклад, емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, іпрагліфлозин, тофогліфлозин, сергліфлозин етабонат, ремогліфлозин етабонат або ертугліфлозин), інгібітор SGLTL1, подвійний інгібітор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), активатор AMP-активованої протеїнкінази (AMPK), біотин, модулятор рецептора MAS або агоніст рецептора глюкагону (окремо або в комбінації з іншим агоністом GLP-1 R, наприклад, ліраглутид, ексенатид, дулаглутид, альбіглутид, ліксисенатид або семаглутид), агоніст рецептора альфа, активованого проліфератором пероксисом (PPAR α), риб'ячий жир, інгібітор ацетил-КоА-карбоксилази (АКК), антагоніст трансформуючого фактора росту бета (TGF β), агоніст альфа-подібного рецептора родини GDNF (GFRAL) і/або їх фармацевтично прийнятну сіль.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнята сіль для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування опосередкованого GLP-1R захворювання або стану.



(21) а 2023 03782
(22) 17.02.2022

(51) МПК (2024.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 43/00

(31) 2021-068672

(32) 14.04.2021

(33) JP

(31) 2021-105802

(32) 25.06.2021

(33) JP

(31) 2021-153819

(32) 22.09.2021

(33) JP

(85) 21.08.2023

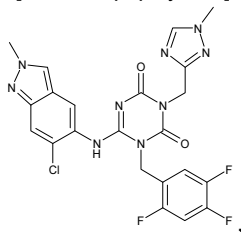
(86) РСТ/JP2022/006496, 17.02.2022

(71) СІОНОГІ ЕНД КО., ЛТД. (JP), НЕШНЛ ЮНІВЕРСИ-
ТІ КОРПОРЕЙШН ХОККАЙДО ЮНІВЕРСИТІ (JP)

(72) Татібана Юкі (JP), Уеґара Шота (JP), Уноґ Юто (JP),
Накаґара Кендзі (JP), Таода Йосіюкі (JP), Ямацу Юкі-
ко (JP), Андо Сигеру (JP), Сасаки Мітіхіто (JP)

(54) ТРИАЗИНОВІ ПОХІДНІ, ЯКІ МАЮТЬ ІНГІБІТОРНУ
АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО РЕПЛІКАЦІЇ ВІРУСУ, ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПЗИЦІЯ, ЯКА МІС-
ТИТЬ ІХ

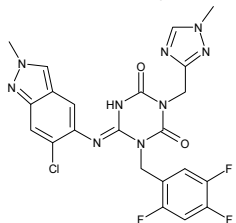
- (57) 1. Сполука, представлена формулою:
[Хімічна формула 1]



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.
3. Інгібітор протеази 3CL коронавірусу, який містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.
4. Інгібітор реплікації коронавірусу, який містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.
5. Інгібітор реплікації коронавірусу за п. 4, де коронавірус являє собою альфакоронавірус і/або бета-коронавірус.
6. Інгібітор реплікації коронавірусу за п. 4, де коронавірус являє собою SARS-CoV-2.
7. Спосіб лікування і/або профілактики захворювання, асоційованого з протеазами 3CL коронавірусу, який відрізняється введенням сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.
8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці захворювання, асоційованого з протеазами 3CL коронавірусу.
9. Комплекс, який містить сполуку, представлену формулою (I-B):

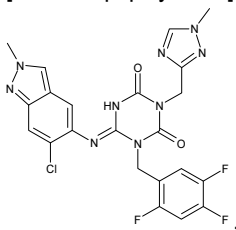
[Хімічна формула 30]



і фумарову кислоту.

10. Комплекс за п. 9, де сполука, представлена формулою (I-B):

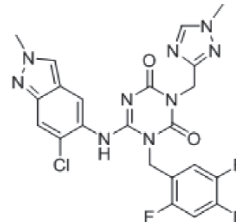
[Хімічна формула 31]



і фумарова кислота присутні в молярному співвідношенні 1:1.

11. Співкристал фумарової кислоти за п. 9 або 10.
12. Співкристал фумарової кислоти форми I за п. 11, який демонструє порошкову дифракційну рентгенограму, яка має піки в кутах дифракції (2θ): $9,5 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $23,5 \pm 0,2^\circ$ і $24,6 \pm 0,2^\circ$.
13. Співкристал фумарової кислоти форми I за п. 11, який демонструє порошкову дифракційну рентгенограму, яка має піки в кутах дифракції (2θ): $7,8 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $13,8 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $23,5 \pm 0,2^\circ$ і $24,6 \pm 0,2^\circ$.

14. Співкристал фумарової кислоти форми I за п. 11, який демонструє раманівський спектр, що має піки раманівських спектрів: $676,3 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $748,0 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $1029,3 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $1374,4 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $1515,5 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $1665,7 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $1715,7 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ і $1739,1 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.
15. Фармацевтична композиція, яка містить співкристал за будь-яким із пп. 11-14.



(21) а 2023 00041
(22) 08.06.2021

(51) МПК

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 215/50 (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01)
C07D 237/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)
A01N 43/88 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

(31) 20179186.0

(32) 10.06.2020

(33) EP

(85) 23.05.2023

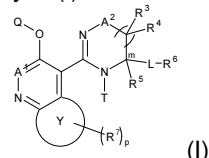
(86) РСТ/ЕР2021/065273, 08.06.2021

(71) БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Гайст Жюлі (FR), Міллет Ентоні (FR), Монтагнє Киріл (FR), Ніколас Ліонель (FR), Лок Домінік (CH), Томас Вінсент (FR), Ес-Саєд Мазен (померлий) (DE), Судау Александр (DE)

(54) АЗАБІЦИКЛІЛЗАМІЩЕНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ЯК ФУНГІЦИДИ

(57) 1. Сполука формули (I):



(I),

в якій

A^1 являє собою N або CR^8 ;

A^2 являє собою O, S, $C(=O)$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^1 або $CR^{2A}R^{2B}$,

де

R^1 , R^{2A} та R^{2B} незалежно один від одного являють собою водень, C_1 - C_6 -алкіл або C_3 - C_8 -циклоалкіл, де C_1 - C_6 -алкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, нітро, гідроксиду, формілу, карбоксилу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -гало-

геналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, та

де C₃-C₈-циклоалкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, оксо, метилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₈-цикло-алкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, або

R^{2A} та R^{2B} разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють C₃-C₈-циклоалкільне кільце або від 3- до 7-членне гетероциклільне кільце, m являє собою 0, 1 або 2,

R³ та R⁴ незалежно являють собою водень, галоген, ціано, гідроксил, форміл, карбоксил, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкілкарбоніл, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₆-C₁₄-арил, від 5- до 14-членний гетероарил, від 3- до 14-членний гетероцикліл або -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃,

де C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкілкарбоніл, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл та -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу,

де C₃-C₈-циклоалкіл, C₆-C₁₄-арил, від 5- до 14-членний гетероарил та від 3- до 14-членний гетероцикліл є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, оксо, метилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, або

R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють карбоніл, метиліден, C₃-C₈-циклоалкільне кільце або від 3- до 7-членне гетероциклільне кільце,

де C₃-C₈-циклоалкільне кільце та від 3- до 7-членне гетероциклільне кільце є незалежно заміщеними від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, оксо, метилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу,

R⁵ являє собою водень, гідроксил, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкілкарбонілокси, C₁-C₆-алкілсульфаніл, C₁-C₆-алкілсульфініл, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₃-C₈-циклоалкіл або -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃,

де C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкілкарбонілокси, C₁-C₆-алкілсульфаніл, C₁-C₆-алкілсульфініл, C₁-C₆-алкілсульфоніл та -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ є незалежно заміщеними від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенцикло-

алкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, та

де C₃-C₈-циклоалкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, оксо, метилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₈-цикло-алкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, або

R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ разом з атомами вуглецю, до яких вони є приєднаними утворюють C₃-C₈-циклоалкільне кільце,

T являє собою водень, гідроксил, C₁-C₆-алкіл, -C(=O)R⁹, -C(=O)(OR¹⁰), -C(=O)N(R¹¹)₂, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹³ або -S(=O)₂N(R¹⁴)₂,

де

R⁹ та R¹⁰ незалежно являють собою C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл, R¹¹, R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно являють собою водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл,

L являє собою прямий зв'язок, карбоніл, C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен, C₂-C₆-алкінілен, -C(=O)-C₁-C₆-алкілен-, -C₁-C₆-алкілен-C(=O)-, -NR^{L1}-, -NR^{L2}(C=O)-, -C(=O)NR^{L3}-, -NR^{L4}S(=O)₂-, -S(=O)₂NR^{L5}-, -C(=NOR^{L6})-, -C(=N-N(R^{L7})₂)-, -C(=NR^{L8})- або групу формули



де

зазначені C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен, C₂-C₆-алкінілен, -C(=O)-C₁-C₆-алкілен- та -C₁-C₆-алкілен-C(=O)- є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками L^{SA},

являє собою точку приєднання до гетероциклільного фрагменту,

являє собою точку приєднання до R⁶,

L¹ являє собою прямий зв'язок або C₁-C₆-алкілен,

L² являє собою прямий зв'язок або C₁-C₆-алкілен,

E являє собою C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкеніл або від 3- до 7-членний гетероцикліл, де зазначені C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкеніл та від 3- до 7-членний гетероцикліл, в свою чергу, необов'язково є заміщеними від одного до трьох замісниками L^{SC},

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3} та R^{L4} незалежно являють собою водень або C₁-C₆-алкіл,

R^{L5}, R^{L6}, R^{L7} та R^{L8} незалежно являють собою водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл,

L^{SA} незалежно являє собою галоген, ціано, гідроксил, карбоксил, метиліден, галогенметиліден, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-галогенциклоалкіл, C₁-C₆-алкокси-карбоніл, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ або від 3- до 7-членний гетероцикліл,

та/або

два замісника L^{SA}, зв'язані з одним й тим самим атомом вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють C₃-C₈-циклоалкільне кільце або від 3- до 7-членне гетероциклільне кільце, L^{SC} незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, гідроксил, форміл, карбоксил, оксо, метиліден, галогенметиліден, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₈-цик-

лоалкіл, С₃-С₈-галогенциклоалкіл, -O-Si(C₁-С₆-алкіл)₃ або від 3- до 7-членний гетероциклі, та/або

два L^{SC} замісники, разом з атомом(ами) вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють С₃-С₈-цикло-алкільне кільце,

R⁶ являє собою С₃-С₁₂-карбоцикліл, С₆-С₁₄-арил, від 3- до 14-членний гетероцикліл, від 5- до 14-членний гетероарил, С₃-С₁₂-карбоциклілокси, С₆-С₁₄-арилокси, від 5- до 14-членний гетероарил-окси, від 3- до 14-членний гетероциклілокси, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфаніл, С₆-С₁₄-арилсульфаніл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфаніл, від 3- до 14-членний гетероциклілсульфаніл, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфініл, С₆-С₁₄-арилсульфініл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфініл, від 3- до 14-членний гетероциклілсульфініл, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфоніл, С₆-С₁₄-арилсульфоніл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфоніл, від 3- до 14-членний гетероциклілсульфоніл, С₁-С₃-алкокси, С₁-С₃-галогеналкокси, С₁-С₃-алкілсульфаніл, С₁-С₃-алкілсульфініл або С₁-С₃-алкілсульфоніл,

де С₁-С₃-алкокси, С₁-С₃-галогеналкокси, С₁-С₃-алкілсульфаніл, С₁-С₃-алкілсульфініл та С₁-С₃-алкілсульфоніл є заміщені одним замісником, вибраним з групи, що складається з С₃-С₁₂-карбоциклілу, С₆-С₁₄-арилу, від 3- до 14-членного гетероциклілу та від 5- до 14-членного гетероарилу,

де зазначені С₃-С₁₂-карбоцикліл, С₆-С₁₄-арил, від 3- до 14-членний гетероцикліл та від 5- до 14-членний гетероарил, в свою чергу, необов'язково є заміщені від одного до чотирьох R^{6S} замісниками,

де С₃-С₁₂-карбоцикліл, С₆-С₁₄-арил, від 3- до 14-членний гетероцикліл, від 5- до 14-членний гетероарил, С₃-С₁₂-карбоциклілокси, С₆-С₁₄-арилокси, від 5- до 14-членний гетероарилокси, від 3- до 14-членний гетероциклілокси, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфаніл, С₆-С₁₄-арилсульфаніл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфаніл, від 3- до 14-членний гетероциклілсульфаніл, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфініл, С₆-С₁₄-арилсульфініл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфініл, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфоніл, С₆-С₁₄-арилсульфоніл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфоніл та від 3- до 14-членний гетероциклілсульфоніл необов'язково є заміщені від одного до чотирьох R^{6S} замісниками,

де

R^{6S} є незалежно вибраним з групи, що складається з галогену, ціано, ізоціано, нітро, гідроксилу, меркапто, пентафторсульфанілу, оксо, метилідену, галогенметилідену, формілу, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, С₂-С₆-алкенілу, С₂-С₆-галогеналкенілу, С₂-С₆-алкінілу, С₂-С₆-галогеналкінілу, С₂-С₆-алкенілокси, С₂-С₆-галогеналкенілокси, С₁-С₆-алкілсульфанілу, С₁-С₆-галогеналкілсульфанілу, С₃-С₈-циклоалкілсульфанілу, С₁-С₆-алкілсульфінілу, С₁-С₆-галогеналкілсульфінілу, С₃-С₈-циклоалкілсульфінілу, С₁-С₆-алкілсульфонілу, С₁-С₆-галогеналкілсульфонілу, С₃-С₈-циклоалкілсульфонілу, С₃-С₈-циклоалкілу, С₃-С₈-циклоалкілокси, С₃-С₈-циклоалкенілу, С₆-С₁₄-арилу, 5- або 6-членного гетероарилу, від 3- до 7-членного гетероциклілу, -N(R¹⁵)₂, -O(C=O)R¹⁶, -C(=O)R¹⁶, -C(=O)(OR¹⁷), -C(=O)N(R¹⁸)₂, -S(=O)₂N(R¹⁹)₂, -O-Si(C₁-С₆-алкіл)₃ та -Si(C₁-С₆-алкіл)₃,

де С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-галогеналкіл, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-галогеналкеніл, С₂-С₆-алкенілокси, С₂-С₆-галогеналкенілокси, С₂-С₆-алкілнілокси, С₂-С₆-галогеналкілнілокси, С₁-С₆-алкілсульфаніл, С₁-С₆-галогеналкілсульфаніл, С₁-С₆-алкілсульфініл, С₁-С₆-галогеналкілсульфініл, С₁-С₆-алкілсульфоніл, С₁-С₆-галогеналкілсульфоніл, -O-Si(C₁-С₆-алкіл)₃ та -Si(C₁-С₆-алкіл)₃ є, крім того, необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, гідроксилу, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, -O-Si(C₁-С₆-алкіл)₃, -Si(C₁-С₆-алкіл)₃, С₃-С₈-циклоалкілу, С₃-С₈-галогенциклоалкілу та від 3- до 7-членного гетероциклілу,

або

два замісники С₁-С₆-алкіл приєднані до одного й того самого атому вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють С₃-С₈-циклоалкільне кільце,

та

де С₃-С₈-циклоалкілсульфаніл, С₃-С₈-циклоалкілсульфініл, С₃-С₈-циклоалкілсульфоніл, С₃-С₈-циклоалкілокси, С₃-С₈-циклоалкеніл, С₆-С₁₄-арил, 5- або 6-членний гетероарил та від 3- до 7-членний гетероцикліл є, крім того, необов'язково заміщені від одного до чотирьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, оксо, метилідену, галогенметилідену, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, С₁-С₆-алкоксикарбонілу, С₁-С₆-галогеналкоксикарбонілу, С₂-С₆-алкенілу, С₃-С₈-циклоалкілу та С₃-С₈-галогенциклоалкілу,

та де

R¹⁵ незалежно являє собою водень, С₁-С₆-алкіл або С₃-С₈-циклоалкіл,

де зазначений С₁-С₆-алкіл, в свою чергу, незалежно є заміщеним від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідроксилу, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, -O-Si(C₁-С₆-алкіл)₃, -Si(C₁-С₆-алкіл)₃, С₃-С₈-циклоалкілу, С₃-С₈-галогенциклоалкілу та від 3- до 7-членного гетероциклілу,

та

де зазначений С₃-С₈-циклоалкіл, в свою чергу, є необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, оксо, метилідену, галогенметилідену, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, С₁-С₆-алкоксикарбонілу, С₁-С₆-галогеналкоксикарбонілу, С₂-С₆-алкенілу, С₃-С₈-циклоалкілу та С₃-С₈-галогенциклоалкілу,

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ та R¹⁹ незалежно являють собою водень, С₁-С₆-алкіл або С₁-С₆-галогеналкіл,

де зазначені С₁-С₆-алкіл та С₁-С₆-галогеналкіл, в свою чергу, є незалежно заміщеними від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, гідроксилу, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, -O-Si(C₁-С₆-алкіл)₃, -Si(C₁-С₆-алкіл)₃, С₃-С₈-циклоалкілу, С₃-С₈-галогенциклоалкілу та від 3- до 7-членного гетероциклілу,

кільце Y утворює разом піридиновим або піридазиновим кільцем, відповідно біциклічний гетероцикліл або біциклічний гетероарил,

р являє собою 0, 1, 2, 3 або 4,
 R^7 являє собою водень, галоген, ціано, ізоціано, гідроксил, меркапто, нітро, аміно, форміл, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -гідроксиалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -алкілкарбоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілкарбоніл, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 -галогеналкоксикарбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -галогеналкенілокси, C_2 - C_6 -алкінілокси, C_2 - C_6 -галогеналкінілокси, C_1 - C_6 -алкілсульфаніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфаніл, C_3 - C_8 -циклоалкілсульфаніл, C_2 - C_6 -алкенілсульфаніл, C_2 - C_6 -алкінілсульфаніл, C_1 - C_6 -алкілсульфініл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфініл, C_3 - C_8 -циклоалкілсульфініл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфоніл, C_3 - C_8 -циклоалкілсульфоніл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкеніл, від 3- до 7-членний гетероциклі, C_3 - C_8 -циклоалкілокси, $-O-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$, $-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$, $-N(R^{20})_2$, $-C(=NR^{21})R^{22}$, $-NR^{23}C(=O)R^{24}$, $-C(=O)(OR^{25})$, $-C(=O)N(R^{26})_2$, $-S(=O)_2N(R^{27})_2$ or $-S(=O)(=NR^{28})R^{29}$, де C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -гідроксиалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -алкілкарбоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілкарбоніл, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 -галогеналкокси-карбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_2 - C_6 -алкеніл-окси, C_2 - C_6 -галогеналкенілокси, C_2 - C_6 -алкінілокси, C_2 - C_6 -галогеналкінілокси, C_1 - C_6 -алкіл-сульфаніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфаніл, C_2 - C_6 -алкенілсульфаніл, C_2 - C_6 -алкінілсульфаніл, C_1 - C_6 -алкілсульфініл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфініл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфоніл, $-O-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$ та $-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$ є необов'язково заміщені від одного до трьох R^{7Sa} замісниками, де C_3 - C_8 -циклоалкілсульфаніл, C_3 - C_8 -циклоалкілсульфініл, C_3 - C_8 -циклоалкілсульфоніл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкеніл, від 3- до 7-членний гетероциклі, C_3 - C_8 -циклоалкілокси є необов'язково заміщені від одного до трьох R^{7Sc} замісниками, та де R^{20} незалежно являє собою водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -галогенциклоалкіл або від 3- до 7-членний гетероциклі, де C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл та C_2 - C_6 -галогеналкініл, в свою чергу, необов'язково є заміщені від одного до трьох замісниками R^{7Sa} , та де C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -галогенциклоалкіл and від 3- до 7-членного гетероциклілу в свою чергу необов'язково є заміщеними від одного до трьох замісниками R^{7Sc} , R^{21} та R^{22} незалежно являють собою гідроксил, аміно, ціано, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, моно- $(C_1-C_6-алкіл)$ аміно або ди- $(C_1-C_6-алкіл)$ аміно, де C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, моно- $(C_1-C_6-алкіл)$ аміно та ди- $(C_1-C_6-алкіл)$ аміно, в свою чергу, є необов'язково заміщені від одного до трьох R^{7Sa} замісниками, R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} та R^{29} незалежно являють собою водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоген-алкіл та C_3 - C_8 -циклоалкіл, де C_1 - C_6 -алкіл та C_1 - C_6 -галогеналкіл, в свою чергу, є необов'язково заміщені від одного до трьох R^{7Sa} замісниками,

та де C_3 - C_8 -циклоалкіл, в свою чергу, є необов'язково заміщений від одного до трьох R^{7Sc} замісниками, де R^{7Sa} незалежно являє собою ціано, гідроксил, карбоксил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -галогенциклоалкіл, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, $-O-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$, $-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$ або від 3- до 7-членний гетероциклі, R^{7Sc} незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, гідроксил, форміл, оксо, метиліден, галогенметиліден, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -галогенциклоалкіл, $-O-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$ або від 3- до 7-членний гетероциклі, або два R^{7Sc} замісника, зв'язані з одним й тим самим атомом вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють C_3 - C_8 -циклоалкільне кільце, або два R^7 замісника, разом з атомами вуглецю, до яких вони є приєднаними утворюють C_3 - C_8 -циклоалкільне кільце, R^8 являє собою водень або галоген, Q являє собою C_6 - C_{14} -арил, C_3 - C_{12} -карбоциклі, від 3- до 14-членний гетероциклі або від 5- до 14-членний гетероарил, де C_6 - C_{14} -арил, C_3 - C_{12} -карбоциклі, від 3- до 14-членний гетероциклі або від 5- до 14-членний гетероарил є незалежно заміщені від одного до п'яти замісниками Q^S , де Q^S є незалежно вибраним з групи, що складається з галогену, ціано, ізоціано, нітро, гідроксилу, меркапто, формілу, карбоксилу, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -алкілкарбонілу, C_1 - C_6 -галогеналкілкарбонілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, C_1 - C_6 -галогеналкоксикарбонілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -галогеналкенілокси, C_1 - C_6 -алкілсульфанілу, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфанілу, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфінілу, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфонілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілу, від 3- до 7-членного гетероциклілу, C_6 - C_{14} -арилу, від 5- до 14-членний гетероарил, $-O-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$, $-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$, $-O-C(=O)R^{30}$, $-NR^{31}C(=O)R^{32}$, $-C(=O)N(R^{33})_2$, $-C(=S)R^{34}$, $-C(=S)N(R^{35})_2$, $-C(=NR^{36})R^{37}$, $-C(=NOR^{38})R^{39}$ та $-N(R^{40})_2$, де зазначені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкілкарбоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілкарбоніл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 -галогеналкоксикарбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -галогеналкенілокси, C_1 - C_6 -алкілсульфаніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфаніл, C_1 - C_6 -алкілсульфініл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфініл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфоніл, $-O-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$ та $-Si(C_1-C_6-алкіл)_3$, в свою чергу, є незалежно заміщеними від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, аміно, нітро, гідрокси-

лу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₆-галогеналкокси-карбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, та зазначені C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкокси, C₃-C₆-циклоалкеніл, від 3- до 7-членний гетероцикліл та від 5- до 14-членний гетероарил, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, оксо, метилідену, галогенметилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, C₂-C₆-алкенілу та від 3- до 7-членного гетероциклілу, де зазначені C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-галогенциклоалкіл та від 3- до 7-членний гетероцикліл, крім того, є необов'язково заміщені двома замісниками, разом з атомом(ами) вуглецю, до якого вони є приєднаними, утворюють C₃-C₈-циклоалкіл, та де R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ and R³⁹ незалежно являють собою водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл або C₁-C₆-алкокси, де зазначені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл та C₁-C₆-алкокси, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, аміно, нітро, гідроксилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, та де R⁴⁰ являє собою водень, гідроксил, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл або C₃-C₈-циклоалкіл, де зазначені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл та C₂-C₆-галогеналкеніл, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, аміно, нітро, гідроксилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, та де зазначений C₃-C₈-циклоалкіл, в свою чергу, незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, оксо, метилідену, галогенметилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, C₂-C₆-алкенілу та від 3- до 7-членного гетероциклілу, де зазначені C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-галогенциклоалкіл та від 3- до 7-членний гетероцикліл, крім того, є необов'язково заміщені двома замісниками, разом з атомом(ами) вуглецю, до якого вони є приєднаними, утворюють C₃-C₈-циклоалкіл, або два Q^S замісника, зв'язані з одним й тим самим атомом вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого во-

ни є приєднаними утворюють C₃-C₈-циклоалкільне кільце, а також N-оксиди, солі, гідрати та гідрати солей та їх N-оксиди.

2. Сполука формули (I) за пунктом 1, в якій

A¹ являє собою N або CR⁸;

A² являє собою O, S, C(=O), S(=O), S(=O)₂, NR¹ або CR^{2A}R^{2B},

де

R¹, R^{2A} та R^{2B} незалежно один від одного являють собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₃-C₆-циклоалкіл, де C₁-C₄-алкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, нітро, гідроксилу, формілу, карбоксилу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, та

де C₃-C₆-циклоалкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, формілу, оксо, метилідену, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-галогенциклоалкілу, -O-Si(C₁-C₆-алкіл)₃ та від 3- до 7-членного гетероциклілу, m являє собою 0, 1 або 2,

R³ та R⁴ незалежно являють собою водень, фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл або C₃-C₆-циклоалкіл,

де C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл та C₂-C₄-алкініл є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, гідроксилу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₃-C₆-циклоалкілу та C₃-C₆-галогенциклоалкілу, та

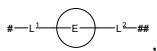
де C₃-C₆-циклоалкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, гідроксилу, оксо, метилідену, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₂-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу та C₃-C₆-галогенциклоалкілу, R⁵ являє собою водень, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₄-алкілсульфаніл, де C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси та C₁-C₄-алкілсульфаніл є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, гідроксилу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₃-C₆-циклоалкілу та C₃-C₆-галогенциклоалкілу, та

де C₃-C₆-циклоалкіл незалежно є заміщений від одного до трьох замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, гідроксилу, оксо, метилідену, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₂-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу та C₃-C₆-галогенциклоалкілу, або

R³ та R⁵ або R⁴ та R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють C₃-C₆-циклоалкільне кільце,

T являє собою водень або C₁-C₄-алкіл,

L являє собою прямий зв'язок, C₁-C₆-алкілен або групу формули



де

зазначений C₁-C₆-алкілен є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками L^{SA},

являє собою точку приєднання до гетероциклічного фрагменту,

являє собою точку приєднання до R^6 ,

L^1 являє собою прямий зв'язок або C₁-C₆-алкілен,

L^2 являє собою прямий зв'язок або C_1 - C_6 -алкілен,

Е являє собою С₃-С₆-циклоалкіл або від 3- до 7-членний гетероциклілі,

де зазначені С₃-С₆-циклоалкіл та від 3- до 7-членний гетероцикліл, в свою чергу, необов'язково є заміщені від одного до трьох замісниками L^{SC},

L^{SA} незалежно являє собою фтор, хлор, гідроксил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_3 - C_6 -циклоалкіл та C_3 - C_6 -галогенциклоалкіл,

або

два замісника L^{SA} , зв'язані з одним й тим самим атомом вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними утворюють C_3-C_6 -циклоалкільне кільце або від 3- до 7-членне гетероциклільне кільце.

I^{SC} незалежно являє собою фтор, хлор, гідроксил, оксо, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_2 - C_4 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл або C_3 - C_6 -галогенциклоалкіл,

R⁶ являє собою C₃-C₁₂-карбоцикліл, C₆-C₁₄-арил, від 3- до 14-членний гетероцикліл, від 5- до 14-членний гетероарил, C₃-C₁₂-карбоциклілокси, C₆-C₁₄-арилокси, від 5- до 14-членний гетероарил-окси, від 3- до 14-членний гетероциклілокси, C₃-C₁₂-карбоциклілсульфаніл, C₆-C₁₄-арилсульфаніл, від 5- до 14-членний гетероарилсульфаніл, від 3- до 14-членний гетероциклілсульфаніл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси.

де C_1 - C_3 -алкокси та C_1 - C_3 -галогеналкокси є заміщені одним замісником, вибраним з групи, що складається з C_3 - C_{12} -карбоциклілу, C_6 - C_{14} -арилу, від 3- до 14-членного гетероциклілу та від 5- до 14-членного гетероарилу.

де зазначені C₃-C₁₂-карбоциклілі, C₆-C₁₄-арил, від 3- до 14-членний гетероциклілі та від 5- до 14-членний гетероарил, в свою чергу, є необов'язково заміщені від одного до трьох R^{6S} замісниками,

де С₃-С₁₂-карбоциклілі, С₆-С₁₄-арил, від 3- до 14-членний гетероциклілі, від 5- до 14-членний гетеро-арил, С₃-С₁₂-карбоциклілокси, С₆-С₁₄-арилокси, від 5- до 14-членний гетероарилокси, від 3- до 14-членний гетероциклілокси, С₃-С₁₂-карбоциклілсульфанілі, С₆-С₁₄-арилсульфанілі, від 5- до 14-членний гетероарилсульфанілі та від 3- до 14-членний гетероциклілсульфанілі є необов'язково заміщені від одного до трьох R^{GS} замісниками.

де

R^{GS} є незалежно вибраним з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, меркапто, пентафторсульфанілу, оксо, метилідену, галогенметилідену, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галоген-алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкіналіну, C_1-C_6 -алкілсульфанілу, C_1-C_6 -галогеналкілсульфанілу, C_3-C_6 -циклоалкіл-сульфанілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_3-C_6 -циклоалкілокси, C_6-C_{14} -арилу, 5- або 6-членно-

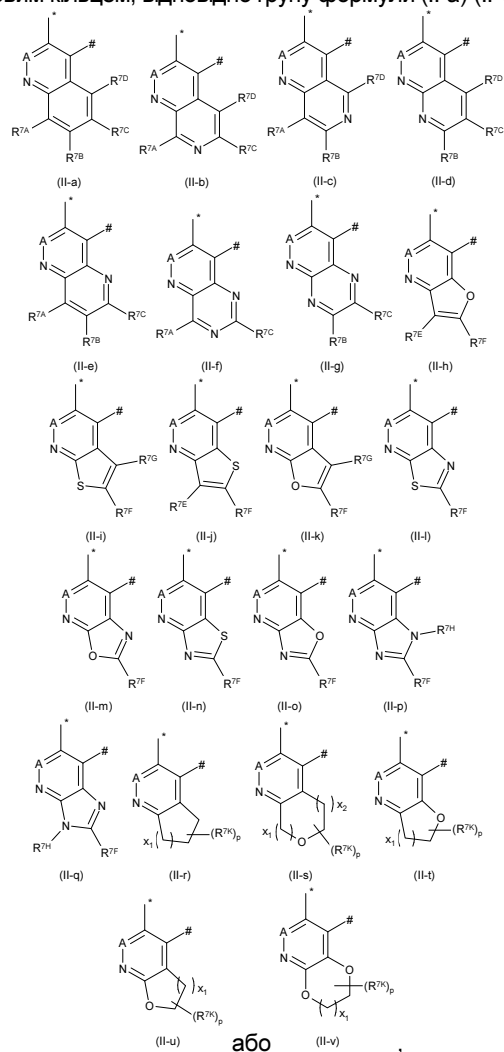
го гетероарилу, від 3- до 7-членного гетероциклілу,
 $-C(=O)(OR^{17})$ та $-C(=O)N(R^{18})_2$

де С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-галогеналкіл, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-галогеналкокси, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-галогеналкеніл, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-галогеналкініл, С₁-С₆-алкілсульфаніл та С₁-С₆-галогеналкіл-сульфаніл, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-галогеналкокси, С₃-С₆-цикло-алкілу та С₃-С₆-галогенциклоалкілу та

де С₃-С₆-циклоалкілсульфаніл, С₃-С₆-циклоалкіл, С₃-С₆-циклоалкілокси, С₆-С₁₄-арил, 5- або 6-членний гетероарил та від 3- до 7-членний гетероциклі, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-галогеналкілу, С₁-С₄-алкокси та С₁-С₄-галогеналкокси, та де

R^{17} та R^{18} незалежно являють собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -галогеналкіл, де зазначені C_1 - C_4 -алкіл та C_1 - C_4 -галогеналкіл, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_3 - C_6 -циклоалкілн та C_3 - C_6 -галогенциклоалкілн.

кілце Y утворює разом з піридиновим або піридазинним кілцем, відповідно групу формули (II-a)-(II-v),



де

* являє собою точку приєднання до групи -O-Q,

являє собою точку приєднання до іншого гетероциклу,

р являє собою 0, 1, 2, 3 або 4,

x¹ являє собою 1 або 2,

x² являє собою 0, 1 або 2,

R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{7E}, R^{7F} та R^{7G} незалежно являють собою водень, гідроксил, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₄-галогеналкокси, R^{7H} являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл,

R^{7K} являє собою метиліден, галогенметиліден, галоген, гідроксил, оксо, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл або C₃-C₆-циклоалкіл,

або два замісника R^{7K} разом з атомами вуглецю, до яких вони є приєднаними утворюють C₃-C₈-циклоалکیلне кільце,

R⁸ являє собою водень або галоген,

Q являє собою феніл, нафтил, C₃-C₁₀-карбоцикліл, від 5- до 10-членний гетероцикліл або від 5- до 10-членний гетероарил,

де феніл, нафтил, C₃-C₁₀-карбоцикліл, від 5- до 10-членний гетероцикліл та від 5- до 10-членний гетероарил є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками Q^S

де

Q^S є незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, формілу, карбоксилу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-галогеналкілкарбонілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-галогеналкоксикарбонілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₂-C₄-галогеналкінілу, C₁-C₄-алкілсульфанілу, C₁-C₄-галогеналкілсульфанілу, C₁-C₄-алкілсульфінілу, C₁-C₄-галогеналкілсульфінілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-галогеналкілсульфонілу, C₃-C₆-циклоалкілу, від 3- до 7-членного гетероциклілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу,

де

зазначені C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкілкарбоніл, C₁-C₄-галогеналкілкарбоніл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, C₁-C₄-галогеналкоксикарбоніл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-галогеналкеніл, C₂-C₄-алкініл, C₂-C₄-галогеналкініл, C₁-C₄-алкілсульфаніл, C₁-C₄-галогеналкілсульфаніл, C₁-C₄-алкілсульфініл, C₁-C₄-галогеналкілсульфініл, C₁-C₄-алкілсульфоніл та C₁-C₄-галогеналкілсульфоніл, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, аміно, нітро, гідроксилу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу та від 3- до 7-членного гетероциклілу,

зазначені C₃-C₆-циклоалкіл, від 3- до 7-членний гетероцикліл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, в свою чергу, є незалежно заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-галогеналкоксикарбонілу та C₃-C₆-циклоалкілу, а також солі, гідрати та гідрати їх солей.

3. Сполука формули (I) за пунктом 1 або 2, де

A² являє собою O, NR¹ або CR^{2A}R^{2B},

де

R¹, R^{2A} та R^{2B} незалежно один від одного являють собою водень або C₁-C₄-алкіл,

m являє собою 0 або 1,

T являє собою водень,

R³ та R⁴ незалежно являють собою водень, фтор або C₁-C₄-алкіл

та

R⁵ являє собою водень.

4. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3, де

L являє собою прямий зв'язок, метилен, монофторметилен або дифторметилен,

та

R⁶ являє собою інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, феніл, нафтил, дигідробензофураніл або дигідробензодіоксиніл,

де інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, феніл, нафтил, дигідробензофураніл та дигідро-бензодіоксиніл є необов'язково заміщені одним або двома R^{6S} замісниками,

де

R^{6S} є незалежно вибраний з групи, що складається з фтору, хлору, бром, C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, C₁-C₄-алкокси, дифторметокси, трифторметокси, C₂-C₄-алкенілу, метилкарбонілу, етилкарбонілу, C₂-C₄-алкінілу, циклопропілу, циклобутилу, оксетанілу, тетрагідрофуранілу, піразолілу та піридили,

де циклопропіл, циклобутил, оксетаніл, тетрагідрофураніл, піразоліл та піридил, в свою чергу, є незалежно заміщеними від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, хлору, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси та C₁-C₄-галогеналкокси.

5. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-4, де

A¹ являє собою N або CR⁸,

де

R⁸ являє собою водень,

та

Q являє собою феніл, де феніл є заміщений одним або двома замісниками Q^S,

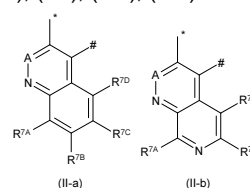
де

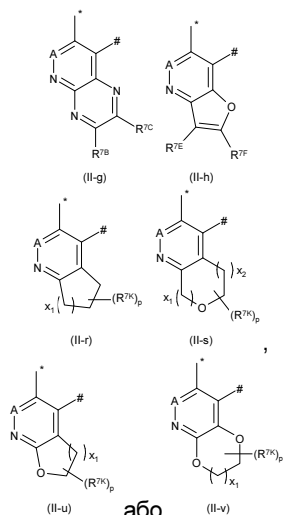
Q^S є незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, формілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, циклопропілу та циклобутилу,

де зазначені циклопропіл та циклобутил, в свою чергу, є необов'язково заміщені одним або двома замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з фтору та метилу.

6. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-5, де

кільце Y утворює разом з піридиновим або піридазиновим кільцем, відповідно, групу формули (II-a), (II-b), (II-g), (II-h), (II-r), (II-s), (II-u) або (II-v)





де

* являє собою точку приєднання до групи -O-Q,

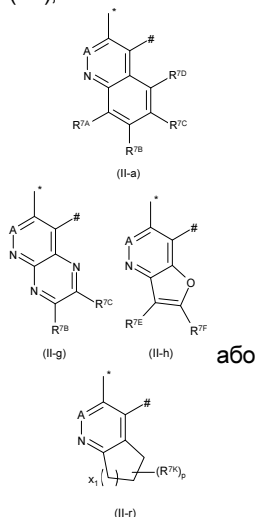
являє собою точку приєднання до іншого гетероциклу,

р являє собою 0, 1 або 2,

x¹ являє собою 1 або 2,x² являє собою 0, 1 або 2,R^{7A} являє собою водень або C₁-C₄-алкіл,R^{7B} являє собою водень, фтор, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси,R^{7C} являє собою водень, фтор, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси,R^{7D} являє собою водень,R^{7E} являє собою водень,R^{7F} являє собою водень,R^{7G} являє собою гідроксил, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси.

7. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-5, де

кільце Y утворює разом з піридиновим або піридазиновим кільцем, відповідно, групу формули (II-a), (II-g), (II-h) або (II-i),



де

* являє собою точку приєднання до групи -O-Q,

являє собою точку приєднання до іншого гетероциклу,

р являє собою 0 або 1,

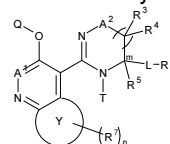
x¹ являє собою 1 або 2,R^{7A} являє собою водень,R^{7B} являє собою водень або C₁-C₄-алкіл,R^{7C} являє собою водень,R^{7D} являє собою водень,R^{7E} являє собою водень,R^{7F} являє собою водень,R^{7G} являє собою C₁-C₄-алкіл.

8. Композиція для боротьби з фітопатогенними шкідливими грибами, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-7 та щонайменше один носій та/або поверхнево-активну речовину.

9. Спосіб боротьби з шкідливими мікроорганізмами при захисті сільськогосподарських рослин та при захисті матеріалів, в якому щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-7 та/або композицію за пунктом 8 наносять на шкідливі мікроорганізми та/або середовище їх існування.

10. Застосування однієї або більше сполуки формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-7 та/або композиції за пунктом 8 для боротьби з шкідливими мікроорганізмами при захисті сільськогосподарських рослин та при захисті матеріалів.

11. Спосіб отримання сполуки формули (I-a-1)



(I-a-1),

де A¹, R³, R⁴, R⁵, L, R⁶, кільце Y, р, R⁷ та Q є такими,

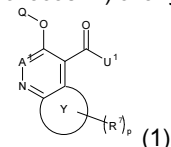
як визначено в будь-якому одному з пунктів 1-7 та

A² являє собою O,

T являє собою водень, та

m являє собою 1 або 2,

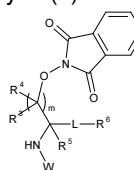
шляхом реакції в способі A) сполуки формули (1)



(1),

де A¹, кільце Y, р, R⁷ та Q є такими, як визначено у формулі (I-a-1) таU¹ являє собою гідроксил, галоген або C₁-C₆-алкокси,

зі сполукою формули (2)

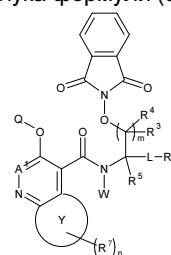


(2)

де m, R³, R⁴, R⁵, L та R⁶ є такими, як визначено у формулі (I-a-1) та

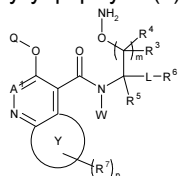
W являє собою водень або амінозахисну групу, переважно трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил,

отримуючи сполука формули (3)



(3),

де m , A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 та Q є такими, як визначено у формулі (I-a-1) та W є таким, як визначено у формулі (2), видаляючи фталімідну групу зі сполуки формули (3) отримуючи сполуку формули (4)



(4),

де m , A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 , Q та W є такими, як визначено у формулі (3), та циклізуючи сполуку формули (4)

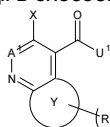
або

коли W являє собою водень, шляхом обробки сполуки формули (4) дегідратуючим агентом, необов'язково в присутності основи, з безпосереднім отриманням сполуки формули (I-a-1)

або

коли W являє собою амінозахисну групу, переважно трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил, шляхом обробки сполуки формули (4) дегідратуючим агентом, необов'язково

в присутності основи, та потім проводять стадію зняття захисту з отриманням сполуки формули (I-a-1), або шляхом реакції в способі В) сполуки формули (5)

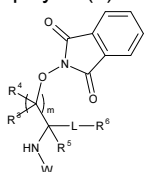


(5),

де A^1 , кільце Y , p та R^7 є такими, як визначено у формулі (I-a-1),

X являє собою галоген, переважно бром, та

U^1 являє собою гідроксил, галоген або C_1 - C_6 -алкокси, зі сполукою формули (2)

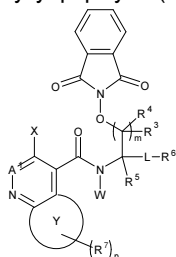


(2)

де m , R^3 , R^4 , R^5 , L та R^6 є такими, як визначено у формулі (I-a-1) та

W являє собою водень або амінозахисну групу, переважно трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил,

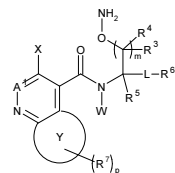
отримуючи сполуку формули (6a)



(6a),

де m , A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 , X та W є такими, як визначено раніше,

видаляючи фталімідну групу зі сполуки формули (6a) отримуючи сполуку формули (6b)



(6b),

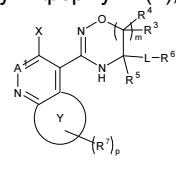
де m , A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 , X та W є такими, як визначено у формулі (6a), циклізуючи сполуку формули (6b)

або

коли W являє собою водень, шляхом обробки сполуки формули (6b) дегідратуючим агентом, необов'язково в присутності основи, з безпосереднім отриманням сполуки формули (7)

або

коли W являє собою амінозахисну групу, переважно трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил, шляхом обробки сполуки формули (6b) дегідратуючим агентом, необов'язково в присутності основи, та потім проводять стадію зняття захисту з отриманням сполуки формули (7),



(7),

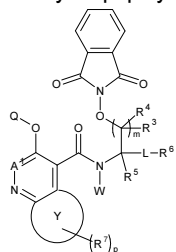
де m , A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 та X є такими, як визначено раніше, та піддаючи реакції сполуку формули (7) зі сполукою формули (8)



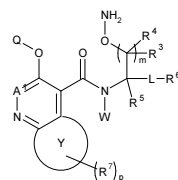
(8),

де Q є таким, як визначено вище, в присутності основи та необов'язково в присутності прийнятної солі або комплексу міді з отриманням сполуки формули (I-a-1).

12. Сполука формули (3) або (4)



(3) або



(4),

де

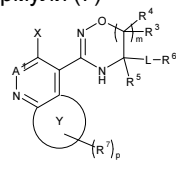
A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 та Q є такими, як визначено в будь-якому з пунктів 1-7,

m являє собою 1 або 2,

та

W являє собою водень, трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил.

13. Сполука формули (7)



(7),

в якій

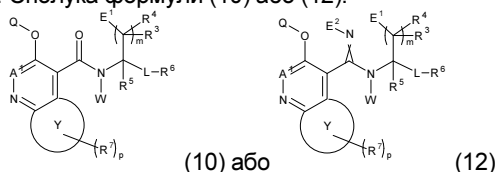
A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p та R^7 є такими, як визначено в будь-якому з пунктів 1-7,

m являє собою 1 або 2,

та

X являє собою галоген.

14. Сполука формули (10) або (12):



в якій

A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p , R^7 та Q є такими, як визначено у будь-якому з пунктів 1-7,

m являє собою 1 або 2,

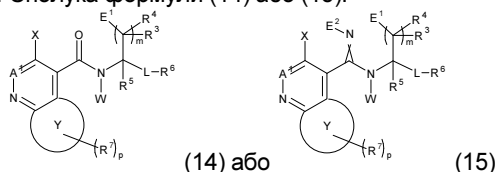
E^1 являє собою гідроксил або галоген,

E^2 являє собою гідроксил або аміно,

та

W являє собою водень, трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил.

15. Сполука формули (14) або (15):



в якій

A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^6 , кільце Y , p та R^7 є такими, як визначено в будь-якому з пунктів 1-7,

m являє собою 1 або 2,

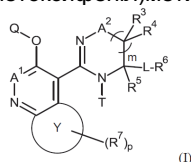
X являє собою галоген,

E^1 являє собою гідроксил або галоген,

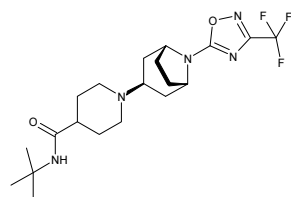
E^2 являє собою гідроксил,

та

W являє собою водень, трет-бутоксикарбоніл, бензил, аліл або (4-метоксифеніл)метил.



2. Сполука за пунктом 1 формули (2):



або її сіль.

3. Сіль сполуки за пунктом 1 або 2.

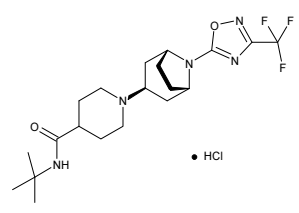
4. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за пунктом 1 або 2.

5. Кисотно-адитивна сіль сполуки за пунктом 1 або 2.

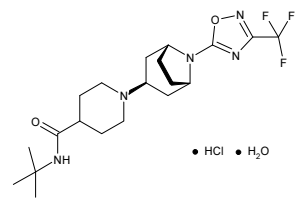
6. Гідрохлоридна сіль сполуки за пунктом 1 або 2.

7. Моногідрохлоридна сіль сполуки за пунктом 1 або 2.

8. Сполука за пунктом 1, яка являє собою сполуку формули (2b):



9. Сполука за пунктом 1, яка являє собою сполуку формули (2c):



10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, як визначено в будь-якому одному з пунктів 1-9 та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

11. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-9, що має активність агоністу мускаринових рецепторів M_1 та M_4 .

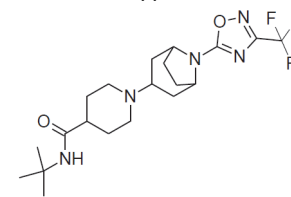
12. Сполука або композиція за будь-яким одним з пунктів 1-10 для застосування в медицині.

13. Сполука або композиція за будь-яким одним з пунктів 1-10 для застосування в лікуванні когнітивних розладів або психотичних розладів або для лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю.

14. Сполука для застосування за пунктом 13, де розлад являє собою Хворобу Альцгеймера.

15. Сполука для застосування за пунктом 13, де розлад являє собою деменцію з тільцями Леві.

16. Сполука для застосування за пунктом 13, де розлад являє собою шизофренію.



або її сіль.

(21) а 2023 03458
(22) 20.12.2021

(51) МПК (2024.01)
C07D 451/02 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00
A61K 31/46 (2006.01)

(31) 2020191.9

(32) 18.12.2020

(33) GB

(85) 31.10.2023

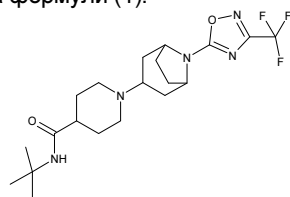
(86) PCT/GB2021/053372, 20.12.2021

(71) ХЕПТЕРС ТЕРАПЬЮТИКС ЛІМІТЕД (GB)

(72) Філдхаус Шарлотта (GB), Конгрів Майлз Стюарт (GB)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ СПОЛУКИ

(57) 1. Сполука формули (1):



(21) а 2023 03022
(22) 22.11.2021(51) МПК (2024.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(31) 63/117,937

(32) 24.11.2020

(33) US

(85) 05.07.2023

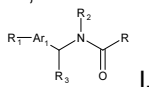
(86) РСТ/US2021/060332, 22.11.2021

(71) ЕМДЖЕН ІНК. (US)

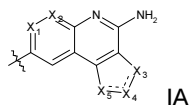
(72) Амегадзі Алберт (US), Бейлкін Дайан Дженніфер (US), Букер Шон (US), Борбо Меттью Пол (US), Батлер Джон Р. (US), Глад Санне Омгольт Шродер (US), Кон Тодд Дж. (US), Ленмен Брайан Алан (US), Лі Кесюе (US), Лю Циніань (US), Лопес Патрісія (US), Маноні Франческо (US), Наваратне Прималі Васундера (US), Петтус Ліпін Г. (US), Рахімофф Рене (US), Тамайо Нурія А. (US), Вестерфорд Міккель (US), Ван Хой-Лін (US), Вейрес Ніколас Ентоні (US)

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ КАРБОКСАМІДУ ЯК ІНГІБІТОРИ PRMT5

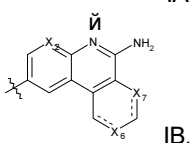
(57) 1. Сполука формули I,



її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де R являє собою трицикл, незалежно вибраний із формул IA й IB:

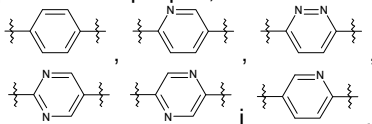


IA



IB,

де --- являє собою одинарний або подвійний зв'язок, X^1 , X^2 , X^6 і X^7 являють собою в кожному випадку N або C, де як X^1 , так і X^2 не можуть одночасно являти собою N, і при цьому якщо X^1 являє собою C, він може бути необов'язково заміщений галогеном; X^3 , X^4 і X^5 у кожному випадку незалежно вибрані з необов'язково заміщених C, O, N і S; де замісники незалежно вибрані з $C_{1\text{-залкілу}}$, $C_{1\text{-залкіл(ОН)}}$, де алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном; R^3 у кожному випадку незалежно вибраний із H або $C_{1\text{-залкілу}}$; Ar^1 являє собою шестичленний необов'язково заміщений арил або гетероарил, незалежно вибрані з:



i

де замісники незалежно вибрані з $C_{1\text{-залкілу}}$, $-OC_{1\text{-залкілу}}$ або галогену;

R^1 у кожному випадку незалежно вибраний із H, галогену, необов'язково заміщеного $C_{1\text{-залкілу}}$, де замісники вибрані з галогену; $-CN$, необов'язково заміщеного $-OC_{1\text{-залкілу}}$, де замісники вибрані з галогену; $-C(O)OC_{1\text{-залкілу}}$, де $C_{1\text{-залкіл}}$ може бути необов'язково заміщений галогеном і морфолінілом; і R^2 у кожному випадку незалежно вибраний із необов'язково заміщеного $C_{1\text{-залкілу}}$, де замісники вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-OC_{1\text{-залкілу}}$ або $-CN$; 5- або 6-членного циклу або гетероциклу, необов'язково заміщеного гідрокси, аміно, необов'язково заміщеного $C_{1\text{-залкілу}}$, де замісники вибрані з галогену; необов'язково заміщеного $C_{1\text{-залкіл-O-C}_{1\text{-залкілу}}$, де замісники вибрані з галогену; 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридинілу; $C_{1\text{-залкілгетероциклілу}}$, де гетероцикліл вибраний із необов'язково заміщеного 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-c]піридинілу; пірадазинілу, триазолілу, піримідинілу, тетрагідрофуранілу, 1H-піроло[2,3-b]піридинілу, циклогексилу; де замісники вибрані із $C_{1\text{-залкілу}}$, $-CN$ і галогену або необов'язково заміщеного $C_{1\text{-залкіл-O-C}_{1\text{-залкілу}}$, де замісники вибрані з галогену; необов'язково заміщеного фенілу, де замісники вибрані з галогену або $C_{1\text{-залкілу}}$.

2. Сполука за п. 1, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де R^1 являє собою трицикл формули IA.

3. Сполука за п. 1, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де R^1 являє собою трицикл формули IB.

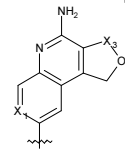
4. Сполука за п. 2, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де X^1 і X^2 одночасно являють собою C.

5. Сполука за п. 4, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де X^1 є незаміщеним або заміщеним галогеном.

6. Сполука за п. 3, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де X^2 являє собою C.

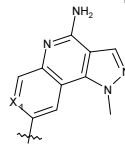
7. Сполука за п. 3, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де X^2 являє собою N.

8. Сполука за п. 4, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де R являє собою трицикл формули IA1,



IA1.

9. Сполука за п. 4, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де R являє собою трицикл формули IA2,



IA2.

10. Сполука за п. 8, її таутомер, її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль будь-чого з вищевказаного, де X^3 являє собою C, який є незаміщеним або заміщеним метилом.

(3R)-4-аміно-N-(циклопропілметил)-3-метил-N-((5-
(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофу-
ро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-((6-етокси-3-піридазиніл)метил)-N-((2R)-
1-метокси-2-пропаніл)-3-метил-1,3-дигідрофуоро[3,4-
с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((1-метилциклопропіл)метил)-N-((5-(трифтор-
метил)-2-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]на-
фтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-ди-
гідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-піридиніл)метил)-
1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-7-хлор-N-((6-циклопропіл-3-піридиніл)метил)-
N-(2-пропаніл)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-(циклопропілметил)-3-метил-N-((6-
(трифторметил)-3-піридазиніл)метил)-1,3-дигідрофу-
ро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
(3S)-4-аміно-N-((6-циклопропіл-3-піридиніл)метил)-3-
метил-N-(2-пропаніл)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]наф-
тиридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-((5-ціано-2-піридиніл)метил)-3-метил-
N-(2-пропаніл)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтири-
дин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-циклопропіл-3-метил-N-((6-(трифтор-
метил)-3-піридазиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-
с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-((5-циклопропіл-2-піридиніл)метил)-3-
метил-N-(2-пропаніл)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]на-
фтиридин-8-карбоксаміду;
(3S)-4-аміно-N-((5-циклопропіл-2-піридиніл)метил)-3-
метил-N-(2-пропаніл)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]на-
фтиридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-етил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-
піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтири-
дин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-N-((6-етокс-
и-3-піридазиніл)метил)-3-метил-1,3-дигідрофуоро[3,4-
с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-((6-бром-3-піридазиніл)метил)-N-((2R)-
1-метокси-2-пропаніл)-3-метил-1,3-дигідрофуоро[3,4-
с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-
піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафти-
ридин-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-((6-циклопропіл-3-піридиніл)метил)-3-
метил-N-(2-пропаніл)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]наф-
тиридин-8-карбоксаміду;
метил-4-(6-(((4-аміно-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-
іл)карбоніл)(метил)аміно)метил)-3-піридиніл)-1-піпе-
разинкарбоксилату;
(3S)-4-аміно-N-((5-циклопропіл-2-піридиніл)метил)-
N,3-диметил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-
8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-((5-циклопропіл-2-піридиніл)метил)-
N,3-диметил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-
8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-циклопропіл-N-((5-циклопропіл-2-пі-
ридиніл)метил)-3-метил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]на-
фтиридин-8-карбоксаміду;
(3S)-4-аміно-N-циклопропіл-N-((5-циклопропіл-2-пі-
ридиніл)метил)-3-метил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]на-
фтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-(циклопропілметил)-N-((6-(дифторметокс-
и)-3-піридазиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]на-
фтиридин-8-карбоксаміду;

4-аміно-7-фтор-N, 1-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-піридазиніл)метил)-1H-піразоло[4, 3-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N, 1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда-6~сульфаніл)бензил)-1H-піразоло[4, 3-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N, 1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда-6~сульфаніл)бензил)-1H-піразоло[4, 3-с][1, 7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-7-фтор-N, 1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда-6~сульфаніл)бензил)-1H-піразоло[4, 3-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-7-фтор-N-(2-гідрокси-4-(пентафтор-лямбда-6~сульфаніл)бензил)-N-метил-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-ціано-2-піридиніл)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропаніл)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-ціано-2-піридиніл)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропаніл)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-3-(гідроксиметил)-N-(2-метилпропіл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
(3S)-4-аміно-3-(гідроксиметил)-N-(2-метилпропіл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((1R)-2-ціано-1-циклопропілетил)-N-((5-ціано-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((1S)-2-ціано-1-циклопропілетил)-N-((5-ціано-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-ціано-6-метил-2-піридиніл)метил)-N-((3R, 4R)-4-метокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-ціано-6-метил-2-піридиніл)метил)-N-((3S, 4S)-4-метокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((3S, 4R)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((3R, 4S)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((3R, 4R)-4-метокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((3S, 4S)-4-метокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-ціано-6-метил-2-піридиніл)метил)-N-((3R, 4R)-4-метокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
(3R)-4-аміно-N-циклопропіл-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с][1, 7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
(3S)-4-аміно-N-циклопропіл-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1, 3-дигідрофуоро[3, 4-с][1, 7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((1S)-1-(5-фтор-2-піридиніл)етил)-N, 1, 7-триметил-1H-піразоло[4, 3-с]хінолін-8-карбоксаміду;

4-аміно-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-хлор-2-піридиніл)метил)-N-етил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-(1-метилциклопропіл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-хлор-2-піридиніл)метил)-N-етил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((5-хлор-2-піридиніл)метил)-N-метил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-етил-N-((6-(трифторметил)-3-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-етил-N-((6-(трифторметил)-3-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-етил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-етил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-етил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-етил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((6-бром-3-піридазиніл)метил)-N-етил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-((6-бром-3-піридазиніл)метил)-N-етил-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-((6-(трифторметил)-3-піридазиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-N-((6-(трифторметил)-3-піридазиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксаміду;
4-аміно-N-(3-оксетаніл)-N-((6-(трифторметил)-3-піридазиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-7-фтор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-7-хлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;
4-аміно-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-3H-піразоло[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

4-аміно-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-піридиніл)етил)-1H-піразоло[4,3-с]хінолін-8-карбоксаміду;

(3R)-4-аміно-N-етил-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-піридазиніл)етил)-1,3-дигідрофуоро[3,4-с]хінолін-8-карбоксаміду;

4-аміно-N-циклопропіл-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1H-піразоло[4,3-с]хінолін-8-карбоксаміду;

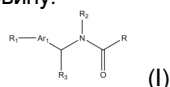
4-аміно-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1H-піразоло[4,3-с]хінолін-8-карбоксаміду та

4-аміно-N-етил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-піридиніл)метил)-1H-піразоло[4,3-с]хінолін-8-карбоксаміду.

22. Спосіб лікування раку, при цьому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким із п. 1, п. 20 або п. 21, її таутомеру, її стереоізомеру або фармацевтично прийнятної солі будь-чого з вищевказаного.

23. Спосіб за п. 22, де рак вибраний із раку яєчника, легені, лімфоїдного раку, гліобластоми, раку товстої кишки, меланоми, раку шлунка, підшлункової залози або сечового міхура.

23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із п. 1, п. 20 або п. 21, її таутомер, її стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль будь-чого з вищевказаного, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.



(I)

(21) а 2023 05661
(22) 25.04.2022

(51) МПК (2024.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 19/00

(31) 63/179,799

(32) 26.04.2021

(33) US

(31) 63/287,655

(32) 09.12.2021

(33) US

(85) 24.11.2023

(86) PCT/US2022/026131, 25.04.2022

(71) МЕМОРИАЛ СЛОАН-КЕТТЕРИНГ КЕНСЕР СЕНТЕР (US), СЛОАН-КЕТТЕРИНГ ІНСТИТУТ ФОР КЕНСЕР РИСЕРЧ (US), МЕМОРИАЛ ГОСПІТАЛ ФОР КЕНСЕР ЕНД ЕЛЛАЙД ДИЗИЗЕС (US), МІЛЛЕНІУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК. (US)

(72) Садлейн Мішель (US), Гаубнер Саша П. (US), Мансилья-Сото Хорхе (US), Шапіро Гарі (US), Ге Синюе (US)

(54) ХИМЕРНІ РЕЦЕПТОРИ, НАЦІЛЕНІ НА ADGRE2 ТА/АБО CLEC12A, ТА ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Химерний рецептор, що містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язується з ADGRE2, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний домен, при цьому позаклітинний антигензв'язувальний домен містить:

а) варіабельну область важкого ланцюга, що містить CDR1, що включає амінокислотну послідовність, на-

ведену в SEQ ID NO: 33, або її консервативну модифікацію, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 34, або її консервативну модифікацію, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 35, або її консервативну модифікацію; і/або

б) варіабельну область легкого ланцюга, що містить CDR1, що включає амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 36, або її консервативну модифікацію, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 37, або її консервативну модифікацію, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 38, або її консервативну модифікацію.

2. Химерний рецептор за п. 1, який відрізняється тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv), Fab або F(ab)₂.

3. Химерний рецептор за п. 2, який відрізняється тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv).

4. Химерний рецептор за п. 3, який відрізняється тим, що scFv являє собою гуманізований scFv.

5. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-4, який відрізняється тим, що варіабельна область важкого ланцюга містить CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 33, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 34, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 35.

6. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-5, який відрізняється тим, що варіабельна область легкого ланцюга містить CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 36, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 37, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 38.

7. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-6, який відрізняється тим, що варіабельна область важкого ланцюга містить CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 33, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 34, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 35; а варіабельна область легкого ланцюга CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 36, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 37, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 38.

8. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-7, який відрізняється тим, що варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на близько 80 %, близько 81 %, близько 82 %, близько 83 %, близько 84 %, близько 85 %, близько 86 %, близько 87 %, близько 88 %, близько 89 %, близько 90 %, близько 91 %, близько 92 %, близько 93 %, близько 94 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 % або близько 99 % ідентичною або гомологічною амінокислотній послідовності, наведеній в SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 55 або SEQ ID NO: 146.

9. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-8, який відрізняється тим, що варіабельна область важкого

19. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-18, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить лінкер між варіабельною областю важкого ланцюга і варіабельною областю легкого ланцюга.

20. Химерний рецептор за п. 19, який **відрізняється** тим, що лінкер складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 або SEQ ID NO: 149.
21. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-20, який **відрізняється** тим, що варіабельна область важкого ланцюга та варіабельна область легкого ланцюга розташовані від N- до C-кінця: V_H-V_L.
22. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, який містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 57 або SEQ ID NO: 148.
23. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, який містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 48 або SEQ ID NO: 51.
24. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, який містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 41.
25. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язується з ADGRE2 з константою дисоціації (K_D) менше ніж близько 10⁻⁸ М, менше ніж близько 10⁻⁹ М, менше ніж близько 10⁻¹⁰ М, менше ніж близько 10⁻¹¹ М, менше ніж близько 10⁻¹² М або менше ніж близько 10⁻¹³ М.
26. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-25, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язується з ADGRE2 з EC50 від близько 1 нМ до близько 100 нМ.
27. Химерний рецептор за п. 26, який **відрізняється** тим, що EC50 становить від близько 10 нМ до близько 95 нМ.
28. Химерний рецептор за п. 26, який **відрізняється** тим, що EC50 становить від близько 25 нМ до близько 75 нМ.
29. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-28, який **відрізняється** тим, що трансмембранний домен містить поліпептид CD8, поліпептид CD28, поліпептид CD3ζ, поліпептид CD4, поліпептид 4-1BB, поліпептид OX40, поліпептид ICOS, поліпептид CTLA-4, поліпептид PD-1, поліпептид LAG-3, поліпептид 2B4 або поліпептид BTLA.
30. Химерний рецептор за п. 29, який **відрізняється** тим, що трансмембранний домен містить поліпептид CD28.
31. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-30, який **відрізняється** тим, що внутрішньоклітинний домен містить поліпептид CD3ζ.
32. Химерний рецептор за п. 31, який **відрізняється** тим, що поліпептид CD3ζ являє собою модифікований поліпептид CD3ζ.
33. Химерний рецептор за п. 32, який **відрізняється** тим, що модифікований поліпептид CD3ζ містить нативний ITAM1, варіант ITAM2, що складається з двох мутацій із втратою функції, і варіант ITAM3, що складається з двох мутацій із втратою функції.
34. Химерний рецептор за п. 33, який **відрізняється** тим, що нативний ITAM1 складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 15.
35. Химерний рецептор за п. 33 або п. 34, який **відрізняється** тим, що варіант ITAM2 складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 21.
36. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 33-35, який **відрізняється** тим, що варіант ITAM3 складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 25.
37. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 32-36, який **відрізняється** тим, що модифікований поліпептид CD3ζ містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 27.
38. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 31-37, який **відрізняється** тим, що внутрішньоклітинний домен додатково містить щонайменше одну костимулюючу сигнальну область.
39. Химерний рецептор за п. 38, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна костимулююча сигнальна область містить поліпептид CD28, поліпептид 4-1BB, поліпептид OX40, поліпептид ICOS, поліпептид DAP-10 або їх комбінацію.
40. Химерний рецептор за п. 39, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна костимулююча сигнальна область містить поліпептид CD28.
41. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-40, який **відрізняється** тим, що химерний рецептор являє собою химерний антигенний рецептор (CAR), химерний костимулюючий рецептор (CCR) або TCR-подібну зливу молекулу.
42. Химерний рецептор за п. 41, який **відрізняється** тим, що химерний рецептор являє собою CAR.
43. Химерний рецептор, який містить позаклітинний домен, що зв'язується з CLEC12A, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний домен, при цьому позаклітинний антигензв'язувальний домен містить:
- а) варіабельну область важкого ланцюга, що містить:
- i) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 69, або її консервативну модифікацію, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 70, або її консервативну модифікацію, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 71, або її консервативну модифікацію;
- ii) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 81, або її консервативну модифікацію, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 82, або її консервативну модифікацію, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 83, або її консервативну модифікацію;
- iii) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 89, або її консервативну модифікацію, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 90, або її консервативну модифікацію, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 91, або її консервативну модифікацію;
- iv) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 89, або її консервативну модифікацію, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 90, або її консервативну модифікацію, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 91, або її консервативну модифікацію.

нокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 73, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 74:

b) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 84, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 73, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 85;

с) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 92, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 93, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 94:

d) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 99, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 93, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 151;

е) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 104, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 73, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 105;

f) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 110, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 73, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 85:

g) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 115, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 93, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 116;

h) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 123, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 124, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 125; або

i) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 132, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 133, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 134.

51. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-50, який **відрізняється** тим, що варіабельна область легкого ланцюга містить:

а) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 72, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 73, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 74:

b) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 84, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 73, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 85;

с) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 92; CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 93; і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 94; або

d) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 99, CDR2, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 93, і CDR3, що містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 151.

g) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 117; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 118;

h) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 126; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 127; або

i) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 135; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 136.

65. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-64, який **відрізняється** тим, що:

a) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 75; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 76;

b) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 86; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 87;

c) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 95; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 96; або

d) варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 100; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 101.

66. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-65, який **відрізняється** тим, що варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 75; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 76.

67. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-66, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить лінкер між варіабельною областю важкого ланцюга і варіабельною областю легкого ланцюга.

68. Химерний рецептор за п. 67, який **відрізняється** тим, що лінкер складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 або SEQ ID NO: 149.

69. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-68, який **відрізняється** тим, що варіабельна область важкого ланцюга та варіабельна область легкого ланцюга розташовані від N- до C-кінця: V_H-V_L.

70. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-69, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, який містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 128 або SEQ ID NO: 137.

71. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-70, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, який містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 97 або SEQ ID NO: 102.

72. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-71, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, який містить або складається з амінокислотної послідовності, наведеної в SEQ ID NO: 79.

73. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-72, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, що зв'язується з CLEC12A з константою дисоціації (K_D) менше ніж близько 10^{-8} M, менше ніж близько 10^{-9} M, менше ніж близько 10^{-10} M, менше ніж близько 10^{-11} M, менше ніж близько 10^{-12} M або менше ніж близько 10^{-13} M.

74. Химерний рецептор за п. 73, який **відрізняється** тим, що K_D становить близько 0,1 pM або менше.

75. Химерний рецептор за п. 73, який **відрізняється** тим, що K_D становить від близько 0,05 pM до близько 0,5 pM.

76. Химерний рецептор за п. 73, який **відрізняється** тим, що K_D становить від близько 0,1 nM до близько 5,0 nM.

77. Химерний рецептор за п. 76, який **відрізняється** тим, що K_D становить від близько 0,3 nM до близько 3,5 nM.

78. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-77, який **відрізняється** тим, що позаклітинний антигензв'язувальний домен містить або являє собою scFv, що зв'язується з CLEC12A з EC50 від близько 1 nM до близько 100 nM.

79. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-78, який **відрізняється** тим, що трансмембранний домен містить поліпептид CD8, поліпептид CD28, поліпептид CD3 ζ , поліпептид CD4, поліпептид 4-1BB, поліпептид OX40, поліпептид ICOS, поліпептид CTLA-4, поліпептид PD-1, поліпептид LAG-3, поліпептид 2B4 або поліпептид BTLA.

80. Химерний рецептор за п. 79, який **відрізняється** тим, що трансмембранний домен містить поліпептид CD8.

81. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-80, який **відрізняється** тим, що химерний рецептор являє собою химерний антигенний рецептор (CAR), химерний коstimулюючий рецептор (CCR) або TCR-подібну зливу молекулу.

82. Химерний рецептор за п. 81, причому химерний рецептор являє собою химерний коstimулюючий рецептор (CCR).

83. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-82, який **відрізняється** тим, що внутрішньоклітинний домен не містить поліпептид CD3 ζ .

84. Химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-83, який **відрізняється** тим, що внутрішньоклітинний домен містить щонайменше одну коstimулюючу сигнальну область.

85. Химерний рецептор за п. 84, який **відрізняється** тим, що щонайменше одна коstimулююча сигнальна область містить поліпептид CD28, поліпептид 4-1BB, поліпептид OX40, поліпептид ICOS, поліпептид DAP-10 або їх комбінацію.

б) варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, яка є щонайменше на близько 80 %, близько 81 %, близько 82 %, близько 83 %, близько 84 %, близько 85 %, близько 86 %, близько 87 %, близько 88 %, близько 89 %, близько 90 %, близько 91 %, близько 92 %, близько 93 %, близько 94 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, щонайменше на 100 % і більше, і/або

близько 87 %, близько 88 %, близько 89 %, близько 90 %, близько 91 %, близько 92 %, близько 93 %, близько 94 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 % або близько 99 % ідентичною або гомологічною амінокислотній послідовності, наведених в SEQ ID NO: 76.

100. Клітина за п. 95, яка **відрізняється** тим, що варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 75; а варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, наведену в SEQ ID NO: 76.

101. Клітина за будь-яким із пп. 90-100, причому клітина трансдукована химерним рецептором.

102. Клітина за будь-яким із пп. 90-101, яка **відрізняється** тим, що химерний рецептор конститутивно експресується на поверхні клітини.

103. Клітина за будь-яким із пп. 90-102, причому клітина являє собою імунореактивну клітину.

104. Клітина за будь-яким із пп. 90-103, причому клітина являє собою клітину лімфоїдної лінії диференціювання або клітину мієлоїдної лінії диференціювання.

105. Клітина за будь-яким із пп. 90-104, причому клітина вибрана з групи, що складається з Т-клітин, природної клітини-кілера (NK), стовбурової клітини, з якої може диференціюватися лімфоїдна клітина, і стовбурової клітини, з якої може диференціюватися мієлоїдна клітина.

106. Клітина за будь-яким із пп. 90-105, причому клітина являє собою Т-клітину.

107. Клітина за п. 105 або п. 106, причому Т-клітина вибрана з групи, що складається з хелперних Т-клітин, цитотоксичних Т-клітин, Т-клітин пам'яті, регуляторних Т-клітин, пухлинно-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ), природних Т-клітин-кілерів, інваріантних Т-клітин слизової оболонки та γδ Т-клітин.

108. Клітина за будь-яким із пп. 90-105, причому клітина являє собою природну клітину-кілера (NK).

109. Клітина за п. 108, причому NK-клітина отримана зі стовбурової клітини.

110. Клітина за п. 105 або п. 109, причому стовбурова клітина являє собою плюрипотентну стовбурову клітину.

111. Клітина за п. 110, причому плюрипотентна стовбурова клітина являє собою ембріодну стовбурову клітину або індуковану плюрипотентну стовбурову клітину.

112. Молекула нуклеїнової кислоти, що кодує химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-89.

113. Молекула нуклеїнової кислоти, що кодує химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-42 і 87-89.

114. Молекула нуклеїнової кислоти, що кодує химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-89.

115. Молекула нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 112-114, що додатково містить промотор, який функціонально зв'язаний з химерним рецептором.

116. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 115, яка **відрізняється** тим, що промотор є ендогенним або екзогенним.

117. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 116, яка **відрізняється** тим, що екзогенний промотор вибраний із групи, що складається з промотору фактора ело-

нгації (EF)-1, негайно-раннього промотору цитомегаловірусу (CMV), раннього промотору вірусу мавп 40 (SV40), промотору фосфогліцераткінази (PGK), промотору металотіонеїну в промотору убіквітину С.

118. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 117, яка **відрізняється** тим, що промотор являє собою індукцйбельний промотор.

119. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 118, яка **відрізняється** тим, що індукцйбельний промотор вибраний з групи, що складається з промотору транскрипційного елемента NFAT (TRE), промотору CD69, промотору CD25, промотору IL-2, промотору 4-1BB, промотору PD1 і промотору LAG3.

120. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 116, яка **відрізняється** тим, що промотор являє собою ендогенний промотор.

121. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 120, яка **відрізняється** тим, що ендогенний промотор вибраний із промотору TCR альфа, промотору TCR бета і промотору бета 2-мікроглобуліну.

122. Композиція нуклеїнових кислот, що містить першу молекулу нуклеїнової кислоти, яка являє собою молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 113 та 114-121, і другу молекулу нуклеїнової кислоти, яка являє собою молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 114-121.

123. Вектор, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 112-121.

124. Вектор, що містить композицію нуклеїнових кислот за п. 122.

125. Вектор за п. 123 або п. 124, який **відрізняється** тим, що вектор являє собою вірусний вектор.

126. Вектор за п. 125, який **відрізняється** тим, що вірусний вектор являє собою ретровірусний вектор.

127. Клітина, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 112-121.

128. Клітина, що містить композицію нуклеїнових кислот за п. 122.

129. Клітина, що містить вектор за будь-яким із пп. 123-126.

130. Клітина за будь-яким із пп. 127-129, причому клітина являє собою Т-клітину.

131. Клітина за будь-яким із пп. 127-129, причому клітина являє собою природну клітину-кілера (NK).

132. Клітина за п. 131, причому NK-клітина отримана зі стовбурової клітини.

133. Композиція, що містить клітину за будь-яким із пп. 90-111 і 127-132.

134. Композиція за п. 133, яка являє собою фармацевтичну композицію, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій.

135. Композиція за п. 133 або п. 134, що містить від близько 25×10^6 до близько 150×10^6 клітин.

136. Композиція за будь-яким із пп. 133-135, що містить від близько 25×10^6 до близько 50×10^6 клітин.

137. Композиція за будь-яким із пп. 133-136, що містить близько $2,5 \times 10^6$ клітин.

138. Спосіб зменшення пухлинного навантаження у суб'єкта, що включає введення суб'єкту клітини за будь-яким із пп. 90-111 і 127-132 або композиції за будь-яким із пп. 133-137.

139. Спосіб за п. 138, який **відрізняється** тим, що спосіб забезпечує зменшення числа пухлинних клі-

тин, зменшення розміру пухлини та/або знищення пухлини у суб'єкта.

140. Спосіб підвищення або продовження виживаності у суб'єкта, що має пухлину, який включає введення суб'єкту клітини за будь-яким із пп. 90-111 і 127-132 або композиції за будь-яким із пп. 133-137.

141. Спосіб лікування та/або запобігання розвитку пухлини у суб'єкта, що включає введення суб'єкту клітини за будь-яким із пп. 90-111 і 127-132 або композиції за будь-яким із пп. 133-137.

142. Спосіб за будь-яким із пп. 138-141, який **відрізняється** тим, що пухлина експресує ADGRE2 та/або CLEC12A.

143. Спосіб за будь-яким із пп. 138-142, який **відрізняється** тим, що пухлина являє собою рак.

144. Спосіб за будь-яким із пп. 138-143, який **відрізняється** тим, що пухлина являє собою рак крові.

145. Спосіб за п. 144, який **відрізняється** тим, що пухлина вибрана з групи, що складається з множинної мієломи, лейкозу, лімфом і мієлоїдних злоякісних утворень.

146. Спосіб за п. 145, який **відрізняється** тим, що лейкоз вибраний із групи, що складається з гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), гострого лейкозу змішаного типу (ГЛЗТ), волосатоклітинного лейкозу та В-клітинного промієлоцитарного лейкозу.

147. Спосіб за п. 146, який **відрізняється** тим, що лейкоз являє собою гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ).

148. Спосіб за п. 147, який **відрізняється** тим, що ГМЛ являє собою рецидивний/рефрактерний гострий лейкоз мієлоїдний (Р/Р ГМЛ).

149. Спосіб за п. 145, який **відрізняється** тим, що мієлоїдні злоякісні утворення вибрані з групи, що складається з мієлодиспластичних синдромів (МДС), мієлопроліферативних новоутворень (МПН), мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень (наприклад, мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень з еозинофілією і перебудуванням рецептора тромбоцитарного фактора росту альфа (PDGFRA), рецептора тромбоцитарного фактора росту альфа бета (PDGFRB) або рецептора фактора росту фібробластів 1 (FGFR1), або з PCM1-JAK2), гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), бластного новоутворення з плазмацитоїдних дендритних клітин, В-лімфобластних лейкозу/лімфоми і Т-лімфобластних лейкозу/лімфоми.

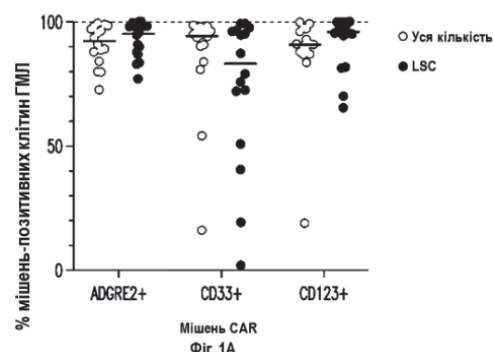
150. Спосіб за п. 149, який **відрізняється** тим, що мієлоїдні злоякісні утворення включають мієлодиспластичні синдроми (МДС).

151. Спосіб за будь-яким із пп. 138-150, який **відрізняється** тим, що суб'єкт являє собою суб'єкта-людину.

152. Спосіб отримання клітини, що містить химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-90, що включає внесення в клітину молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-90.

153. Спосіб отримання клітини, що містить химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-42 та 87-89 і химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-89, що включає внесення в клітину молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує химерний рецептор за будь-яким із пп. 1-42 та 87-89 і химерний рецептор за будь-яким із пп. 43-89.

Індивідуальний клітинний профіль мішені



(21) а 2023 05475

(22) 15.04.2022

(51) МПК (2024.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

A61P 35/00

(31) 63/176,161

(32) 16.04.2021

(33) US

(85) 15.11.2023

(86) PCT/US2022/025077, 15.04.2022

(71) ТЕНЕОБИО, ІНК. (US)

(72) Трінклейн Натан (US), Гарріс Кетрін (US), Аванціно Брайан (US), Чанг Карен (US), Аллен Ніколь (US)

(54) АНТИТІЛА ДО CD20 І CAR-T-КЛІТИННІ СТРУКТУРИ

(57) 1. Антитіло, що зв'язується з CD20, яке містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить:

(а) послідовність CDR1, що містить дві або менше замін у будь-якій із амінокислотних послідовностей під SEQ ID NO: 1 або 4, і/або

(б) послідовність CDR2, що містить дві або менше замін у будь-якій із амінокислотних послідовностей під SEQ ID NO: 2 або 5, і/або

(с) послідовність CDR3, що містить дві або менше замін у будь-якій із амінокислотних послідовностей під SEQ ID NO: 3 або 6.

2. Антитіло за п. 1, де вказані послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 присутні в людській каркасній ділянці.

3. Антитіло за п. 1, яке додатково містить послідовність константної ділянки важкого ланцюга за відсутності послідовності CH1.

4. Антитіло за будь-яким із пп. 1-3, яке містить:

(а) послідовність CDR1, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1 і 4; та/або

(б) послідовність CDR2, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 2 і 5; та/або

(с) послідовність CDR3, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 3 і 6.

5. Антитіло за п. 4, яке містить:

(а) послідовність CDR1, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1 і 4, і

(б) послідовність CDR2, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 2 і 5, і

(с) послідовність CDR3, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 3 і 6.

6. Антитіло за п. 5, яке містить:

(а) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 2 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 3; або

(b) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 4, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 5 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 6.

7. Антитіло за будь-яким із пп. 1-3, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю послідовності з будь-якою з послідовностей під SEQ ID NO: 7-8.

8. Антитіло за п. 7, яке містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 7-8.

9. Антитіло за п. 8, яке містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 7.

10. Антитіло за п. 8, яке містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 8.

11. Антитіло, що зв'язується з CD20, яке містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 у каркасній ділянці людської VH, де послідовності CDR являють собою послідовності, що мають дві або менше заміни в послідовності CDR, вибрані з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1-6.

12. Антитіло за п. 11, яке містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 у каркасній ділянці людської VH, де послідовності CDR вибрані з групи, яка складається з SEQ ID NO: 1-6.

13. Антитіло, що зв'язується з CD20, яке містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить:

(а) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 2 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 3 у каркасній ділянці людської VH; або

(b) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 4, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 5 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 6 у каркасній ділянці людської VH.

14. Антитіло за будь-яким із пп. 1-13, яке представлено у форматі CAR-T.

15. Антитіло за будь-яким із пп. 1-13, яке є поліспецифічним.

16. Антитіло за п. 15, яке є біспецифічним.

17. Антитіло за п. 16, яке зв'язується з двома різними білками CD20.

18. Антитіло за п. 16, яке зв'язується з двома різними епітопами на тому самому білку CD20.

19. Антитіло за п. 15, яке зв'язується з ефекторною клітиною.

20. Антитіло за п. 15, яке зв'язується з T-клітинним антигеном.

21. Антитіло за п. 20, яке зв'язується з CD3.

22. Антитіло за п. 21, яке містить:

(а) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить: (i) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 9, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 10 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 11 у каркасній ділянці людської VH; або

(ii) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 12, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 13 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 14 у каркасній ділянці людської VH; і (b) варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 15, послідов-

ність CDR2 під SEQ ID NO: 16 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 17 у каркасній ділянці людської VL.

23. Антитіло за п. 22, яке містить:

(а) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить:

(i) послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю послідовності з SEQ ID NO: 18; або

(ii) послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю послідовності з SEQ ID NO: 19; і

(b) послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю послідовності з SEQ ID NO: 20.

24. Антитіло за п. 23, яке містить:

(а) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить:

(i) послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 18; або

(ii) послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 19; і

(b) послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 20.

25. Біспецифічна триланцюгова антитілоподібна молекула (TCA), яка зв'язується з CD20 і CD3, що містить:

(а) перший поліпептид, що складається з SEQ ID NO: 32;

(b) другий поліпептид, вибраний із групи, що складається з: SEQ ID NO: 33 і SEQ ID NO: 42; і

(c) третій поліпептид, вибраний із групи, що складається з: SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 і SEQ ID NO: 39.

26. CAR-T-клітина, що містить CAR, який містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, що зв'язується з CD20, який містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить:

(а) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 1, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 2 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 3; або

(b) послідовність CDR1 під SEQ ID NO: 4, послідовність CDR2 під SEQ ID NO: 5 і послідовність CDR3 під SEQ ID NO: 6.

27. CAR-T-клітина за п. 26, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язується з CD20, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю послідовності з будь-якою з послідовностей під SEQ ID NO: 7-8.

28. CAR-T-клітина за п. 27, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язується з CD20, містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 7-8.

29. CAR-T-клітина за п. 28, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язується з CD20, містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 7.

30. CAR-T-клітина за п. 28, де позаклітинний антигензв'язувальний домен, який зв'язується з CD20, містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 8.

31. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло за будь-яким із пп. 1-25 або CAR-T-клітину за будь-яким із пп. 26-30.

32. Антитіло за будь-яким із пп. 1-25, CAR-T-клітина за будь-яким із пп. 26-30 або фармацевтична композиція за п. 31 для застосування у способі лікування порушення, що характеризується експресією CD20.

33. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 32, де порушення являє собою гемобластоз.

34. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою неходжкінську лімфому (NHL).

35. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL).

36. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою фолікулярну лімфому (FL).

37. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою дифузійну В-великоклітинну лімфому (DLBCL).

38. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою лімфому із клітин мантійної зони (MCL).

39. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL).

40. Антитіло, CAR-T-клітина або фармацевтична композиція за п. 33, де гемобластоз являє собою лімфому з клітин маргінальної зони (MZL).

41. Полінуклеотид, що кодує антитіло за будь-яким із пп. 1-25 або CAR в CAR-T-клітині за будь-яким із пп. 26-30.

42. Вектор, який містить полінуклеотид за п. 41.

43. Клітина, яка містить вектор за п. 42.

44. Спосіб одержання антитіла за будь-яким із пп. 1-25, при цьому спосіб включає вирощування клітини за п. 43 в умовах, що допускають експресію антитіла, і виділення антитіла з клітини та/або середовища для культивування клітин, у якому вирощують клітину.

45. Спосіб одержання антитіла за будь-яким із пп. 1-25, при цьому спосіб включає імунізацію тварини UniRat за допомогою CD20 та ідентифікацію CD20-зв'язувальних послідовностей важкого ланцюга.

46. Антитіло за будь-яким із пп. 1-25, CAR-T-клітина за будь-яким із пп. 26-30 або фармацевтична композиція за п. 31 для застосування у способі лікування у індивідуума, який потребує цього.

47. Антитіло за будь-яким із пп. 1-25 або CAR-T-клітина за будь-яким із пп. 26-30 для застосування в одержанні лікарського препарату для лікування захворювання або порушення в індивідуума, який потребує цього.

48. Антитіло за будь-яким із пп. 1-25, CAR-T-клітина за будь-яким із пп. 26-30 або фармацевтична композиція за п. 31 для застосування в терапії в індивідуума, який потребує цього.

49. Набір для лікування захворювання або порушення в індивідуума, який потребує цього, який містить антитіло за будь-яким із пп. 1-25, CAR-T-клітину за будь-яким із пп. 26-30 або фармацевтичну композицію за п. 31 та інструкції із застосування.

50. Набір за п. 49, який додатково містить щонайменше один додатковий реагент.

51. Набір за п. 50, де щонайменше один додатковий реагент містить хімотерапевтичний лікарський засіб.



(21) а 2023 04605
(22) 31.03.2022

(51) МПК (2024.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 43/00
A61K 39/395 (2006.01)

(31) 2104556.2

(32) 31.03.2021

(33) GB

(31) 2107331.7

(32) 21.05.2021

(33) GB

(31) 2108170.8

(32) 08.06.2021

(33) GB

(85) 27.10.2023

(86) PCT/EP2022/058669, 31.03.2022

(71) КЕМБРИДЖ ЕНТЕРПРАЙЗ ЛІМІТЕД (GB), КАЙМЕБ ЛІМІТЕД (GB)

(72) О'Регайлі Стівен (GB), Колл Ентоні Патрік (GB), Каймаїно Айрін (GB), Лі І-Чанг (GB), Лю Гуй (GB), Карпентер Адам (GB)

(54) ТЕРАПЕВТИЧНІ ІНГІБІТОРИ ПЕРЕДАЧІ СИГНАЛУ GDF15

(57) 1. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH) антитіла та варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла,

при цьому домен VH містить набір ділянок, що визначають комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) із QUEL-0201, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 13, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 14 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 15, і

домен VL містить набір ділянок, що визначають комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) із QUEL-0201, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 18, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 19 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 20.

2. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що характеризується щонайменше 90 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12, і

домен VL, що характеризується щонайменше 90 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17.

3. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментів IGHV1-3 (наприклад, IGHV1-3*01) і IGHJ6 (наприклад, IGHJ6*02), і

домен VL, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментів

ментів IGLV1-40 (наприклад, IGLV1-40*01) і IGLJ3 (наприклад, IGLJ3*02).

4. Антитіло за п. 3, де домен VH кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментів IGHV1-3 (наприклад, IGHV1-3*01), IGHD5-18 (наприклад, IGHD5-18*01) і IGHJ6 (наприклад, IGHJ6*02).

5. Антитіло, яке конкурує за зв'язування з GFRAL людини з IgG QUEL-0201, що містить домен VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12 і домен VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17.

6. Антитіло за будь-яким із пп. 1-5, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, яка становить 1 нМ або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

7. Антитіло за п. 6, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, яка становить 100 пМ або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

8. Антитіло за п. 6, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, що перебуває в діапазоні від 50 пМ до 200 пМ.

9. Антитіло за будь-яким із пп. 1-8, яке перехресно реагує з GFRAL миші, при цьому характеризується афінністю щодо GFRAL миші в межах 10-кратної від його афінності щодо GFRAL людини.

10. Антитіло за будь-яким із пп. 1-9, яке інгібує GFRAL з ефективністю, яка становить 15 нМ або є сильнішою, де ефективність визначається як IC50 в аналізі *in vitro* фосфорилування ERK у відповідь на GDF15.

11. Антитіло за п. 10, де ефективність становить 10 нМ або є сильнішою.

12. Антитіло за будь-яким із пп. 1-11, яке містить домен VH, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12, і

домен VL, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17.

13. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, яке містить

домен VH, що характеризується щонайменше 98 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12, і

домен VL, що характеризується щонайменше 98 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17.

14. Антитіло за п. 13, яке містить домен VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами, і

домен VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами.

15. Антитіло за п. 14, яке містить домен VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12, що містить набір HCDR із QUEL-0201, який містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 13, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 14 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 15, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами в каркаській ділянці домену VH, та

домен VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17, що містить набір LCDR із QUEL-0201, який

містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 18, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 19 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 20, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами в каркаській ділянці домену VL.

16. Антитіло за п. 14 або п. 15, де одна або дві амінокислотні зміни являють собою консервативні заміни.

17. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, яке містить домен VH із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 12 і домен VL із QUEL-0201 із послідовністю під SEQ ID NO: 17.

18. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH) антитіла та варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла,

при цьому домен VH містить набір ділянок, що визначають комплементарність, важкого ланцюга (HCDR), де HCDR1 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 23 або SEQ ID NO: 133, HCDR2 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 134 або SEQ ID NO: 142, і HCDR3 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 135 або SEQ ID NO: 143, і

домен VL містить набір ділянок, що визначають комплементарність, легкого ланцюга (LCDR), де LCDR1 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 128 або SEQ ID NO: 138, LCDR2 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 29 або SEQ ID NO: 129, і LCDR3 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 139 або SEQ ID NO: 146.

19. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH) антитіла та варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла, при цьому домен VH містить набір ділянок, що визначають комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) із QUEL-0301, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 23, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 24 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 25, і

домен VL містить набір ділянок, що визначають комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) із QUEL-0301, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 28, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 29 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 30.

20. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL,

при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0302, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 23, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 124 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 125, і домен VL містить набір LCDR із QUEL-0302, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 128, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 129 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 130.

21. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL,

при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0303, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 133, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 134 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 135, і

домен VL містить набір LCDR із QUEL-0303, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 138, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 29 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 139.

22. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL, при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0304, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 133, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 142 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 143, і домен VL містить набір LCDR із QUEL-0304, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 138, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 29 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 146.

23. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що характеризується щонайменше 90 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22, і

домен VL, що характеризується щонайменше 90 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27.

24. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGHV3-7 (наприклад,IGHV3-7*01) іIGHJ4 (наприклад,IGHJ4*02), і

домен VL, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGLV1-44 (наприклад,IGLV1-44*01) іIGLJ3 (наприклад,IGLJ3*02).

25. Антитіло за п. 24, де домен VH кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGHV3-7 (наприклад,IGHV3-7*01),IGHD1-7 (наприклад,IGHD1-7*01) іIGHJ4 (наприклад,IGHJ4*02).

26. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGHV3-7 (наприклад,IGHV3-7*01) іIGHJ4 (наприклад,IGHJ4*02), і

домен VL, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGLV1-47 (наприклад,IGLV1-47*01) іIGLJ3 (наприклад,IGLJ3*02).

27. Антитіло за п. 26, де домен VH кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGHV3-7 (наприклад,IGHV3-7*01),IGHD1-20 (наприклад,IGHD1-20*01) іIGHJ4 (наприклад,IGHJ4*02).

28. Антитіло, яке конкурує за зв'язування з GFRAL людини з IgG QUEL-0301, що містить домен VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22 і домен VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27.

29. Антитіло за будь-яким із пп. 18-28, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, яка становить 1 нМ або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

30. Антитіло за п. 29, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, яка становить 1 пМ або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

31. Антитіло за п. 29, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, що перебуває в діапазоні від 0,5 пМ до 2 пМ.

32. Антитіло за будь-яким із пп. 18-31, яке перехресно реагує з GFRAL миші, при цьому характеризується афінністю щодо GFRAL миші, яка становить 10 нМ

або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

33. Антитіло за будь-яким із пп. 18-32, яке інгібує GFRAL з ефективністю, яка становить 15 нМ або є сильнішою, де ефективність визначається як IC50 в аналізі in vitro фосфорилування ERK у відповідь на GDF15.

34. Антитіло за п. 33, де ефективність становить 10 нМ або є сильнішою.

35. Антитіло за будь-яким із пп. 18-34, яке містить домен VH, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22, і

домен VL, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27.

36. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, яке містить

домен VH, що характеризується щонайменше 98 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22, і

домен VL, що характеризується щонайменше 98 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27.

37. Антитіло за п. 36, яке містить домен VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами, і

домен VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами.

38. Антитіло за п. 37, яке містить домен VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22, що містить набір HCDR із QUEL-0301, який містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 23, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 24 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 25, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами в карбоксній ділянці домену VH, та

домен VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27, що містить набір LCDR із QUEL-0301, який містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 28, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 29 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 30, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами в карбоксній ділянці домену VL.

39. Антитіло за п. 37 або п. 38, де одна або дві амінокислотні зміни являють собою консервативні заміни.

40. Антитіло за будь-яким із пп. 18-39, яке містить домен VH із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 22 і домен VL із QUEL-0301 із послідовністю під SEQ ID NO: 27.

41. Антитіло за будь-яким із п. 18, п. 20 і пп. 23-28, яке містить домен VH із QUEL-0302 із послідовністю під SEQ ID NO: 123 і домен VL із QUEL-0302 із послідовністю під SEQ ID NO: 127.

42. Антитіло за будь-яким із п. 18, п. 21 і пп. 23-28, яке містить домен VH із QUEL-0303 із послідовністю під SEQ ID NO: 132 і домен VL із QUEL-0303 із послідовністю під SEQ ID NO: 137.

43. Антитіло за будь-яким із п. 18 і пп. 22-28, яке містить домен VH із QUEL-0304 із послідовністю під

SEQ ID NO: 141 і домен VL із QUEL-0304 із послідовністю під SEQ ID NO: 145.

44. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH) антитіла та варіабельний домен легкого ланцюга (VL) анти-

тіла, при цьому домен VH містить набір HCDR із HCDR1, HCDR2 і HCDR3, де

HCDR1 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 107 або SEQ ID NO: 118, HCDR2 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 100 або SEQ ID NO: 108, і

HCDR3 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 113 або SEQ ID NO: 119, і

домен VL містить набір LCDR із LCDR1, LCDR2 і LCDR3, де

LCDR1 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 8, LCDR2 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 9, і LCDR3 являє собою послідовність під SEQ ID NO: 10 або SEQ ID NO: 104.

45. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH) антитіла та варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла, при цьому домен VH містить набір ділянок, що визначають комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) із QUEL-0101, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 3, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 4 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 5, і домен VL містить набір ділянок, що визначають комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) із QUEL-0101, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 8, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 9 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 10.

46. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL,

при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0102, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 99, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 100 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 101, і домен VL містить набір LCDR із QUEL-0102, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 8, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 9 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 104.

47. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL,

при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0103, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 107, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 108 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 5, і домен VL містить набір LCDR із QUEL-0103, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 8, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 9 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 104.

48. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL,

при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0104, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 107, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 108 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 113, і домен VL містить набір LCDR із QUEL-0104, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 8, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 9 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 104.

49. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH і домен VL,

при цьому домен VH містить набір HCDR із QUEL-0105, що містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 118, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 108 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 119, і домен VL містить набір LCDR із QUEL-0105, що містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 8, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 9 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 104.

50. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що характеризується щонайменше 90 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2, і

домен VL, що характеризується щонайменше 90 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7.

51. Антитіло, яке зв'язує GFRAL людини, що містить домен VH, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGHV3-30 (наприклад,IGHV3-30*18) іIGHJ6 (наприклад,IGHJ6*02), і домен VL, що кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGKV1-27 (наприклад,IGKV1-27*01) іIGKJ4 (наприклад,IGKJ4*01).

52. Антитіло за п. 51, де домен VH кодується нуклеотидною послідовністю, одержаною шляхом рекомбінації генних сегментівIGHV3-30*18 (наприклад,IGHV3-30),IGHD3-10 (наприклад,IGHD3-10*01) іIGHJ6 (наприклад,IGHJ6*02).

53. Антитіло, яке конкурує за зв'язування з GFRAL людини з IgG QUEL-0101, що містить домен VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2 і домен VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7.

54. Антитіло за будь-яким із пп. 44-53, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, яка становить 1 нМ або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

55. Антитіло за п. 54, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, яка становить 200 пМ або є сильнішою, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

56. Антитіло за п. 54, яке зв'язує GFRAL людини з афінністю, що перебуває в діапазоні від 100 пМ до 400 пМ.

57. Антитіло за будь-яким із пп. 44-56, яке перехресно реагує з GFRAL миші, при цьому характеризується афінністю щодо GFRAL миші в межах 10-кратної від його афінності щодо GFRAL людини.

58. Антитіло за будь-яким із пп. 44-57, яке інгібує GFRAL з ефективністю, яка становить 15 нМ або є сильнішою, де ефективність визначається як IC50 в аналізі in vitro фосфорилування ERK у відповідь на GDF15.

59. Антитіло за п. 58, де ефективність становить 10 нМ або є сильнішою.

60. Антитіло за п. 59, де ефективність становить 5 нМ або є сильнішою.

61. Антитіло за будь-яким із пп. 44-60, яке містить домен VH, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2, і

домен VL, що характеризується щонайменше 95 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доме-

ном VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7.

62. Антитіло за будь-яким із пп. 44-61, яке містить домен VH, що характеризується щонайменше 98 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2, і

домен VL, що характеризується щонайменше 98 % ідентичністю амінокислотної послідовності з доменом VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7.

63. Антитіло за п. 62, яке містить домен VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами, і

домен VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами.

64. Антитіло за п. 63, яке містить

домен VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2, що містить набір HCDR із QUEL-0101, який містить HCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 3, HCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 4 і HCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 5, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами в каркасній ділянці домену VH, та

домен VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7, що містить набір LCDR із QUEL-0101, який містить LCDR1 із послідовністю під SEQ ID NO: 8, LCDR2 із послідовністю під SEQ ID NO: 9 і LCDR3 із послідовністю під SEQ ID NO: 10, необов'язково з однією або двома амінокислотними змінами в каркасній ділянці домену VL.

65. Антитіло за п. 63 або п. 64, де одна або дві амінокислотні зміни являють собою консервативні заміни.

66. Антитіло за будь-яким із пп. 44-65, яке містить домен VH із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 2 і домен VL із QUEL-0101 із послідовністю під SEQ ID NO: 7.

67. Антитіло за будь-яким із п. 44, п. 46 і пп. 50-53, яке містить домен VH із QUEL-0102 із послідовністю під SEQ ID NO: 98 і домен VL із QUEL-0102 із послідовністю під SEQ ID NO: 103.

68. Антитіло за будь-яким із п. 44, п. 47 і пп. 50-53, яке містить домен VH із QUEL-0103 із послідовністю під SEQ ID NO: 106 і домен VH із QUEL-0103 із послідовністю під SEQ ID NO: 110.

69. Антитіло за будь-яким із п. 44, п. 48 і пп. 50-53, яке містить домен VH із QUEL-0104 із послідовністю під SEQ ID NO: 112 і домен VL із QUEL-0104 із послідовністю під SEQ ID NO: 115.

70. Антитіло за будь-яким із п. 44 і пп. 49-53, яке містить домен VH із QUEL-0105 із послідовністю під SEQ ID NO: 117 і домен VH із QUEL-0105 із послідовністю під SEQ ID NO: 121.

71. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, яке містить Fc-ділянку важкого ланцюга.

72. Антитіло за п. 71, яке являє собою IgG людини.

73. Антитіло за п. 72, яке являє собою IgG4 людини.

74. Антитіло за п. 73, яке містить константну ділянку важкого ланцюга з послідовністю під SEQ ID NO: 60.

75. Нуклеїнова кислота, яка кодує антитіло, вказане в будь-якому з попередніх пунктів.

76. Клітина-хазяїн *in vitro*, яка містить нуклеїнову кислоту, вказану в п. 75.

77. Композиція, яка містить антитіло за будь-яким із пп. 1-74 або нуклеїнову кислоту за п. 75, складені з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

78. Композиція за п. 77, складена для внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції.

79. Спосіб лікування медичного стану, асоційованого зі шляхом GDF15-GFRAL, у пацієнта, який включає введення пацієнту композиції за п. 77 або п. 78.

80. Композиція за п. 77 або п. 78 для застосування в лікуванні медичного стану, асоційованого зі шляхом GDF15-GFRAL, у пацієнта.

81. Застосування композиції за п. 77 або п. 78 для виготовлення лікарського препарату для лікування медичного стану, асоційованого зі шляхом GDF15-GFRAL, у пацієнта.

82. Спосіб за п. 79, композиція за п. 80 або застосування композиції за п. 81, де медичний стан являє собою нестримне блювання вагітних, анорексію, кахексію, зумовлену відразу до їжі та/або побічний ефект хіміотерапевтичного лікування в разі раку.

83. Спосіб, композиція або застосування за п. 82, де пацієнт додатково має одержувати або одержував лікування за допомогою протиракового хіміотерапевтичного засобу.

84. Спосіб, композиція або застосування за п. 82 або п. 83, де медичний стан являє собою анорексію у пацієнта з раком.

85. Спосіб, композиція або застосування за п. 82 або п. 83, де медичний стан являє собою кахексію у пацієнта з раком.

86. Спосіб, композиція або застосування за будь-яким із пп. 82-85, де медичний стан являє собою побічний ефект лікування за допомогою протиракового хіміотерапевтичного засобу.

87. Спосіб, композиція або застосування за п. 86, де лікування включає попередження зумовленої відрази до їжі, спричинюваної лікуванням за допомогою протиракового хіміотерапевтичного засобу.

88. Спосіб, композиція або застосування за будь-яким із пп. 82-87, де лікування включає зниження втрати ваги тіла та продовження виживаності у пацієнта з раком.

89. Спосіб зниження рівня глюкокортикоїду (наприклад, кортизолу) в пацієнта, який включає введення пацієнту інгібітора передачі сигналу GDF15.

90. Інгібітор передачі сигналу GDF15 для застосування в зниженні рівня глюкокортикоїду (наприклад, кортизолу) в пацієнта.

91. Застосування інгібітора передачі сигналу GDF15 для виготовлення лікарського препарату, призначеного для зниження рівня глюкокортикоїду (наприклад, кортизолу) в пацієнта.

92. Спосіб за п. 89, інгібітор для застосування за п. 90 або застосування інгібітора за п. 91 для нормалізації рівня глюкокортикоїду (наприклад, кортизолу) в крові в пацієнта, у якого була визначена наявність підвищеного рівня глюкокортикоїду в крові.

93. Спосіб за п. 89, інгібітор для застосування за п. 90 або застосування інгібітора за п. 91, де пацієнтом є пацієнт із раком.

94. Спосіб, інгібітор для застосування або застосування інгібітора за будь-яким із пп. 89-93, де пацієнт додатково має одержувати або одержував лікування за допомогою цитотоксичного та/або протипухлинного засобу.

95. Спосіб, інгібітор для застосування або застосування інгібітора за будь-яким із пп. 89-94, де інгібітор інгібує комплекс передачі сигналу GDF15-GFRAL-RET.

96. Спосіб, інгібітор для застосування або застосування інгібітора за п. 95, де інгібітор являє собою антитіло до GFRAL.

97. Спосіб, інгібітор для застосування або застосування інгібітора за п. 96, де антитіло до GFRAL являє собою антитіло, вказане в будь-якому з пп. 1-74.

C 08

(21) **a 2022 03653** (51) МПК (2024.01)
(22) 02.03.2021 C08B 37/00

(31) 102020000004564

(32) 04.03.2020

(33) IT

(85) 04.10.2022

(86) РСТ/IB2021/051714, 02.03.2021

(71) ЛЕЗАФР Е КОМПАНИ (FR)

(72) Бацца Паола (IT), Б'янкі Давіде (IT), Тальяні Ауро Роберто (IT)

(54) СПОСІБ БЕЗПОСЕРЕДНЬОГО СУЛЬФАТУВАННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ В ЕКОЛОГІЧНО ПРИЙНЯТНОМУ РОЗЧИННИКУ

(57) 1. Спосіб одержання глікозаміноглікансульфатів шляхом взаємодії глікозаміногліканів або їх солей з сульфатувальним агентом, який відрізняється тим, що реакцію проводять в оцтовій кислоті в умовах контрольованої температури.

2. Спосіб за п. 1, в якому сульфатувальним агентом є хлорсульфонова кислота або комплекс SO₃ з органічною основою або з диметилформамідом.

3. Спосіб за п. 2, де органічною основою є піридин або триетиламін.

4. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-3, в якому температура коливається від точки замерзання реакційної суміші до 70 °C, переважно від 10 до 50 °C та більш бажано від 10 до 20 °C.

5. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-4, де глікозаміноглікан знаходиться у формі солі.

6. Спосіб за п. 5, де сіль являє собою сіль тетраалкіламонію або піридинію.

7. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-6, де глікозаміноглікан вибирають із хондроїтин сульфату, гепарину, гепаран сульфату, кератан сульфату та дерматан сульфату.

8. Спосіб за п. 7, де глікозаміноглікан являє собою хондроїтин сульфат.

9. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-8 для одержання низькомолекулярної натрієвої солі хондроїтин сульфату.

10. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-9, в якому продукт сульфатування ізолюють з допомогою фільтрування, осадження в органічному розчиннику або хроматографії, необов'язково після видалення органічних або неорганічних солей шляхом діалізу.

C 09

(21) **a 2023 04861** (51) МПК
(22) 13.04.2022 C09J 175/02 (2006.01)

(31) 21168616.7

(32) 15.04.2021

(33) EP

(85) 16.10.2023

(86) РСТ/EP2022/059876, 13.04.2022

(71) СУЇС КРОНО ТЕК АГ (CN)

(72) Калва Норберт (DE)

(54) СКЛАД В'ЯЖУЧОГО І СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ДЕРЕВНОГО МАТЕРІАЛУ ТА САМ ДЕРЕВНИЙ МАТЕРІАЛ

(57) 1. Сполучна композиція для виробництва деревного матеріалу, зокрема плити деревного матеріалу, яка містить

- органічну фазу, яка містить щонайменше одну ізоціанатну сполучну речовину (в'язуче),

- водну фазу і

- каталізатор фазового переносу для прискорення отвердіння ізоціанатного в'язучого.

2. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за п. 1, яка відрізняється тим, що водна фаза не змішується з органічною фазою і використовується як реагент для отвердіння ізоціанатного в'язучого.

3. Сполучна композиція для виробництва деревного матеріалу за пп. 1-2, яка відрізняється тим, що каталізатор фазового переносу містить іон онію.

4. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що каталізатор фазового переносу містить іон амонію, фосфонію і/або сульфонію.

5. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що каталізатор фазового переносу являє собою триетилбензиламонію хлорид.

6. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що каталізатор фазового переносу є краун-естером, зокрема 12-краун-4 естером.

7. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за будь-яким з пп. 1-6, яка відрізняється тим, що сполучна композиція не містить формальдегіду і/або не виділяє формальдегід.

8. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що ізоціанатне в'язуче є полімерним дифенілметандіізоціанатом.

9. Сполучна композиція для виготовлення деревного матеріалу за будь-яким з пп. 1-8, яка відрізняється тим, що частка каталізатора фазового переносу становить від 0,1 % до 0,5 % від маси ізоціанатного в'язучого.

10. Спосіб виготовлення деревного матеріалу, зокрема плити деревного матеріалу, який включає такі етапи:

- виробництво і/або забезпечення стружкового матеріалу,

- додавання сполучної композиції до стружкового матеріалу, причому ця сполучна композиція має одну органічну фазу, яка містить щонайменше одне ізо-

ціанатне в'язуче і другу водну фазу, яка не змішується з органічною фазою, і каталізатор фазового переносу для прискорення отвердіння ізоціанатного в'язучого; і

- формування деревного матеріалу зі стружкового матеріалу з нанесеним клеєм, зокрема пресування його в плити деревного матеріалу.

11. Спосіб виготовлення деревного матеріалу за п. 10, який **відрізняється** тим, що додавання сполучної композиції до стружкового матеріалу здійснюється шляхом додавання двох окремих компонентів сполучної композиції, причому один компонент є органічною фазою, яка містить ізоціанатне в'язуче і інший компонент, який є водною фазою, в якій розчинений каталізатор фазового переносу.

12. Спосіб виготовлення деревного матеріалу за п. 10, який **відрізняється** тим, що двокомпонентну сполучну композицію, формують тільки безпосередньо перед додаванням до стружкового матеріалу шляхом змішування органічної фази і водної фази з каталізатором фазового переносу.

13. Деревний матеріал, зокрема, виготовлений способом за будь-яким з пп. 10-12, який містить щонайменше один стружковий матеріал і щонайменше одну твердіючу сполучну композицію щонайменше в одному шарі деревного матеріалу, зокрема сполучна композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка містить щонайменше одну твердіючу ізоціанатну сполучну речовину, і каталізатор фазового переносу для прискорення отвердіння цієї сполучної речовини.

14. Деревний матеріал за п. 13, який **відрізняється** тим, що його структура складається щонайменше з трьох шарів, зокрема нижнього поверхневого шару, середнього шару і верхнього поверхневого шару, причому щонайменше один з шарів, переважно середній шар, містить сполучну композицію з каталізатором фазового переносу, а щонайменше один подальший шар містить сполучну композицію без каталізатора фазового переносу.

15. Деревний матеріал за п. 13, який **відрізняється** тим, що його структура містить щонайменше нижній поверхневий шар, середній шар і верхній поверхневий шар, причому всі шари містять сполучну композицію, яка містить каталізатор фазового переносу, причому кількість каталізатора фазового переносу є більшою в середньому шарі, ніж у поверхневих шарах.

(71) БАСФ СЕ (DE)

(72) Май Тобіас (DE), Штірль Райнхард Д-р (DE), Чанг Хсуан (DE), Генріх Даніель Крістоф (DE), Гаас Еван-джелін Прія (DE), Герольд Андреа (DE)

(54) СПОРОВІ КОМПОЗИЦІЇ, ЇХ ВИРОБНИЦТВО ТА ЗАС-ТОСУВАННЯ

(57) 1. Спорова композиція, що містить очищені спори прокаріотичного мікроорганізму, де

а) зазначені спори утворюють колонії при посіві на середовище, придатне для утворення колоній, і при цьому з усіх таких колоній, що утворюються протягом 72 годин для аеробних культур і 96 годин для анаеробних культур після посіву, щонайменше 40 % утворюються протягом 48 годин, більш переважно 40-90 %, більш переважно принаймні 50 %, більш переважно 50-90 %, більш переважно принаймні 60 %, більш переважно 60-90 %, більш переважно принаймні 70 %, більш переважно 70-90 % та/або

б) принаймні 40 % спор можна отримати або отримують шляхом ферментації, зібраної під час першої фази утворення спор, більш переважно принаймні 50 %, більш переважно принаймні 55 %, більш переважно принаймні 60 %, більш переважно принаймні 70 %, більше переважно щонайменше 80 % та/або

с) середній вміст дипіколінової кислоти на спорі становить не більше 80 % від середнього вмісту дипіколінової кислоти у спорах, ферментованих у відповідному середовищі до фази плато, більш переважно 20-80 %, ще більш переважно 22-70 %, ще більш переважно 30-65 %.

2. Композиція за п. 1, де мікроорганізм вибрано з таксономічного рангу типу Firmicutes, клас Bacilli, Clostridia або Negativicutes,

більш бажано порядок Bacillales, Clostridiales, Thermoanaerobacterales, Thermosediminibacterales або Selenomonadales,

більш бажано родина Bacillaceae, Paenibacillaceae, Pasteuriaceae, Clostridiaceae, Peptococcaceae, Hellobacteriaceae, Syntrophomonadaceae, Thermoanaerobacteraceae, Tepidanaerobacteraceae або Sporomusaceae,

більш бажано під Alkalibacillus, Bacillus, Geobacillus, Halobacillus, Lysinibacillus, Piscibacillus, Terribacillus, Brevibacillus, Paenibacillus, Thermobacillus, Pasteuria, Clostridium, Desulfotomaculum, Heliobacterium, Pelospora, Pelotomaculum, Caldanaerobacter, Moorella, Thermoanaerobacter, Tepidanaerobacter, Propionispora або Sporomusa,

більш бажано під Bacillus, Paenibacillus або Clostridium.

3. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де композиція

а) містить життєздатні клітини та спори у співвідношенні щонайбільше 4:1, більш переважно від 3:1 до 0,2:1, та/або

б) включає, на додаток до зазначених спор, щонайменше один агент боротьби зі шкідниками, переважно обраний із групи, що складається з наступних:

i) один або більше мікробних пестицидів з фунгіцидною, бактерицидною, віроцидною активністю та/або активністю активатору захисту рослин,

ii) один або кілька біохімічних пестицидів з фунгіцидною, бактерицидною, віроцидною активністю та/або активністю активатору захисту рослин,

iii) один або декілька мікробних пестицидів з інсектицидною, акарицидною, моллюскоцидною та/або нематоцидною активністю,

С 12

(21) а 2023 03354
(22) 10.12.2021

(51) МПК (2024.01)
C12N 1/20 (2006.01)
A01N 63/20 (2020.01)
A01N 63/25 (2020.01)
A23L 33/135 (2016.01)
C12N 3/00

(31) 20215121.3
(32) 17.12.2020
(33) EP

(85) 31.10.2023
(86) PCT/EP2021/085278, 10.12.2021

- iv) один або кілька біохімічних пестицидів з інсектицидною, акарицидною, молюскоцидною, феромонною та/або нематоцидною активністю,
- v) один або більше фунгіцидів, вибраних з інгібіторів дихання, інгібіторів біосинтезу стеролів, інгібіторів синтезу нуклеїнових кислот, інгібіторів поділу клітин і формування або функціонування цитоскелету, інгібіторів синтезу амінокислот і білка, інгібіторів сигнальної трансдукції, інгібіторів синтезу ліпідів і мембран, інгібіторів з мультизональною дією, інгібіторів синтезу клітинної стінки, індукторів захисту рослин та фунгіцидів з невідомим механізмом дії та/або
- c) містить щонайменше один фузарицидин, паенізерин або паеніпроліксин, переважно щонайменше два або більше фузарицидинів, панізеринів або паеніпроксилінів, більш переважно від 3 до 80 фузарицидинів, де один або більше фузарицидинів містять будь-який з фузарицидину A, B або D та/або сурфактин та/або ітурин, та/або
- d) містить щонайменше одну допоміжну речовину, вибрану з групи, що складається зі стабілізаторів (переважно: гліцерину), наповнювачів, розчинників, поверхнево-активних речовин, стимуляторів спонтанності, твердих носіїв, рідких носіїв, емульгаторів, диспергаторів, плівкоутворюючих агентів, засобів захисту від морозу, загусників, регуляторів росту рослин, неорганічних фосфатів, добрив, ад'ювантів, агентів, що сприяють проростанню спор, жирних кислот та агентів, що структурують фібрили, мікрофібрили або нанофібрили.
4. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де композиція є композицією для боротьби зі шкідниками рослин та/або запобігає, обмежує або зменшує фітопатогенне грибокве чи бактеріальне захворювання та/або покращує чи сприяє здоров'ю рослини та/або збільшує чи сприяє врожайності рослин при нанесенні на таку рослину, її частину або матеріал для розмноження або на субстрат, де рослини мають рости.
5. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де композиція містить щонайменше 10^4 КУО/мл зазначених спор, більш переважно 10^4 - 10^{17} КУО/мл, більш переважно 10^7 - 10^{15} КУО/мл.
6. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що щонайменше частина спор містить на своїй поверхні білок, що містить домен корисного навантаження, причому зазначений білок також містить домен націлювання для доставки домену корисного навантаження на поверхню зазначених спор.
7. Засіб для захисту рослин, що містить субстрат для культивування рослин, покритий або наповнений композицією згідно з будь-яким із пунктів 1-6 або отриманий або отриманий способом згідно з будь-яким із пунктів 13-15.
8. Рослина, частина рослини або матеріал для розмноження рослини, який містить на своїй поверхні або введено всередину композицію за будь-яким із пунктів 1-6 або яку можна одержати або отримати способом згідно з будь-яким із пунктів 13-15.
9. Плантація, переважно поле або теплиця, що містить рослину, частину рослини або матеріал для розмноження рослин згідно з пунктом 8 або субстрат для вирощування рослин згідно з пунктом 7.
10. Продукт для чищення, що містить композицію згідно з будь-яким із пунктів 1-6 або який можна отримати або отриманий способом згідно з будь-яким із

пунктів 13-15, яка переважно містить мийчий засіб і щонайменше один компонент, вибраний із поверхнево-активних речовин, структурних компонентів та гідротропів, присутніх у кількості, ефективній для чищення або ефективній для підтримки фізичних характеристик мийчого засобу, причому продукт для чищення переважно вибирають із групи, що складається з засобів для чищення шкіри, засобів для чищення волосся, засобів для прання, засобів для миття посуду, засобів для знежирення труб або продуктів для видалення алергенів.

11. Харчовий, кормовий або косметичний продукт, що містить композицію згідно з будь-яким із пунктів 1-6 або який можна отримати або отриманий способом згідно з будь-яким із пунктів 13-15, переважно пробіотичний або пребіотичний харчовий продукт, пробіотичний або пребіотичний кормовий продукт або пробіотичний або пребіотичний косметичний продукт.

12. Будівельний продукт, що містить композицію згідно з винаходом, переважно фарбувальну, поверхневу або просочувальну композицію для обробки мінеральних поверхонь, цементний склад, добавку для приготування бетону або твердого бетону.

13. Спосіб отримання композиції, що містить спори прокаріотичного мікроорганізму, який включає наступні стадії:

1) ферментація мікроорганізму в середовищі, де проходить споруляція,

2) очищення спор для отримання композиції, в якому а) очищення проводять пізніше, коли досягнуто 85 % максимальної концентрації спор, яку можна отримати на етапі ферментації 1), більш переважно очищення проводять, коли досягнуто концентрацію в діапазоні 1-75 % відносно зазначеного максимуму, більш переважно, коли концентрація досягається в діапазоні 10-75 % відносно зазначеного максимуму, більш переважно, коли досягається концентрація в діапазоні 20-70 % відносно зазначеного максимуму, більш переважно, коли досягається концентрація в діапазоні 30-68 % відносно досягнуто зазначеного максимуму та/або

b) очищення проводять таким чином, щоб зазначені очищені спори утворювали колонії при висіві на середовище, придатне для утворення колоній, і при цьому з усіх таких колоній, утворених протягом 72 годин для аеробних культур і 96 годин для анаеробних культур після посіву, принаймні 40 % утворюються протягом 48 годин, більш переважно 40-90 %, більш переважно принаймні 50 %, більш переважно 50-90 %, більш переважно принаймні 60 %, більш переважно 60-90 %, більш переважно принаймні 70 %, більш переважно 70-90 % та/або

c) очищення проводиться таким чином, щоб зазначені очищені щонайменше 40 % спор можуть бути отримані або отримані в результаті ферментації, зібраної під час першої фази спорування, більш переважно щонайменше 50 %, більш переважно щонайменше 55 %, більш переважно щонайменше 60 %, більше переважно щонайменше 70 %, більш переважно щонайменше 80 % та/або

d) очищення проводять, коли середній вміст дипіколінової кислоти на спорі становить не більше 80 % від середнього вмісту дипіколінової кислоти в спорах, утворених при досягненні максимальної концен-

нтрації спор на стадії ферментації 1), більш переважно середній вміст дипіколінової кислоти знаходиться в діапазоні 20-80 %, ще більш переважно в діапазоні 22-70 %, ще більш переважно в діапазоні 30-65 %.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що мікроорганізм вибирають з таксономічного рангу типу Firmicutes, класу Bacilli, Clostridia або Negativicutes,

більш бажано порядку Bacillales, Clostridiales, Thermoanaerobacterales, Thermosediminibacterales або Selonomonadales,

більш бажано родини Bacillaceae, Paenibacillaceae, Pasteuriaceae, Clostridiaceae, Peptococcaceae, Heliobacteriaceae, Syntrophomonadaceae, Thermoanaerobacteraceae, Tepidanaerobacteraceae або Sporomusaceae,

більш бажано роду Alkalibacillus, Bacillus, Geobacillus, Halobacillus, Lysinibacillus, Piscibacillus, Terribacillus, Brevibacillus, Paenibacillus, Thermobacillus, Pasteuria, Clostridium, Desulfotomaculum, Heliobacterium, Pelospora, Pelotomaculum, Caldanaerobacter, Moorella, Thermoanaerobacter, Tepidanaerobacter, Propionispora або Sporomusa,

більш бажано під Bacillus, Paenibacillus або Clostridium.

15. Спосіб за пп. 13-14, який **відрізняється** тим, що а) стадія очищення 2)

- включає стадію сушіння, ліофілізації, гомогенізації, екстракції, фільтрації, центрифугування, осадження або концентрування спор та/або

- включає регулювання вмісту води в композиції

а) для сухих, порошкових або гранульованих композицій: 1-10 мас. % композиції, переважно 2-8 мас. % композиції,

б) для рідких або пастоподібних композицій 10-98 мас. % композиції, щонайбільше 97 мас. % композиції, більш переважно 80-95 мас. % композиції, та/або

- включає регулювання вмісту джерела вуглецю в композиції щонайбільше до 50 мас. % композиції порівняно з його вмістом під час збирання спор, більш переважно 5-30 мас. % композиції

- призводить до пригнічення або зменшення проростання спор у композиції, та/або

б) спосіб додатково включає додавання щонайменше одного агента боротьби зі шкідниками, переважно вибраного з групи, що складається з наступних:

i) один або кілька мікробних пестицидів з фунгіцидною, бактерицидною, віроцидною активністю та/або активністю активатору захисту рослин,

ii) один або кілька біохімічних пестицидів з фунгіцидною, бактерицидною, віроцидною активністю та/або активністю активатору захисту рослин,

iii) один або декілька мікробних пестицидів з інсектицидною, акарицидною, моллюскоцидною та/або нематоцидною активністю,

iv) один або кілька біохімічних пестицидів з інсектицидною, акарицидною, моллюскоцидною, феромонною та/або нематоцидною активністю,

v) один або більше фунгіцидів, вибраних з інгібіторів дихання, інгібіторів біосинтезу стеролів, інгібіторів синтезу нуклеїнових кислот, інгібіторів поділу клітин і формування або функціонування цитоскелету, інгібіторів синтезу амінокислот і білків, інгібіторів сиг-

нальної трансдукції, інгібіторів синтезу ліпідів і мембран, інгібіторів мульти-місцевої дії, інгібіторів синтезу клітинної стінки, індукторів захисту рослин та фунгіцидів з невідомим механізмом дії та/або

с) спосіб додатково включає додавання принаймні одного фузарицидину, паенізерину або паеніпроліксину, переважно принаймні двох або більше фузарицидинів, панізеринів або паеніпроксилінів, більш переважно від 3 до 80 фузарицидинів, де один або більше фузарицидинів включають будь-який з фузарицидинів A, B або D, та/або сурфактин, та/або ітурин, та/або

d) спосіб додатково включає додавання принаймні однієї допоміжної речовини, вибраної з групи, що складається зі стабілізаторів (переважно: гліцерину), наповнювачів, розчинників, поверхнево-активних речовин, стимуляторів спонтанності, твердих носіїв, рідких носіїв, емульгаторів, диспергаторів, плівкоутворюючих агентів, засобів захисту від морозу, загусників, регуляторів росту рослин, неорганічних фосфатів, добрив, ад'ювантів, агентів, що викликають проростання спор, жирних кислот та агентів, що структурують фібрили, мікрофібрили або нанофібрили.

16. Спосіб ферментації, що включає стадію інокуляції ферментатора, що містить відповідне ферментаційне середовище, композицією за будь-яким із пунктів 1-6 або яку можна отримати або отриману способом за будь-яким із пунктів 13-15.

17. Спосіб контролю під час ферментації споруутворюючих прокаріотичних мікроорганізмів тривалості лаг-фази та/або часу до досягнення кінця логарифмічної фази, що включає інокуляцію відповідного ферментаційного середовища композицією згідно з будь-яким із пунктів 1-6, або яку можна отримати або отриману способом за будь-яким із пунктів 13-15, та ферментація інокульованого середовища, де для меншої тривалості лаг-фази та/або швидшого завершення логарифмічної фази використовується композиція, що має більший відсоток спор, зібраних у першу фазу споруутворення, а для довшої тривалості лаг-фази або більш пізнього кінця логарифмічної фази використовується композиція, яка має більш високий відсоток спор, зібраних у другій фазі споруутворення.

18. Комп'ютерно реалізований метод надання зразка інокулянту для ферментації, що включає наступні стадії:

i) отримання цільової тривалості лаг-фази та/або кінця лог-фази росту,

ii) обчислення необхідного відсотка спор, зібраних під час першої фази споруутворення та/або другої фази споруутворення, і

iii) виконання реакції на основі розрахунку на стадії 2, вибраної з одної або кількох із:

(1) випромінювання ідентифікатора зразка інокулянту колекції зразків робочого банку клітин, що найкраще відповідає розрахованому співвідношенню,

(2) відбір зразка інокулянту з колекції зразків робочого банку клітин, що найкраще відповідає розрахованому співвідношенню,

або

(4) змішування нового робочого зразка банку клітин шляхом коригування пропорції ранніх і пізніх спорових угруповань шляхом відбирання з збагаченого раннього спорового угруповання, та з збагаченого пізнього

спорового угруповання, відповідно, і необов'язково дозування зазначеної суміші у ферментатор.

19. Спосіб сприяння проростанню спор та/або вегетативному росту споруутворюючого прокариотичного мікроорганізму, що включає надання спор, зібраних під час першої фази споруутворення за способом за будь-яким із пунктів 13-15, де переважно неорганічний фосфат надають разом або послідовно зі спорами.

20. Застосування композиції за будь-яким із пунктів 1-6, або яку можна одержати або одержаної способом згідно з будь-яким із пунктів 13-15

а) для інокуляції ферментації, або

б) для боротьби зі шкідниками та/або для запобігання, затримки, обмеження або зменшення інтенсивності фітопатогенного грибового або бактеріального захворювання та/або для покращення здоров'я рослини та/або для підвищення врожайності рослин та/або для запобігання, затримки, обмеження або зменшення викиду фітопатогенного грибового або бактеріального матеріалу із зони вирощування рослин, або

с) для приготування засобу захисту рослин, або

д) для приготування пробіотичних харчових продуктів, кормів або косметичних препаратів, або

е) для приготування засобу для чищення, переважно для надання, посилення або продовження антибактеріальної чи протигрибової дії засобу для чищення,

д) для приготування бетону.

21. Спосіб захисту рослини або її частини, яка потребує захисту від пошкодження шкідниками, який включає контактування шкідника, рослини, їх частини або матеріалу для розмноження або субстрату, де рослини мають рости, з ефективною кількістю композиції згідно з будь-яким із пунктів 1-6, або яку можна отримати або отриману способом згідно з будь-яким із пунктів 13-15, переважно до або після посадки, до або після появи сходів, або переважно у вигляді частинок, порошку, суспензії або розчину.

22. Спосіб доставки білкового корисного навантаження до рослини, частини рослини, насіння або субстрату для росту, що включає нанесення композиції за будь-яким із пунктів 1-6, або яку можна отримати або отриманої способом за будь-яким із пунктів 13-15, на рослину, частину рослини, насіння або субстрат, де спори є спорами мікроорганізму, що експресує білок, що містить домен корисного навантаження та цільовий домен для доставки домену корисного навантаження на поверхню зазначених спор.

23. Застосування за п. 20 або спосіб за п. 21, де

i) грибок захворювання вибрано з білої пухирчатки, пероноспорозу, борошнистої роси, кили, склеротинозної гнилі, фузаріозного в'янення та гнилей, сірої гнилі, антракнозу, ризоктоніозних гнилей, в'янення, дуплистості, хвороб бульб, іржі, чорної кореневої гнилі, цільової плямистості, афаноміцезної кореневої гнилі, аскохітозної коміркової гнилі, клеоподібної гнилі стебла, альтернаріозної плямистості листя, чорної ніжки, кільцевої плямистості, фітофторозу, церкоспорозу, опіку листя, септоріозної плямистості, опіку листя або їх комбінації та/або

ii) грибок захворювання спричинене або загострене мікроорганізмом, вибраним із таксономічних рангів:

- клас Sordariomycetes, більш бажано порядок Hypocreales, більш бажано родина Nectriaceae, більш бажано під Fusarium;

- клас Sordariomycetes, більш бажано порядок Glomerellales, більш бажано родина Glomerellaceae, більш бажано під Colletotrichum;

- клас Leotiomycetes, більш бажано порядок Helotiales, більш бажано родина Sclerotiniaceae, більш бажано під Botrytis;

- клас Dothideomycetes, більш бажано порядок Pleosporales, більш бажано родина Pleosporaceae, більш бажано під Alternaria;

- клас Dothideomycetes, більш бажано порядок Pleosporales, більш бажано родина Phaeosphaeriaceae, більш бажано під Phaeosphaeria;

- клас Dothideomycetes, більш бажано порядок Botryosphaerales, більш бажано родина Botryosphaeriaceae, більш бажано під Macrophomina;

- клас Dothideomycetes, більш бажано порядок Capnodiales, більш бажано родина Mycosphaerellaceae, більш бажано під Zymoseptoria;

- клас Agaricomycetes, більш бажано порядок Cantharellales, більш бажано родина Ceratobasidiaceae, більш бажано під Rhizoctonia або Thanatephorus;

- клас Pucciniomycetes, більш бажано порядок Pucciniales, більш бажано родина Pucciniaceae, більш бажано під Uromyces або Puccinia;

- клас Ustilaginomycetes, більш бажано порядок Ustilaginales, більш бажано родина Ustilaginaceae, більш бажано під Ustilago;

- клас Oomycota, більш бажано порядок Pythiales, більш бажано родина Pythiaceae, більш бажано під Pythium;

- клас Oomycota, більш бажано порядок Peronosporales, більш бажано родина Peronosporaceae, більш бажано під Phytophthora, Plasmopara або Pseudoperonospora.

(21) а 2023 04447

(22) 14.04.2022

(51) МПК

C12N 15/13 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

(31) 2021-068964

(32) 15.04.2021

(33) JP

(85) 20.09.2023

(86) PCT/JP2022/017780, 14.04.2022

(71) ЧУГАІ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ (JP)

(72) Кора Хікару (JP)

(54) АНТИТИЛО ДО C1S

(57) 1. Виділене антитіло, що містить антигензв'язувальну ділянку та константну ділянку антитіла, де антитіло викликає дисоціацію C1q від комплексу C1qrs та/або пригнічує зв'язування C1q з C1r2s2, та де антигензв'язувальна ділянка містить комбінацію HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, вибрану з групи, що складається з 1)-6), наведених нижче:

1) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 25, 26, 27, 60, 61 і 62 відповідно;

2) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 37, 38, 39, 56, 57 і 58 відповідно;

3) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 25, 26, 27, 56, 57 і 58 відповідно;

4) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 25, 26, 27, 48, 49 і 50 відповідно;

5) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 29, 30, 31, 52, 53 і 54 відповідно; та

6) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 33, 34, 35, 56, 57 і 58 відповідно.

2. Антитіло за п. 1, де антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) та варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), вибрані з групи, що складається з 1)-6), наведених нижче:

1) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 24 і 59 відповідно;

2) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 36 і 55 відповідно;

3) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 24 і 55 відповідно;

4) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 24 і 47 відповідно;

5) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 28 і 51 відповідно; та

6) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 32 і 55 відповідно.

3. Антитіло за п. 1 або п. 2, де співвідношення значення KD у діапазоні кислотного pH і значення KD у діапазоні нейтрального pH, співвідношення KD в кислому середовищі/KD в нейтральному середовищі, становить 107 або більше.

4. Антитіло за будь-яким із пп. 1-3, де антигензв'язувальна ділянка здатна специфічно зв'язуватися з доменом CUB1-EGF-CUB2 C1s людини.

5. Антитіло за будь-яким із пп. 1-4, де антитіло містить мутантну константну ділянку, що містить щонайменше одну амінокислотну зміну, яка знижує активність зв'язування з Fcγ-рецептором.

6. Антитіло за п. 5, де мутантна константна ділянка містить амінокислотну зміну у щонайменше одному з положень 235 і 236 відповідно до нумерації EU.

7. Антитіло за будь-яким із пп. 1-6, де антитіло містить мутантну константну ділянку, що містить щонайменше одну амінокислотну зміну, та де амінокислотна зміна знижує ізоелектричну точку (pI) мутантної константної ділянки порівняно з такою вихідної константної ділянки.

8. Антитіло за п. 7, де мутантна константна ділянка містить амінокислотну зміну у щонайменше одному з положень 137, 268, 274, 355 і 419 відповідно до нумерації EU.

9. Антитіло за будь-яким із пп. 1-8, де pI становить 7,8 або менше.

10. Антитіло за будь-яким із пп. 1-8, де константна ділянка містить константну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, що скла-

дається з SEQ ID NO: 45, і константну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, що складається з SEQ ID NO: 23.

11. Антитіло, що характеризується активністю зв'язування з C1s, де антитіло містить комбінацію HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, вибрану з групи, що складається з 1)-6), наведених нижче:

1) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 25, 26, 27, 60, 61 і 62 відповідно;

2) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 37, 38, 39, 56, 57 і 58 відповідно;

3) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 25, 26, 27, 56, 57 і 58 відповідно;

4) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 25, 26, 27, 48, 49 і 50 відповідно;

5) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 29, 30, 31, 52, 53 і 54 відповідно; та

6) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, що містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 33, 34, 35, 56, 57 і 58 відповідно.

12. Антитіло за п. 11, де антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) та варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), вибрані з групи, що складається з 1)-6), наведених нижче:

1) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 24 і 59 відповідно;

2) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 36 і 55 відповідно;

3) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 24 і 55 відповідно;

4) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 24 і 47 відповідно;

5) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 28 і 51 відповідно; та

6) VH і VL, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 32 і 55 відповідно.

13. Антитіло за п. 11 або п. 12, де константна ділянка антитіла містить константну ділянку H-ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, що складається з SEQ ID NO: 45, і константну ділянку L-ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, що складається з SEQ ID NO: 23.

14. Антитіло, що містить важкий ланцюг (H-ланцюг) і легкий ланцюг (L-ланцюг), вибрані з групи, що складається з 1)-6), наведених нижче:

1) H-ланцюг і L-ланцюг, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 66 і 67 відповідно;

2) H-ланцюг і L-ланцюг, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 68 і 69 відповідно;

3) H-ланцюг і L-ланцюг, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 70 і 71 відповідно;

- 4) Н-ланцюг і L-ланцюг, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 72 і 73 відповідно;
- 5) Н-ланцюг і L-ланцюг, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 74 і 75 відповідно; та
- 6) Н-ланцюг і L-ланцюг, які містять амінокислотні послідовності, що складаються з SEQ ID NO: 76 і 77 відповідно.

(21) **a 2023 04551** (51) МПК (2024.01)
 (22) **25.02.2022** **C12N 15/86** (2006.01)
A61K 48/00
 A61P 3/00
C12N 9/40 (2006.01)
C12N 15/52 (2006.01)

- (31) **63/154,485**
 (32) **26.02.2021**
 (33) **US**
 (85) **26.09.2023**
 (86) **PCT/US2022/017998, 25.02.2022**
 (71) **ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД (JP)**
 (72) Іслам Різвана (US), Дешпанде Мугда Равіндра (US), Натараджан Мадхусудан (US), Парк Юнг Хі (US), Чуй Бівіан (US)
 (54) **КОМПОЗИЦІЇ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ФАБРІ**
 (57) 1. Рекombінантний аденоасоційований вірусний (rAAV) вектор, упакований у капсид AAV, який має широкий тропізм до тканин, причому зазначений вектор містить
 a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
 b. універсальний промотор;
 c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
 d. полі A; і
 e. 3'-ITR.
 2. Рекombінантний аденоасоційований вірусний (rAAV) вектор, упакований у капсид AAV, який має широкий тропізм до тканин, причому зазначений вектор містить
 a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
 b. універсальний промотор;
 c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
 d. посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту бабака (WPRE);
 e. полі A; і
 f. 3'-ITR.
 3. Рекombінантний вектор rAAV за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що капсид AAV являє собою капсид AAV з широким тропізмом, вибраний із капсиду AAV1, капсиду AAV2, капсиду AAV3, капсиду AAV4, капсиду AAV5, капсиду AAV6, капсиду AAV7, капсиду AAV8 або капсиду AAV9.
 4. Рекombінантний вектор rAAV за п. 3, який **відрізняється** тим, що капсид AAV з широким тропізмом являє собою AAV9.
 5. Вектор rAAV за п. 1, який **відрізняється** тим, що універсальний промотор вибраний із промотору курячого β -актину (CBA), промотору, промотору EF-1 α , промотору PGK, промотору UBC, промотору бета-глюкуронідази LSE (GUSB) або універсального промотора елемента відкриття хроматину (UCOE).

6. Вектор rAAV за п. 1, який **відрізняється** тим, що універсальний промотор містить енхансер цитомегаловірусу (ЦМВ), промотор курячого бета-актину та інтрон кролячого бета-глобіну.
7. Вектор rAAV за п. 1, який **відрізняється** тим, що універсальний промотор містить укорочений промотор EF-1 α і один або кілька інтронів.
8. Вектор rAAV за п. 7, який **відрізняється** тим, що один або більше інтронів отримані з генів курячого β -актину та/або кролячого β -глобіну.
9. Вектор rAAV за п. 4, який **відрізняється** тим, що капсид AAV9 є таким, що зустрічається в природі, або модифікованим.
10. Вектор rAAV за п. 2, який **відрізняється** тим, що послідовність WPRE є модифікованою.
11. Вектор rAAV за п. 10, який **відрізняється** тим, що послідовність WPRE являє собою mut6delATG WPRE.
12. Вектор rAAV за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що полі A являє собою полі A бичачого гормону росту (BGH).
13. Вектор rAAV за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є кодон-оптимізованою.
14. Вектор rAAV за п. 13, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є кодон-оптимізованою відносно клітин людини.
15. Вектор rAAV за будь-яким із пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що фермент α -GAL має немодифіковану послідовність.
16. Спосіб лікування хвороби Фабрі, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, рекombінантного аденоасоційованого вірусного вектора (rAAV) за будь-яким із попередніх пунктів.
17. Фармацевтична композиція, яка містить вектор rAAV за будь-яким із пп. 1-15.
18. Клітина, що містить вектор rAAV за будь-яким із пп. 1-15.
19. Спосіб лікування хвороби Фабрі, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, рекombінантного аденоасоційованого вірусного вектора (rAAV), упакованого в капсид із широким тропізмом до тканин, причому вектор містить:
 a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
 b. універсальний промотор, що містить енхансер цитомегаловірусу (ЦМВ), промотор курячого бета-актину та інтрон кролячого бета-глобіну;
 c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
 d. полі A; і
 e. 3'-ITR.
 20. Спосіб лікування хвороби Фабрі, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, рекombінантного аденоасоційованого вірусного вектора (rAAV), упакованого в капсид із широким тропізмом до тканин, причому вектор містить:
 a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
 b. універсальний промотор, що містить енхансер цитомегаловірусу (ЦМВ), промотор курячого бета-актину та інтрон кролячого бета-глобіну;
 c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;

d. посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту бабака (WPRE);
e. полі A; i
f. 3'-ITR.

21. Спосіб за п. 19 або п. 20, який **відрізняється** тим, що капсид AAV являє собою капсид AAV з широким тропізмом, вибраний із капсиду AAV1, капсиду AAV2, капсиду AAV3, капсиду AAV4, капсиду AAV5, капсиду AAV6, капсиду AAV7, капсиду AAV8 або капсиду AAV9.

22. Реконбінантний вектор gAAV за п. 21, який **відрізняється** тим, що капсид AAV з широким тропізмом являє собою AAV9.

23. Спосіб за п. 19 або п. 20, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є кодон-оптимізованою.

24. Спосіб за п. 19 або п. 20, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є сконструйованою.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є сконструйованою або кодон-оптимізованою.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 19-22, який **відрізняється** тим, що фермент α -GAL має немодифіковану послідовність.

27. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що послідовність WPRE являє собою mut6delATG WPRE.

28. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що полі A являє собою полі A бичачого гормону росту (BGH).

29. Спосіб за будь-яким із пп. 19-28, який **відрізняється** тим, що вектор gAAV вводять внутрішньовенно, підшкірно або трансдермально.

30. Спосіб за п. 29, який **відрізняється** тим, що трансдермальне введення здійснюється за допомогою генної гармати.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 19-30, який **відрізняється** тим, що вектор gAAV є епісомальним після введення.

32. Спосіб за п. 19 або п. 20, який **відрізняється** тим, що вектор gAAV забезпечує терапевтичний ефект при більш низькій дозі, ніж вектор gAAV, що містить капсид AAV1, капсид AAV2, капсид AAV3, капсид AAV4, капсид AAV5, капсид AAV6, капсид AAV7 або капсид AAV8, який специфічно націлений на печінку з використанням специфічного для печінки промотора.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 19-32, який **відрізняється** тим, що після введення вектора gAAV у суб'єкта виявляють α -GAL у сироватці протягом щонайменше 5 тижнів, 10 тижнів, 15 тижнів, 26 тижнів, 1 року, 5 років, 10 років або 15 років.

34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що у суб'єкта виявляють α -GAL у сироватці протягом більше 15 тижнів.

35. Спосіб за будь-яким із пп. 19-34, який **відрізняється** тим, що введення призводить до експресії ферменту α -GAL в одному або більше з печінки, нирок, серця і шлунково-кишкового тракту суб'єкта.

36. Спосіб за будь-яким із пп. 19-34, який **відрізняється** тим, що введення вектора gAAV призводить до зниження рівнів глоботріазилцераміду (gb3) в одному або більше з печінки, серця, нирок і ШК-тракту суб'єкта.

37. Спосіб експресії ферменту α -GAL у клітині, який включає введення вектора gAAV, упакованого в капсид AAV9, причому зазначений вектор містить:

a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
b. універсальний промотор, що містить енхансер цитомегаловірусу (ЦМВ), промотор курячого бета-актину та інтрон кролячого бета-глобіну;
c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
d. полі A бичачого гормону росту (BGH); i
e. 3'-ITR.

38. Спосіб експресії ферменту α -GAL у клітині, який включає введення вектора gAAV, упакованого в капсид AAV9, причому зазначений вектор містить:

a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
b. універсальний промотор, що містить енхансер цитомегаловірусу (ЦМВ), промотор курячого бета-актину та інтрон кролячого бета-глобіну;
c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
d. посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту бабаків (WPRE), що має мутацію mut6delATG;
e. полі A бичачого гормону росту (BGH); i
f. 3'-ITR.

39. Реконбінантний аденоасоційований вірусний (rAAV) вектор, упакований у капсид AAV, який має широкий тропізм до тканин, причому зазначений вектор містить

a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
b. специфічний для печінки промотор;
c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
d. полі A; i
e. 3'-ITR.

40. Реконбінантний аденоасоційований вірусний (rAAV) вектор, упакований у капсид AAV, який має широкий тропізм до тканин, причому зазначений вектор містить

a. 5'-інвертований кінцевий повтор (ITR);
b. специфічний для печінки промотор;
c. нуклеотидну послідовність, що кодує фермент α -GAL;
d. посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту бабака (WPRE);
e. полі A; i
f. 3'-ITR.

41. Вектор за п. 39 або п. 40, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є кодон-оптимізованою.

42. Вектор за п. 39 або п. 40, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є сконструйованою.

43. Вектор за п. 39 або п. 40, який **відрізняється** тим, що нуклеотидна послідовність, яка кодує фермент α -GAL, є кодон-оптимізованою та сконструйованою.



Фіг. 1

(21) а 2023 03771
(22) 07.01.2022

(51) МПК (2024.01)
C12P 41/00
C12P 7/02 (2006.01)
C12P 11/00
C12R 1/72 (2006.01)

(31) 63/135,088

(32) 08.01.2021

(33) US

(85) 12.10.2023

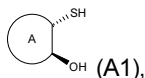
(86) РСТ/US2022/011629, 07.01.2022

(71) СИБРЕКСА 2, ІНК. (US)

(72) Маґуайр Роберт Джон (US), ван Вліт Міґіл Кристіан Александер (NL), Сгуварт Віллем Роберт Клас (NL)

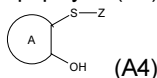
(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ЛІНКЕРНОГО ФРАГМЕНТУ КОН'ЮГАТУ

(57) 1. Спосіб отримання сполуки формули (A1):

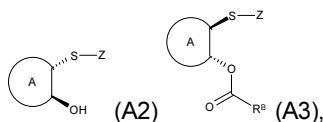


або її солі, де кільце А являє собою C₅₋₇ циклоалкіл або 5-7-членний гетероциклоалкіл, що включає:

а) обробку сполуки формули (A4)



або її солі, де Z являє собою захисну групу, за допомогою Ak1, де Ak1 являє собою ацилюючий реагент, у присутності ферменту з отриманням суміші сполуки формули (A2) та сполуки формули (A3);



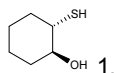
або їх солей, де R^B являє собою C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений COOH; і

б) зняття захисту зі сполуки формули (A2) або її солі з утворенням сполуки формули (A1) або її солі.

2. Спосіб за п. 1, в якому А являє собою C₅₋₇ циклоалкіл.

3. Спосіб за п. 1, в якому кільце А являє собою циклогексил.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, в якому сполука формули (A1) являє собою сполуку 1:



5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, в якому Z являє собою -CH₂R^A, де R^A являє собою C₆₋₁₀ арил або 5-10-членний гетероарил; де 5-10-членний гетероарил має щонайменше один кільцеутворювальний атом карбону і 1, 2, 3 або 4 кільцеутворювальні гетероатоми, незалежно вибрані N, O і S; і де C₆₋₁₀ арил та 5-10-членний гетероарил кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄ алкілу, галогену, CN, NO₂, OH та OCH₃.

6. Спосіб за п. 5, в якому R^A являє собою феніл.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, в якому Ak1 являє собою глутаровий ангідрид, бурштиновий ангідрид або ізопропенілацетат.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, в якому Ak1 являє собою глутаровий ангідрид.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому R^B являє собою CH₃, CH₂CH₂COOH або CH₂CH₂CH₂COOH.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому R^B являє собою CH₂CH₂CH₂COOH.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, в якому фермент являє собою ліпазу, отриману з *Candida antarctica*.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, в якому фермент являє собою ліпазу В, отриману з *Candida antarctica*.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, у якому фермент іммобілізований на твердій підкладці.

14. Спосіб за п. 13, в якому тверда підкладка містить акрилові намистини.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, в якому обробку сполуки формули (A4) за допомогою Ak1 проводять при температурі від близько 15 °С до близько 20 °С.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, в якому обробку сполуки формули (A4) за допомогою Ak1 проводять при кімнатній температурі.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, в якому обробку сполуки формули (A4) за допомогою Ak1 проводять протягом періоду часу від близько 6 годин до близько 24 годин.

18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, в якому обробку сполуки формули (A4) за допомогою Ak1 проводять протягом періоду часу близько 16 годин.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, в якому обробку сполуки формули (A4) за допомогою Ak1 проводять в присутності S1, де S1 являє собою розчинник.

20. Спосіб за п. 19, в якому S1 являє собою етерний розчинник.

21. Спосіб за п. 19, в якому S1 являє собою метил-трет-бутиловий етер.

22. Спосіб за п. 19, в якому S1 являє собою 2-метилтетрагідрофуран.

23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-22, який додатково включає стадію відокремлення сполуки формули (A2) від сполуки формули (A3).

24. Спосіб за п. 23, в якому розділення включає обробку суміші водною основою та відокремлення водного шару від суміші.

25. Спосіб за п. 24, в якому водна основа являє собою водний розчин карбонату натрію.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 1-25, в якому Z являє собою -CH₂R^A, а зняття захисту включає відновлення сполуки формули (A2) за допомогою RA1, де RA1 являє собою відновлювальний засіб.

27. Спосіб за п. 26, в якому RA1 являє собою металевий літій, металевий натрій або металевий кальцій.

28. Спосіб за п. 26, в якому RA1 являє собою металевий літій.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 26-28, в якому відновлення проводять в присутності S2, де S2 являє собою розчинник.

30. Спосіб за п. 29, в якому S2 являє собою етерний розчинник.

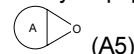
31. Спосіб за п. 29, в якому S2 являє собою 2-метилтетрагідрофуран.

32. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, в якому сполуку 1 виділяють в енантіомерному надлишку більше 75 %.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, в якому сполуку 1 виділяють в енантіомерному надлишку більше 90 %.

34. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, в якому сполуку 1 виділяють в енантіомерному надлишку більше 95 %.

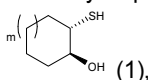
35. Спосіб за будь-яким із пп. 1-34, в якому сполуку формули (A4) отримують способом, який включає введення в реакцію сполуки формули (A5)



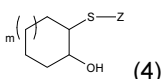
або її солі з R^ACH₂SH (формула (6)) або її сіллю з отриманням сполуки формули (A4) або її солі.

36. Спосіб за п. 35, в якому введення в реакцію сполуки формулою (A5) або її солі з R^ACH₂SH (формула (6)) або її сіллю проводять у присутності M1, де M1 являє собою металевий каталізатор.

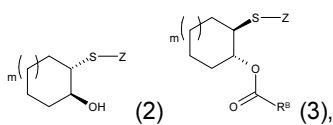
37. Спосіб за п. 36, в якому M1 являє собою сіль цинку.
 38. Спосіб за п. 36, в якому M1 являє собою (D)-тар-трат цинку.
 39. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, у якому введення в реакцію сполуки формули (A5) або її солі з $R^A CH_2SH$ (формула (6)) проводять у присутності B1, где B1 являє собою основу.
 40. Спосіб за п. 39, в якому B1 являє собою алкоксидну основу.
 41. Спосіб за п. 39, в якому B1 являє собою етоксид натрію.
 42. Спосіб за будь-яким із пп. 36-41, в якому введення в реакцію сполуки формули (A5) зі сполукою формули (6) проводять у присутності S3, де S3 являє собою розчинник.
 43. Спосіб за п. 42, в якому S3 являє собою галогенований розчинник або етерний розчинник.
 44. Спосіб за п. 42, в якому S3 являє собою дихлорметан.
 45. Спосіб за п. 42, в якому S3 являє собою 2-метилтетрагідрофуран.
 46. Спосіб за будь-яким із пп. 35-45, в якому сполуку формули (A4) виділяють в енантімерному надлишку більше 25 %.
 47. Спосіб за будь-яким із пп. 35-45, в якому сполуку формули (A4) виділяють в енантімерному надлишку більше 50 %.
 48. Спосіб за будь-яким із пп. 35-45, в якому сполуку формули (A4) виділяють в енантімерному надлишку більше 70 %.
 49. Спосіб отримання сполуки формули (1):



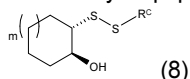
- або її солі, де m дорівнює 0, 1 або 2, що включає:
 а) обробку сполуки формули (4)



- або її солі, де Z являє собою захисну групу, за допомогою Ak1, де Ak1 являє собою ацилюючий реагент, у присутності ферменту з отриманням суміші сполуки формули (2) та сполуки формули (3);

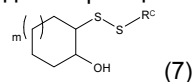


- або їх солей, де R^B являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений $COOH$; і
 б) зняття захисту зі сполуки формули (2) або її солі з утворенням сполуки формули (1) або її солі.
 50. Спосіб за п. 49, в якому m дорівнює 1.
 51. Спосіб отримання сполуки формули (8):

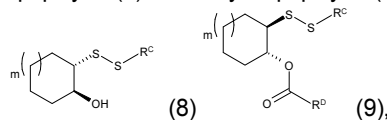


- або її солі, в якому m дорівнює 0, 1 або 2 та R^C являє собою C_{6-10} арил або 5-10-членний гетероарил; де 5-10-членний гетероарил має щонайменше один кільцеутворювальний атом карбону і 1, 2, 3 або 4 кільцеутворювальні гетероатоми, незалежно вибрані N, O і S; і де C_{6-10} арил та 5-10-членний гетероарил, кожен, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, галогену, CN, NO_2 , OH та OCH_3 ;

який включає введення в реакцію сполуки формули (7)

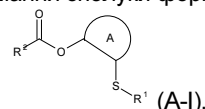


або її солі з Ak2, де Ak2 являє собою ацилюючий реагент, у присутності ферменту з отриманням суміші сполуки формули (8) та сполуки формули (9);



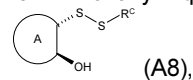
або їх солей, де R^D являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений $COOH$.

52. Спосіб отримання сполуки формули (A-I):

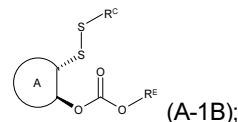


або її фармацевтично прийнятної солі, в якому кільце A являє собою C_{5-7} циклоалкіл або 5-7-членний гетероциклоалкіл;
 R^1 являє собою націлювальний фрагменти; а
 R^2 являє собою терапевтичним фрагментом; що включає:

а) введення в реакцію сполуки формули (A1) або її солі, отриманих способом за будь-яким із пп. 1-48, з $R^C-S-S-R^C$ з отриманням сполуки формули (A8)



або її солі, де R^C являє собою C_{6-10} арил або 5-10-членний гетероарил; де 5-10-членний гетероарил має щонайменше один кільцеутворювальний атом карбону і 1, 2, 3 або 4 кільцеутворювальні гетероатоми, незалежно вибрані N, O і S; і де C_{6-10} арил та 5-10-членний гетероарил кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, галогену, CN, NO_2 , OH та OCH_3 ;
 б) введення в реакцію сполуки формули (A8) або її солі з $R^E OC(O)R^F$ з отриманням сполуки формули (A-1B)

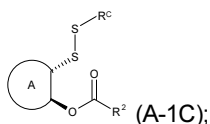


або її солі, де:

R^E являє собою C_{6-10} арил або 5-10-членний гетероарил; де 5-10-членний гетероарил має щонайменше один кільцеутворювальний атом карбону і 1, 2, 3 або 4 кільцеутворювальні гетероатоми, незалежно вибрані N, O і S; і де C_{6-10} арил та 5-10-членний гетероарил кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, вибраними з C_{1-4} алкілу, галогену, CN, NO_2 , OH та OCH_3 ; і

R^F являє собою галоген або OR^{F1} , где OR^{F1} являє собою C_{6-10} арил або 5-10-членний гетероарил; де 5-10-членний гетероарил має щонайменше один кільцеутворювальний атом карбону і 1, 2, 3 або 4 кільцеутворювальні гетероатоми, незалежно вибрані N, O і S; і де C_{6-10} арил та 5-10-членний гетероарил кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, вибраними з C_{1-4} алкілу, галогену, CN, NO_2 , OH та OCH_3 ;

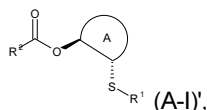
с) введення в реакцію сполуки формули (A-1B) або її солі з R^2H з отриманням сполуки формули (A-1C)



або її солі; і

d) введення в реакцію сполуки формули (A-1C) або її солі з R^1H з отриманням сполуки формули (A-I).

53. Сполука за п. 52, де сполука формули (A-I) має формулу (A-I)':



або її фармацевтично прийнятна сіль.

54. Спосіб за п. 52 або 53, в якому R^1 являє собою пептид, що містить щонайменше одну з таких послідовностей:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2) і

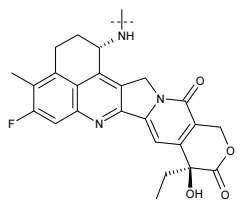
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3),

і в якому R^1 приєднаний до атома S сполуки формули (I) за допомогою залишку цистеїну R^1 .

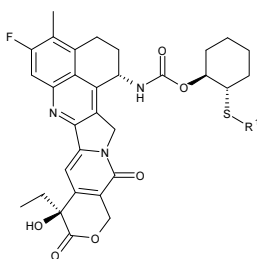
55. Спосіб за п. 52 або п. 53, в якому R^1 являє собою ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1) і в якому R^1 приєднаний до атома S сполуки формули (I) за допомогою залишку цистеїну R^1 .

56. Спосіб за будь-яким із пп. 52-55, в якому R^2 являє собою фрагмент, що націлює на топоізомеразу I.

57. Спосіб за будь-яким із пп. 52-55, в якому R^2 являє собою:



58. Спосіб за п. 52, в якому сполука формули (A-I) являє собою



59. Сполука формули (A1) або її сіль, отримані способом за будь-яким із пп. 1-48.

60. Сполука формули (1) або її сіль, отримані способом за п. 49 або 50.

61. Сполука формули (8) або її сіль, отримані способом п. 51.

62. Сполука формули (I) або її сіль, отримані способом за будь-яким із пп. 52-58.

C 13

(21) а 2023 05435
(22) 21.04.2022

(51) МПК (2024.01)
C13B 5/04 (2011.01)
C13B 10/00
C13B 10/02 (2011.01)
C13B 10/12 (2011.01)
C13K 1/00
G01N 21/359 (2014.01)
C13B 10/06 (2011.01)
G01N 21/84 (2006.01)
C13B 5/06 (2011.01)

(31) 21170221.2

(32) 23.04.2021

(33) EP

(85) 16.11.2023

(86) PCT/EP2022/060614, 21.04.2022

(71) ПФАЙФЕР УНД ЛАНГЕН ІП ГМБХ (DE)

(72) Бурхардт Марк-Олівер (DE), Клостергальфен Вольфганг (DE)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ НЕОЧИЩЕНОГО СОКУ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЦУКРУ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРУ ТА УСТАНОВКА ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРУ

(57) 1. Спосіб одержання неочищеного соку (14) для одержання цукру, в якому цукровий буряковий жом (11) подається в пристрій (20) для екстракції, наприклад, екстракційну колону або дифузійний жолоб, і залишки (13) цукрового бурякового жому і неочищений сік (14) вилучаються з пристрою (20) для екстракції, який відрізняється тим, що перший пристрій (21) ближньої інфрачервоної спектроскопії використовують для виявлення перших даних вимірювання, що стосуються цукрового бурякового жому (11), який подається до пристрою (20) для екстракції, і/або

другий пристрій (22) ближньої інфрачервоної спектроскопії використовують для виявлення других даних вимірювання, що стосуються залишків (13) цукрового бурякового жому, які вилучаються з пристрою (20) для екстракції, і/або

третій пристрій (23) ближньої інфрачервоної спектроскопії використовують для виявлення третіх даних вимірювання, що стосуються неочищеного соку (14), який вилучається з пристрою (20) для екстракції.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що третій пристрій (23) ближньої інфрачервоної спектроскопії розташований в обвідній лінії, в яку вводиться неочищений сік, і утворюється стоячий неочищений сік для виявлення третіх даних вимірювання.

3. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що дані вимірювань, виявлені за допомогою відповідного пристрою (21, 22, 23) ближньої інфрачервоної спектроскопії, можуть бути результатом декількох вимірювань з різних напрямків.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що одну або більше геометричних властивостей цукрового бурякового жому (11), зокрема довжину, і/або ширину, і/або площу поперечного перерізу, визначають за допомогою пристрою (25) формування оптичних зображень.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що цукровий буряковий жом, вилучений із пристрою для екстракції, пресують, при цьому

утворюється залишкова вода, а четверті дані вимірювання, що стосуються залишкової води, яка утворюється під час пресування залишків цукрового бурякового жому, виявляють за допомогою четвертого пристрою ближньої інфрачервоної спектроскопії.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що четвертий пристрій ближньої інфрачервоної спектроскопії розташований в обвідній лінії, в яку вводиться залишкова вода, і утворюється стояча залишкова вода для виявлення четвертих даних вимірювання.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу пристрою (20) для екстракції встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання, та/або четвертих даних вимірювання, та/або необов'язково геометричних властивостей цукрового бурякового жому (11).

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу являє собою час екстракції, який вказує на тривалість, протягом якої жом цукрових буряків залишається в пристрої для екстракції, і/або температуру екстракції, яка вказує на температуру, за якої працює пристрій для екстракції.

9. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу являє собою кількість прісної води, яка подається в пристрій для екстракції, і/або рівень заповнення в пристрої для екстракції.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що цукровий буряковий жом (11) зрізають з цукрових буряків за допомогою машини (10) для різання, а параметр способу машини (10) для різання встановлюють залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання, та/або необов'язково геометричних властивостей цукрового бурякового жому (11).

11. Спосіб одержання цукру, який відрізняється тим, що неочищений сік (14) одержують відповідно до способу за будь-яким із попередніх пунктів, а цукор одержують із неочищеного соку (14) на наступних етапах способу.

12. Спосіб за п. 11, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр способу будь-якого з наступних етапів способу встановлюється залежно від перших даних вимірювання, та/або других даних вимірювання, та/або третіх даних вимірювання, та/або необов'язково геометричних властивостей цукрового бурякового жому (11).

13. Спосіб за п. 12, який відрізняється тим, що наступний етап способу являє собою етап (3) вапнування, або етап (4) карбонізації, або етап (5) фільтрації, або етап (6) згущення, або етап (7) кристалізації, або етап (8) відділення.

14. Установка для одержання цукру з пристроєм (20) для екстракції, наприклад, екстракційною колоною або дифузійним жолобом, до якого можна подати цукровий буряковий жом (11) і з якого можна вилучати залишки (13) цукрового бурякового жому та неочищений сік (14), яка містить:

перший пристрій (21) ближньої інфрачервоної спектроскопії для виявлення перших даних вимірювання, що стосуються цукрового бурякового жому (11), який подається до пристрою (20) для екстракції, і/або

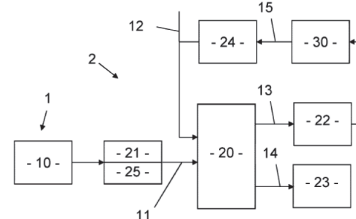
другий пристрій (22) ближньої інфрачервоної спектроскопії для виявлення других даних вимірювання, що стосуються залишків (13) цукрового бурякового жому, які вилучаються з пристрою (20) для екстракції, і/або

третій пристрій (23) ближньої інфрачервоної спектроскопії для виявлення третіх даних вимірювання, що стосуються неочищеного соку (14), який вилучається з пристрою для (20) екстракції.

15. Установка для одержання цукру за п. 14, яка відрізняється тим, що відповідний пристрій (21, 22, 23) ближньої інфрачервоної спектроскопії містить декілька детекторів, які розташовані з різними орієнтаціями щодо досліджуваного матеріалу.

16. Установка для одержання цукру за будь-яким із пп. 14 або 15, яка містить пристрій (25) формування оптичних зображень для визначення однієї або декількох геометричних властивостей бурякового жому (11), зокрема довжини, та/або ширини, та/або площі поперечного перерізу.

17. Установка для одержання цукру за п. 16, яка містить машину (10) для різання цукрового бурякового жому (11) з цукрових буряків, причому пристрій (25) формування оптичних зображень розташований у вихідній зоні машини (10) для різання.



Фиг. 2

C 22

(21) а 2023 05421
(22) 12.04.2022

(51) МПК (2024.01)
C22C 38/00
B60B 17/00
C22C 38/50 (2006.01)
C21D 8/00
C21D 9/34 (2006.01)

(31) 2021-069974

(32) 16.04.2021

(33) JP

(85) 13.11.2023

(86) PCT/JP2022/017582, 12.04.2022

(71) НІППОН СТІЛ КОРПОРЕЙШН (JP)

(72) Маєджіма Такето (JP), Осака Таро (JP), Ямамото Юітіро (JP), Мацуї Наокі (JP)

(54) ЗАЛІЗНИЧНЕ КОЛЕСО

(57) 1. Залізничне колесо, що містить:

частину обода колеса,
частину маточини, що має крізний отвір, і
частину диска, яка розташовується між частиною обода колеса і частиною маточини і з'єднана з частиною обода колеса і частиною маточини, причому хімічний склад залізничного колеса включає в себе, в мас. %:

C: 0,60-0,80 %,
 Si: 1,00 % або менше,
 Mn: 0,10-1,50 %,
 P: 0,050 % або менше,
 S: 0,030 % або менше,
 N: 0,0200 % або менше,
 Al: 0-0,500 %,
 Cu: 0-0,50 %,
 Ni: 0-0,50 %,
 Cr: 0-0,50 %,
 V: 0-0,12 %,
 Ti: 0-0,010 %,
 Mo: 0-0,20 %, і
 Nb: 0-0,050 %,

із залишком із заліза і домішок,
і причому

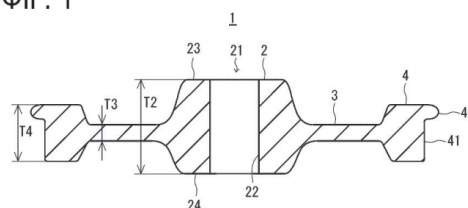
в перерізі частини маточини, отриманому, коли в напрямку центральної осі крізного отвору частина маточини ріжеться вздовж площини, яка включає в себе центральну вісь, коли ділянки розміром 15×15 мм, визначені множиною осьових лінійних сегментів, які паралельні центральній осі і розташовані з кроком 15 мм в радіальному напрямку залізничного колеса від внутрішньої периферійної поверхні крізного отвору, і множиною радіальних лінійних сегментів, які перпендикулярні центральній осі і розташовані з кроком 15 мм в напрямку центральної осі від поверхні частини маточини,

яка є поверхнею, в якій формується крізний отвір, визначаються як прямокутні ділянки, середнє значення концентрації C в кожній прямокутній ділянці в перерізі частини маточини становить менше 0,90 мас. %.

2. Залізничне колесо за п. 1, що містить один або більше елементів, вибрані з групи, яка складається з:

Al: 0,001-0,500 %,
 Cu: 0,01-0,50 %,
 Ni: 0,01-0,50 %,
 Cr: 0,01-0,50 %,
 V: 0,01-0,12 %,
 Ti: 0,001-0,010 %,
 Mo: 0,01-0,20 %, і
 Nb: 0,010-0,050 %.

ФІГ. 1



Розділ Е:

Будівництво

Е 02

(21) а 2023 04488 (51) МПК
(22) 15.04.2022 E02F 9/28 (2006.01)

(31) 63/176,065

(32) 16.04.2021

(33) US

(85) 13.11.2023

(86) PCT/US2022/025109, 15.04.2022

(71) ЕСКО ГРУП ЛЛК (US)

(72) Вуд Клінтон Е. (US), Лідхем Кемерон Р. (US), Снайдер Крістофер Д. (US), Гревелл Крістофер Е. (US)

(54) ЗНОШУВАНИЙ ВУЗОЛ

(57) 1. Зношуваний вузол для обладнання для земляних робіт, який містить:

зношуваний елемент, який містить зовнішню поверхню, проріз для розміщення відокремлюваного компонента та отвір, що проходить від зовнішньої поверхні до прорізу;

фіксатор в отворі для прикріплення відокремлюваного компонента до зношуваного елемента, причому фіксатор містить втулку та штифт, який виконаний з можливістю регулювання у втулці таким чином, що штифт здатний переміщуватися всередину для утримання відокремлюваного компонента та здатний переміщуватися назовні для вивільнення відокремлюваного компонента; та

магніт для закріплення втулки в отворі.

2. Зношуваний вузол за п. 1, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою елемент, який взаємодіє із ґрунтом, і відокремлюваний компонент являє собою носову частину для установлення зношуваного елемента на ріжучій кромці обладнання для земляних робіт.

3. Зношуваний вузол за п. 1, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою монтажний компонент і відокремлюваний компонент являє собою монтажний штифт.

4. Зношуваний вузол за будь-яким із пп. 1-3, який відрізняється тим, що магніт прикріплений до зношуваного елемента.

5. Зношуваний вузол за будь-яким із пп. 1-3, який відрізняється тим, що магніт прикріплений до втулки.

6. Зношуваний вузол для обладнання для земляних робіт, який містить:

зношуваний елемент для обладнання для земляних робіт, який містить зовнішню поверхню, проріз для розміщення відокремлюваного компонента, отвір, що проходить від зовнішньої поверхні до прорізу, причому отвір має зовнішню частину, суміжну з зовнішньою поверхнею, і внутрішню частину, яка утворює заглиблення у прорізі, причому заглиблення оточує зовнішню частину, і поворотну опору на одній стороні заглиблення; та

фіксатор в отворі, причому фіксатор містить втулку та штифт, який виконаний з можливістю регулювання у втулці для переміщення всередину для утриман-

ня відокремлюваного компонента та назовні для вивільнення відокремлюваного компонента, причому втулка містить поворотний елемент для зачеплення з поворотною опорою для повороту втулки у заглиблення.

7. Зношуваний вузол за п. 6, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою елемент, який взаємодіє із ґрунтом, і відокремлюваний компонент являє собою носову частину для установлення зношуваного елемента на ріжучій кромці обладнання для земляних робіт.

8. Зношуваний вузол за п. 6, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою монтажний компонент і відокремлюваний компонент являє собою монтажний штифт.

9. Зношуваний вузол за будь-яким із пп. 6-8, який відрізняється тим, що магніт прикріплений до зношуваного елемента.

10. Зношуваний вузол за будь-яким із пп. 6-8, який відрізняється тим, що магніт прикріплений до втулки.

11. Зношуваний елемент для обладнання для земляних робіт, який містить:

зовнішню поверхню, проріз для розміщення відокремлюваного компонента,

отвір, що проходить від зовнішньої поверхні до прорізу, причому отвір має зовнішню частину, суміжну з зовнішньою поверхнею, і внутрішню частину, яка утворює заглиблення у прорізі, причому заглиблення оточує зовнішню частину, та поворотну опору на одній стороні заглиблення для полегшення повороту втулки фіксатора в заглиблення для забезпечення можливості утримання фіксатором відокремлюваного компонента у прорізі.

12. Зношуваний елемент за п. 11, який відрізняється тим, що заглиблення містить магніт напроти поворотної опори.

13. Зношуваний елемент за п. 11, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою монтажний компонент.

14. Зношуваний елемент за п. 11, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою елемент, який взаємодіє із ґрунтом.

15. Зношуваний елемент за будь-яким із пп. 11-14, який відрізняється тим, що поворотна опора являє собою виступ, який містить проріз у своєму центрі.

16. Зношуваний елемент за будь-яким із пп. 11-14, який відрізняється тим, що поворотна опора являє собою заглиблення, що взаємодіє з виступом у втулці.

17. Зношуваний елемент для обладнання для земляних робіт, який містить

зовнішню поверхню, проріз, утворений внутрішньою поверхнею, для розміщення відокремлюваного компонента, отвір, який проходить від зовнішньої поверхні до прорізу, та

щонайменше один магніт в отворі, суміжний з внутрішньою поверхнею, для утримання фіксатора на зношуваному елементі.

18. Зношуваний елемент за п. 17, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою монтажний компонент.

19. Зношуваний елемент за п. 17, який відрізняється тим, що зношуваний елемент являє собою елемент, який взаємодіє із ґрунтом.

20. Фіксатор для прикріплення зношуваного елемента для земляних робіт до відокремлюваного компонента, причому фіксатор містить:

втулку, яка містить основну частину, щонайменше один виступ, що проходить від однієї сторони основної частини, нарізний отвір, що проходить через основну частину, та щонайменше один магніт для утримання втулки на внутрішній поверхні зношуваного елемента в положенні встановлення;
нарізний штифт у нарізному отворі у втулці, який виконаний з можливістю регулювання у втулці для переміщення всередину та назовні відокремлюваного компонента.

21. Фіксатор за п. 20, який відрізняється тим, що магніт розташований у виступі.

22. Фіксатор за будь-яким із пп. 20-21, який відрізняється тим, що втулка містить два з виступів на протилежних сторонах один одного, причому кожний виступ містить магніт.

23. Фіксатор за будь-яким із пп. 20-22, який відрізняється тим, що штифт виконаний з можливістю регулювання між положенням фіксації, в якому нарізний штифт утримує відокремлюваний компонент у зношуваному елементі, та положенням вивільнення, в якому нарізний штифт вивільняє відокремлюваний компонент.

24. Фіксатор для прикріплення зношуваного елемента для земляних робіт до відокремлюваного компонента, причому фіксатор містить:

втулку, яка містить поворотний елемент на одному кінці втулки для полегшення повороту втулки в положення використання відносно внутрішньої поверхні на зношуваному елементі, нарізний отвір, що проходить через втулку, і щонайменше один магніт для утримання втулки на зношуваному елементі;
нарізний штифт у нарізному отворі у втулці, який виконаний з можливістю регулювання всередину та назовні відокремлюваного компонента.

25. Фіксатор за п. 24, який відрізняється тим, що втулка містить основну частину та щонайменше один виступ, причому магніт розташований у виступі.

26. Фіксатор за будь-яким із пп. 24-25, який відрізняється тим, що штифт виконаний з можливістю регулювання між положенням фіксації, в якому нарізний штифт утримує відокремлюваний компонент у зношуваному елементі, та положенням вивільнення, в якому нарізний штифт вивільняє відокремлюваний компонент.

27. Фіксатор за будь-яким із пп. 24-26, який відрізняється тим, що поворотний елемент являє собою заглиблення, що сполучається з виступом у зношуваному елементі.

28. Фіксатор за п. 27, який відрізняється тим, що виступ у зношуваному елементі містить вирізану частину.

29. Спосіб встановлення фіксатора у зношуваному елементі для обладнання для земляних робіт, причому спосіб включає:

забезпечення зношуваного елемента, який має проріз для розміщення відокремлюваного компонента та поперечний отвір, що перетинається з прорізом;
встановлення втулки з наскрізним отвором у проріз та напроти внутрішньої поверхні прорізу так, щоб наскрізний отвір був вирівняний з поперечним отвором у зношуваному елементі;

забезпечення магніту на зношуваному елементі та/або втулці для прикріплення втулки до зношуваного елемента; та

вставлення штифта у наскрізний отвір у втулці, який виконаний з можливістю регулювання в напрямку прорізу та від нього.

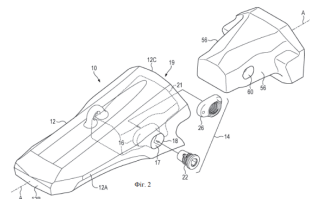
30. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що втулка містить поворотний елемент, який повертається відносно поворотної опори на зношуваному елементі при встановленні втулки напроти внутрішньої поверхні прорізу.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 28-29, який відрізняється тим, що передбачає другий магніт на зношуваному елементі та/або втулці для прикріплення втулки до зношуваного елемента.

32. Зношуваний елемент для обладнання для земляних робіт, який містить:

носову частину для встановлення другого зношуваного елемента з порожниною в ньому, причому носова частина має отвір для фіксатора для розміщення фіксатора для прикріплення другого зношуваного елемента до зношуваного елемента, причому отвір для фіксатора має внутрішню поверхню з по суті круглою частиною та дві плоскі ділянки для зачеплення з фіксатором.

33. Зношуваний елемент за п. 31, який відрізняється тим, що фіксатор містить штифт, і дві плоскі ділянки знаходяться в зачепленні з кінцем штифта фіксатора у двох місцях.



E 04

(21) а 2023 05046

(22) 15.04.2022

(51) МПК

E04B 2/76 (2006.01)

E06B 1/52 (2006.01)

(31) 2021202304

(32) 16.04.2021

(33) AU

(85) 26.10.2023

(86) РСТ/ЕР2022/060167, 15.04.2022

(71) ЕТЕКС АВСТРАЛІЯ ПТІ ЛТД (AU), ЕТЕКС БІЛДІНГ ПЕРФОМАНС ІНТЕРНЕШНЛ САС (FR)

(72) Райт Бенджамін Нейл (AU)

(54) КРОНШТЕЙН ДЛЯ СТИНОВОГО КАРКАСА І СТИНОВИЙ КАРКАС У ЗБОРІ

(57) 1. Кронштейн для стінового каркаса, призначений для кріплення перемички перпендикулярно до стійки, при цьому кронштейн містить:

кріпильну пластину, виконану з можливістю кріплення до стійки; і

протилежні сторони, що проходять від кріпильної пластини, причому сторони розташовані на відстані одна від одної для забезпечення можливості розта-

шування навпроти протилежних поверхонь перемички та фіксації на них, при цьому одна зі сторін визначає проріз для забезпечення можливості доступу до іншої сторони для кріплення одного або більше кріпильних елементів крізь неї та у перемичці.

2. Кронштейн для стінового каркаса за п. 1, який відрізняється тим, що проріз визначений між парою розташованих на відстані один від одного виступів.

3. Кронштейн для стінового каркаса за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що кріпильна пластина визначає кілька отворів, причому кожен отвір виконаний із можливістю вміщення кріпильного елемента для забезпечення можливості кріплення кронштейна до стійки.

4. Кронштейн для стінового каркаса за п. 3, який відрізняється тим, що щонайменше одна зі сторін визначає додаткові декілька отворів, причому кожен додатковий отвір виконаний із можливістю вміщення кріпильного елемента для забезпечення можливості кріплення кронштейна до перемички.

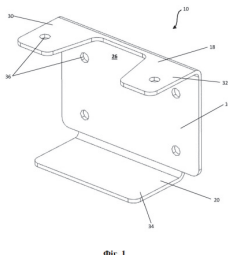
5. Кронштейн для стінового каркаса за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що сторона, доступна через проріз, визначає ширину, яка менша за ширину, що визначається кріпильною пластиною.

6. Кронштейн для стінового каркаса за п. 5, який відрізняється тим, що ширина, що визначається кріпильною пластиною, може по суті дорівнювати ширині, що визначається стійкою.

7. Кронштейн для стінового каркаса за п. 5 або п. 6, який відрізняється тим, що сторона, що визначає проріз, визначає ширину, яка дорівнює ширині, що визначається кріпильною пластиною.

8. Стіновий каркас у зборі, що містить: стійку;

кронштейн за будь-яким із попередніх пунктів; і перемичку, що має протилежні сторони і визначає подовжену виїмку, що проходить уздовж довжини однієї зі сторін, причому розмір виїмки дорівнює розміру прорізу кронштейна або перевищує його для забезпечення можливості доступу через проріз.



Фиг. 1

(21) а 2023 04401
(22) 11.04.2022

(51) МПК
E04F 15/04 (2006.01)
E04F 15/02 (2006.01)

(31) P.437615
(32) 19.04.2021
(33) PL

(85) 18.09.2023
(86) PCT/IB2022/053386, 11.04.2022
(71) "БАРЛІНЕК" СПУЛКА АКЦІЙНА (PL)

(72) Гутковський Павел (PL)

(54) З'ЄДНАННЯ ПАНЕЛЕЙ ПІДЛОГИ

(57) 1. З'єднання панелей (1, 1') підлоги, при цьому кожна з панелей (1, 1') підлоги, які мають бути з'єднані, має форму прямокутної пластини, яка містить:

- верхню поверхню (6) та нижню поверхню (25), паралельну їй, призначену для укладання на підкладку, - два довгих краї (2, 2') бічних поверхонь (3, 3'),

- два коротких краї (4, 4') бічних поверхонь (5, 5'),

- перший вертикальний утримувальний вузол (10, 37) для панелей (1, 1') підлоги, які мають бути з'єднані, у формі пружної вставки (21), розміщеної між панелями (1, 1') підлоги, які мають бути з'єднані,

- позовжний з'єднувальний елемент (7, 8), сформований під довгим краєм (2) бічної поверхні (3), при цьому позовжний з'єднувальний елемент (7, 8) є паралельним верхній поверхні (6) та проходить горизонтально за межі цієї верхньої поверхні (6), і крім того, позовжний з'єднувальний елемент (7, 8) має фіксувальне заглиблення (12, 39), яке з'єднується з виступом (13, 40), що проходить вниз, суміжної панелі (1') підлоги та утворює з нею горизонтальний утримувальний вузол (9, 36) панелей (1, 1') підлоги, які мають бути з'єднані,

при цьому позовжний з'єднувальний елемент (7, 8) має несучу поверхню (26, 46) на своєму кінці, яка віддалена від несучої поверхні (18, 42) суміжної панелі (1') підлоги,

і крім того, несучий виступ (27, 47) розміщений між несучими поверхнями (26, 46; 18, 42) та утворює другий вертикальний утримувальний вузол (10', 37') і визначає нижній зазор (29, 29') для з'єднання,

при цьому довгий край (2, 2') панелі (1) підлоги з'єднаний із коротким краєм (4, 4') суміжної панелі (1') підлоги за допомогою

вказаного першого вертикального утримувального вузла (10, 37) у формі пружної вставки (21), розміщеної за допомогою ковзного руху в напрямному пазу (22) між панелями (1, 1') підлоги, які мають бути з'єднані, і яка проходить від бічної поверхні (5, 5') нижче короткого краю (4),

а також за допомогою другого вертикального утримувального вузла (10', 37'), розташованого нижче першого вертикального утримувального вузла (10, 37), у формі несучого виступу (27, 47), що проходить від несучої поверхні (26, 46), при цьому несучий виступ (27, 47) розташований частково у пазу (28, 48), утвореному в несучій поверхні (18, 42) суміжної панелі (1') підлоги, причому несучий виступ (27, 47) є невід'ємною частиною панелі (1) підлоги та має висоту (30, 30'), що перевищує розмір нижнього зазору (29, 29') для розширення,

і, крім того, позовжний з'єднувальний елемент (7, 8) має вертикальний виступ (11, 38), що проходить вверх, розміщений у фіксувальному гнізді (16, 41) нижче напрямного паза (22) пружної вставки (21).

2. З'єднання панелей (1, 1') підлоги за п. 1, яке відрізняється тим, що несучий виступ (27, 47) має форму циліндричної секції, при цьому паз (28, 48) суміжної панелі (1') підлоги пристосований за формою для розміщення частини цього несучого виступу (27, 47).

3. З'єднання панелей (1, 1') підлоги за будь-яким із попередніх пунктів, яке відрізняється тим, що паз (28) утворений у язичку (19), що проходить вниз, суміжної панелі (1') підлоги.

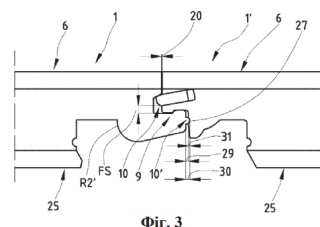
4. З'єднання панелей (1, 1') підлоги за п. 3, яке відрізняється тим, що несуча поверхня (18) язичка (19), що проходить вниз, суміжної панелі (1') підлоги нахилена від вертикалі на кут (α) від 1° до 5° .

5. З'єднання панелей (1, 1') підлоги за п. 1 або п. 2, яке відрізняється тим, що виступ (40), що проходить вниз, має дві опуклі дугоподібні поверхні (R1, R2), що відповідають двом увігнутим дугоподібним поверхням (r1, r2) фіксувального заглиблення (39).

6. З'єднання панелей (1, 1') підлоги за п. 5, яке відрізняється тим, що дві увігнуті дугоподібні поверхні (r1, r2) утворюють подовжений гребінь (49) в їхній точці контакту, а дві опуклі дугоподібні поверхні (R1, R2) утворюють заглиблення (50) в їхній точці контакту, причому, подовжений гребінь (49) пристосований за формою до заглиблення (50).

7. З'єднання панелей (1, 1') підлоги за будь-яким із попередніх пунктів, яке відрізняється тим, що панель (1) підлоги має похилу несучу поверхню (24, 43) над фіксувальним заглибленням (12, 44), призначену для

контакту з пружною вставкою (21), при цьому ця похила несуча поверхня (24, 43) розташована над нижньою поверхнею (32, 45) фіксувального заглиблення (12, 44), а між нижньою стороною пружної вставки (21) і нижньою поверхнею (32, 45) фіксувального заглиблення (12, 44) залишається вільний простір (FS, FS').



Фиг. 3

Розділ F:

Машинобудування.

Освітлювання. Опалювання.

Зброя. Підривні роботи

F 41

(21) а 2023 04318 (51) МПК (2024.01)
(22) 12.03.2021 F41H 13/00

(85) 28.09.2023

(86) PCT/EP2021/056335, 12.03.2021

(71) САС НЕТФОРС (FR)

(72) Торроелла Силвайн (FR)

(54) ВІДЛЯКУВАЛЬНИЙ ПРИСТРІЙ-РУКАВИЦЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕЛЕКТРИЧНОГО ІМПУЛЬСУ

(57) 1. Відлякувальний пристрій-рукавиця (1) із застосуванням електричного імпульсу, який містить долонну сторону (2) та тильну сторону (3) з зовнішньою поверхнею (4) та внутрішньою поверхнею (5), що є відповідно зовнішньою та внутрішньою для пристрою-рукавиці (1), причому зовнішня поверхня (4) долонної сторони (3) має щонайменше два накладні контакти (11, 12), встановлені на ній, які виконані з можливістю з'єднання, за допомогою електричних з'єднувальних засобів (17), які містять щонайменше один контактор (19), з джерелом (13) електричного живлення, який характеризується тим, що два накладні контакти (11, 12) встановлені на зовнішній поверхні (4) долонної сторони (3) на відстані (D) один від одного, щоб генерувати електричну дугу між вказаними контактами (11, 12), коли вони з'єднані з джерелом (13) електричного живлення через контактор (19), виконаний із можливістю активації із внутрішньої сторони (20) пристрою-рукавиці (1).
2. Пристрій-рукавиця (1) за п. 1, який відрізняється тим, що по суті містить основну частину (6) рукавиці.
3. Пристрій-рукавиця (1) за п. 2, який відрізняється тим, що основна частина (6) рукавиці містить щонайменше один палець (7) рукавиці.
4. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що джерело (13) електричного живлення належить до автономного типу і визначається щонайменше однією акумуляторною батареєю (14).
5. Пристрій-рукавиця (1) за п. 4, який відрізняється тим, що містить приймальний корпус (15), зокрема у вигляді мішечка, який закривається, для розміщення акумуляторної батареї або акумуляторних батарей.
6. Пристрій-рукавиця (1) за п. 6, який відрізняється тим, що засоби (17) електричного з'єднання містять ізольовані електричні провідники, що проходять щонайменше від приймального корпусу (15) джерела (13) електричного живлення до накладних контактів (11, 12).
7. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що контактор (19) виконаний із можливістю активації через подачу живлення шляхом витягування основної частини (6) рукавиці, переважно на його долонній стороні (2), та/або щонайменше одного пальця (7) рукавиці.

8. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що контактор (19) належить до імпульсного типу і містить натискну кнопку (21), яка за допомогою пружного зворотного засобу відсунута всередині пристрою-рукавиці (1) у неактивне положення (22) відключення живлення.

9. Пристрій-рукавиця (1) за п. 8, який відрізняється тим, що містить внутрішню підкладку (20), оснащену пластиною (24) керування, розташованою на одній лінії із натискною кнопкою (21).

10. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що накладні контакти (11, 12) встановлені на опорній пластині (25), до якої підведені електричні з'єднувальні засоби (17).

11. Пристрій-рукавиця (1) за п. 10, який відрізняється тим, що опорна пластина (25) оснащена контактором (19).

12. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що накладний контакт (11, 12) містить головку (26) електрода, що виступає на зовнішній поверхні (4) на долонній стороні (2) пристрою-рукавиці (1).

13. Пристрій-рукавиця (1) за п. 12, який відрізняється тим, що головки (26) електрода двох накладних контактів (11, 12) виконані з можливістю утворення, на їх виступній частині (27), переважного шляху для створення електричної дуги.

14. Пристрій-рукавиця (1) за п. 12 або 13, який відрізняється тим, що головки (26) електрода мають Т-подібну або грибоподібну форму і мають більший розріз на своєму виступному кінці (29).

15. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить перемикач (30) керування та/або засіб (31) керування навантаженням джерела (13) електричної енергії та/або робочий індикатор (32).

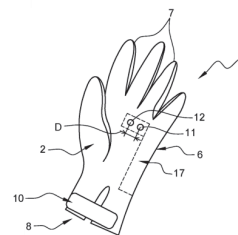
16. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить щонайменше один датчик стану здоров'я користувача пристрою-рукавиці (1), наприклад датчик напруги та/або імпульсний датчик.

17. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить засоби дистанційної передачі даних або безпосередньо, або через пристрій, під'єднаний до Інтернету або мережі зв'язку.

18. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що містить пристрій оповіщення.

19. Пристрій-рукавиця (1) за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що оснащений GPS-трекером.

Fig. 1



F 42

(21) a 2023 02375 (51) МПК (2024.01)
(22) 20.10.2021 F42D 1/08 (2006.01)
E21C 37/12 (2006.01)
F42B 3/00
F42D 3/04 (2006.01)

(31) 2051233-1

(32) 22.10.2020

(33) SE

(85) 17.05.2023

(86) PCT/SE2021/051040, 20.10.2021

(71) ЛУОССАВААРА КІРУНАВААРА АБ (SE)

(72) Петропулос Ніколаос (SE)

(54) ВИБУХОВА СИСТЕМА ТА СПОСІБ ЗАРЯДЖАННЯ ВИБУХОВОЇ РЕЧОВИНИ

(57) 1. Вибухова система (1) для заряджання вибухової речовини у шпурі (3), яка містить;

- опорний пристрій (5) детонатора, виконаний з можливістю введення у шпур (3) за допомогою зарядного шланга (7),

- основний корпус (9) опорного пристрою (5) детонатора, що містить канал (8), орієнтований вздовж центральної лінії (CL) основного корпусу, яка проходить уздовж шпuru під час заряджання вибухової речовини, при цьому система відрізняється тим, що

- опорний пристрій (5) детонатора містить відкривну заглушку (14, L), яка закриває канал (8), виконану з можливістю входження в контакт із зарядним шлангом (7), що рухається, для проштовхування основного корпусу (9) вздовж шпuru (3);

- стопорний механізм (13), з'єднаний з опорним пристроєм (5) детонатора: при цьому

- зарядний шланг (7), що рухається, виконано з можливістю відкривання заглушки (14, L)), а стопорний механізм (13) зупиняє основний корпус (9).

2. Вибухова система (1) за п. 1, у якій відкривну заглушку (14, L) виконано з можливістю відкриватися вільним кінцем насадки (21) зарядного шланга (7), який рухається, при цьому основний корпус (9) виконано з можливістю зупинитися на заданій відстані від гирла шпuru (3).

3. Вибухова система (1) за п. 1 або 2, у якій відкривна заглушка додатково містить клапан (16) запобігання зворотному потоку, призначений не давати вибуховій речовині (23), що випускається із зарядного шланга (7), повертатися назад в канал (8) та/або проходити через нього, коли зарядний шланг (7) видалено з каналу (8).

4. Вибухова система (1) за будь-яким з пунктів 1-3, у якій в основному корпусі (9) поруч з каналом (8) передбачено відсік (33) для блоку детонатора, виконаний з можливістю підтримування блоку (15) детонатора.

5. Вибухова система (1) за будь-яким з попередніх пунктів, у якій основний корпус (9) містить пружний елемент (39, 39'), що проходить навколо основного корпусу (9) і розташований на зовнішній периферійній поверхні (41) основного корпусу (9) і навколо центральної осі (CL) основного корпусу.

6. Вибухова система (1) за п. 5, у якій пружний елемент (39, 39') містить принаймні один відкритий проміжок (43), що забезпечує можливість проходження води.

7. Опорний пристрій (5) детонатора, призначений для підтримування блоку (15) детонатора та заряджання вибухової речовини у шпурі (3), причому опорний пристрій (5) детонатора містить основний корпус (9) з каналом (8), орієнтованим уздовж центральної лінії (CL) основного корпусу, і містить відкривну заглушку (14, L), що закриває канал (8) в закритому стані, причому опорний пристрій детонатора відрізняється тим, що

- відкривна заглушка (14, L), яка закриває канал (8), виконана з можливістю входження в контакт із зарядним шлангом (7), що рухається, для проштовхування основного корпусу (9) вздовж шпuru (3);

- стопорний механізм (13), з'єднаний з опорним пристроєм (5) детонатора; при цьому

- зарядний шланг (7), що рухається, виконано з можливістю відкривання заглушки (14, L)), а стопорний механізм (13) зупиняє основний корпус (9).

8. Спосіб заряджання вибухової речовини у шпурі (3) за допомогою вибухової системи (1), яка містить опорний пристрій (5) детонатора, виконаний з можливістю введення у шпур (3) за допомогою зарядного шланга (7); основний корпус (9) опорного пристрою (5) детонатора, який містить канал (8), орієнтований вздовж центральної лінії (CL) основного корпусу, яка проходить уздовж шпuru під час заряджання вибухової речовини; відкривну заглушку (14, L), що закриває канал (8), виконану з можливістю входження в контакт із зарядним шлангом (7), що рухається, для проштовхування основного корпусу (9) вздовж шпuru (3), причому зарядний шланг (7), що рухається, виконано з можливістю відкривання заглушки (14, L), а для зупинки основного корпусу (9) передбачено стопорний механізм (13), при цьому спосіб включає наступні етапи:

- забезпечення опорного пристрою (5) детонатора, з'єданого зі стопорним механізмом (13);

- підготовку блоку (15) детонатора для з'єднання з елементом (44) детонуючого шнура;

- прикріплення блоку (15) детонатора до опорного пристрою (5) детонатора;

- введення опорного пристрою (5) детонатора у шпур (3);

- проштовхування опорного пристрою (5) детонатора зарядним шлангом (7);

- зупинення опорного пристрою (5) детонатора за допомогою стопорного механізму (13);

- відкривання заглушки (14, L) шляхом подальшого руху зарядного шланга (7);

- заряджання вибухової речовини (23) у шпур (3); і

- видалення зарядного шланга (7).

9. Спосіб за п. 8, у якому відкривна заглушка (14) на етапі відкривання здатна розколюватися або руйнуватися за допомогою насадки (21) зарядного шланга (7), що рухається.

10. Спосіб за п. 8 або 9, у якому етап видалення зарядного шланга (7) передбачає виведення зарядного шланга (7) з відкривної заглушки (14, L).

11. Спосіб за будь-яким з пунктів 8-10, у якому етапу проштовхування опорного пристрою (5) детонатора передусе введення та проходження зарядного шланга (7) через клапан (16) запобігання зворотному потоку і подальше стикання зі здатною розколюватися кришкою заглушки (14) для забезпечення проштовхування.

12. Спосіб за п. 11, у якому етап зупинення опорного пристрою (5) детонатора та етап відкривання за-

глушки здійснюються одночасно, при цьому здатна розколюватися кришка розколюється або руйнується зарядним шлангом (7).

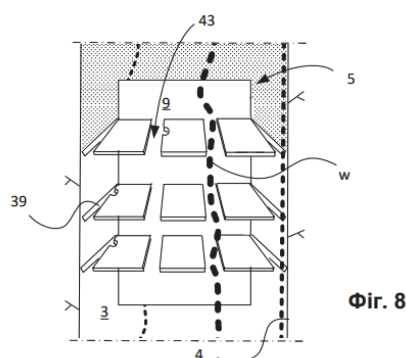
13. Автономний або напівавтоматичний зарядно-транспортний пристрій (77) для заряджання вибухової речовини, який містить маніпулятор (78) і пристрій (79) подачі зарядного шланга, які підключені до схеми керування (50) зарядно-транспортного пристрою (77) для заряджання вибухової речовини, причому схема керування (50) підключена до приводного механізму маніпулятора (78) і виконана з можливістю здійснення способу заряджання вибухової речовини у шпур (3) за допомогою вибухової системи (1) за п. 1; при цьому

- схема керування (50) містить модуль введення/виведення, що забезпечує передачу вхідного/вихідного сигналу, аналого-цифровий перетворювач для перетворювання сигналів, що постійно змінюються, від системи датчиків схеми керування (50), виконаних з можливістю визначення фактичного положення маніпулятора (78) та зарядного шланга (7), причому

- схема керування (50) крім того здатна, на основі отриманих сигналів керування та інших операційних даних, визначати фактичні положення маніпулятора (78) та роботу зарядно-транспортного пристрою (77) для заряджання вибухової речовини і перетворювати їх у двійковий код, що підходить для комп'ютера, при цьому схема керування (50) виконана з можливістю здійснення способу за будь-яким з пунктів 8-12.

14. Носій даних, виконаний з можливістю зберігання програми (P) для керування зарядно-транспортним пристроєм (77) для заряджання вибухової речовини за п. 13 для здійснення способу за п. 8 у вибуховій системі (1) за п. 1, причому носій даних зберігає програмний код, який може читатися схемою керування (50) для здійснення етапів способу за будь-яким з пунктів 8-12.

15. Програмний продукт носія даних, який містить програмний код, що зберігається на носії даних і може читатися схемою керування (50) для здійснення етапів способу за будь-яким з пунктів 8-12 при запуску носія даних за п. 14 в схемі керування (50).



Розділ G:**Фізика****G 01**

- (21) **а 2023 04894** (51) МПК (2024.01)
 (22) 08.04.2022 *G01N 21/3563* (2014.01)
G01N 21/359 (2014.01)
G01N 33/46 (2006.01)
G01N 21/84 (2006.01)
G01N 33/00
G01N 21/27 (2006.01)
- (31) 21169141.5
 (32) 19.04.2021
 (33) EP
 (85) 17.10.2023
 (86) РСТ/EP2022/059463, 08.04.2022
 (71) ФЛУРІНГ ТЕКНОЛОДЖИС ЛТД. (МТ)
 (72) Кальва Норберт (DE)
 (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОНИКНЕННЯ КЛЕЙОВОГО МАТЕРІАЛУ В ДЕРЕВИНУ ЗА ДОПОМОГОЮ СПЕКТРОСКОПІЇ У БЛИЖНІЙ ІНФРАЧЕРВОНИЙ ОБЛАСТІ СПЕКТРА
- (57) 1. Спосіб визначення проникнення клейового матеріалу за допомогою рівня проникнення клейового матеріалу в щонайменше один пористий покривний матеріал, який спресований із щонайменше однією опорною плитою і щонайменше одним шаром клейового матеріалу, розташованим на опорній плиті, при цьому під час процесу пресування клейовий матеріал проникає або просочується вгору в щонайменше один пористий покривний матеріал, який включає етапи:
- реєстрації щонайменше одного NIR-спектра декількох еталонних зразків, кожен з яких має різні значення проникнення клейового матеріалу в пористий покривний матеріал, із використанням щонайменше однієї вимірювальної NIR-головки у діапазоні довжин хвиль від 500 нм до 2500 нм, переважно від 700 нм до 2000 нм, більш переважно від 900 нм до 1700 нм і найбільш переважно від 1000 нм до 1300 нм та/або від 1400 нм до 1550 нм;
 - визначення проникнення клейового матеріалу в пористий покривний матеріал указаних еталонних зразків на основі механічного видалення пористої поверхні матеріалу;
 - віднесення значення проникнення клейового матеріалу, визначеного на основі механічного видалення, до зареєстрованих NIR-спектрів указаних еталонних зразків та
 - створення калібрувальної моделі взаємозв'язку між спектральними даними NIR-спектрів і пов'язаними значеннями проникнення клейового матеріалу еталонних зразків із використанням багатовимірної аналізу даних;
 - пресування щонайменше одного пористого покривного матеріалу із щонайменше однією опорною плитою і щонайменше одним шаром клейового матеріалу, розташованим на опорній плиті,
 - реєстрації щонайменше одного NIR-спектра пористого покривного матеріалу, спресованого з опорною

плитою і шаром клейового матеріалу, із використанням щонайменше однієї вимірювальної NIR-головки у діапазоні довжин хвиль від 500 нм до 2500 нм, переважно від 700 нм до 2000 нм, більш переважно від 900 нм до 1700 нм і найбільш переважно від 1000 нм до 1300 нм та/або від 1400 нм до 1550 нм; і

- визначення проникнення клейового матеріалу в щонайменше один пористий покривний матеріал шляхом порівняння NIR-спектра, зареєстрованого для пористого покривного матеріалу, зі створеною калібрувальною моделлю.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що NIR-спектр реєструють у діапазоні довжин хвиль від 1100 до 1250 нм і від 1400 до 1550 нм.

3. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше один клейовий матеріал являє собою поліуретановий клейовий матеріал.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що поліуретановий клейовий матеріал є на основі ароматичних поліізоціанатів, зокрема полідіфенілметандіізоціанату (PMDI), толуїлендіізоціанату (TDI) та/або дифенілметандіізоціанату (MDI), при цьому найбільш переважно PMDI.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, який відрізняється тим, що клейовий матеріал являє собою клейовий матеріал на основі полівінілового естеру, зокрема полівінілацетатний клейовий матеріал.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що на щонайменше один шар клейового матеріалу наносять щонайменше одну добавку.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що щонайменше одна добавка вибрана з наступної групи, яка включає барвники (наприклад, чорнило), пігменти (наприклад, кольорові пігменти, металеві пігменти або світловідбивні пігменти), вогнезахисні засоби (наприклад, поліфосфат амонію, трис(трибромнеопентил)фосфат, комплекси борату цинку або борної кислоти з багатоатомними спиртами), засоби для підвищення провідності, УФ-стабілізатори, відбілювальні засоби, гідрофобізатори або протимікробні активні речовини.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 6-7, який відрізняється тим, що щонайменше одна добавка являє собою барвник.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше одна опорна плита являє собою плиту з деревного матеріалу, зокрема деревостружкову плиту, деревинноволокнисту плиту середньої щільності (MDF), деревинноволокнисту плиту високої щільності (HDF), орієнтовано-стружкову плиту (OSB) або фанерну плиту, плиту із синтетичного матеріалу, суміші деревного матеріалу та синтетичного матеріалу або з композиційного матеріалу, цементно-волокнисту плиту, гіпсоволокнисту плиту, або плиту WPC (деревно-полімерні композити), або плиту SPC (кам'яно-полімерні композити).

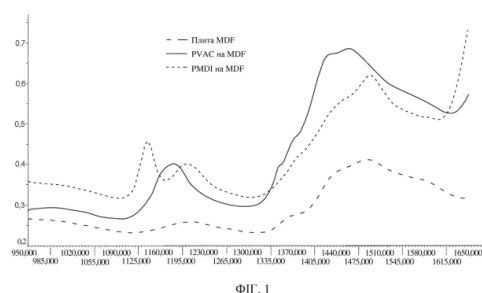
10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше один пористий покривний матеріал включає щонайменше один шар шпону, шкіряний матеріал, повстяний матеріал, нетканий матеріал та/або такі матеріали, що мають пористість, за якої рідкий клейовий матеріал здатний просочуватися вгору під час пресування, і які щонайменше частково здатні до пластичної деформації.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що щонайменше одна опорна плита, щонайменше один шар клейового матеріалу, розташований на опорній плиті, та щонайменше один пористий покривний матеріал пресують за температур від 150 до 200 °С, переважно від 170 до 180 °С, за тиску від 30 до 50 кг/см², переважно 40 кг/см², протягом 30-120 секунд, переважно від 60 до 90 секунд.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що для створення калібрувальної моделі використовують спектральні дані з усього зареєстрованого спектрального діапазону.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що для створення калібрувальної моделі застосовують спектральні дані зі спектрального NIR-діапазону від 1000 нм до 1300 нм та/або від 1400 нм до 1550 нм, які попередньо обробляють за допомогою придатних математичних методів, а потім надають для багатовимірного аналізу даних.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що визначення проникнення клейового матеріалу в пористий покривний матеріал здійснюють безперервно та в режимі онлайн.



ФІГ. 1

(21) а 2023 04920
(22) 20.04.2022

(51) МПК
G01N 21/3563 (2014.01)
G01N 21/359 (2014.01)
G01N 21/86 (2006.01)
G01N 33/34 (2006.01)
G01N 21/84 (2006.01)
G01N 21/27 (2006.01)

(31) 21169864.2

(32) 22.04.2021

(33) EP

(85) 19.10.2023

(86) PCT/EP2022/060334, 20.04.2022

(71) ФЛУРІНГ ТЕКНОЛОДЖИС ЛТД. (МТ)

(72) Чжан Цзіньмін (DE), Кальва Норберт (DE)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ МЕЛАМІНОФОРМАЛЬДЕГІДНОЇ СМОЛИ І КАРБАМІДОФОРМАЛЬДЕГІДНОЇ СМОЛИ В ЩОНАЙМЕНШЕ ОДНОМУ ЛИСТІ ПАПЕРУ, ПРОСОЧЕНОМУ СУМІШШЮ З ЦИХ СМОЛ

(57) 1. Спосіб визначення кількісного співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли в щонайменше одному листі паперу, просоченому сумішшю з цих смол, при цьому просочування здійснюють в установці для просочування щонаймен-

ше одного листа паперу, що проходить через установку,

який включає етапи:

- просочування декількох листів паперу сумішами смол з відповідно різними кількісно визначеними співвідношеннями мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли як еталонних зразків;

- реєстрація щонайменше одного NIR-спектра кожного з еталонних зразків із застосуванням щонайменше однієї вимірювальної NIR-головки в діапазоні довжин хвиль від 500 нм до 2500 нм, переважно від 700 нм до 2000 нм, більш переважно від 900 нм до 1700 нм і особливо переважно від 1450 нм до 1550 нм;

- віднесення різних кількісних співвідношень мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли в еталонних зразках до зареєстрованих NIR-спектрів зазначених еталонних зразків; і

- створення калібрувальної моделі для взаємозв'язку між спектральними даними NIR-спектрів і пов'язаними кількісними співвідношеннями мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли еталонних зразків за допомогою багатовимірного аналізу даних;

- просочування щонайменше одного листа паперу сумішшю смол із мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли;

- реєстрацію щонайменше одного NIR-спектра просоченого листа паперу із застосуванням щонайменше однієї вимірювальної NIR-головки в діапазоні довжин хвиль від 500 нм до 2500 нм, переважно від 700 нм до 2000 нм, особливо переважно від 900 нм до 1700 нм і особливо переважно від 1450 нм до 1550 нм; і

- визначення кількісного співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли в просоченому листі паперу шляхом порівняння NIR-спектра, зареєстрованого для просоченого листа паперу, зі створеною калібрувальною моделлю.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що визначення кількісного співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли відбувається в попередньо висушеному просоченому листі паперу.

3. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що визначення кількісного співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли відбувається в щонайменше одному листі паперу, попередньо просоченому (або просоченому в серцевині) цією сумішшю смол.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що визначення кількісного співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли в щонайменше одному листі паперу, попередньо просоченому (або просоченому в серцевині) цією сумішшю смол, здійснюють після виходу з (першого) відсіку просочування як частини установки для просочування щонайменше одного листа паперу, що проходить через установку.

5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що після попереднього просочування листа паперу в першому відсіку просочування поверхневе просочування попередньо просоченого листа паперу здійснюють у другому відсіку просочування.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що визначення кількісного співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли в попередньо просоченому ли-

сті паперу здійснюють безперервно та в режимі реального часу.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що кількісне співвідношення мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли в суміші смол, застосовуваний для попереднього просочування, становить від 90 ваг. %:10 ваг. % до 10 ваг. %:90 ваг. %, переважно від 75 ваг. %:25 ваг. % до 25 ваг. %:75 ваг. %, особливо переважно від 55 ваг. %:45 ваг. % до 45 ваг. %:55 ваг. %.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що для створення калібрувальної моделі використовують спектральні дані з усього зареєстрованого спектрального діапазону.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що для створення калібрувальної моделі використовують спектральні дані зі спектрального NIR-діапазону від 1450 нм до 1550 нм, які попередньо оброблюють за допомогою придатних математичних методів, а потім подають для багатовимірного аналізу даних.

10. Установа для просочування, призначена для просочування щонайменше одного листа паперу, що проходить через установку, яка містить:

- перший відсік просочування для попереднього просочування (просочування серцевини) щонайменше одного листа паперу сумішшю смол із мелаїноформальдегідної смоли і карбамідоформальдегідної смоли, і

- другий відсік просочування для поверхневого просочування щонайменше одного попередньо просоченого листа паперу,

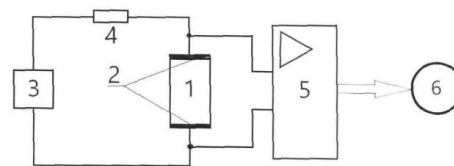
- при цьому між першим відсіком просочування і другим відсіком просочування передбачена щонайменше одна вимірювальна NIR-головка, зокрема щонайменше одна мультимірювальна NIR-головка, для реєстрації щонайменше одного NIR-спектра просоченого листа паперу після попереднього просочування в першому відсіку просочування.

11. Установа для просочування за п. 10, яка **відрізняється** тим, що після першого відсіку просочування передбачений перший відсік висушування, при цьому після першого відсіку висушування розташована щонайменше одна вимірювальна NIR-головка.

12. Установа для просочування за будь-яким із п. 10 і п. 11, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна вимірювальна NIR-головка проходить по ширині листа паперу та аналізує певні проблемні ділянки.

13. Застосування параметрів, визначених за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-9, для керування щонайменше однією виробничою лінією за п. 10.

сті чутливого елементу містить пластину зі шпаристого скла із контактами для електричного приєднання.



Фиг.1.

(21) а 2023 03957

(22) 24.02.2022

(51) МПК

G01N 33/68 (2006.01)

C12Q 1/6883 (2018.01)

(31) 21159669.7

(32) 26.02.2021

(33) EP

(85) 25.09.2023

(86) PCT/IB2022/051626, 24.02.2022

(71) КАРДІОМІКС С.Р.Л. (ІТ)

(72) Паппоне Карло (ІТ), Анастасія Луджі (ІТ), Чиконте Джузеппе (ІТ), Еспіноса Анг'аріка Владімір (ІТ), Вічедоміні Габріеле (ІТ), Петретто Енріко (ІТ)

(54) **БІОМАРКЕРИ ПРОТЕЇНІВ ТА МЕТАБОЛІТІВ КРОВІ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ БРУГАДА**

(57) 1. Набір з біомаркерів, який включає щонайменше:

i) піднабір з наступних 7 протеїнів:

Протеїн	UniProtKB ID
Фібронектин 1 (FN1)	P02751
Важкий ланцюг інгібітора інтер-альфа-трипсину 3 (ITIH3)	Q06033
Протеоглікан 4 (PRG4)	Q92954
Субодинаця сигма 1 пов'язаного з адаптером протеїнового комплексу 2 (AP2S1)	M0QY22
Компонент олігомерного комплексу Гольджи 5 (COG5)	Q9UP83
Еозинофільна пероксидаза (EPX)	P11678
Рибосомальна оксигеназа 1 (RIOX1)	Q9H6W3

та

ii) піднабір наступних 3 метаболітів:

- фумарової кислоти;
- О-пальмітолеоїлкарнітину;
- L-глутамінової кислоти;

для діагностики синдрому Бругада у людини.

2. Набір з біомаркерів за п. 1, який додатково включає один або декілька з наступних додаткових біомаркерів:

i) протеїн вибраний з групи, яка складається з:

Протеїн	UniProtKB ID
Параоксоназа 1 (PON1)	P27169
Член родини B1 альдегіддегідрогенази 3 (ALDH3B1)	P43353
Член родини 25 носіїв розчиненої речовини (SLC25A5)	P05141
S100 кальційзв'язуючий протеїн A11 (S100A11)	P31949
Фосфоліпаза С бета 2 (PLCB2)	Q00722

та/або метаболіт 2-гідроксидеканоату;

або їх комбінації, для діагностики синдрому Бругада у людини.

(21) а 2022 02802

(22) 05.08.2022

(51) МПК (2024.01)

G01N 27/00

(71) **ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.І. МЕЧНИКОВА (UA)**

(72) Лепіх Ярослав Ілліч (UA), Дойчо Ігор Костянтинівич (UA)

(54) **СЕНСОР ВОЛОГОСТІ НА ШПАРИСТОМУ СКЛІ**

(57) Сенсор вологості на шпаристому склі, що містить чутливий елемент, джерело живлення, вимірювальний механізм із перерахувачем опору сенсору у відношенні вологості довкілля, який **відрізняється** тим, що в яко-

3. Набір з біомаркери за п. 2, який включає:

i) піднабір з наступних 12 протеїнів:

Протеїн	UniProtKB ID
Фібронектин 1 (FN1)	P02751
Важкий ланцюг інгібітора інтер-альфа-трипсину 3 (ITIH3)	Q06033
Протеоглікан 4 (PRG4)	Q92954
Субодиниця сигма 1 пов'язаного з адаптером протеїнового комплексу 2 (AP2S1)	M0QYZ2
Компонент олігомерного комплексу Гольджі 5 (COG5)	Q9UP83
Еозинофільна пероксидаза (EPX)	P11678
Рибосомальна оксигеназа 1 (RIOX1)	Q9H6W3

та

ii) піднабір з наступних 4 метаболітів:

- фумарової кислоти;
- О-пальмітолеоїлкарнітину;
- L-глутамінової кислоти;
- 2-гідроксидеканоату;

або їх комбінації, для діагностики синдрому Бругада у людини.

4. Спосіб *in vitro* детектування присутності або вимірювання концентрації виникнення одного з біомаркерів набору за будь-яким одним з пп. 1-3 в біологічному зразку людини.

5. Спосіб *in vitro* детектування присутності одного з біомаркерів набору за п. 4, який включає наступні операції:

а) виявлення присутності щонайменше від 7 до 12 протеїнів з піднабору i) з використанням аналізу, вибраного з групи, яка включає вестерн-блот, дот-блот, ELISA, проточну цитометрію, аналіз ферментативної активності, цілеспрямований MC, мультиплексний протеїновий аналіз, ProQuantum високочутливий імуноаналіз, або їх комбінації;

б) виявлення щонайменше від 3 до 4 метаболітів з піднабору ii) з використанням аналізу, такого як аналіз, вибраний з групи, яка включає MC, ГХ-МС, флуориметричний або колориметричний аналізи, ЯМР, спектроскопію з нанозондами, ферментно-зв'язаний олігонуклеотидний аналіз, або їх комбінації;

де позитивне виявлення всіх біомаркерів у порівнянні з нормальним контролем дозволяє ідентифікувати пацієнтів, які страждають на синдром Бругада.

6. Спосіб *in vitro* вимірювання концентрації одного з біомаркерів набору за п. 4, який включає наступні операції:

а) кількісне визначення щонайменше від 7 до 12 протеїнів з піднабору i), застосовуючи кількісний спосіб, такий як вестерн-блот, ELISA, аналіз ферментативної активності, цілеспрямований MC, мультиплексний протеїновий аналіз, ProQuantum високочутливий імуноаналіз, або їх комбінації;

б) кількісне визначення щонайменше від 3 до 4 метаболітів з піднабору ii), застосовуючи спосіб, такий як ВЕРХ, MC, ЯМР аналіз, ELONA, або їх комбінації;

де збільшення або зменшення концентрації біомаркерів у порівнянні з нормальним контролем вказує на діагноз синдрому Бругада.

7. Спосіб *in vitro* за будь-яким одним з пп. 4-6, в якому біологічний зразок є вибраним з групи, яка складається з плазми, РВМС, цільної крові, сироватки та периферичної крові, або їх комбінації.

8. Спосіб *in vitro* за будь-яким одним з пп. 4-7, за яким людина є безсимптомною.

9. Спосіб *in vitro* за будь-яким одним з пп. 4-7, за яким людина піддається високому ризику щодо синдрому Бругада через сімейний анамнез, попередні випадки серцевої аритмії та/або фібриляції шлуночків, діабет або ожиріння.

10. Спосіб *in vitro* за будь-яким одним з пп. 4-9, за яким людина має вік приблизно 40 років або молодша.

11. Набір, який включає антитіла, специфічні для кожного з протеїнів з піднабору i) за будь-яким одним з пп. 1-3, де зазначені антитіла є міченими або прикріплені до твердого носія.

12. Олігонуклеотидна послідовність гена Prg4 (ENSG00000116690), що характеризується присутністю шкідливої мутації C→T в положенні 186,304,862 нуклеотидної послідовності, при цьому зазначена олігонуклеотидна послідовність являє собою РНК або ДНК, для застосування як генетичного діагностичного маркера для діагностики синдрому Бругада у людини.

13. Мутований протеїн PRG4, кодований олігонуклеотидною послідовністю за п. 12 для застосування як генетичного діагностичного маркера для діагностики синдрому Бругада у людини.

14. Олігонуклеотидна послідовність гена Ерх людини (ENSG00000121053), що характеризується присутністю шкідливої мутації G→C в положенні 58,193,733 послідовності гена, при цьому зазначена олігонуклеотидна послідовність являє собою РНК або ДНК, для застосування як генетичного діагностичного маркера для діагностики синдрому Бругада у людини.

15. Мутований протеїн EPX, кодований олігонуклеотидною послідовністю за п. 14 для застосування як генетичного діагностичного маркера для діагностики синдрому Бругада у людини.

16. Олігонуклеотидна послідовність гена Pon1 людини (ENSG00000005421), що характеризується присутністю шкідливої мутації A→T в положенні 95,316,772 послідовності гена, при цьому зазначена олігонуклеотидна послідовність являє собою РНК або ДНК, для застосування як генетичного діагностичного маркера для діагностики синдрому Бругада у людини.

17. Мутований протеїн PON1, кодований олігонуклеотидною послідовністю за п. 16 для застосування як генетичного діагностичного маркера для діагностики синдрому Бругада у людини.

18. Застосування одного або декількох з олігонуклеотидної послідовності або мутованого протеїна за будь-яким одним з пп. 12-17, для діагностики синдрому Бругада у людини шляхом виявлення в біологічному зразку, де зазначений біологічний зразок є вибраним з групи, яка складається з плазми, РВМС, цільної крові, сироватки та периферичної крові, або їх комбінації.

19. Спосіб *in vitro* детектування присутності одного або декількох олігонуклеотидних послідовностей за будь-яким одним з пп. 12, 14, 16 шляхом генетичного аналізу з використанням ПЛР або секвенування ДНК.

20. Набір, який включає праймер або зонди, комплементарні до однієї або декількох з олігонуклеотидної послідовності за будь-яким одним з пп. 12, 14, 16, для діагностики синдрому Бругада у людини.

G 02

(21) а 2023 03445
(22) 13.12.2021

(51) МПК
G02B 6/52 (2006.01)
G02B 6/54 (2006.01)
H02G 1/08 (2006.01)
G02B 6/44 (2006.01)

(31) PA202070844

(32) 17.12.2020

(33) DK

(85) 17.07.2023

(86) PCT/EP2021/085436, 13.12.2021

(71) ФРЕМКО А/С (DK)

(72) Мьоллер Ганс Якоб (DK)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ КАБЕЛЮ В КАНАЛ

(57) 1. Пристрій (1) для встановлення кабелю (2), наприклад, оптоволоконного кабелю (2), у канал (3) під дією тягової сили текучого середовища, наприклад, газу, на кабель (2) у каналі (3), при цьому пристрій містить:
- камеру дуття (10), в якій виконаний впускний отвір для кабелю (12) і випускний отвір для кабелю (11), а також впускний отвір для текучого середовища (13), через який здійснюється подача текучого середовища під тиском, причому випускний отвір для кабелю (11) виконаний з можливістю сполучення з каналом (3) і забезпечення потрапляння текучого середовища під тиском, що подається, у канал (3),
- блок керування потоком текучого середовища (14) для керування потоком текучого середовища під тиском, що надходить у впускний отвір для текучого середовища (13), який виконаний у камері дуття (10),
- штовхаючий привідний блок (7),
- конвеєрну установку (4), що містить першу конвеєрну частину (4a) та другу конвеєрну частину (4b), причому зазначені конвеєрні частини (4a, 4b) розташовані з протилежних сторін простору для спрямовування кабелю (6) і причому одна або обидві конвеєрні частини (4a, 4b) виконані з можливістю приводитися в дію штовхаючим привідним блоком (7) пристрою і вироблення, таким чином, рушійної сили (F_{dr}) та швидкості руху, які діють на частину кабелю (2), що розташована у просторі для спрямовування кабелю (6), і який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю визначення міри опору кабелю (2), що встановлюється у канал (3) за допомогою конвеєрної установки (4), і керування роботою пристрою відповідно до зазначеної визначеної міри опору, причому засіб керування (17) виконаний з можливістю керування блоком керування потоком текучого середовища (14) у відповідь на зазначений визначений опір і/або з можливістю керування штовхаючим привідним блоком (7) у відповідь на зазначений визначений опір, причому засіб керування (17) виконаний з можливістю керування блоком керування потоком текучого середовища (14) для збільшення потоку текучого середовища під тиском, що надходить у камеру дуття (10), у відповідь на збільшення зазначеного визначеного опору.
2. Пристрій за п. 1, який відрізняється тим, що конвеєрна установка (4) та камера дуття (10) виконані взаємно пересувними, і причому пристрій містить датчик сили (15), що виконаний з можливістю вимірювання сили між камерою дуття (10) і конвеєрною установкою (4), а також відповідної видачі вихідного сигналу датчика на засіб керування (17), що виконаний з можливістю за-

стосування вихідного сигналу датчика для визначення зазначеної міри опору кабелю (2), що встановлюється у канал (3) за допомогою конвеєрної установки (4).

3. Пристрій за п. 2, який відрізняється тим, що камера дуття (10) розміщена з можливістю пересування, а конвеєрна установка (4) прикріплена до каркасної частини (9) пристрою (1), при цьому датчик сили (15) розташований для вимірювання сили між камерою дуття (10) і конвеєрною установкою (4) або каркасною частиною (9) пристрою (1).

4. Пристрій за будь-яким із пп. 1-3, який додатково містить датчик вимірювання потоку (18), що виконаний з можливістю вимірювання потоку зазначеного текучого середовища під тиском, що надходить у камеру дуття (10), і видачі вихідного сигналу вимірювання потоку, відповідно, на засіб керування (17), і причому засіб керування (17) виконаний з можливістю керування блоком керування потоком текучого середовища (14) у відповідь на зазначений вихідний сигнал вимірювання потоку.

5. Пристрій за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю керування блоком керування потоком текучого середовища (14) для збільшення потоку текучого середовища під тиском, що надходить у камеру дуття (10), якщо визначений опір перевищує задане значення.

6. Пристрій згідно з будь-яким із попередніх пунктів, в якому засіб керування (17) виконаний з можливістю керування штовхаючим привідним блоком (6) у відповідь на зазначений визначений опір для зниження швидкості руху, що діє на кабель (2), у відповідь на збільшення зазначеного визначеного опору.

7. Пристрій за п. 6, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю зниження швидкості руху, що діє на кабель (2), на 50 %-90 %, наприклад, на 65 %-80 % від поточної швидкості руху кабелю, у відповідь на зазначений визначений опір.

8. Пристрій за п. 7, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю здійснення зазначеного зниження, коли зазначений визначений опір перевищує порогове значення.

9. Пристрій за п. 7, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю здійснення зазначеного зниження, коли ступінь зміни зазначеного визначеного опору перевищує порогове значення.

10. Пристрій за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю керування штовхаючим привідним блоком (7) для переривання приведення в рух кабелю (2) за допомогою конвеєрної установки (4) у відповідь на визначений опір, що свідчить про збільшення опору кабелю (2), що встановлюється у канал (3) за допомогою конвеєрної установки (4).

11. Пристрій за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю керування штовхаючим привідним блоком (7) для спрямовування швидкості руху кабелю (2) за допомогою конвеєрної установки (4) у зворотній бік у відповідь на зазначений визначений опір, що свідчить про збільшення опору кабелю (2), що встановлюється у канал (3) за допомогою конвеєрної установки (4).

12. Пристрій (1) для встановлення кабелю (2), наприклад, оптоволоконного кабелю (2), у канал (3) під дією тягової сили текучого середовища, наприклад, газу, на кабель (2) у каналі (3), при цьому пристрій містить:

- камеру дуття (10), в якій виконаний впускний отвір для кабелю (12) і випускний отвір для кабелю (11), а також впускний отвір для текучого середовища (13), через який здійснюється подача текучого середовища під тиском, причому випускний отвір для кабелю (11) виконаний з можливістю сполучення з каналом (3) і забезпечення потрапляння текучого середовища під тиском, що подається, у канал (3),

- блок керування потоком текучого середовища (14) для керування потоком текучого середовища під тиском, що надходить у впускний отвір для текучого середовища (13), який виконаний у камері дуття (10),

- штовхаючий привідний блок (7),

- конвеєрну установку (4), що містить першу конвеєрну частину (4a) та другу конвеєрну частину (4b), причому зазначені конвеєрні частини (4a, 4b) розташовані з протилежних сторін простору для спрямовування кабелю (6) і причому одна або обидві конвеєрні частини (4a, 4b) виконані з можливістю приводитися в дію штовхаючим привідним блоком (7) пристроєм і вироблення, таким чином, рушійної сили (F_{dr}) та швидкості руху, які діють на частину кабелю (2), що розташована у просторі для спрямовування кабелю (6), і

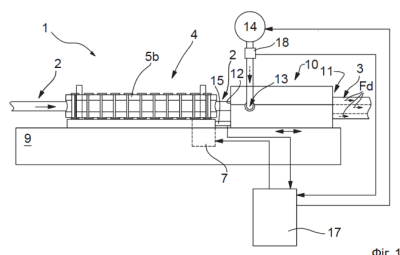
- засіб керування (17) для керування роботою пристрою,

який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю визначення міри опору кабелю (2), що встановлюється у канал (3) за допомогою конвеєрної установки (4),

причому засіб керування (17) виконаний з можливістю керування штовхаючим привідним блоком (7) для зниження швидкості руху, що діє на кабель (2), на 50 %-90 %, наприклад, на 65 %-80 % від поточної швидкості руху, у відповідь на визначену міру опору.

13. Пристрій за п. 12, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю здійснення зазначеного зниження, коли визначена міра опору перевищує порогове значення.

14. Пристрій за п. 12, який відрізняється тим, що засіб керування (17) виконаний з можливістю здійснення зазначеного зниження, коли ступінь зміни визначеної міри опору перевищує порогове значення.



Фиг. 1

G 06

(21) а 2023 05472
(22) 20.04.2022

(51) МПК (2024.01)
G06T 7/00

(31) 21169924.4

(32) 22.04.2021

(33) EP

(85) 16.11.2023

(86) PCT/EP2022/060409, 20.04.2022

(71) СІНГЕНТА КРОП ПРОТЕКШН АГ (CH)

(72) Снапір Боріс (CH), Йопланд Самуель (CH)

(54) СПОСІБ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПАТОГЕНУ, ЩО ПЕРЕДАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ ҐРУНТ, НА ЦІЛЬОВІЙ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ КУЛЬТУРІ НА СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ ДІЛЯНЦІ

(57) 1. Спосіб ідентифікації патогену, що передається через ґрунт, на цільовій сільськогосподарській культурі на сільськогосподарській ділянці, що включає стадії одержання першого цифрового зображення сільськогосподарської ділянки під час першого агрономічного циклу, де під час першого агрономічного циклу на сільськогосподарській ділянці вирощують цільову сільськогосподарську культуру;

одержання еталонного цифрового зображення сільськогосподарської ділянки під час еталонного агрономічного циклу, де під час еталонного агрономічного циклу на сільськогосподарській ділянці вирощують еталонну сільськогосподарську культуру, і де еталонна сільськогосподарська культура відрізняється від цільової сільськогосподарської культури;

обчислення значення першого вегетаційного індексу, що стосується першого пікселя на першому цифровому зображенні, визначення значення першої відстані зі знаком між першим пікселем і пікселями, що оточують його, на основі значення першого вегетаційного індексу й виявлення першого викривлення першого пікселя, якщо значення першої відстані зі знаком нижче попередньо визначеного порогового значення;

визначення еталонного викривлення для еталонного пікселя на еталонному цифровому зображенні й ідентифікації патогену, що передається через ґрунт, на першому пікселі у випадку, якщо перше викривлення не збігається з еталонним викривленням.

2. Спосіб за п. 1, де визначення еталонного викривлення включає стадії

обчислення значення еталонного вегетаційного індексу, що стосується еталонного пікселя на еталонному цифровому зображенні, визначення еталонної відстані зі знаком між еталонним пікселем і пікселями, що оточують його, і виявлення еталонного викривлення еталонного пікселя, якщо значення еталонної відстані зі знаком нижче попередньо визначеного порогового значення.

3. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково включає

одержання другого цифрового зображення сільськогосподарської ділянки під час другого агрономічного циклу, де під час другого агрономічного циклу на сільськогосподарській ділянці вирощують цільову сільськогосподарську культуру, і

обчислення значення другого вегетаційного індексу, що свідчить про потужність рослинності на сільськогосподарській ділянці, для другого пікселя на другому цифровому зображенні, визначення другої відстані зі знаком між другим пікселем і пікселями, що оточують його, і виявлення другого викривлення другого пікселя, якщо значення другої відстані зі знаком нижче попередньо визначеного порогового значення.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково включає

визначення значення першої відстані зі знаком шляхом порівняння значення першого вегетаційного індексу зі значеннями середнього й стандартного відхилення вегетаційних індексів пікселів, що оточують перший піксель.

5. Спосіб за п. 3 або за п. 4, що додатково включає визначення значення еталонної відстані зі знаком шляхом порівняння значення еталонного вегетаційного індексу зі значеннями середнього й стандартного відхилення вегетаційних індексів пікселів, що оточують еталонний піксель, і/або

визначення значення другої відстані зі знаком шляхом порівняння значення другого вегетаційного індексу зі значеннями середнього й стандартного відхилення вегетаційних індексів пікселів, що оточують другий піксель.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 3-5, що додатково включає створення першої, еталонної й другої карт відстаней зі знаком, що включають значення відстаней зі знаком для сукупності перших, еталонних і других пікселів відповідно.

7. Спосіб за п. 6,

де перша, еталонна й друга карти відстаней зі знаком містять сукупність перших, еталонних і других агрономічних циклів відповідно, і

де сукупність перших, еталонних і других агрономічних циклів чергуються один із одним.

8. Спосіб за п. 7, що додатково включає

обчислення значення цільового стану стресу для кожної з сукупностей еталонних сільськогосподарських культур із застосуванням оператора середнього значення відповідно,

обчислення значення еталонного стану стресу для кожної з сукупностей еталонних сільськогосподарських культур із застосуванням оператора середнього значення відповідно,

оновлення еталонної карти відстаней зі знаком шляхом застосування оператора мінімуму до значення еталонного стану стресу для кожної з сукупностей еталонних сільськогосподарських культур і/або

обчислення значення другого стану стресу для кожної з сукупностей других сільськогосподарських культур із застосуванням оператора середнього значення відповідно,

оновлення другої карти відстаней зі знаком шляхом застосування оператора мінімуму до значення другого стану стресу для кожної з сукупностей других сільськогосподарських культур.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 6-8, що додатково включає

ідентифікацію патогену, що передається через ґрунт, на першому пікселі цільової сільськогосподарської культури у випадку, якщо перше викривлення відсутнє на еталонній карті відстаней зі знаком.

10. Спосіб за п. 9, що додатково включає

ідентифікацію першого викривлення, яке відповідає повторюваному патогену, що передається через ґрунт, у випадку якщо перше викривлення присутнє на другій карті відстаней зі знаком, або

ідентифікацію першого викривлення, яке відповідає неповторюваному патогену, що передається через ґрунт, у разі якщо перше викривлення відсутнє на другій карті відстаней зі знаком.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково включає

зміну попередньо визначеного порогового значення для регулювання рівня патогену, що передається через ґрунт, який підлягає ідентифікації.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково включає

виділення першого пікселя цільової сільськогосподарської культури з пікселями, що характеризуються значенням відстані зі знаком нижче попередньо визначеного порогового значення, де попередньо визначене порогове значення відповідає ймовірності, що вказує на хибний сигнал.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де патоген, що передається через ґрунт, являє собою стрес, спричинюваний нематодою, де цільова сільськогосподарська культура являє собою сільськогосподарська культура являє собою сільськогосподарську культуру, яка не є сільськогосподарською культурою-хазяїном.

14. Енергонезалежний запам'ятовувальний пристрій, що містить комп'ютерну програму для виконання стадій за будь-яким із попередніх пунктів.

15. Система для ідентифікації патогену, що передається через ґрунт, на цільовій сільськогосподарській культурі на сільськогосподарській ділянці, що включає пристрій захоплення зображення, що забезпечує одержання першого цифрового зображення сільськогосподарської ділянки під час першого агрономічного циклу й еталонного цифрового зображення сільськогосподарської ділянки під час еталонного агрономічного циклу, де під час першого агрономічного циклу на сільськогосподарській ділянці вирощують цільову сільськогосподарську культуру, де під час еталонного агрономічного циклу на сільськогосподарській ділянці вирощують еталонну сільськогосподарську культуру, і де еталонна сільськогосподарська культура відрізняється від цільової сільськогосподарської культури;

обчислювальний блок, що забезпечує обчислення значення першого вегетаційного індексу, що стосується першого пікселя на першому цифровому зображенні, визначення значення першої відстані зі знаком між першим пікселем і пікселями, що оточують його, на основі значення першого вегетаційного індексу й виявлення першого викривлення першого пікселя, якщо значення першої відстані зі знаком нижче попередньо визначеного порогового значення;

де обчислювальний блок додатково забезпечує визначення еталонного викривлення для еталонного пікселя на еталонному цифровому зображенні й ідентифікацію патогену, що передається через ґрунт, на першому пікселі у випадку, якщо перше викривлення не збігається з еталонним викривленням.

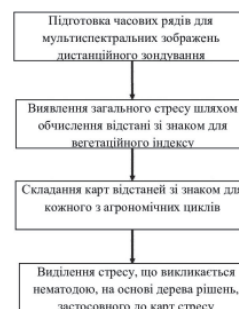


Fig.1

G 21

(21) а 2023 04016
(22) 24.01.2022

(51) МПК
G21C 5/08 (2006.01)
G21C 5/10 (2006.01)

G21C 7/28 (2006.01)
G21C 11/06 (2006.01)
G21C 15/257 (2006.01)

(31) 17/156,977

(32) 25.01.2021

(33) US

(85) 24.01.2024

(86) РСТ/US2022/070306, 24.01.2022

(71) ВЕСТІНГГАУС ЕЛЕКТРИК КОМПАНІ ЛЛС (US)

(72) Алешин Юрій (US), Келлнер Стюарт (US)

(54) МЕХАНІЧНА ОПОРА АКТИВНОЇ ЗОНИ МІКРОРЕАКТОРА

(57) 1. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора, що містить:

корпус;

пружину, розташовану всередині корпусу;

вал, розташований з можливістю ковзання всередині корпусу і з можливістю зачеплення з пружиною для стискання та розтискання пружини, коли вал рухається всередину корпусу та виходить із нього, причому вал додатково містить вставку, виконану з можливістю взаємодії з компонентом активної зони ядерного реактора; штифт ходу вала для контролю ходу вала; і фланець для кріплення кронштейна опори до контейнера ядерного реактора.

2. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора за п. 1, де вставка виконана з можливістю з'єднання з опорною балкою, розташованою аксіально вздовж довжини активної зони ядерного реактора.

3. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора за п. 1, де вставка виконана з можливістю з'єднання з пластиною, розташованою на обох кінцях активної зони ядерного реактора.

4. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора за п. 1, де пружина є дисковою пружиною, яка містить пружину дискової шайби.

5. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора за п. 4, який містить множину дискових пружин, де кожна з множини дискових пружин містить множину пружин дискових шайб.

6. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора за п. 1, де корпус виготовлений з нержавіючої сталі.

7. Кронштейн механічної опори активної зони ядерного реактора за п. 1, де пружина виготовлена зі сплаву Alloy 718.

8. Ядерний реактор, що містить:

активну зону реактора;

контейнер для утримання та герметизації активної зони реактора всередині контейнера; і

систему механічної опори активної зони, виконану з можливістю кріплення до контейнера, де система механічної опори активної зони містить:

систему радіальної механічної опори активної зони для підтримки активної зони реактора в радіальному напрямку; і

систему аксіальної механічної опори для підтримки активної зони реактора в аксіальному напрямку.

9. Ядерний реактор за п. 8, який додатково містить:

радіальний відбивач, розташований в контейнері; і

опорну балку, розташовану між внутрішньою стінкою контейнера і радіальним відбивачем, де опорна балка розташована аксіально вздовж довжини активної зони реактора;

де система радіальної механічної опори активної зони містить кронштейн радіальної опори, виконаний з можливістю взаємодії з опорною балкою.

10. Ядерний реактор за п. 9, де кронштейн радіальної опори містить:

корпус;

пружину, розташовану всередині корпусу;

вал, розташований з можливістю ковзання всередині корпусу і з можливістю зачеплення з пружиною для стискання та розтискання пружини, коли вал рухається всередину корпусу та виходить із нього, причому вал додатково містить вставку, виконану з можливістю взаємодії з опорною балкою;

штифт ходу вала для контролю ходу вала; і

фланець для кріплення кронштейна опори до контейнера.

11. Ядерний реактор за п. 8, який додатково містить пластину, розташовану на кожному кінці активної зони реактора, де система аксіальної механічної опори активної зони виконана з можливістю взаємодії з пластиною.

12. Ядерний реактор за п. 11, де система аксіальної механічної опори активної зони містить:

корпус;

пружину, розташовану всередині корпусу;

вал, розташований з можливістю ковзання всередині корпусу і з можливістю зачеплення з пружиною для стискання та розтискання пружини, коли вал рухається всередину корпусу та виходить із нього, причому вал додатково містить вал, виконаний з можливістю взаємодії з пластиною;

штифт ходу вала для контролю ходу вала; і

фланець для кріплення кронштейна опори до контейнера.

13. Ядерний реактор за п. 12, де вал містить вставку, виконану з можливістю зачеплення з пластиною.

14. Ядерний реактор за п. 8, де система радіальної механічної опори активної зони та система аксіальної механічної опори активної зони виконані з можливістю підтримки активної зони реактора в аксіальному напрямку, що надає силу попереднього навантаження в діапазоні сил, що відповідає прискоренню від 1g до 10g.

15. Ядерний реактор, що містить:

активну зону реактора;

контейнер для утримання та герметизації активної зони реактора всередині контейнера; і

систему механічної опори активної зони, виконану з можливістю кріплення до контейнера, де система механічної опори активної зони містить:

систему радіальної механічної опори активної зони для підтримки активної зони реактора в радіальному напрямку; і

систему аксіальної механічної опори для підтримки активної зони реактора в аксіальному напрямку;

радіальний відбивач, розташований всередині контейнера;

опорну балку, розташовану між внутрішньою стінкою контейнера та радіальним відбивачем, де опорна балка розташована аксіально вздовж довжини активної зони реактора, де система радіальної механічної опори активної зони містить кронштейн радіальної опори, виконаний з можливістю взаємодії з опорною балкою;

пластину, розташовану на кожному кінці активної зони реактора, де система аксіальної механічної опори активної зони виконана з можливістю взаємодії з пластиною;

де кожен кронштейн радіальної опори і кронштейн аксіальної опори містить:

корпус;

пружину, розташовану всередині корпусу;

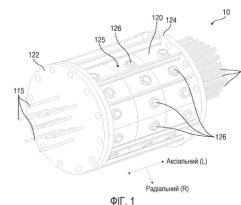
вал, розташований з можливістю ковзання всередині корпусу і з можливістю зачеплення з пружиною для стискання та розтискання пружини, коли вал рухається всередину корпусу та виходить із нього, причому вал додатково містить вставку, виконану з можливістю взаємодії з опорною балкою або пластиною;

штифт ходу вала для контролю ходу вала; і

фланець для кріплення кронштейна опори до контейнера.

16. Ядерний реактор за п. 15, де вал містить вставку, виконану з можливістю зачеплення з опорною балкою або пластиною.

17. Ядерний реактор за п. 15, де система радіальної механічної опори активної зони та система аксіальної механічної опори активної зони виконані з можливістю підтримки активної зони реактора в аксіальному напрямку, що надає силу попереднього навантаження в діапазоні сил, що відповідає прискоренню від 1g до 10g.



Розділ Н:

Електрика

Н 01

(21) а 2022 02804 (51) МПК (2024.01)
(22) 05.08.2022 H01L 21/28 (2006.01)
H01L 21/02 (2006.01)
B82B 3/00

(71) ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.І. МЕЧНИКОВА (UA)

(72) Дойчо Ігор Костянтинович (UA), Лепіх Ярослав Ілліч (UA)

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ОМІЧНОГО КОНТАКТУ ДО ШПАРИСТОГО СКЛА

(57) Спосіб виготовлення омічного контакту до шпаристого скла, який відрізняється тим, що для створення контакту використовується просочення скла 40-відсотковим розчином глюкози у воді із наступним відпадом при 180 °C протягом 2 годин.



Fig. 1.

Н 02

(21) а 2023 02294 (51) МПК
(22) 15.04.2022 H02J 7/32 (2006.01)
H02J 7/02 (2016.01)

(31) 63/175,860

(32) 16.04.2021

(33) US

(85) 15.05.2023

(86) PCT/US2022/025117, 15.04.2022

(71) ВОРКСПОРТ ЛТД. (CA)

(72) Лаудон Джонатан (CA), Річардсон Джуліан (CA), Макдональд Джейсон (CA), Россі Стівен (CA)

(54) ПОРТАТИВНА СИСТЕМА ЖИВЛЕННЯ

(57) 1. Портативна система живлення, яка містить: основний блок накопичення енергії, причому основний блок накопичення енергії є перезарядним і має першу ємність накопичення енергії; і блок інвертора, причому блок інвертора включає інвертор і розетку, причому блок інвертора включає частини, що визначають простір вмістища, виконаний з можливістю прийому в нього рознімно основного блока накопичення енергії, причому блок інвертора та основний блок накопичення енергії виконані з можливістю електричного з'єднання разом, коли основний перезарядний блок накопичення енергії приймається в простір вмістища, і подачі електроенергії до розетки, причому блок інвертора додатково містить пристрій ко-

роткострокового накопичення енергії, що має другу ємність накопичення енергії, причому пристрій короткочасного накопичення енергії виконаний з можливістю дозволити блоку інвертора працювати на повну потужність, для подачі електроенергії до розетки, коли основний блок накопичення енергії знімається та видаляється з блока інвертора.

2. Портативна система живлення за п. 1, де друга ємність накопичення енергії є меншою, ніж перша ємність накопичення енергії.

3. Портативна система живлення за п. 1, де пристрій короткочасного накопичення енергії має обмежену тривалість роботи, коли основний блок накопичення енергії видаляється з блока інвертора, де обмежена тривалість роботи знаходиться в діапазоні приблизно від п'ятнадцяти (15) до шістдесяти (60) секунд.

4. Портативна система живлення за п. 1, де пристрій короткочасного накопичення енергії містить одну або більше акумуляторних батарей.

5. Портативна система живлення за п. 1, де блок інвертора включає корпус, причому пристрій короткочасного накопичення енергії міститься в корпусі.

6. Портативна система живлення за п. 1, де пристрій короткочасного накопичення енергії має ємність накопичення енергії, достатню для живлення підключеного пристрою під час видалення та заміни основного блока накопичення енергії.

7. Портативна система живлення за п. 1, де блок інвертора додатково містить підвищувальний перетворювач.

8. Портативна система живлення за п. 1, яка додатково містить вторинний блок накопичення енергії, де: вторинний блок накопичення енергії є перезарядним і має третю ємність накопичення енергії, простір вмістища виконаний з можливістю прийому в нього рознімно та поперемінно основного і вторинного блоків накопичення енергії,

блок інвертора виконаний з можливістю електричного з'єднання з одним із основного і вторинного перезарядних блоків накопичення енергії, коли один із основного і вторинного перезарядних блоків накопичення енергії приймається в простір вмістища, і подачі електроенергії до розетки,

пристрій короткочасного накопичення енергії виконаний з можливістю подачі електроенергії до розетки та підключеного пристрою, коли основний і вторинний блоки накопичення енергії знімаються та видаляються з блока інвертора.

9. Портативна система живлення за п. 8, де перша ємність накопичення енергії та третя ємність накопичення енергії є більшими, ніж друга ємність накопичення енергії, причому друга ємність накопичення енергії є достатньою для живлення підключеного пристрою під час видалення основного блока накопичення енергії та заміни вторинним блоком накопичення енергії.

10. Спосіб живлення пристрою за допомогою портативної системи живлення, який включає етапи:

надання портативної системи живлення, що включає перший перезарядний блок накопичення енергії, другий перезарядний блок накопичення енергії і блок інвертора, причому блок інвертора включає пристрій короткочасного накопичення енергії, і причому блок інвертора виконаний з можливістю електричного та рознімного з'єднання першого та другого перезарядних блоків накопичення енергії вибірково та альтернативно;

живлення пристрою за допомогою портативної системи живлення та першого перезарядного блока накопичення енергії;

від'єднання першого перезарядного блока накопичення енергії від з'єднання з блоком інвертора;

з'єднання другого перезарядного блока накопичення енергії з блоком інвертора та живлення пристрою за допомогою другого перезарядного блока накопичення енергії; і

від етапу від'єднання першого перезарядного блока накопичення енергії до етапу з'єднання другого перезарядного блока накопичення енергії, живлення пристрою за допомогою пристрою короточасного накопичення енергії, причому пристрій короточасного накопичення енергії виконаний з можливістю дозволити блоку інвертора працювати безперервно на повній потужності для подачі електроенергії до розетки між етапами від'єднання першого перезарядного блока накопичення енергії та з'єднання другого перезарядного блока енергії.

11. Спосіб за п. 10, де пристрій короточасного накопичення енергії виконаний з можливістю живлення пристрою протягом щонайменше обмеженого періоду часу, і де обмежений період часу починається від етапу від'єднання першого перезарядного блока накопичення енергії до етапу з'єднання другого перезарядного блока накопичення енергії з блоком інвертора та живлення пристрою за допомогою другого перезарядного блока накопичення енергії.

12. Спосіб за п. 11, де етап живлення пристрою за допомогою короточасного блока накопичення енергії відбувається протягом обмеженого періоду часу, причому обмежений період часу знаходиться в діапазоні приблизно від п'ятнадцяти (15) до шістдесяти (60) секунд.

13. Портативна система живлення, яка містить: перезарядний перший блок накопичення енергії, що має першу ємність накопичення енергії;

перезарядний другий блок накопичення енергії, що має другу ємність накопичення енергії; і

блок інвертора, що включає інвертор і розетку, причому блок інвертора включає частини, що визначають простір вмістища, виконаний з можливістю прийому в нього рознімно та поперемінно першого та другого блоків накопичення енергії, таким чином, блок інвертора виконаний з можливістю електричного з'єднання з одним із першого і другого блоків накопичення енергії, що прийняті в простір вмістища, і подачі електроенергії до розетки.

14. Портативна система живлення за п. 13, де перша ємність накопичення енергії відрізняється від другої ємності накопичення енергії.

15. Портативна система живлення за п. 13, де простір вмістища визначений з чотирьох сторін протилежними бічними стінками, нижньою стінкою та передньою стінкою та відкритий щонайменше з однієї сторони.

16. Портативна система живлення за п. 15, де простір вмістища є відкритим щонайменше з двох сторін.

17. Портативна система живлення за п. 13, де перший блок накопичення енергії містить верхню стінку блока накопичення, і блок інвертора включає верхню стінку блока інвертора, причому верхня стінка блока накопичення знаходиться на одному рівні з верхньою стінкою блока інвертора, коли перший блок накопичення енергії приймається в простір вмістища.

18. Портативна система живлення за п. 13, де перший блок накопичення енергії включає задню стінку блока накопичення, і блок інвертора містить задню стінку блока інвертора, розташовані на протилежних сторонах простору вмістища, причому задня стінка блока накопичення розташована на одному рівні із задньою стінкою блока інвертора, коли перший блок накопичення енергії приймається в простір вмістища.

19. Портативна система живлення, яка містить: перезарядний блок накопичення енергії;

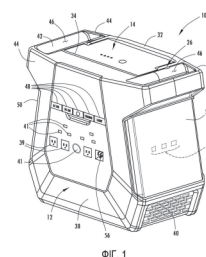
блок інвертора, що включає інвертор і розетку, причому блок інвертора включає частини, що визначають простір вмістища, виконаний з можливістю прийому в нього рознімно перезарядного блока накопичення енергії, таким чином, блок інвертора виконаний з можливістю електричного з'єднання з перезарядним блоком накопичення енергії, що приймається в простір вмістища, і подачі електроенергії до розетки;

перезарядний блок накопичення енергії, що включає ручку, причому ручка виконана з можливістю переміщення між першим відкритим положенням, що дозволяє піднімати перезарядний блок накопичення енергії, і другим закритим положенням, що прикріплює перезарядний блок накопичення енергії до блока інвертора.

20. Портативна система живлення за п. 19, де: ручка містить поворотну фіксуючу виступну деталь, розташовану з кожної сторони перезарядного блока накопичення енергії,

блок інвертора містить фіксуючу канавку, яка взаємодіє з кожною поворотною фіксуючою виступною деталлю, таким чином, що у другому положенні кожна поворотна фіксуюча виступна деталь не може вийти з відповідної фіксуючої канавки, таким чином прикріплюючи перезарядний блок накопичення енергії до блока інвертора.

21. Портативна система живлення за п. 19, де перше положення є по суті вертикальною орієнтацією, а друге положення є по суті горизонтальною орієнтацією.



ФІГ. 1

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВИНАХОДІВ

Розділ А:

Життєві потреби людини

А 01

- (11) 127893 (51) МПК (2024.01)
A01N 25/24 (2006.01)
A01N 37/22 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A01P 3/00
- (21) а 2020 05112 (22) 15.02.2019
(24) 08.02.2024
(31) 62/631,598
(32) 16.02.2018
(33) US
(86) PCT/US2019/018156, 15.02.2019
(72) Огава Тошія (US), Чжоу Ке (US), Танувіджая Джес-сіка (US)
(73) СУМІТОМО КЕМІКАЛ КОМПАНІ, ЛІМІТЕД
2-7-1, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-6020 Japan (JP)
(54) СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІ ПРЕПАРАТИВНІ ФОРМИ, ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ТА СПОСОБИ ОТРИМАННЯ
(57) 1. Сільськогосподарська стабільна препаративна форма, яка включає: етабоксам; металаксил; сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну; пропіленгліколь; воду; від 0,1 до 3 % мас./мас. метилоксиранового полімеру, натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату, суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону; та силіконову емульсію.
2. Сільськогосподарська препаративна форма за п. 1, яка відрізняється тим, що сполука вибрана з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, знаходиться в концентрації від 1 до 10 % мас./мас., етабоксам знаходиться в концентрації від 1 до 10 % мас./мас., металаксил знаходиться в концентрації від 1 до 5 % мас./мас., пропіленгліколь знаходиться в концентрації від 10 до 50 % мас./мас., натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату знаходиться в концентрації від 0,1 до 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону знаходиться в концентрації від 0,01 до 2 % мас./мас., а силіконова емульсія знаходиться

в концентрації від 0,01 до 1 % мас./мас., де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

3. Сільськогосподарська препаративна форма за п. 1, яка відрізняється тим, що 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксамід знаходиться в концентрації від 3 до 5 % мас./мас., етабоксам знаходиться в концентрації від 6 до 8 % мас./мас., металаксил знаходиться в концентрації від 1 до 3 % мас./мас., пропіленгліколь знаходиться в концентрації від 10 до 50 % мас./мас., натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату знаходиться в концентрації від 0,1 до 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону знаходиться в концентрації від 0,01 до 1 % мас./мас., а силіконова емульсія знаходиться в концентрації від 0,01 до 1 % мас./мас., де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

4. Сільськогосподарська препаративна форма, яка включає:

3,13 % мас./мас. мандестробіну;
2,35 % мас./мас. етабоксаму;
1,25 % мас./мас. металаксилу;
34,04 % мас./мас. пропіленгліколю;
0,065 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
0,26 або 1,26 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;
0,065 % мас./мас. суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;
0,026 % мас./мас. силіконової емульсії;
0,3 % мас./мас. ксантанової камеді;
0,24 % мас./мас. 1,2-бензізотіазолін-3-ону, приготованого в концентрації 19,3 %;
1,0 або 3,0 % мас./мас. поліоксіетилентристирилфенолфосфату, калієвої солі;
2,5 % мас./мас. карнаубського воску,
де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

5. Сільськогосподарська препаративна форма, яка включає:

4,7 % мас./мас. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду;
7,1 % мас./мас. етабоксаму;
1,9 % мас./мас. металаксилу;
32,2 % мас./мас. пропіленгліколю;
2,1 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
0,26 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;
0,07 % мас./мас. суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;
0,03 % мас./мас. силіконової емульсії;

0,15 % мас./мас. ксантанової камеді; і
 0,24 % мас./мас. 1,2-бензіотіазолін-3-ону, приготу-
 ваного в концентрації 19,3 %, де мас./мас. означає масу від загальної маси препа-
 ративної форми.
 6. Сільськогосподарська препаративна форма, яка
 включає:
 3,6 % мас./мас. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-
 1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-кар-
 боксаміду;
 5,3 % мас./мас. етабоксаму;
 2,8 % мас./мас. металаксилу;
 43,0 % мас./мас. пропіленгліколю;
 1,9 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
 0,2 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафтален-
 сульфонату;
 0,51 % мас./мас. суміші натрієвої солі співполімеру
 алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кисло-
 ти та полівінілпіролідону;
 0,02 % мас./мас. силіконової емульсії;
 0,12 % мас./мас. ксантанової камеді; і
 0,24 % мас./мас. 1,2-бензіотіазолін-3-ону, приготува-
 ного в концентрації 19,3 %, де мас./мас. означає масу від загальної маси препа-
 ративної форми.
 7. Спосіб захисту рослин, який включає обробку рос-
 линного розмножувального матеріалу фунгіцидно
 ефективною кількістю продукту за п. 1.
 8. Спосіб контролювання або запобігання ураження
 шкідниками рослин, який включає нанесення на рос-
 линний розмножувальний матеріал ефективної кіль-
 кості продукту за п. 1.
 9. Спосіб приготування сільськогосподарської препа-
 ративної форми, що включає етабоксам, металаксил
 і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(ди-
 флуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-
 дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандес-
 тробіну, який включає стадії:
 подрібнення у бісерному млині етабоксаму та сполу-
 ки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуоро-
 метил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідро-
 інден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну для
 створення перетертої основи;
 додавання металаксилу до пропіленгліколю та перемі-
 шування для створення металаксылного розчину; і
 додавання металаксылного розчину до перетертої
 основи при перемішуванні для створення сільсько-
 господарської суміші,
 де мас./мас. означає масу від загальної маси пре-
 паративної форми.
 10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що пе-
 ретерта основа містить від 1 до 50 % мас./мас. ета-
 боксаму і від 1 до 50 % мас./мас. сполуки, вибраної з
 групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-
 N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-
 4-карбоксаміду і мандестробіну.
 11. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що пе-
 ретерта основа додатково містить метилоксирано-
 вий полімер, натрієву сіль конденсату нафталенсуль-
 фонату, суміш натрієвої солі співполімеру алкілвіні-
 лового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та по-
 лівінілпіролідону, силіконову емульсію, ксантанову ка-
 медь, 1,2-бензіотіазолін-3-он і воду.
 12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що ме-
 тилоксирановий полімер знаходиться в концентра-

ції від 0,1 до 2 % мас./мас., натрієва сіль конденсату
 нафталенсульфонату знаходиться в концентрації від
 0,1 до 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі співполі-
 меру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової
 кислоти та полівінілпіролідону знаходиться в концент-
 рації від 0,1 до 1,1 % мас./мас., силіконова емульсія
 знаходиться в концентрації від 0,01 до 1,0 % мас./мас.,
 ксантанова камедь знаходиться в концентрації від
 0,01 до 1,0 % мас./мас., 1,2-бензіотіазолін-3-он, при-
 готовлений в концентрації 19,3 %, знаходиться в кон-
 центрації від 0,01 до 1,0 % мас./мас. і вода знахо-
 диться в концентрації від 18 до 98 % мас./мас.

13. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що ме-
 талаксылний розчин містить від 1 до 20 % мас./мас.
 металаксилу.

14. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що сіль-
 ськогосподарська препаративна форма містить від
 15 до 35 % мас./мас. перетертої основи і від 10 до
 30 % мас./мас. металаксылного розчину.

15. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що сіль-
 ськогосподарська препаративна форма містить від
 10 до 20 % мас./мас. додаткового пропіленгліколю.

16. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що сіль-
 ськогосподарська препаративна форма містить від
 0,5 до 5 % мас./мас. змочувального агента, вибра-
 ного з групи, що складається з додаткового метило-
 ксиранового полімеру, неіонного змочувача, що не
 містить алкілфенолетоксилату та поліоксіетилентрис-
 тирилфенолфосфату.

(11) 127905

(51) МПК (2024.01)

A01N 47/38 (2006.01)

A01N 43/84 (2006.01)

A01P 13/00

(21) а 2021 03027

(22) 04.12.2019

(24) 08.02.2024

(31) BR 10 2018 075132 8

(32) 04.12.2018

(33) BR

(86) PCT/BR2019/050520, 04.12.2019

(72) Ленс Гіван (BR), Бонне Марк (BE), Гонелла Луїс Гу-
 ставо Родрігес (BR), Віера де Кампос Луїш Карлос
 (BR), Рібас Перес Карлос Едуардо (BR)

(73) ЮПЛ КОРПОРЕЙШН ЛІМІТЕД
 5th Floor Newport Building, Louis Pasteur Street,
 Port Louis, Mauritius (MU)

(54) СИНЕРГІЧНА ГЕРБІЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ ШИРО-
 КОГО СПЕКТРА ДІЇ ДЛЯ КОНТРОЛЮ БУР'ЯНІВ СЕ-
 РЕД СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ КУЛЬТУР, ЗАС-
 ТОСУВАННЯ ТАКОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ОДЕРЖАН-
 НЯ ПРОДУКТУ, ПРОДУКТ І СПОСІБ ЗАСТОСУ-
 ВАННЯ

(57) 1. Синергічна гербіцидна композиція широкого спек-
 тра дії для контролю бур'янів серед сільськогоспо-
 дарських культур, яка **відрізняється** тим, що містить:
 кількість в діапазоні від 1,0 до 99,0 %, за вагою, пер-
 шого гербіциду, що належить до групи, яка за меха-
 нізмом дії діє як інгібітор фотосистеми II, причому
 перший гербіцид, що належить до групи, яка за меха-
 нізмом дії діє як інгібітор фотосистеми II, являє со-
 бою амікарбазон;
 кількість в діапазоні від 1,0 до 99,0 %, за вагою, дру-
 гого гербіциду, що належить до групи, яка за механіз-

мом дії діє як інгібітор ферменту протопорфіриногеноксидази, причому другий гербіцид, що належить до групи, яка за механізмом дії діє як інгібітор ферменту протопорфіриногеноксидази, являє собою флуміоксазин;

і прийнятний носій;

кількості оснований на загальній вазі гербіцидної композиції.

2. Гербіцидна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що співвідношення, за вагою, між першим гербіцидом, що належить до групи, яка за механізмом дії діє як інгібітор фотосистеми II, і другим гербіцидом, що належить до групи, яка за механізмом дії діє як інгібітор ферменту протопорфіриногеноксидази, становить від 5 до 6 частин на 1 частину.

3. Гербіцидна композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить 700 г амікарбазону та 125 г флуміоксазину а.і./га.

4. Гербіцидний продукт для застосування перед посадкою або щодо сільськогосподарських культур, який **відрізняється** тим, що містить гербіцидну композицію, визначену в будь-якому з пп. 1-3, і щонайменше одну допоміжну речовину.

5. Спосіб застосування гербіцидного продукту, визначеного в п. 4, який **відрізняється** тим, що включає наступні етапи: а) вибір площі сільськогосподарської культури; б) застосування достатньо ефективної кількості вказаного продукту щодо рослин і/або безпосередньо щодо середовища/ділянки/ґрунту.

тині субстрату для генерування аерозолі і маси гліцерину у другій частині субстрату для генерування аерозолі становить 1-6:4-9.

3. Виріб, що генерує аерозоль, за п. 1, в якому частина нікотиновмісної першої субстрату для генерування аерозолі містить склад для генерування аерозолі, а склад для генерування аерозолі містить тютюновий матеріал, добавку в кількості від 0,2 до 50 частин за масою, при цьому добавка являє собою щонайменше одну з таких речовин: пропіленгліколь, етиленгліколь, дипропіленгліколь, діетиленгліколь, триетиленгліколь, тетраетиленгліколь і олеїловий спирт, ароматизатори, зволожувачі та сполуки ацетату целюлози, причому за 100 частин за масою прийнятий тютюновий матеріал, і гліцерин у кількості від більше 0 до 400 частин за масою, причому за 100 частин за масою прийнятий тютюновий матеріал.

4. Виріб, що генерує аерозоль, за п. 1, в якому рідкий склад для генерування аерозолі містить гліцерин у кількості від 5 до 60 частин за масою від загальної маси складу для генерування аерозолі, пропіленгліколь у кількості від більше 0 до 15 частин за масою, ароматизатори в кількості від 5 до 40 частин за масою і воду в кількості від більше 0 до 10 частин за масою.

5. Виріб, що генерує аерозоль, за п. 1, в якому друга частина субстрату для генерування аерозолі розташована перед нікотиновмісною першою частиною субстрату для генерування аерозолі або перед нікотиновмісною першою частиною субстрату для генерування аерозолі і після неї.

6. Пристрій для генерування аерозолі, що містить: виріб, що генерує аерозоль, за п. 1 і генератор аерозолі, що містить канавку, що вміщує виріб, що генерує аерозоль, та нагрівальний елемент, розташований під канавкою, що вміщує виріб, що генерує аерозоль.

7. Пристрій для генерування аерозолі за п. 6, в якому нагрівальний елемент виконаний з можливістю одночасного нагріву нікотиновмісної першої частини субстрату для генерування аерозолі і другої частини субстрату для генерування аерозолі.

A 24

- (11) **127901** (51) МПК (2024.01)
A24F 47/00
A24B 15/16 (2020.01)
- (21) а 2021 00398 (22) 29.10.2019
(24) 08.02.2024
(31) 10-2018-0131322
(32) 30.10.2018
(33) KR
(86) PCT/KR2019/014395, 29.10.2019
(72) Парк Ін Су (KR), Ко Донг Кюн (KR), Чої Санг Вон (KR), Йунг Сун Хван (KR), Йеоунг Еун Мі (KR)
(73) КТ&Г КОРПОРЕЙШОН
71, Beotkkot-gil, Daedeok-gu, Daejeon 34337, Republic of Korea (KR)
- (54) **ВИРІБ, ЩО ГЕНЕРУЄ АЕРОЗОЛЬ, І ПРИСТРІЙ ДЛЯ ГЕНЕРУВАННЯ АЕРОЗОЛЮ З ТАКИМ ВИРОБОМ**
- (57) 1. Виріб, що генерує аерозоль, який містить: нікотиновмісну першу частину субстрату для генерування аерозолі, другу частину субстрату для генерування аерозолі і фільтруючу частину, причому друга частина субстрату для генерування аерозолі містить абсорбент рідини, просочений рідким складом для генерування аерозолі, причому рідкий склад для генерування аерозолі вибраний у кількості від 0,05 до 0,8 г на 1 г абсорбенту рідини.
2. Виріб, що генерує аерозоль, за п. 1, в якому співвідношення маси гліцерину в нікотиновмісній першій час-

A 47

- (11) **127914** (51) МПК (2024.01)
A47L 9/00
G10K 11/16 (2006.01)
G10K 11/172 (2006.01)
- (21) а 2021 07044 (22) 06.05.2020
(24) 08.02.2024
(31) 19174530.6
(32) 14.05.2019
(33) EP
(86) PCT/EP2020/062481, 06.05.2020
(72) ван ден Бос Міхал (NL), Аль-Шорачі Альберт (NL)
(73) КОНІНКЛІЙКЕ ФІЛІПС Н.В.
High Tech Campus 52, 5656 AG Eindhoven, The Netherlands (NL)
- (54) **ГЛУШНИК ШУМУ**

- (57) 1. Глушник шуму, який включає в себе: головну трубку (MT), яка має першу площу (A1) прохідного перерізу, де плинне середовище надходить в головну трубку; бічне відгалуження (SB), приєднане до згаданої головної трубки (MT), який **відрізняється** тим, що згадана головна трубка (MT) має звужену секцію (NS), яка має другу площу (A2) прохідного перерізу, яка на щонайменше 25 % менше першої площі (A1) прохідного перерізу, при цьому бічне відгалуження (SB) приєднане до згаданої звуженої секції (NS) головної трубки (MT).
2. Глушник шуму за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадана друга площа (A2) прохідного перерізу на щонайменше 50 % менше згаданої першої площі (A1) прохідного перерізу.
3. Глушник шуму за п. 2, який **відрізняється** тим, що згадана друга площа (A2) прохідного перерізу на щонайменше 60 % менше згаданої першої площі (A1) прохідного перерізу.
4. Глушник шуму за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що згадане бічне відгалуження (SB) приєднане до головної трубки (MT), при цьому згадане бічне відгалуження (SB) закрито акустично прозорою кришкою.
5. Глушник шуму за п. 4, який **відрізняється** тим, що згадана кришка є непроникною для плинного середовища.
6. Пристрій для переміщення плинного середовища, який включає в себе двигун для переміщення плинного середовища і глушник шуму за будь-яким з попередніх пунктів.

A 61

- (11) 127904 (51) МПК
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 33/245 (2019.01)
A61K 36/534 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
- (21) а 2021 02673 (22) 21.05.2021
(24) 08.02.2024
(72) Мельник Галина Миколаївна (UA), Ярних Тетяна Григорівна (UA), Юр'єва Ганна Борисівна (UA)
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З ВІСМУТУ НІТРАТОМ ОСНОВНИМ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
(57) Лікарський засіб у формі оральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроентерології, який **відрізняється** тим, що додатково містить у своєму складі аеросил, ефірну олію м'яти перцевої та воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):
вісмуту нітрат основний 0,5-2,0
аеросил 0,5-2,0
ефірна олія м'яти перцевої 0,040-0,048
вода очищена до 100,0.

(11) 127913

(51) МПК (2024.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61P 25/00

(21) а 2021 06780

(22) 06.11.2019

(24) 08.02.2024

(31) 19382340.8

(32) 06.05.2019

(33) EP

(86) PCT/EP2019/080413, 06.11.2019

(72) Фернандес Моллар Берта (ES), Мартін Саїз Пабло (ES)

(73) ФЕРРЕР ІНТЕРНАСІОНАЛЬ, С.А.

Gran Via Carles III, 94, 08028 Barcelona, Spain (ES)

(54) БАГАТОШАРОВА ФАРМАЦЕВТИЧНА АБО НУТРИЦЕВТИЧНА ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЩО МІСТИТЬ ПОХІДНУ ПІРИМІДИНУ ТА/АБО ПУРИНУ ТА ВІТАМІН В, ЇЇ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма для перорального введення, яка містить:

- перший шар, що містить щонайменше одну похідну піримідину або будь-які його сіль або сольват; і
- другий шар, що містить щонайменше один вітамін, вибраний із групи, яка складається з вітамінів групи В; причому щонайменше одна похідна піримідину або будь-які його сіль або сольват вибрані з групи, що складається з уридину, фосфатів уридину, цитидину, фосфатів цитидину, тимідину, фосфатів тимідину та будь-яких їх солі або сольвату.

2. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перший шар містить щонайменше дві похідні піримідину.

3. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за п. 2, яка **відрізняється** тим, що дві похідні піримідину вибрані з фосфатів уридину, фосфатів цитидину або будь-яких їх солі або сольвату.

4. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за п. 3, яка **відрізняється** тим, що дві похідні піримідину являють собою уридинмонофосфат і цитидинмонофосфат, причому кожен із них знаходиться у формі солі або у формі кислоти.

5. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за п. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що дві похідні піримідину являють собою уридинмонофосфат у формі солі та цитидинмонофосфат у формі солі або кислоти.

6. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один вітамін вибраний із групи, яка складається з вітамінів В1, В6 та В12.

7. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за п. 6, яка **відрізняється** тим, що другий шар містить вітаміни В1 та В12.

8. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за будь-яким із пунктів, яка містить загальну кількість, що становить щонайменше 200 мг зазначеної(их) похідної(их) піримідину та будь-яких його (їх) солі або сольвату, причому загальна кількість розрахована з урахуванням відповідної(их) еквівалентної(их) основної(их) форми (форм) кожного із зазначених похідної(их) піримідину та його (їх) солі(ей) або сольвату(ів).

9. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що зазначена тверда лікарська форма є стабільною після зберігання при температурі 40 °C і відносній вологості 75 % протягом періоду щонайменше 6 місяців.

10. Спосіб отримання багатошарових фармацевтичних або нутрицевтичних твердих лікарських форм за будь-яким із попередніх пунктів, який включає:

(i) забезпечення композиції першого шару, що містить щонайменше одну похідну піримідину або будь-які його сіль або сольват шляхом просіювання щонайменше однієї похідної піримідину або будь-яких його солі або сольвату і щонайменше одного придатного фармацевтичного або нутрицевтичного ексципієнта, а потім змішування отримуваної в результаті суміші до гомогенності;

(ii) забезпечення композиції другого шару, що містить щонайменше один вітамін, вибраний із групи, яка складається з вітамінів групи B, шляхом просіювання щонайменше одного вітаміну, вибраного з групи, що складається з вітамінів групи B, і щонайменше одного придатного фармацевтичного або нутрицевтичного ексципієнта, а потім змішування отримуваної в результаті суміші до гомогенності; і

(iii) пресування однієї з композиції першого або другого шару, а потім пресування іншої композиції першого або другого шару на одному попередньому шарі або навколо нього з утворенням фармацевтичної або нутрицевтичної твердої лікарської форми.

11. Спосіб отримання багатошарових фармацевтичних або нутрицевтичних твердих лікарських форм за будь-яким із пп. 1-9, який включає:

(i) забезпечення композиції першого шару, що містить щонайменше одну похідну піримідину або будь-які його сіль або сольват шляхом просіювання щонайменше однієї похідної піримідину або будь-яких його солі або сольвату і щонайменше одного придатного фармацевтичного або нутрицевтичного ексципієнта, а потім змішування отримуваної в результаті суміші до гомогенності;

(ii) забезпечення композиції другого шару, що містить щонайменше один вітамін, вибраний із групи, яка складається з вітамінів групи B, шляхом просіювання щонайменше одного вітаміну, вибраного з групи, що складається з вітамінів групи B, і потім проведення його грануляції в присутності води; і

(iii) пресування однієї з композиції першого або другого шару, а потім пресування іншої композиції першого або другого шару на одному попередньому шарі або навколо нього з утворенням фармацевтичної або нутрицевтичної твердої лікарської форми.

12. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма, охарактеризована в пп. 1-9, отримана у спосіб за п. 10 або 11.

13. Багатошарова фармацевтична або нутрицевтична тверда лікарська форма за будь-яким із пп. 1-9 або за п. 12 для застосування в лікуванні та/або запобігання периферичній нейропатії.

(11) 127897

(51) МПК (2024.01)
A61K 31/69 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61P 35/00

(21) а 2020 06325

(22) 04.03.2019

(24) 08.02.2024

(31) 62/638,412

(32) 05.03.2018

(33) US

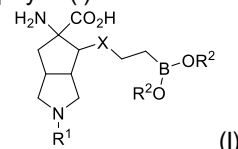
(86) PCT/US2019/020507, 04.03.2019

(72) Фолі Корін Ніколь (US), Грейндж Ребекка Луїс (US), Гуней Тезджан (US), Калісіак Ярослав (US), Ньюкомб Ерік Томас (US), Тран Анх Тху (US)

(73) АРКУС БАЙОСАЙЕНСІЗ, ІНК.
3928 Eden Way, Hayward, California 94545, United States of America (US)

(54) ІНГІБІТОРИ АРГІНАЗИ

(57) 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, де

X є CH₂, NH або O;

R¹ вибраний із групи, яка складається з H, X^a-NH₂, -C(O)-X^a-NH₂ і R^c, при цьому

X^a є C₁₋₄алкіленом, який є незаміщеним або заміщеним одним або двома R^a;

кожний R^a незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁₋₆алкілу й арил(C₁₋₄алкілу); де C₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщеним гідроксильом, метокси, аміно, тіолом, -CO₂H, CONH₂ і NHCONH₂; і арил вибраний із групи, яка складається з фенілу, гідроксифенілу, метоксифенілу й індолу; і

R^c є чотири-шестичленным насиченим гетероциклічним кільцем, яке має гетероатом, вибраний із групи, яка складається з O і NH; або є C₁₋₆алкілом, який є незаміщеним або заміщеним одним-трьма замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з галогену, гідроксильу й аміно; або

R¹ є натуральною амінокислотою, вибраною з групи, що складається з гліцину, аланіну та проліну;

кожний R² незалежно вибраний із групи, яка складається з H і C₁₋₆алкілу; або дві групи R² об'єднані з атомами, до яких кожна приєднана, з утворенням п'яти-восьмичленного моно- або біциклічного кільця, яке є незаміщеним або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з галогену, гідроксильу й метилу.

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

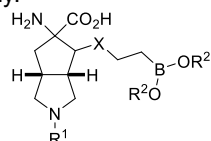
X є CH₂, NH або O;

R¹ вибраний із групи, яка складається з H, -X^a-NH₂ і -C(O)-X^a-NH₂;

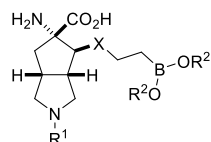
де X^a є C_{1-4} алкіленом, який є незаміщеним або заміщеним одним або двома R^a ; кожний R^a незалежно вибраний із групи, яка складається з C_{1-6} алкілу й арил(C_{1-4} алкілу);

де C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщеним гідроксильом, метокси, аміно, тіолом, $-CO_2H$, $-CONH_2$ і $-NHCONH_2$; і арил вибраний із групи, яка складається з фенілу, гідроксифенілу, метоксифенілу й індолю; або R^1 є натуральною амінокислотою, вибраною з групи, що складається з гліцину, аланіну та проліну; і кожний R^2 незалежно вибраний із групи, яка складається з H і C_{1-6} алкілу; або дві групи R^2 об'єднані з атомами, до яких кожна з них приєднана, з утворенням п'яти- або шестичленного кільця.

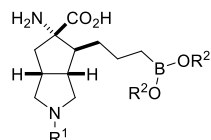
3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



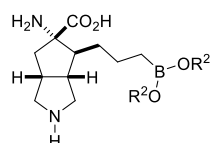
4. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



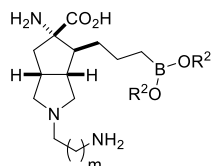
5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:

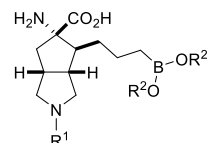


7. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



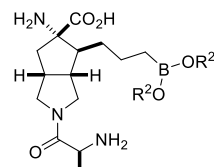
де m дорівнює 1, 2 або 3.

8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:

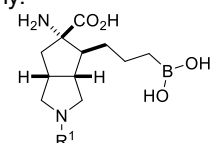


де R^1 є натуральною амінокислотою, вибраною з групи, що складається з гліцину, аланіну та проліну.

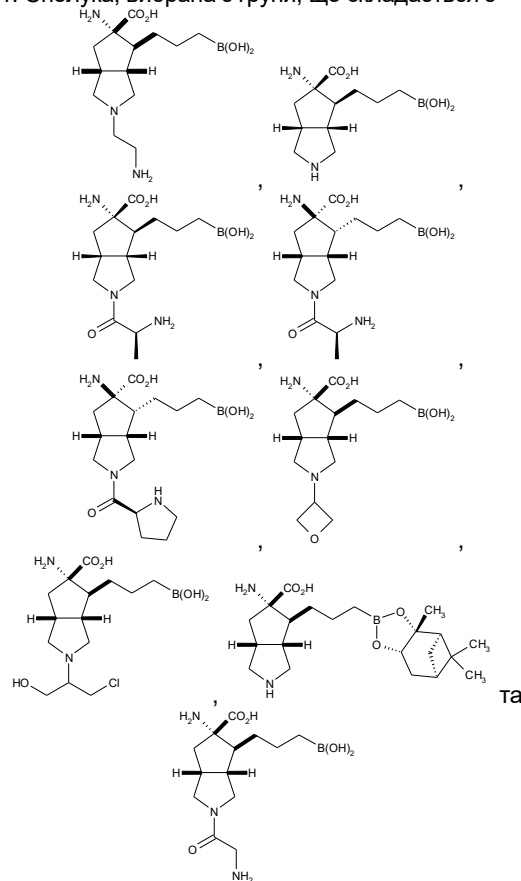
9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



10. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



11. Сполука, вибрана з групи, що складається з



або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

13. Спосіб лікування захворювання, розладу або стану, опосередкованого щонайменше частково ARG1, ARG2 або як ARG1, так і ARG2, де хвороба, розлад або стан, опосередкований принаймні частково ARG1, ARG2 або обома ARG1 і ARG2, є раком, інфекційним розладом або пов'язаним з імунною системою чи запаленням, захворюванням, розладом або станом, який передбачає введення терапевтично ефек-

тивної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, суб'єктові, який цього потребує.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що зазначене захворювання, розлад або стан опосередкований щонайменше частково ARG1.

15. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що зазначене захворювання, порушення або стан опосередкований щонайменше частково ARG2.

16. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що зазначене захворювання, розлад або стан опосередкований щонайменше частково ARG1 і ARG2.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 14-16, який **відрізняється** тим, що зазначену сполуку вводять у кількості, яка є ефективною для уповільнення, зупинки або регресії опосередкованої аргіназою імуносупресії.

18. Спосіб за будь-яким із пп. 14-16, який **відрізняється** тим, що зазначене захворювання, порушення або стан є раком.

19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначений рак є раком простати, раком товстої кишки, раком прямої кишки, раком підшлункової залози, раком шийки матки, раком шлунка, раком ендометрія, пухлиною головного мозку, раком печінки, раком сечового міхура, раком яєчника, раком яєчка, раком голови, раком шиї, раком шкіри (включаючи меланому й базальну карциному), пухлиною мезотеліальної оболонки, гемобластоми (включаючи лімфому й лейкоз), раком стравоходу, раком молочної залози, пухлиною м'яза, пухлиною сполучної тканини, раком легень (включаючи дрібноклітинну карциному й недрібноклітинну карциному легень), раком надниркової залози, раком щитовидної залози, раком нирок або раком кісток; або є колоректальним раком, раком голови й шиї, гліобластомою, мезотеліомою, нирково-клітинною карциномою, раком шлунка, саркомою (включаючи саркому Капоші), хоріокарциномою, базально-клітинною карциномою шкіри й семіномою яєчка.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний із групи, яка складається з меланоми, колоректального раку, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку простати, раку легень, лейкозу, пухлини головного мозку, лімфоми, раку яєчника, саркоми Капоші, нирково-клітинної карциноми, раку голови й шиї і раку стравоходу.

21. Спосіб за будь-яким із пп. 14-16, який **відрізняється** тим, що зазначене захворювання, порушення або стан є імунозалежним захворюванням, порушенням або станом.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що зазначене імунозалежне захворювання, порушення або стан вибраний із групи, яка складається з ревматоїдного артриту, ниркової недостатності, вовчака, астми, псоріазу, коліту, панкреатиту, алергії, фіброзу, анемії, фіброміалгії, хвороби Альцгеймера, застійної серцевої недостатності, інсульту, стенозу аортального клапана, артеріосклерозу, остеопорозу, хвороби Паркінсона, інфекцій, хвороби Крона, виразкового коліту, алергічного контактного дерматиту та інших екзем, системного склерозу й розсіяного склерозу.

23. Комбінація, яка включає сполуку за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват і щонайменше один додатковий терапевтичний агент.

24. Комбінація за п. 23, яка **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент є хіміотерапевтичним агентом, імунomodуючим агентом і/або агентом, який модулює запалення, або є опроміненням.

25. Комбінація за п. 23, яка **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент є інгібітором імунної контрольної точки.

26. Комбінація за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки блокує активність щонайменше одного з PD1, PDL1, BTLA, LAG3, членів родини B7, TIM3, TIGIT або CTLA4.

27. Комбінація за п. 26, яка **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки блокує активність PD1 або PDL1.

28. Комбінація за п. 27, яка **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки вибирають із групи, яка складається з ніволумабу, пемброліумабу, ламброліумабу, авелумабу, атезоліумабу й дурвалумабу.

29. Комбінація за пп. 27 або 28, яка **відрізняється** тим, що додатково включає додатковий терапевтичний агент, який блокує активність TIGIT.

30. Комбінація за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки блокує активність TIGIT.

31. Комбінація за будь-яким із пп. 25-30, яка **відрізняється** тим, що додатково містить інгібітор A2R.

32. Комбінація за будь-яким із пп. 25-31, яка **відрізняється** тим, що додатково містить інгібітор CD73.

33. Комбінація за будь-яким із пп. 25-30, яка **відрізняється** тим, що додатково містить хіміотерапевтичний агент.

34. Комбінація за п. 33, яка **відрізняється** тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент включає хіміотерапевтичний агент на основі платини або антрацикліну.

35. Комбінація за п. 34, яка **відрізняється** тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із цисплатину, карбоплатину, оксаліплатину й доксорубіцину.

36. Комбінація за будь-яким із пп. 25-35, яка **відрізняється** тим, що додатково включає опромінення.

37. Комбінація за п. 23, яка **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент є хіміотерапевтичним агентом.

38. Комбінація за п. 37, яка **відрізняється** тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент включає хіміотерапевтичний агент на основі платини або антрацикліну.

39. Комбінація за п. 38, яка **відрізняється** тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із цисплатину, карбоплатину, оксаліплатину й доксорубіцину.

40. Комбінація за пп. 38 або 39, яка **відрізняється** тим, що додатково включає опромінення.

41. Спосіб лікування раку в суб'єкта, який передбачає введення зазначеному суб'єктові ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату і щонайменше одного додаткового терапевтичного агента.

42. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент є хіміотерапевтичним агентом, імунomodуючим агентом і/або агентом, який модулює запалення, або є опроміненням.

43. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент є інгібітором імунної контрольної точки.

44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки блокує активність щонайменше одного з PD1, PDL1, BTLA, LAG3, членів родини B7, TIM3, TIGIT або CTLA4.

45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки блокує активність PD1 або PDL1.

46. Спосіб за п. 45, який **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки вибраний із групи, яка складається з ніволумабу, пембролізумабу, ламбролізумабу, авелумабу, атезолізумабу й дурвалумабу.

47. Спосіб за пп. 45 або 46, який **відрізняється** тим, що додатково включає додатковий терапевтичний агент, який блокує активність TIGIT.

48. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки блокує активність TIGIT.

49. Спосіб за будь-яким із пп. 43-48, який **відрізняється** тим, що додатково включає інгібітор A2R.

50. Спосіб за будь-яким із пп. 43-49, який **відрізняється** тим, що додатково включає інгібітор CD73.

51. Спосіб за будь-яким із пп. 43-48, який **відрізняється** тим, що додатково включає хіміотерапевтичний агент.

52. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент включає хіміотерапевтичний агент на основі платини або антрацикліну.

53. Спосіб за п. 52, який **відрізняється** тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент вибраний із групи, яка складається із цисплатину, карбоплатину, оксалиплатину й доксорубіцину.

54. Спосіб за пп. 52 або 53, який **відрізняється** тим, що додатково включає опромінення.

55. Спосіб за будь-яким із пп. 41-54, який **відрізняється** тим, що зазначена сполука й зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент вводять у комбінації.

56. Спосіб за будь-яким із пп. 41-54, який **відрізняється** тим, що зазначену сполуку й зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент вводять послідовно.

57. Спосіб за будь-яким із пп. 41-54, який **відрізняється** тим, що зазначені періоди лікування для введення зазначеної сполуки та зазначеного щонайменше одного додаткового терапевтичного агента перекриваються.

(86) PCT/EP2020/056799, 13.03.2020

(72) Анфер Вітторіо (ІТ)

(73) ЛОЛІ. ФАРМА С.Р.Л.

Via Sabatino Gianni, 14, 00156 Roma, Italy (ІТ)

(54) ЛІКУВАННЯ ФІБРОІДІВ ВІТАМІНОМ D ТА ЗАСОБОМ, ТАКИМ ЯК ґАЛАТ ЕПІґАЛОКАТЕХІНУ (EGCG)

(57) 1. Застосування композиції, що містить вітамін D та один або більше засобів, вибраних з групи, яка складається з: ґалату епіґалокатехіну (EGCG), катехіну, ґалокатехіну та ґалату епікатехіну (ECG), для запобігання, контролю та/або лікування фіброїду, причому вказаний один або більше засобів вибраних з групи, яка складається з: епіґалокатехін-3-ґалату, (-)-епіґалокатехін-3-ґалату, (-)-ґалокатехін-3-О-ґалату (GCG), (-)-ґалокатехін-3-ґалату, (+)-катехіну (C), (-)-епікатехіну (EC), (+)-ґалокатехіну (GC), (-)-епіґалокатехіну (EGC), (-)-епікатехін-3-ґалату, (-)-катехін-3-ґалату та (+)-катехін-3-ґалату, причому вказаний фіброїд знаходиться у тканині, що містить фіброblastи, і причому вказаний фіброїд являє собою міому матки або фіброаденому.

2. Застосування за п. 1, де вказаний вітамін D знаходиться у кількості від 1 до 100 мкг на добу та/або вказаний один або більше засобів знаходяться у кількості від 5 до 1000 мг на добу, та/або вказаний вітамін D та вказаний один або більше засобів знаходяться у масовому співвідношенні від 1:50 до 1:1000000, причому вказаний вітамін D знаходиться у кількості приблизно 50 мкг на добу та/або вказаний один або більше засобів знаходяться у кількості приблизно 300 мг на добу, та/або вказаний вітамін D та вказаний один або більше засобів знаходяться у масовому співвідношенні приблизно 1:6000, 1:50, 1:2000, 1:2500, 1:3000, 1:5000, 1:7000, 1:10000 або 1:1000000.

3. Застосування за п. 1 або 2 щонайменше з одним додатковим засобом, вибраним з групи, яка складається з: вітаміну В, поліфенолу та DL-альфа-токоферолу, причому вказаний вітамін D, вказаний один або більше засобів та вказаний щонайменше один додатковий засіб знаходяться у масовому співвідношенні від 1:5000:100 до 1:10000: 1000, причому вказаний вітамін D, вказаний один або більше засобів та вказаний щонайменше один додатковий засіб знаходяться у масовому співвідношенні приблизно 1 :6000:200, 1:5000:1000, 1:10000:100 або 1:10000: 1000, причому вказаний щонайменше один додатковий засіб являє собою вітамін В6, причому вказаний вітамін В6 знаходиться у кількості від 1 до 100 мг на добу, причому вказаний щонайменше один додатковий засіб знаходиться у кількості від приблизно 1 до 10 мг на добу, причому вказаний щонайменше один додатковий засіб знаходиться у кількості від приблизно 1 до 5 мг на добу.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний один або більше засобів являють собою ґалат епіґалокатехіну (EGCG) та/або де вказаний фіброїд являє собою міому матки.

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний один або більше засобів знаходяться у формі листа чайної рослини або екстракту листа чайної рослини, причому вказаний лист чайної рослини являє собою лист рослини зеленого чаю, який містить вказаний засіб у кількості від 30 до 95 мас. %, а саме приблизно 30, 45, 50 або 95 мас. %.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний вітамін D та вказаний один або більше

(11) 127910

(51) МПК (2024.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/235 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61P 35/00

(21) а 2021 04915

(22) 13.03.2020

(24) 08.02.2024

(31) 102019000003843

(32) 15.03.2019

(33) ІТ

засобів знижують вивільнення фібронектину та/або колагену.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний фіброїд являє собою міому матки, та вказане попередження, контроль та/або лікування міоми матки включає попередження, контроль та/або лікування щонайменше одного симптому міоми матки, причому вказаний симптом вибраний з групи, яка складається з: менорагії, дисменореї, міжменструальної кровотечі, тазового болю (гострого або хронічного), болючого статевому акту, анемії, порушеної репродуктивної функції, недостатності репродуктивної функції, безпліддя, втрати вагітності на ранніх термінах, звичного викидня, передчасних пологів та ускладнень вагітності, втомлюваності та пов'язаного з тиском симптому, такого як здуття живота, підвищена частота сечовипускання, порушення роботи кишечника.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний вітамін D та вказаний один або більше засобів вводяться одночасно та/або перорально, та/або двічі на добу.

9. Застосування композиції для попередження, контролю та/або лікування фіброїду, де композиція містить:

- вітамін D,
 - один або більше засобів, вибраних з групи, яка складається з: галату епігалокатехіну (EGCG), катехіну, галокатехіну та галату епікатехіну (ECG),
 - допоміжну речовину або розріджувач та
 - необов'язково щонайменше один додатковий засіб, причому вказаний один або більше засобів вибраних з групи, яка складається з: епігалокатехін-3-галату, (-)-епігалокатехін-3-галату, (-)-галокатехін-3-О-галату (GCG), (-)-галокатехін-3-галату, (+)-катехіну (C), (-)-епікатехіну (EC), (+)-галокатехіну (GC), (-)-епігалокатехіну, (-)-епікатехін-3-галату, (-)-катехін-3-галату та (+)-катехін-3-галату, причому вказаний один або більше засобів знаходяться у формі листа чайної рослини або екстракту листа чайної рослини, причому вказана допоміжна речовина та/або розріджувач вибраний з групи, яка складається з: фосфату кальцію, фосфату дикальцію, мікрокристалічної целюлози, стеарату магнію, діоксиду кремнію, сахарози, гуміарабіку, кукурудзяного крохмалю, тригліцеридів з середньою довжиною ланцюга, фосфату трикальцію, зшитого карбоксиметилцелюлози натрію, гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю, діоксиду титану, полівінілпіролідону, тальку, еритриту, ксиліту, стевіол-глікозидів та сукралози,
 - причому вказаний фіброїд знаходиться у тканині, яка містить фіброblastи, причому вказаний фіброїд являє собою міому матки або фіброаденому, причому вказана композиція вводиться перорально або вказана композиція знаходиться у вигляді таблетки, твердої капсули, м'якої гелевої капсули, порошку, сиропу, крохмальної капсули, льодяника, таблетки для розсмоктування або пастилки.
10. Застосування композиції за п. 9 у комбінації з додатковим терапевтичним втручанням, причому вказане додаткове терапевтичне втручання вибране з групи, яка складається з: хірургічного втручання, агоніста гормону, що вивільняє гонадотропин, селектив-

ного модулятора прогестеронового рецептора, антигормонального засобу, гормону, протизапального знеболюючого засобу та транексамової кислоти.

11. Застосування композиції за п. 9 або 10, яка являє собою фармацевтичну композицію, харчову добавку, харчовий продукт або напій.

12. Застосування композиції за будь-яким з пп. 9-11, яка містить: EGCG у формі екстракту листа рослини зеленого чаю, мікрокристалічну целюлозу, фосфат кальцію або фосфат дикальцію, вітамін D3, вітамін B6, стеарат магнію та діоксид кремнію.

(11) 127898

(51) МПК

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

(21) а 2020 06879

(22) 19.04.2019

(24) 08.02.2024

(31) 18168336.8

(32) 19.04.2018

(33) EP

(31) 18174982.1

(32) 30.05.2018

(33) EP

(31) 19150423.2

(32) 04.01.2019

(33) EP

(86) PCT/EP2019/060220, 19.04.2019

(72) Тазо Мелані (BE), Росін Гладіс (BE), Йост Мод (BE), Маве Марі (BE)

(73) ЕСТЕТРА СРЛ

Rue Saint-Georges, 5, 4000 Liège, Belgium (BE)

(54) ОДИНИЦЯ ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ МЕНОПАУЗОЮ

(57) 1. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання у полегшенні вазомоторних симптомів (VMS), пов'язаних із менопаузою, що містить композицію, де вказана композиція містить естетрольний компонент у добовій кількості, еквівалентній 20 мг естетролу моногідрату, де естетрольний компонент являє собою естетролу моногідрат, і де естетролу моногідрат являє собою єдиний інгредієнт у композиції.

2. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 1, де додатково використовується друга композиція, яка містить прогестогенний компонент.

3. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 2, де вказаний прогестогенний компонент вибраний із дроспіренону, прогестерону і дидрогестерону.

4. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 3, де прогестерон вводиться у добовій дозі від 50 до 200 мг.

5. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 1, де додатково використовується друга композиція, яка містить базадоксифен.

6. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за будь-яким із пп. 1-5, де вказана композиція міститься у пакувальній одиниці, яка містить щонайменше 21, переважно щонайменше 28 контейнерів для зберігання окремо упакованих і окремо витягуваних твердих лікарських форм для перорального введення з добовими дозами, де кожний контейнер містить щонайменше одну тверду лікарську форму для перорального введення з добовою дозою, яка містить 20 мг естетролу моногідрату.

7. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 6, де пакувальна одиниця додатково містить щонайменше 10, переважно 12, більш переважно 14 додаткових контейнерів для зберігання окремо упакованих і окремо витягуваних, переважно твердих лікарських форм для перорального введення, де кожний додатковий контейнер містить щонайменше одну, переважно тверду, лікарську форму для перорального введення з добовою дозою, яка містить прогестогенний компонент.

8. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 7, де вказаний прогестогенний компонент вибраний із дроспіренону, прогестерону і дидрогестерону.

9. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 8, де вказаний прогестогенний компонент являє собою прогестерон, і де кожний вказаний додатковий контейнер містить щонайменше одну лікарську форму для перорального введення з добовою дозою, яка містить приблизно 200 мг прогестерону.

10. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 6, де пакувальна одиниця додатково містить таку саму кількість додаткових контейнерів для зберігання окремо упакованих і окремо витягуваних, переважно твердих, лікарських форм для перорального введення з добовими дозами, де кожний додатковий контейнер містить щонайменше одну, переважно тверду, лікарську форму для перорального введення з добовою дозою, яка містить прогестогенний компонент, де переважно вказаний прогестогенний компонент вибраний із дроспіренону, прогестерону і дидрогестерону, де ще, більш переважно, вказаний прогестогенний компонент являє собою прогестерон, і де вказаний додатковий контейнер містить щонайменше одну лікарську форму для перорального введення з добовою дозою, яка містить приблизно 100 мг прогестерону.

11. Одиниця дозування для перорального введення, призначена для використання, за п. 6, де вказана тверда лікарська форма для перорального введення з добовою дозою додатково містить прогестогенний компонент.

(21) а 2021 00090

(22) 14.06.2018

(24) 08.02.2024

(31) 1709440.0

(32) 14.06.2017

(33) GB

(31) 1709444.2

(32) 14.06.2017

(33) GB

(31) 1710495.1

(32) 30.06.2017

(33) GB

(31) 1710494.4

(32) 30.06.2017

(33) GB

(31) 1720542.8

(32) 08.12.2017

(33) GB

(31) 1720543.6

(32) 08.12.2017

(33) GB

(31) 1802679.9

(32) 20.02.2018

(33) GB

(31) 1808473.1

(32) 23.05.2018

(33) GB

(86) PCT/EP2018/065873, 14.06.2018

(72) Феінгольд Джей Маршалл (US), Унгар Девід Родні (US)

(73) ЕЙДІСІ ТЕРАПЬЮТИКС СА

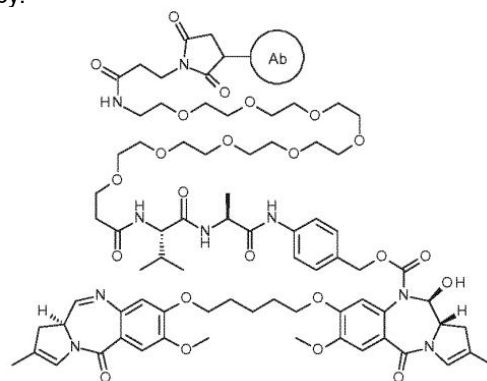
Route de la Corniche 3b, 1066 Epalinges, Switzerland (CH)

МЕДІММУНЕ ЛІМІТЕД

Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, United Kingdom (GB)

(54) СХЕМА ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ADC ДО CD19

(57) 1. Спосіб лікування лімфоми в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC (кон'югата антитіло-лікарський засіб), при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі дозування, що містить декілька циклів лікування, при цьому початкову дозу CD19-ADC вводять у першому та другому циклах лікування, а зменшену дозу CD19-ADC вводять у третьому та будь-яких наступних циклах лікування; при цьому зазначений CD19-ADC має хімічну структуру:



де Ab являє собою CD19 антитіло, що містить домен VH, що має послідовність SEQ ID NO: 2, і домен VL, що має послідовність SEQ ID NO: 8, і відношен-

(11) 127900

(51) МПК (2024.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00

A61P 39/00

ня лікарський засіб до антитіла (DAR) становить від 1 до 8.

2. Спосіб за п. 1, який характеризується тим, що лімфома являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії.

3. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, який характеризується тим, що Ab містить важкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO: 13, і легкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO: 14.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначену початкову дозу зменшують не більше одного разу протягом зазначеної схеми дозування.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначена початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг, наприклад приблизно 120 мкг/кг, або становить щонайменше 150 мкг/кг, наприклад приблизно 150 мкг/кг, або який характеризується тим, що зазначена початкова доза становить щонайменше 200 мкг/кг, наприклад приблизно 200 мкг/кг.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначена зменшена доза становить приблизно 50 % від зазначеної початкової дози.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначена зменшена доза становить приблизно 60 мкг/кг, або який характеризується тим, що зазначена зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг, наприклад приблизно 75 мкг/кг.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що кожний цикл лікування становить 3 тижні.

9. Спосіб за п. 1, який характеризується тим, що від приблизно 140 до 160 мкг/кг CD19-ADC вводять у першому та другому 3-тижневих циклах лікування, а потім від 70 до 80 мкг/кг у третьому та наступному 3-тижневих циклах лікування, починаючи через 3 тижні після другого циклу лікування.

10. Спосіб за п. 1, який характеризується тим, що приблизно 150 мкг/кг CD19-ADC вводять у першому та другому 3-тижневих циклах лікування, а потім 75 мкг/кг у третьому та наступному 3-тижневих циклах лікування, починаючи через 3 тижні після другого циклу лікування.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять у вигляді однократної дози.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначену дозу CD19-ADC вводять в 1 день циклу лікування.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома характеризується присутністю новоутворення, що містить CD19+ve клітини.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома діагностована в зазначеного суб'єкта до початку лікування із застосуванням зазначеного CD19-ADC.

15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений спосіб включає етап відбору суб'єкта для лікування на підставі експресії CD19, зокрема, який характеризується тим, що суб'єкта відбирають, якщо щонайменше 5 % клітин новоутворення експресують CD19.

16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома являє собою неходжкінську лімфому, таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), макроглобулінемія Вальденстрема та В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL), або який характеризується тим, що лімфома являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ).

17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома є резистентною, рецидивуючою або рефрактерною.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений суб'єкт являє собою людину.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять внутрішньовенно.

20. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який також включає введення хіміотерапевтичного агента в комбінації із зазначеним CD19-ADC.

21. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою інгібітор контрольної точки.

22. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою ібрутиніб, при цьому необов'язково ібрутиніб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC, й/або який характеризується тим, що ібрутиніб вводять у схемі дозування одна доза на добу (QD), при цьому необов'язково зазначена доза ібрутинібу, що вводиться, становить приблизно 560, 420 або 280 мг/добу, зокрема, який характеризується тим, що зазначена доза ібрутинібу, що вводиться, становить приблизно 560 мг/добу.

23. Спосіб за п. 22, який характеризується тим, що зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 60 мкг/кг, приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг, й/або який характеризується тим, що зазначене введення ібрутинібу триває після завершення лікування CD19-ADC, й/або який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох додаткових 3-тижневих циклів лікування, зокрема, який характеризується тим, що зазначені два додаткові цикли лікування CD19-ADC вводять, якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення двох первинних 3-тижневих циклів лікування.

24. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою дурвалумаб.

25. Спосіб за п. 24, який характеризується тим, що дурвалумаб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC; й/або який характеризується тим, що дурвалумаб вводять у схемі дозування одна доза кожні 3 тижні (Q3W), при цьому необов'язково зазначена доза дурвалумабу становить приблизно 1500 мг; й/або при цьому зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг; при цьому необов'язково зазначене введення дурвалумабу триває після завершення лікування CD19-ADC, зокрема, який характеризується тим, що після завершення лікування CD19-ADC дурвалумаб вводять у схемі дозування одна доза кожні 4 тижні (Q4W).

26. Спосіб за будь-яким із пп. 24-25, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох додаткових 3-тижневих циклів лікування, зокрема, який характеризується тим, що зазначені два додаткові цикли лікування CD19-ADC вводять, якщо зазначений суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення двох первинних 3-тижневих циклів лікування.

27. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою ритуксимаб.

28. Спосіб за п. 27, який характеризується тим, що ритуксимаб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC; й/або який характеризується тим, що ритуксимаб вводять у схемі дозування одна доза кожні 3 тижні (Q3W); при цьому необов'язково зазначена доза ритуксимабу, що вводиться, становить приблизно 375 мг/м²; й/або який характеризується тим, що зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

29. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою цитарабін.

30. Спосіб за п. 29, який характеризується тим, що цитарабін вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 29 або 30, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять в 2 день кожного циклу лікування однією дозою кожні 3 тижні (Q3W); й/або який характеризується тим, що цитарабін вводять у схемі дозування Q3W, й/або який характеризується тим, що цитарабін вводять у вигляді 5 часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу й/або який характеризується тим, що кожна часткова доза цитарабіну становить приблизно 100 мг/м², приблизно 200 мг/м², приблизно 300 мг/м² або приблизно 400 мг/м².

32. Спосіб за будь-яким із пп. 20-31, який характеризується тим, що суб'єкт має або підозрюється, що він має або був ідентифікований як схильний до ризику, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL) або лімфома з клітин мантиї (MCL); зокрема, який характеризується тим, що зазначений суб'єкт має або підозрюється, що він має або був ідентифікований як схильний до ризику, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

33. Спосіб за будь-яким із пп. 29-32, який характеризується тим, що цитарабін вводять в додатковій комбінації з ритуксимабом.

34. Спосіб за п. 20 або 21, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент вводять суб'єкту до, одночасно або після зазначеного CD19-ADC.

35. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять в комбінації зі стероїдом, при цьому необов'язково першу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC, зокрема першу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC.

36. Спосіб за п. 35, який характеризується тим, що другу дозу стероїду вводять наступного дня після зазначеного ADC.

37. Спосіб за п. 35, який характеризується тим, що першу дозу стероїду вводять за день до зазначеного ADC, при цьому необов'язково другу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC, при цьому необов'язково другу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC, зокрема, який характеризується тим, що третю дозу стероїду вводять наступного дня після зазначеного ADC.

38. Спосіб за будь-яким із пп. 35-36, який характеризується тим, що зазначений стероїд або дози стероїду вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, який характеризується тим, що зазначений стероїд вводять перорально.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 35-39, який характеризується тим, що кожна доза стероїду становить 8 мг або тим, що кожна доза стероїду становить 16 мг.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 35-40, який характеризується тим, що кожен дозу стероїду вводять у вигляді двох рівних часткових доз, при цьому необов'язково кожна часткова доза становить 4 або 8 мг.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 35-41, який характеризується тим, що зазначений стероїд являє собою дексаметазон, зокрема, який характеризується тим, що 4 або 8 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) за день до введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, (ii) в день введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, і (iii) наступного дня після введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування; або який характеризується тим, що 4 або 8 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) в день введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, і (ii) наступного дня після введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування.

43. Спосіб за п. 42, який характеризується тим, що дексаметазон вводять в день введення зазначеного ADC щонайменше за дві години до зазначеного ADC.

44. Спосіб за п. 42, який характеризується тим, що дексаметазон вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

(11) 127902

(51) МПК (2024.01)

A61K 39/00

A61K 47/68 (2017.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00

(21) а 2021 01818

(22) 28.10.2019

(24) 08.02.2024

(31) 62/752,904

(32) 30.10.2018

(33) US

(86) PCT/US2019/058300, 28.10.2019

(72) Рангвала Решма Абдулла (US), Верплоєген Сандра (NL), Брейдж Естер С.В. (NL), Абідойе Ойевале О. (US), Нікаціо Леонардо Віана (US)

(73) ГЕНМАБ А/С

Carl Jacobsens Vej 30, DK-2500 Valby, Denmark (DK)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ АНТИТІЛА ПРОТИ VEGF І КОН'ЮГАТА АНТИТІЛА ПРОТИ ТКАНИН-

НОГО ФАКТОРА-ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

- (57) 1. Застосування кон'югата антитіло-лікарський засіб, який зв'язується з тканинним фактором (TF), для лікування раку шийки матки у суб'єкта, у комбінації з анти-VEGF антитілом, де кон'югат антитіло-лікарський засіб включає анти-TF антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; де анти-TF антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіло-лікарський засіб містить варіабельну область важкого ланцюга та варіабельну область легкого ланцюга, причому варіабельна область важкого ланцюга містить:
- (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; та
 - (iii) CDR-H3, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3; та
- де варіабельна область легкого ланцюга містить:
- (i) CDR-L1, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; та
 - (iii) CDR-L3, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6; та
- де анти-VEGF антитіло являє собою бевацизумаб.
2. Застосування за п. 1, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою в діапазоні від приблизно 0,65 мг/кг до приблизно 2,1 мг/кг.
 3. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою приблизно 0,65 мг/кг.
 4. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою 0,65 мг/кг.
 5. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою приблизно 0,9 мг/кг.
 6. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою 0,9 мг/кг.
 7. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою приблизно 1,2 мг/кг.
 8. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою 1,2 мг/кг.
 9. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою приблизно 1,3 мг/кг.
 10. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою 1,3 мг/кг.
 11. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою приблизно 2,0 мг/кг.
 12. Застосування за п. 2, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять дозою 2,0 мг/кг.
 13. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.
 14. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять один раз кожні 3 тижні.
 15. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять один раз приблизно кожен 1 тиждень протягом 3 послідовних тижнів з подальшим приблизно 1-тижневим періодом відпочинку без будь-якого введення кон'югата антитіло-лікарського засіб, так що час кожного циклу становить приблизно 28 днів, включаючи період відпочинку.
 16. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять один раз кожен 1 тиждень протягом 3 послідовних тижнів з по-

дальшим 1-тижневим періодом відпочинку без будь-якого введення кон'югата антитіло-лікарського засіб, так що час кожного циклу становить 28 днів, включаючи період відпочинку.

17. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять приблизно на добу 1, 8 і 15 приблизно 4-тижневого циклу.
18. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять на добу 1, 8 і 15 4-тижневого циклу.
19. Застосування за будь-яким із пп. 1-18, в якому антитіло анти-VEGF вводять дозою в діапазоні від приблизно 5 мг/кг до приблизно 20 мг/кг.
20. Застосування за будь-яким із пп. 1-19, в якому антитіло анти-VEGF вводять дозою приблизно 7,5 мг/кг.
21. Застосування за будь-яким із пп. 1-19, в якому антитіло анти-VEGF вводять дозою 7,5 мг/кг.
22. Застосування за будь-яким із пп. 1-19, в якому антитіло анти-VEGF вводять дозою приблизно 15 мг/кг.
23. Застосування за будь-яким із пп. 1-19, в якому антитіло анти-VEGF вводять дозою 15 мг/кг.
24. Застосування за будь-яким із пп. 1-23, в якому антитіло анти-VEGF вводять один раз приблизно кожні 3 тижня.
25. Застосування за будь-яким із пп. 1-23, в якому антитіло анти-VEGF вводять один раз кожні 3 тижня.
26. Застосування за будь-яким із пп. 1-25, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять щонайменше через 30 хвилин після введення антитіла анти-VEGF.
27. Застосування за будь-яким із пп. 1-26, в якому суб'єкт раніше отримував лікування одним або більше терапевтичними засобами і не відповідав на лікування, при цьому один або більше терапевтичних засобів не є кон'югатом антитіло-лікарський засіб.
28. Застосування за будь-яким із пп. 1-26, в якому суб'єкт раніше отримував лікування одним або більше терапевтичними засобами і відчував рецидив після лікування, при цьому один або більше терапевтичних засобів не є кон'югатом антитіло-лікарський засіб.
29. Застосування за будь-яким із пп. 1-26, в якому суб'єкт раніше отримував лікування одним або більше терапевтичними засобами і відчував прогресування захворювання під час лікування, при цьому один або більше терапевтичних засобів не є кон'югатом антитіло-лікарський засіб.
30. Застосування за будь-яким із пп. 27-29, в якому один або більше терапевтичних засобів є вибраними із групи, що складається з хіміотерапевтичного засобу, бевацизумабу, цисплатину, карбоплатину, паклітакселу, топотекану, комбінації бевацизумабу і паклітакселу, комбінації бевацизумабу і цисплатину, комбінації бевацизумабу і карбоплатину, комбінації паклітакселу і топотекану, комбінації бевацизумабу і топотекану, комбінації бевацизумабу, цисплатину і паклітакселу, комбінації бевацизумабу, карбоплатину і паклітакселу, а також комбінації бевацизумабу, паклітакселу і топотекану.
31. Застосування за будь-яким із пп. 1-30, в якому суб'єкт не є кандидатом для радикальної терапії.
32. Застосування за п. 31, в якому радикальна терапія містить радіотерапію і/або хірургічне втручання з екзентерацією.
33. Застосування за будь-яким із пп. 1-32, в якому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аде-

носквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.

34. Застосування за будь-яким із пп. 1-33, в якому рак шийки матки являє собою рак шийки матки пізньої стадії.

35. Застосування за п. 34, в якому рак шийки матки пізньої стадії являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.

36. Застосування за п. 34 або 35, в якому рак шийки матки пізньої стадії являє собою метастатичний рак шийки матки.

37. Застосування за будь-яким із пп. 1-36, в якому рак шийки матки являє собою рецидивуючий рак шийки матки.

38. Застосування за будь-яким із пп. 1-37, в якому антитіло анти-TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіло-лікарський засіб являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент.

39. Застосування за будь-яким із пп. 1-38, в якому антитіло анти-TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіло-лікарський засіб містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності під SEQ ID NO: 7, і варіабельну область легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності під SEQ ID NO: 8.

40. Застосування за будь-яким із пп. 1-39, в якому антитіло анти-TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіло-лікарський засіб містить варіабельну область важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 7, і варіабельну область легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 8.

41. Застосування за будь-яким із пп. 1-40, в якому антитіло анти-TF кон'югата антитіло-лікарський засіб являє собою тізотумаб.

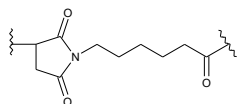
42. Застосування за будь-яким із пп. 1-41, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб додатково містить лінкер між антитілом анти-TF або його антигензв'язуючим фрагментом і ауристатином.

43. Застосування за будь-яким із пп. 1-42, де зазначений ауристин є монометил-ауристатином, необов'язково монометил-ауристатином Е.

44. Застосування за п. 42, в якому лінкер являє собою пептидний лінкер, що розщеплюється.

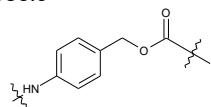
45. Застосування за п. 44, в якому пептидний лінкер, що розщеплюється, характеризується формулою -MC-vc-PAB-, в якій:

а) MC являє собою



б) vc являє собою дипептид валін-цитрулін, і

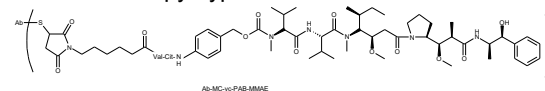
с) PAB являє собою



46. Застосування за будь-яким із пп. 42-45, в якому лінкер є приєднаним до сульфгідрильних залишків антитіла анти-TF, отриманого за допомогою частко-

вого відновлення або повного відновлення антитіла анти-TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

47. Застосування за п. 46, в якому лінкер є приєднаним до монометилауристатину Е (ММАЕ), при цьому кон'югат антитіло-лікарський засіб характеризується такою структурою:



в якій р означає число від 1 до 8, S являє собою сульфгідрильний залишок антитіла анти-TF, і Ab позначає антитіло анти-TF або його антигензв'язуючий фрагмент.

48. Застосування за п. 47, в якому середнє значення р в популяції кон'югатів антитіло-лікарський засіб становить приблизно 4.

49. Застосування за будь-яким із пп. 1-48, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб являє собою тізотумаб ведотин.

50. Застосування за будь-яким із пп. 1-49, в якому шлях введення для кон'югата антитіло-лікарський засіб є внутрішньовенним.

51. Застосування за будь-яким із пп. 1-50, в якому шлях введення для антитіла анти-VEGF є внутрішньовенним або підшкірним.

52. Застосування за п. 51, в якому шлях введення для антитіла анти-VEGF є внутрішньовенним.

53. Застосування за будь-яким із пп. 1-52, в якому антитіло анти-VEGF і кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять послідовно.

54. Застосування за будь-яким із пп. 1-52, в якому антитіло анти-VEGF і кон'югат антитіло-лікарський засіб вводять одночасно.

55. Застосування за будь-яким із пп. 1-54, в якому щонайменше приблизно 0,1 %, щонайменше приблизно 1 %, щонайменше приблизно 2 %, щонайменше приблизно 3 %, щонайменше приблизно 4 %, щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 6 %, щонайменше приблизно 7 %, щонайменше приблизно 8 %, щонайменше приблизно 9 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 % або щонайменше приблизно 80 % ракових клітин експресують TF.

56. Застосування за будь-яким із пп. 1-55, в якому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югата антитіло-лікарський засіб і антитіла анти-VEGF порівняно з вихідним рівнем.

57. Застосування за п. 56, в якому один або більше терапевтичних ефектів вибрані з групи, що складається з розміру пухлини, що походить від раку, частоти об'єктивної відповіді, тривалості відповіді, часу до відповіді, виживаності без прогресування і загальної виживаності.

58. Застосування за будь-яким із пп. 1-57, в якому розмір пухлини, що походить від раку, знижується щонайменше на приблизно 10 %, щонайменше на приблизно 15 %, щонайменше на приблизно 20 %, щонайменше на приблизно 25 %, щонайменше на приблизно 30 %, щонайменше на приблизно 35 %, щонайменше на приблизно 40 %, щонайменше на приблизно 45 %, щонайменше на приблизно 50 %, щонайменше на приблизно 60 %, щонайменше на приблизно 70 %, щонайменше на приблизно 80 %, щонайменше на приблизно 90 % або щонайменше на приблизно 100 %.

щонайменше на приблизно 40 %, щонайменше на приблизно 45 %, щонайменше на приблизно 50 %, щонайменше на приблизно 60 %, щонайменше на приблизно 70 % або щонайменше на приблизно 80 % порівняно з розміром пухлини, що походить від раку, до введення кон'югата антитіло-лікарський засіб і антитіла анти-VEGF.

59. Застосування за будь-яким із пп. 1-58, в якому частота об'єктивної відповіді становить щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, по меншій мірі приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 % або щонайменше приблизно 80 %.

60. Застосування за будь-яким із пп. 1-59, в якому суб'єкт демонструє виживаність без прогресування щонайменше приблизно 1 місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 5 місяців, щонайменше приблизно 6 місяців, щонайменше приблизно 7 місяців, щонайменше приблизно 8 місяців, щонайменше приблизно 9 місяців, щонайменше приблизно 10 місяців, щонайменше приблизно 11 місяців, щонайменше приблизно 12 місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно 2 роки, щонайменше приблизно 3 роки, щонайменше приблизно 4 роки або щонайменше приблизно 5 років після введення кон'югата антитіло-лікарський засіб і антитіла анти-VEGF.

61. Застосування за будь-яким із пп. 1-60, в якому суб'єкт демонструє загальну виживаність щонайменше приблизно 1 місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 5 місяців, щонайменше приблизно 6 місяців, щонайменше приблизно 7 місяців, щонайменше приблизно 8 місяців, щонайменше приблизно 9 місяців, щонайменше приблизно 10 місяців, щонайменше приблизно 11 місяців, щонайменше приблизно 12 місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно 2 роки, щонайменше приблизно 3 роки, щонайменше приблизно 4 роки або щонайменше приблизно 5 років після введення кон'югата антитіло-лікарський засіб і антитіла анти-VEGF.

62. Застосування за будь-яким із пп. 1-61, в якому тривалість відповіді на кон'югат антитіло-лікарський засіб становить щонайменше приблизно 1 місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 5 місяців, щонайменше приблизно 6 місяців, щонайменше приблизно 7 місяців, щонайменше приблизно 8 місяців, щонайменше приблизно 9 місяців, щонайменше приблизно 10 місяців, щонайменше приблизно 11 місяців, щонайменше приблизно 12 місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно 2 роки, щонайменше приблизно 3 роки, щонайменше приблизно 4 роки або щонайменше приблизно 5 років після введення кон'югата антитіло-лікарський засіб і антитіла анти-VEGF.

63. Застосування за будь-яким із пп. 1-62, в якому суб'єкт має одне або більше небажаних явищ і йому додатково вводять додатковий терапевтичний засіб

для усунення або зменшення тяжкості одного або більше небажаних явищ.

64. Застосування за будь-яким із пп. 1-63, в якому суб'єкт є схильним до ризику розвитку одного або більше небажаних явищ і де йому додатково вводять додатковий терапевтичний засіб для попередження або зменшення тяжкості одного або більше небажаних явищ.

65. Застосування за п. 59 або 60, в якому одне або більше небажаних явищ являють собою анемію, біль в області живота, кровотечу, гіпертиреоз, гіпотиреоз, гіпокаліємію, гіпонатріємію, носову кровотечу, втому, нудоту, алопецію, кон'юнктивіт, кератит, кон'юнктивальну виразку, запор, зниження апетиту, діарею, блювоту, периферичну невропатію або загальне погіршення фізичного стану здоров'я.

66. Застосування за будь-яким із пп. 63-65, в якому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3-го ступеня або вище.

67. Застосування за будь-яким із пп. 63-65, в якому одне або більше небажаних явищ являють собою важке небажане явище.

68. Застосування за п. 63 або 64, в якому одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт, кон'юнктивальну виразку і/або кератит, а додатковий засіб являє собою змачувальні очні краплі без консервантів, очний судинозвужувальний засіб, антибіотик і/або стероїдні очні краплі.

69. Застосування за будь-яким із пп. 1-68, в якому суб'єкт являє собою людину.

70. Застосування за будь-яким із пп. 1-69, в якому кон'югат антитіло-лікарський засіб знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіло-лікарський засіб і фармацевтично прийнятний носій.

71. Застосування за будь-яким із пп. 1-70, в якому антитіло анти-VEGF знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить антитіло анти-VEGF і фармацевтично прийнятний носій.

72. Застосування анти-VEGF антитіла для лікування раку шийки матки у суб'єкта в комбінації з кон'югатом антитіло-лікарський засіб, що зв'язується з тканинним фактором (TF), де кон'югат антитіло-лікарський засіб містить анти-TF антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'югований з ауристатином; де анти-TF антитіло або його антигензв'язуючий область кон'югата антитіло-лікарський засіб містить варіабельну область важкого ланцюга та варіабельну область легкого ланцюга, причому варіабельна область важкого ланцюга містить:

(i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR-H2, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; та

(iii) CDR-H3, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3; та

де варіабельна область легкого ланцюга містить:

(i) CDR-L1, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;

(ii) CDR-L2, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; та

(iii) CDR-L3, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6; та

де анти-VEGF антитіло являє собою бевацизумаб.

73. Набір для лікування раку шийки матки, що містить:

(а) дозу в діапазоні від приблизно 5 мг/кг до приблизно 20 мг/кг антитіла анти-VEGF;
 (b) дозу в діапазоні від приблизно 0,65 мг/кг до приблизно 2,1 мг/кг кон'югата антитіло-лікарський засіб, який зв'язується з тканинним фактором (TF), причому кон'югат антитіло-лікарський засіб містить антитіло анти-TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; і
 (c) інструкції з застосування антитіла анти-VEGF і кон'югата антитіло-лікарський засіб відповідно до застосування за будь-яким із пп. 1-72;
 де анти-TF антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіло-лікарський засіб містить варіабельну область важкого ланцюга та варіабельну область легкого ланцюга, причому варіабельна область важкого ланцюга містить:
 (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;
 (ii) CDR-H2, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; та
 (iii) CDR-H3, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3; та
 де варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:
 (i) CDR-L1, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;
 (ii) CDR-L2, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; та
 (iii) CDR-L3, що включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6; та
 де антитіло анти-VEGF являє собою бевацизумаб.
 74. Набір за п. 73, при цьому кон'югат антитіло-лікарський засіб являє собою тізотумаб ведотин.
 75. Набір за будь-яким із пп. 73-74, де зазначений ауристин є монометил-ауристатином, необов'язково монометил-ауристатином Е (ММАЕ).

амінокислот 21-131 SEQ ID NO: 126, та кожний важкий ланцюг імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність із амінокислот 1-119 SEQ ID NO: 116, та антитіло проти PD-1.

2. Композиція, яка містить антитіло, яке специфічно зв'язується з LAG3 людини, яке складається з двох важких ланцюгів імуноглобуліну та двох легких ланцюгів імуноглобуліну, де кожний легкий ланцюг імуноглобуліну складається з амінокислотної послідовності із амінокислот 21-238 SEQ ID NO: 126, та кожний важкий ланцюг імуноглобуліну складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 116, та пембролізумаб.

3. Композиція, яка містить антитіло, яке складається з двох важких ланцюгів імуноглобуліну та двох легких ланцюгів імуноглобуліну, де кожний легкий ланцюг імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність із амінокислот 21-238 SEQ ID NO: 126, та кожний важкий ланцюг імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 116, та пембролізумаб.

4. Композиція за будь-яким із пп. 1-3, де антитіло експресується в клітинах яєчника китайського хом'яка.

5. Композиція за будь-яким із пп. 1-3, де антитіло глікозиловано одним або кількома N-зв'язаними гліканами СНО, які є G0-F, G1-F, G2-F, G0, G1, G2 або Man5.

(11) 127888

(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(21) а 2019 01575

(22) 17.08.2015

(24) 08.02.2024

(31) 62/039,081

(32) 19.08.2014

(33) US

(31) 62/171,319

(32) 05.06.2015

(33) US

(62) а 2017 02455, 17.08.2015

(62) а 2017 02455, 17.08.2015

(72) Лян Лінда (US), Фаядат-Дилман Лоренс (US), Мейлфіт Рене де Вааль (US), Ра'хунатхан Гопапан (US)

(73) МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ЕЛЕЛСІ

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, USA (US)

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АНТИТІЛО ПРОТИ LAG3 ЛЮДИНИ

(57) 1. Композиція, яка містить антитіло, яке специфічно зв'язується з LAG3 людини, яке складається з двох важких ланцюгів імуноглобуліну та двох легких ланцюгів імуноглобуліну, де кожний легкий ланцюг імуноглобуліну містить амінокислотну послідовність із

(11) 127911

(51) МПК (2024.01)

A61P 1/16 (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**A61P 3/08** (2006.01)**A61P 9/00****C07D 285/36** (2006.01)**A61K 31/554** (2006.01)

(21) а 2021 04946

(22) 06.02.2020

(24) 08.02.2024

(31) 201911004690

(32) 06.02.2019

(33) IN

(31) 1950464-6

(32) 12.04.2019

(33) SE

(31) 201911049981

(32) 04.12.2019

(33) IN

(86) РСТ/EP2020/052942, 06.02.2020

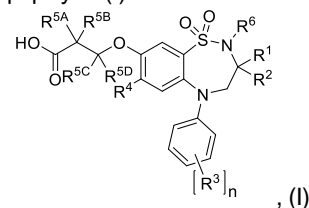
(72) Гілберт Пер-Йоран (SE), Матсон Ян (SE), Старке Ін-ґемар (SE), Кулкарні Сантош С. (IN)

(73) АЛЬБІРЕО АБ

Arvid Wallgrens backe 20, 413 46 Göteborg, Sweden (SE)

(54) СПОЛУКИ БЕНЗОТІАДІАЗЕПІНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ

(57) 1. Сполука формули (I):



де
кожний з R^1 і R^2 незалежно є C_{1-4} алкіл;
 R^3 незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, $N-(C_{1-4}алкіл)аміно$, $N,N-ді(C_{1-4}алкіл)аміно$ й $N-(арил-C_{1-4}алкіл)аміно$;
 n є ціле число 1, 2 або 3;
 R^4 вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкілокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{3-6} циклоалкілтіо, аміно, $N-(C_{1-4}алкіл)аміно$ й $N,N-ді(C_{1-4}алкіл)аміно$;
кожний з R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} і R^{5D} незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно й C_{1-4} алкілу; і
 R^6 вибрано з групи, яка складається з водню й C_{1-4} алкілу;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

- Сполука за п. 1, де R^1 є n -бутилом.
- Сполука за п. 1 або 2, де R^2 є n -бутилом.
- Сполука за п. 1 або 2, де R^2 є етилом.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^3 незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно, ціано, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси і C_{1-4} галогеналкокси.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^4 вибрано з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, аміно, $N-(C_{1-4}алкіл)аміно$ і $N,N-ді(C_{1-4}алкіл)аміно$.
- Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де кожний з R^{5A} і R^{5B} незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, аміно і метилу.
- Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R^6 - водень або метил.
- Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з:
3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
(S)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
(R)-3-((3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;
(S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;
(R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)-2-гідроксипропанової кислоти;
3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти;
(S)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти;
(R)-3-((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)бутанової кислоти;

3-((3,3-дибутил-7-хлор-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
3-((3,3-дибутил-5-(4-гідроксифеніл)-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
(S)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
(R)-3-((3-бутил-7-(диметиламіно)-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)окси)пропанової кислоти;
O-(3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;
(S)-O-((R)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;
(R)-O-((R)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серин;
(S)-O-((S)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину і
(R)-O-((S)-3-бутил-3-етил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін-8-іл)серину;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

- Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-9 і один або декілька фармацевтично прийнятих наповнювачів.
- Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 як лікарського засобу.
- Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці серцево-судинного захворювання або порушення метаболізму жирних кислот, або порушення утилізації глюкози, такого як гіперхолестеринемія; порушення обміну жирних кислот; цукрового діабету 1 і 2 типів; ускладнення діабету, у тому числі катаракти, мікро- і макросудинних захворювань, ретинопатії, нейропатії, нефропатії та уповільненого загоєння ран, ішемії тканин, діабетичної стопи, артеріосклерозу, інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому, нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії, інсульту, оклюзійного захворювання периферичних артерій, кардіоміопатії, серцевої недостатності, порушення серцевого ритму та рестенозу судин; захворювань, пов'язаних з діабетом, таких як інсуліно-резистентність (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищений рівень жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертензію; і для підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності.
- Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці шлунково-кишкового захворювання або розладу, такого як запор (включаючи хронічний запор, функціональний запор, хронічний ідіопатичний запор (CIC), періодичний/спорадичний запор, запор на тлі цукрового діабету, запор на тлі інсульту, запор на тлі хронічного захворювання нирок, запор на тлі розсіяного склерозу, запор на тлі хвороби Паркінсона, запор на тлі системного склерозу, запор, викликаний

ліками, синдром роздратованого кишечника із запором (IBS-C), синдром роздратованого кишечника змішаний (IBS-M), дитячий функціональний запор і запор, викликаний опіоїдами); хвороба Крона; первинна мальабсорбція жовчних кислот; синдром роздратованого кишечника (IBS); запальне захворювання кишечника (IBD); запалення клубової кишки; і рефлюксна хвороба і її ускладнення, такі як стравохід Барретта, жовчний рефлюксний езофагіт і жовчний рефлюксний гастрит.

14. Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці захворювання або порушення печінки, такого як: спадкоємне порушення метаболізму печінки; уроджені порушення синтезу жовчної кислоти; уроджені аномалії жовчних протоків; атрезія жовчовивідних шляхів; біліарна атрезія за Касаї; посттрансплантаційна атрезія жовчних шляхів; неонатальний гепатит; неонатальний холестаз; спадкоємні форми холестазу; церебротендіальний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу ЖК; синдром Зеллвегера; захворювання печінки, пов'язане з муковісцидозом; дефіцит альфа-1-антитрипсину; синдром Алажиля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу жовчної кислоти (ЖК); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 і неспецифічний PFIC, постжовчний відвідний PFIC і посттрансплантаційний PFIC; доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестаз (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 і неспецифічний BRIC, BRIC після трансплантації жовчних шляхів і BRIC після трансплантації печінки; аутоімунний гепатит; первинний біліарний цироз (PBC); фіброз печінки; неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD); неалкогольний стеатогепатит (NASH); портальна гіпертензія; холестаз; холестаз синдрому Дауна; лікарський холестаз, внутрішньопечінковий холестаз вагітності (жовтяниця при вагітності); внутрішньопечінковий холестаз; позапечінковий холестаз; холестаз, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); холестаз, пов'язаний з низьким вмістом фосфоліпідів; синдром лімфедемного холестазу 1 (LSC1); первинний склерозуючий холангіт (PSC); холангіт, пов'язаний з імуноглобуліном G4; первинний біліарний холангіт; жовчнокам'яна хвороба (жовчні камені); жовчний літіаз; холедохолітіаз; жовчнокам'яний панкреатит; хвороба Каролі; злоякісність жовчних протоків; злоякісна пухлина, що викликає непрохідність жовчного дерева; стриктури жовчних шляхів; холангіопатія при СНІДі; ішемічна холангіопатія; шкірна сверблячка через холестаз або жовтяницю; панкреатит; хронічне аутоімунне захворювання печінки, що призводить до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гострий жировий гепатоз; ожиріння печінки при вагітності; лікарський гепатит; порушення переваження залізом; уроджений дефект синтезу жовчних кислот 1-го типу (BAS 1-го типу); лікарське ураження печінки (DILI); фіброз печінки; уроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз із клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіоз, склерозуючий холангіт (NISCH); еритропоетична протопорфірія (EPP); ідіопатична дуктопенія в зрілому віці (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (INH); несиндромальна недостатність міжчасточкових жовчних протоків (NS PILBD); цироз у дітей північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентеро-

коліт; токсичність сироваткової жовчної кислоти, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляцію передсердь) при аномальному профілі жовчних кислот сироватки, кардіоміопатію, пов'язану із цирозом печінки ("холекардію"), і виснаження кісткових м'язів, пов'язане з холестатичною хворобою печінки; вірусний гепатит (включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D і гепатит Е); гепатоцелюлярну карциному (гепатому); холангіокарциному; рак шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з жовчними кислотами; і холестаз, викликаний пухлинами й новоутвореннями печінки, жовчовивідних шляхів і підшлункової залози; або для застосування в посиленні терапії кортикостероїдами при захворюванні печінки.

15. Застосування за п. 11 при лікуванні або профілактиці синдромів гіперабсорбції (включаючи абеталіпопротеїнемію, сімейну гіпобеталіпопротеїнемію (FHBL), хворобу затримки хіломікронів (CRD) і ситостеролемію); гіпервітамінозу і остеопетроз; гіпертонії; клубочкової гіперфільтрації; і шкірної сверблячки при нирковій недостатності; або для застосування для захисту від ураження нирок, пов'язаного із захворюванням печінки або метаболічним захворюванням.

(11) 127916

(51) МПК (2024.01)

A61P 33/00

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 36/533 (2006.01)

(21) u 2020 06243

(22) 28.09.2020

(24) 08.02.2024

(72) Довгий Юрій Юрійович (UA), Довгий Максим Юрійович (UA), Рудік Олександр Васильович (UA), Прус Павло Миколайович (UA), Гудь Альона Олександрівна (UA), Прихода Ірина Віталіївна (UA)

(73) ДОВГІЙ ЮРІЙ ЮРІЙОВИЧ

вул. 1 Травня, 12, кв. 46, м. Житомир, 10008 (UA)

ДОВГІЙ МАКСИМ ЮРІЙОВИЧ

вул. 1 Травня, 12, кв. 46, м. Житомир, 10008 (UA)

РУДІК ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ

вул. Пушкінська, 59, м. Житомир, 10004 (UA)

ПРУС ПАВЛО МИКОЛАЙОВИЧ

вул. Фещенка-Чопівського, 29, м. Житомир, 10004 (UA)

ГУДЬ АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА

вул. Бориса Тена, 92, м. Житомир, 10025 (UA)

ПРИХОДА ІРИНА ВІТАЛІІВНА

вул. Пушкінська, 59, м. Житомир, 10004 (UA)

(54) ПРОТИПАРАЗИТАРНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕЙМЕРІОЗІВ КУРЕЙ

(57) Протипаразитарний засіб для лікування еймеріозів курей, що містить хіміотерапевтичні кокцидіостатики у формі порошку, де основна діюча субстанція - ампроліум, який відрізняється тим, що додатково містить сульфален, а також лист кропиви дводомної висушений, при їх наступному співвідношенні, у мас. %:

ампроліум	0,1-0,4
сульфален	0,04-0,08
кропива дводомна листя	до 100,0.

A 63

- (11) **127907** (51) МПК (2024.01)
A63G 21/00
- (21) а 2021 04029 (22) 12.07.2021
(24) 08.02.2024
- (72) Руденко Олександр Петрович (UA)
(73) **РУДЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ**
вул. Оболонська набережна, буд. 3, корп. 2,
кв. 38, м. Київ, 04211 (UA)
- (54) **БЕЗКАРКАСНА ДИТЯЧА ГІРКА**
- (57) 1. Безкаркасна дитяча гірка, що містить похилий скат, що має в плані переважно прямокутну форму, в верхній частині якого сформована горизонтальна стартова ділянка, яка виконана з можливістю з'єднання з сторонньою опорною конструкцією, а нижня частина якого має вигин донизу, утворюючи кінцеву ділянку, утримуючі скат напрямні боковини, вздовж внутрішніх поверхонь яких виконано видовжені пази, відповідні за формою поздовжньому вигину похилого ската і в які встановлено його кромки з утворенням опорної ковзної поверхні та бортів, та посилюючі поперечини, розташовані вздовж довжини похилого ската та закріплені на напрямних боковинах під ковзною поверхнею, яка **відрізняється** тим, що посилюючі поперечини виконані циліндричними та покритими шаром еластичного пружного матеріалу на довжину, що дорівнює ширині ковзної поверхні,

поперечини встановлені в виїмках, виконаних в напрямних боковинах на рівні або нижче рівня пазів, таким чином, щоб поверхня поперечин була дотичною до зовнішньої частини ковзної поверхні, та закріплені крізь боковини різьбовим з'єднанням, а стартова ділянка похилого ската посилена зварною рамкою та оснащена боковими захисними панелями, при цьому зварна рамка має виступаючі по боках ската ділянки, сконфігуровані з можливістю фіксації на них нижніх частин бокових захисних панелей, верхні частини яких з'єднані одна з одною за допомогою поперечної стяжної планки.

2. Безкаркасна дитяча гірка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що похилий скат виготовлений з цільної смуги нержавіючої сталі, а напрямні боковини та захисні панелі виконані з пластику.

3. Безкаркасна дитяча гірка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що напрямні боковини виконані складаними з верхньої та нижньої частин, з'єднаних двійним замковим кріпленням.

4. Безкаркасна дитяча гірка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поздовжній вигин похилого ската формує щонайменше одну увігнуту і щонайменше одну опуклу ділянки ковзної поверхні.

5. Безкаркасна дитяча гірка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що відстань між осями посилюючих поперечин менше або дорівнює ширині ковзної поверхні похилого ската.

Розділ С:**Хімія. Металургія****С 01**

- (11) **127891** (51) МПК
C01F 11/18 (2006.01)
C13B 20/02 (2011.01)
C13B 20/06 (2011.01)
C13B 20/16 (2011.01)
- (21) **а 2020 02102** (22) **29.08.2018**
(24) **08.02.2024**
(31) **10 2017 215 243.5**
(32) **31.08.2017**
(33) **DE**
(86) **PCT/EP2018/073197, 29.08.2018**
(72) Аждарі Рад Мохсен (DE)
(73) **ЗЮДЦУКЕР АГ**
Maximilianstr. 10, 68165 Mannheim, Germany (DE)
- (54) **СПОСІБ ОТРИМАННЯ САТУРАЦІЙНОГО ВАПНЯКУ З ПОКРАЩЕНОЮ ФУНКЦІОНАЛЬНІСТЮ**
- (57) 1. Спосіб отримання сатураційного вапняку з покращеною функціональністю з карбонатаційного вапняку, який включає наступні технологічні стадії:
а) отримання карбонатаційного вапняку з середнім розміром частинок не більше 20 мкм, який містить щонайменше 85 мас. % CaCO_3 і не більше 1 мас. % органічних нецукристих речовин, де в кожному випадку TS (сухих речовин), в розрахунку на TS карбонатаційного вапняку,
б) сатурація карбонатаційного вапняку,
с) відокремлення рідинної фази, яка містить барвники, від підданого сатурації карбонатаційного вапняку для отримання прекурсору сатураційного вапняку з покращеною функціональністю,
д) отримання сатураційного вапняку з покращеною функціональністю,
де вказаний сатураційний вапняк з покращеною функціональністю має вміст CaCO_3 вище 92 мас. % (TS, у розрахунку на TS сатураційного вапняку з покращеною функціональністю).
2. Спосіб за п. 1, де між технологічними стадіями а) і б), між технологічними стадіями б) і с) або між технологічними стадіями а) і б), а також б) і с), здійснюється розбавлення карбонатаційного вапняку.
3. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де отриманий в технологічній стадії д) сатураційний вапняк з покращеною функціональністю отримують з утвореного в технологічній стадії с) прекурсору сатураційного вапняку з покращеною функціональністю з допомогою щонайменше одного мембранного фільтра-преса.
4. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де після технологічної стадії с) проводять додавання Ca(OH)_2 до отриманого в технологічній стадії с) прекурсору сатураційного вапняку з покращеною функціональністю.
5. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де отриманий в технологічній стадії а) карбонатаційний вапняк має вміст сухої речовини від 55 до 80 мас. % (з розрахунку на загальну масу карбонатаційного вапняку).

6. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де карбонатаційний вапняк, який використовується в технологічній стадії б) для сатурації, має вміст сухої речовини від 25 до 40 мас. % (з розрахунку на загальну масу карбонатизованого сатураційного вапняку).
7. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де відокремлений в технологічній стадії с) підданий сатурації карбонатаційний вапняк має вміст сухої речовини від 15 до 30 мас. % (з розрахунку на загальну масу карбонатизованого сатураційного вапняку).
8. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де отриманий в технологічній стадії д) сатураційний вапняк з покращеною функціональністю має вміст сухої речовини до 95 мас. % (з розрахунку на загальну масу сатураційного вапняку з покращеною функціональністю).
9. Спосіб за одним з попередніх пунктів, де карбонатаційний вапняк, який використовується в технологічній стадії а), являє собою карбонатаційний вапняк зі зниженим вмістом колоїдів.
10. Сатураційний вапняк з покращеною функціональністю, який має вміст CaCO_3 вище 92 мас. % (TS, у розрахунку на TS сатураційного вапняку з покращеною функціональністю), який отримується способом за одним з пп. 1-9.
11. Застосування сатураційного вапняку з покращеною функціональністю за п. 10 як допоміжного фільтраційного матеріалу.
12. Застосування сатураційного вапняку з покращеною функціональністю за п. 10 як матеріалу наповнювача.
13. Застосування сатураційного вапняку з покращеною функціональністю за п. 10 як вапнякового добрива.
14. Застосування сатураційного вапняку з покращеною функціональністю за п. 10 як адсорбенту для адсорбції барвників.
15. Застосування сатураційного вапняку з покращеною функціональністю за п. 10, зокрема, який отримується способом за п. 4, для очищення соку.

С 04

- (11) **127889** (51) МПК (2024.01)
C04B 28/00
C08J 9/00
C08J 9/16 (2006.01)
C08K 3/34 (2006.01)
C04B 111/28 (2006.01)
- (21) **а 2019 01740** (22) **20.07.2017**
(24) **08.02.2024**
(31) **16461540.3**
(32) **20.07.2016**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2017/068371, 20.07.2017**
(72) Кондратовіч Філіп Лукаш (PL), Утрата Каміл (PL), Мікошек-Оперхальська Мажена (PL)
(73) **СІНТОС С.А.**
ul. Chemików 1, 32-600 Oswiecim, Poland (PL)
- (54) **МОДИФІКОВАНИЙ ГЕОПОЛІМЕР І МОДИФІКОВАНИЙ ГЕОПОЛІМЕРНИЙ КОМПОЗИТ І СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ**

(57) 1. Застосування модифікованого геополімерного композита, отриманого з геополімеру, модифікованого однією або декількома сполуками, вибраними зі сполук фосфору, сполук азоту, сполук міді, сполук срібла, сполук цинку, сполук олова і сполук магнію, причому модифікований геополімерний композит додатково містить одну або декілька атермічних добавок, для зменшення термічної провідності піни, що містить полімер (зниження вимірюється згідно з ISO 8301), де полімер є вініловим ароматичним полімером, де піна, має щільність від 8 до 30 кг/м³, і теплопровідність (виміряну згідно з ISO 8301) від 0,025 до 0,035 Вт/м·К.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що атермічна добавка вибирається з групи, яка складається з:

- a) вуглецевих атермічних добавок,
 - b) металевих атермічних добавок,
 - c) металоокисних атермічних добавок, і
 - d) металосульфідних атермічних добавок,
- переважно, де атермічна добавка вибирається з:
- x) сажі, коксу, графітизованої сажі, окису графіту, графіту, антрациту, окису графену, графену,
 - y) оксиду титану, шамоту, золи, колоїдного діоксиду кремнію, гідромагнетиту, гантиту і мінералу, що має структуру перовськіту,
- більш переважно, де атермічна добавка вибирається з атермічних добавок на основі вуглецю, вибраних з теплопоглиначів і теплорефлекторів, найбільш переважно, де атермічна добавка є сажею, графітом або їх сумішшю.

3. Спосіб отримання грануляту розширюваного вінілового ароматичного полімеру методом екструзії або суспензії, причому метод екструзії або суспензії включає процес додавання модифікованого геополімерного композита, отриманого з геополімеру і модифікованого однією або кількома сполуками, вибраними зі сполук фосфору, сполук азоту, сполук міді, сполук срібла, сполук цинку, сполук олова і сполук магнію, модифікований геополімерний композит додатково містить атермічну добавку.

4. Композиція для приготування термоізоляційної піни, яка включає один або кілька полімерів, композиція додатково містить модифікований геополімерний композит, отриманий з геополімеру і модифікований однією або кількома сполуками, вибраними зі сполук фосфору, сполук азоту, сполук міді, сполук срібла, сполук цинку, сполук олова і сполук магнію, модифікований геополімерний композит, що додатково містить атермічну добавку, де композиція є у вигляді грануляту розширюваного вінілового ароматичного полімеру, що включає вініловий ароматичний полімер і один або більше пропелентів.

5. Композиція для теплоізоляції, яка включає один або кілька полімерів, композиція додатково містить модифікований геополімерний композит, отриманий з геополімеру і модифікований однією або кількома сполуками, вибраними зі сполук фосфору, сполук азоту, сполук міді, сполук срібла, сполук цинку, сполук олова і сполук магнію, модифікованого геополімерного композита, що додатково містить атермічну добавку, де композиція є у вигляді розширеного вінілового ароматичного пінополімеру, де піна, має

щільність від 8 до 30 кг/м³, і теплопровідність (виміряну згідно з ISO 8301) від 0,025 до 0,035 Вт/м·К.

C 07

(11) 127895

(51) МПК (2024.01)
C07C 29/40 (2006.01)
C07D 301/26 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
A01P 3/00

(21) а 2020 05814

(22) 04.06.2018

(24) 08.02.2024

(31) 201831008255

(32) 06.03.2018

(33) IN

(86) РСТ/ВВ2018/053974, 04.06.2018

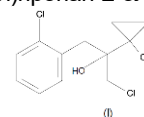
(72) Шелке Сантош Ганпат (IN), Відхалдас Талаті Пареш (IN), Шрофф Джайдев Раджнікант (AE), Шрофф Вік-рам Раджнікант (AE)

(73) ЮПЛ ЛТД

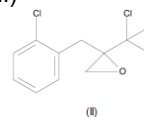
Agrochemical Plant, Durgachak, Midnapore Dist., West Bengal, Haldia 721 602, India (IN)

(54) УДОСКОНАЛЕНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

(57) 1. Спосіб одержання суміші 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу формули (I)



та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану формули (II)



який включає реакцію Гріньяра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причому зазначену реакцію проводять за температури від 0 до 100 °С, який **відрізняється** тим, що зазначену реакцію проводять у системі розчинників, яка містить 2-метилтетрагідрофуран і толуен у співвідношенні від 1:5 до 5:1.

2. Спосіб за п. 1, в якому 2-хлорбензилгалогенід являє собою 2-хлорбензилхлорид.

3. Спосіб одержання протіоконазолу, який включає: (a) реакцію Гріньяра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить 2-метилтетрагідрофуран і толуен у співвідношенні від 1:5 до 5:1;

(b) піддавання реакції продукту стадії (a) з 1,2,4-триазолом з утворенням 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу; і

(c) піддавання реакції продукту стадії (b) з сіркою з утворенням протіоконазолу.

4. Застосування системи розчинників, яка містить 2-метилтетрагідрофуран і толуен у співвідношенні від 1:5 до 5:1, для одержання суміші 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу.

лопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану шляхом проведення реакції Гріньяра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном за температури від 0 до 100 °C.

(11) 127892

(51) МПК
C07D 261/04 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)

(21) а 2020 03421

(22) 06.11.2018

(24) 08.02.2024

(31) 62/582,381

(32) 07.11.2017

(33) US

(31) 62/608,904

(32) 21.12.2017

(33) US

(86) PCT/EP2018/080230, 06.11.2018

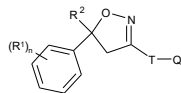
(72) Чжоу Джордж Х. (US), Коут Аарон (US), Щенк Люк Райан (US), Койнов Атанас (US)

(73) ІНТЕРВЕТ ІНТЕРНЕТІОНЛ Б.В.

Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Netherlands (NL)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЧАСТИНОК ІЗОКСАЗОЛІНУ ВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

(57) 1. Спосіб одержання частинок сполуки ізоксазоліну, де сполука ізоксазоліну являє собою сполуку формули (I):



, формула (I)

де

R¹ - галоген, CF₃, OCF₃ або CN;

n - ціле число від 0 до 3 включно;

m - 1 або 2;

R² - C₁-C₃галогеналкіл;

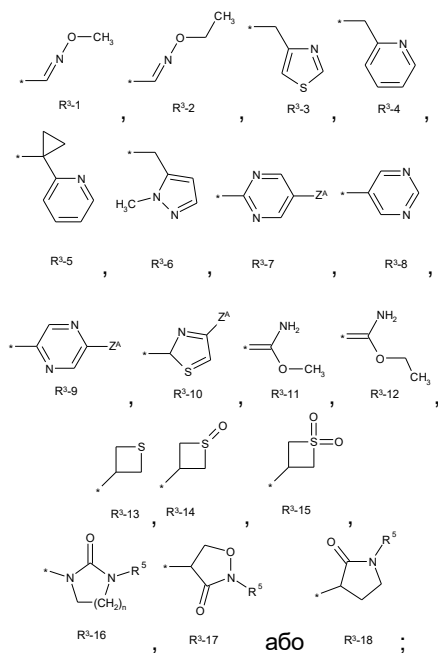
T - кільцева структура: 5- або 6-членна або біциклічна, яка є необов'язково заміщеною одним або декількома радикалами Y;

Y - метил, галогенметил, галоген, CN, NO₂, NH₂-C=S, або два сусідні радикали Y разом утворюють ланцюг;

Q - X-NR³R⁴, NR⁵-NR⁶-X-R³, X-R³ або 5-членне N-гетероарильне кільце, яке є необов'язково заміщеним одним або декількома радикалами;

X - CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS;

R³ - водень, метил, галогенетил, галогенпропіл, галогенбутил, метоксиметил, метоксіетил, галогенметоксиметил, етоксиметил, галогенетоксиметил, пропоксиметил, етиламінкарбонілметил, етиламінкарбонілетил, диметоксіетил, пропініламінкарбонілметил, N-феніл-N-метиладель, галогенетиламінкарбонілметил, галогенетиламінкарбонілетил, тетрагідрофурил, метиламінкарбонілметил, (N,N-диметиламіно)карбонілметил, пропіламінкарбонілметил, циклопропіламінкарбонілметил, пропеніламінкарбонілметил, галогенетиламінкарбонілциклопропіл, алкілсульфанілалкіл, алкілсульфінілалкіл, алкілсульфонілалкіл, циклоалкіл;



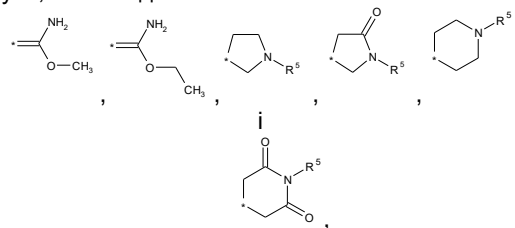
де

Z^A - водень, галоген, ціано або галогенметил (CF₃);

R⁴ - водень, етил, метоксиметил, галогенметоксиметил, етоксиметил, галогенетоксиметил, пропоксиметил, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, циклопропілкарбоніл, метоксикарбоніл, метоксиметилкарбоніл, амінокарбоніл, етиламінкарбонілметил, етиламінкарбонілетил, диметоксіетил, пропініламінкарбонілметил, галогенетиламінкарбонілметил, ціанометиламінкарбонілметил або галогенетиламінкарбонілетил;

R⁵ - H, алкіл або галогеналкіл;R⁶ - H, алкіл або галогеналкіл;

або R³ і R⁴ разом утворюють замісник, вибраний із групи, яка складається з:



або її сіль, або сольват,

який включає:

a) розчинення в кристалізаторі сполуки ізоксазоліну в розчиннику, в якому розчинність сполуки ізоксазоліну залежить від температури, для одержання партії розчину сполуки ізоксазоліну;

b) ініціювання кристалізації:

i) охолодження кристалізатора до пересичення; або

ii) вібрація кристалізатора; або

iii) додавання до кристалізатора зародка кристалізації сполуки ізоксазоліну; або

iv) поєднання двох або більше з вищеперелічених дій;

c) видалення частини партії, нагрівання видаленої частини до повного розчинення частинок сполуки ізоксазоліну в розчиннику і повернення одержаного розчину сполуки ізоксазоліну до кристалізатора, де швидкість повернення дорівнює швидкості видалення

ня і становить приблизно від 0,25 до 0,75 об'єму партії за годину і де об'єм партії являє собою об'єм розчину сполуки ізоксазоліну, одержаного на етапі а); і d) охолодження кристалізатора для одержання частинок сполуки ізоксазоліну бажаних розмірів.

2. Спосіб за п. 1, де швидкість видалення на етапі с) становить від 0,40 до 0,46 об'єму партії за годину.

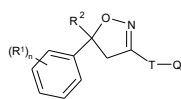
3. Спосіб за п. 1, де кристалізатор на етапі d) охолоджують до температури 0 °C або нижче.

4. Спосіб за п. 1, який додатково включає етап фільтрування частинок сполуки ізоксазоліну з етапу d).

5. Спосіб за п. 4, де температуру фільтрування підтримують на рівні 0 °C або нижче.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 4-5, де відфільтровані частинки ізоксазоліну сушать.

7. Спосіб одержання частинок сполуки ізоксазоліну, де сполука ізоксазоліну являє собою сполуку формули (I):



, формула (I)

де

R¹ - галоген, CF₃, OCF₃ або CN;

n - ціле число від 0 до 3 включно;

m - 1 або 2;

R² - C₁-C₃галогеналкіл;

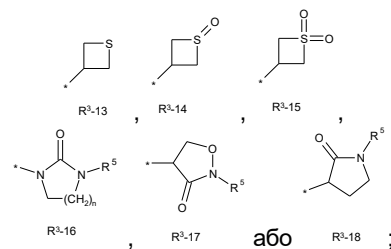
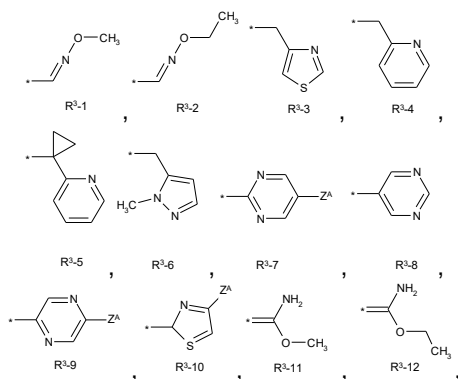
T - кільцева структура: 5- або 6-членна або біциклічна, яка є необов'язково заміщеною одним або декількома радикалами Y;

Y - метил, галогенметил, галоген, CN, NO₂, NH₂-C=S, або два сусідні радикали Y разом утворюють ланцюг;

Q - X-NR³R⁴, NR⁵-NR⁶-X-R³, X-R³ або 5-членне N-гетероарильне кільце, яке є необов'язково заміщеним одним або декількома радикалами;

X - CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS;

R³ - водень, метил, галогенетил, галогенпропіл, галогенбутил, метоксиметил, метоксіетил, галогенметоксиметил, етоксиметил, галогенетоксиметил, пропоксиметил, етиламінокарбонілметил, етиламінокарбонілетил, диметоксіетил, пропініламінокарбонілметил, N-феніл-N-метиламіно, галогенетиламінокарбонілметил, галогенетиламінокарбонілетил, тетрагідрофурил, метиламінокарбонілметил, (N,N-диметиламіно)карбонілметил, пропіламінокарбонілметил, циклопропіламінокарбонілметил, пропініламінокарбонілметил, галогенетиламінокарбонілциклопропіл, алкілсульфанілалкіл, алкілсульфінілалкіл, алкілсульфонілалкіл, циклоалкіл:



де

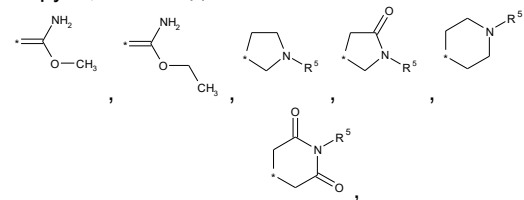
Z^A - водень, галоген, ціано або галогенметил (CF₃);

R⁴ - водень, етил, метоксиметил, галогенметоксиметил, етоксиметил, галогенетоксиметил, пропоксиметил, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, циклопропілкарбоніл, метоксикарбоніл, метоксиметилкарбоніл, амінокарбоніл, етиламінокарбонілметил, етиламінокарбонілетил, диметоксіетил, пропініламінокарбонілметил, галогенетиламінокарбонілметил, ціанометиламінокарбонілметил або галогенетиламінокарбонілетил;

R⁵ - H, алкіл або галогеналкіл;

R⁶ - H, алкіл або галогеналкіл;

або де R³ і R⁴ разом утворюють замісник, вибраний із групи, яка складається з:



або її сіль, або сольват,

що включає:

а) об'єднання в кристалізаторі сполуки ізоксазоліну з розчинником, у якому розчинність сполуки ізоксазоліну залежить від температури;

б) нагрівання кристалізатора доти, доки сполука ізоксазоліну не розчиниться в розчиннику;

с) охолодження кристалізатора до температури 48-55 °C для одержання партії пересиченого розчину сполуки ізоксазоліну в розчиннику;

і) додавання до кристалізатора зародків кристалізації сполуки ізоксазоліну для ініціювання кристалізації і росту частинок;

ii) одержання в кристалізаторі суспензії частинок сполуки ізоксазоліну в розчиннику;

d) підтримання температури кристалізатора в інтервалі 48-55 °C;

е) видалення частини партії і нагрівання видаленої частини для повного розчинення частинок сполуки ізоксазоліну в розчиннику, де швидкість видалення являє собою швидкість в інтервалі приблизно від 0,25 до 0,75 об'єму партії за годину і де об'єм партії являє собою об'єм пересиченого розчину сполуки ізоксазоліну, одержаного на етапі с);

f) повернення одержаного розчину сполуки ізоксазоліну до кристалізатора; де швидкість повернення дорівнює швидкості видалення на етапі е); і

g) охолодження кристалізатора для одержання частинок сполуки ізоксазоліну бажаних розмірів.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 7, де сполука ізоксазоліну являє собою флураланер.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 7-8, де розчинник являє собою ізопропанол.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 7-9, де кристалізатор на етапі б) нагрівають до температури вище ніж 60 °C.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 7-10, де видалену частину нагрівають до температури вище ніж 60 °C.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 7-11, де видалену частину нагрівають за допомогою теплообмінника або у другій ємності.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 7-12, де швидкість видалення на етапі е) становить від 0,40 до 0,46 об'єму партії за годину.

14. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 7-13, де швидкість видалення підтримується протягом 4-24 годин.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 7-14, де кристалізатор на етапі g) охолоджують до температури 0 °C або нижче.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 7-15, де кристалізатор охолоджують протягом 10-48 годин.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 7-16, який додатково включає етап фільтрування частинок сполуки ізоксазоліну з етапу g).

18. Спосіб за п. 17, де температуру фільтрування підтримують на рівні 0 °C або нижче.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 17-18, де відфільтровані частинки ізоксазоліну сушать.

20. Композиція частинок сполуки ізоксазоліну, де сполука ізоксазоліну являє собою флуранер, що містить частинки, які мають середню товщину частинок, виміряну методом сканувальної електронної мікроскопії (SEM), більшу ніж 10 мкм, і де середньозважений за об'ємом медіанний діаметр частинок (d50), виміряний апаратом, у якому використовують метод статичного світлорозсіювання, становить від 75 до 120 мкм, де частинки отримують способом за будь-яким з пп. 1-19.

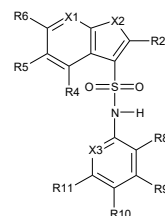
(BE), Провінс Лорен (BE), Бошта Надер М. (EG), Бхаттарай Санджай (US), Намасіваям Вігнешваран (DE), Функе Маріо (DE), Швах Лукас (DE), Голлос Сабріна (DE), вон Лауфенберг Даніель (DE), Барре Анаїс (FR)

(73) ЮСБ ФАРМА ГМБХ

Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany (DE)

(54) (АЗА)ІНДОЛ- І БЕНЗОФУРАН-3-СУЛЬФОНАМІДИ

(57) 1. Сполука за формулою І-2:



, формула І-2

де

X1 являє собою N або C(R7),

X2 являє собою NH, S або O,

X3 являє собою N або C(R12),

R2 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду та метоксі,

R4 вибраний з водню, метоксі й галогену,

R5 вибраний з водню, галогену, ціано, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкілкарбонілу, C₁₋₃-алкоксикарбонілу, C₁₋₃-алкілсульфінілу й C₁₋₃-алкілсульфонілу, де кожний алкіл або алкокс може бути необов'язково заміщеним один або декілька разів замісником, вибраним з галогену, C₁₋₃-алкокси, ціано, азида, C₁₋₃-алкіламіно й ді(C₁₋₃алкіл)аміно, переважно метоксі або галогену,

або R5 утворює кільце разом з R6,

R6 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, азида, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкілу, переважно метилу, етилу, ізопропілу або моно-, ди- або трифторметилу, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкокси, переважно метоксі, етоксі, моно-, ди- або трифторметоксі й моно-, ди- або трифторетоксі, незаміщеного або заміщеного C₂₋₃-алкенілу, незаміщеного або заміщеного C₂₋₃-алкінілу, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкілкарбонілу, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкоксикарбонілу, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкілсульфінілу, переважно метилсульфінілу, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкілсульфонілу, переважно метилсульфонілу, незаміщеного або заміщеного бензилсульфонілу, незаміщеного або заміщеного бензилсульфінілу, незаміщеного або заміщеного C₃₋₇-циклоалкілу, переважно циклопропілу, незаміщеного або заміщеного C₃₋₇-ідилоалкіл(C₁₋₃)алкілу, переважно циклопропілметилу, незаміщеного або заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкілу, переважно тетрагідрофуранілу й оксетанілу, незаміщеного або заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкіл(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або заміщеного C₃₋₆-циклоалкокси, незаміщеного або заміщеного C₁₋₅-алкокси(C₁₋₅)алкілу, незаміщеного або заміщеного C₁₋₃-алкокси(C₁₋₃)алкокси, переважно метоксіетоксі, незаміщеного або заміщеного (C₃₋₆)циклоалкіл(C₁₋₃)алкокси, переважно циклопропілметоксі, незаміщеного або заміщеного (C₃₋₆)гетероциклоалкіл(C₁₋₃)алкокси, переважно тетрагідрофуранілметоксі, незаміщеного або заміщеного фенілу, незаміщеного або заміщеного фенілокси, незаміщеного або

(11) 127890

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 421/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 209/90 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01)

(21) а 2019 05854

(22) 27.12.2017

(24) 08.02.2024

(31) 16207137.7

(32) 28.12.2016

(33) EP

(86) РСТ/EP2017/084602, 27.12.2017

(72) Мюллер Кріста Е. (DE), Пегурьер Сесіль (BE), Деліньї Майкл Луїс Роберт (BE), Ель-Таєб Алі (DE), Хокемер Джордж (DE), Ледекью Марі (BE), Мерсьє Джоел

заміщеного тієнілу, незаміщеного або заміщеного піридилу, переважно незаміщеного піридилу, незаміщеного або заміщеного оксазолу, незаміщеного або заміщеного тіазолу, незаміщеного або заміщеного ізоксазолу, незаміщеного або заміщеного феніл(C₁₋₃)алкоксі, переважно бензилоксі, де кожний необов'язковий замісник в R6 переважно вибраний з однієї або декількох з групи, що складається з фтору, хлору, бром, незаміщеного або фторованого метилу, незаміщеного або фторованого метоксі, гідроксі й ціано, або

(i) R6 утворює разом з R7 і атомами вуглецю, до яких R6 і R7 є приєднаними, незаміщений або заміщений феніл, незаміщений або заміщений піридил, незаміщений або заміщений циклопентил чи незаміщений або заміщений циклогексил,

де кожний замісник, якщо присутній, вибраний з галогену, гідроксі, ціано, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-циклоалкіл(C₁₋₃)алкілу, C₃₋₇-гетероциклоалкіл(C₁₋₃)алкілу, C₁₋₆-алкоксі й C₁₋₆-алкоксі(C₁₋₃)алкілу, де кожний алкіл або алкоксі може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з галогену та C₁₋₃-алкоксі, або

(ii) R6 утворює разом з R5 і атомами вуглецю, до яких R6 і R5 є приєднаними, 1,3-діоксолан, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з фтору й метилу, R7 вибраний з водню, галогену, ціано, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкоксі, C₁₋₃-алкілкарбонілу, C₁₋₃-алкоксикарбонілу, C₁₋₃-алкілсульфонілу, C₁₋₃-алкілсульфінілу, C₅₋₆-гетероарилу, переважно ізоксазолу й C₅₋₆-гетероарил(C₁₋₃)алкоксі, переважно піридилметоксі, де кожний алкільний або алкоксифрагмент може бути заміщеним одним або декількома замісниками, переважно галогеном, галоген(C₁₋₆)алкоксі або C₁₋₃-алкоксі, та де кожний гетероарил може бути заміщеним одним або декількома замісниками, переважно галогеном, метилом, гідроксі або метоксі, або R7 утворює кільце разом з R6,

R8 вибраний з водню, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкоксі, ціано й галогену, де кожний алкіл або алкоксі може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано й метоксі, R9 вибраний з водню, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкоксі, фтору, хлору, бром, йоду, де кожний алкіл або алкоксі може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з галогену й метоксі,

або R9 утворює разом з R8 або R10 і кільцем, до якого вони приєднані, біциклічну кільцеву систему, вибрану з 2,1,3-бензотіадіазолу, 2,1,3-бензоселенадіазолу, 2,1,3-бензоксадіазолу, 1,3-бензотіазолу, 1,3-бензоксазолу, який може бути незаміщеним або може бути частково гідрогенізованим і заміщеним з оксо з утворенням 2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензоксазолу-, 1,3-бензодіоксолу, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з фтору й метилу з переважним утворенням 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксолу, 2,3-дигідробензотіофену, який може бути незаміщеним або заміщеним однією або двома оксогрупами з переважним утворенням 1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотіофену, 1,3-дигідро-2-бензофурану, який може бути незаміщеним або заміщеним однією або двома групами, вибраними з оксо, фтору й метилу, переважно щонайменше однією оксогрупою переважно з утворенням 3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофурану й дигідроізоіндолу, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з оксо, фтору й метилу, та який переважно являє собою 3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол,

R10 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду, C₁₋₅-алкілу, переважно C₁₋₃-алкілу, C₁₋₅-алкоксі, переважно C₁₋₃-алкоксі, C₂₋₄-алкенілу, C₂₋₄-алкінілу, C₃₋₄-циклоалкілу, C₃₋₄-гетероциклоалкілу, ціано, ціанометилу, ціанометоксі, C₁₋₃-алкілкарбонілу, C₁₋₃-алкоксикарбонілу, азидо, пентафторсульфанілу й нітро, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл або алкоксі може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкоксі, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкоксикарбонілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілкарбонілу, ціано, гідроксі, циклопропілу й піридилу, де піридил може бути необов'язково заміщеним галогеном, незаміщеним або фторованим метилом і/або незаміщеним або фторованим метоксі, та де будь-який циклоалкіл або гетероциклоалкіл може бути незаміщеним або заміщеним групою, вибраною з галогену, ціано, гідроксі(C₁₋₂)алкілу, C₁₋₂-алкоксі та C₁₋₂-алкоксикарбонілу,

R11 вибраний з водню, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкоксі, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, C₁₋₃-алкілкарбонілу, C₁₋₃-алкоксикарбонілу, де кожний алкіл і алкоксі може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, бром, йоду та C₁₋₃-алкоксі, R12, якщо присутній, вибраний з водню, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкоксі, фтору, хлору, бром, йоду, де кожний алкіл і алкоксі може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, бром, йоду й C₁₋₃-алкоксі, де щонайменше один з R5, R6 і R7 є відмінним від водню, та де щонайменше один з R8, R9, R10 і R11 є відмінним від водню, та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де X1 являє собою N або C(R7), X2 являє собою NH, S або O, X3 являє собою N або C(R12), як R2, так і R4 являє собою водень, R5 вибраний з водню, фтору, хлору й бром, R6 вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, ціано, азидо, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, етенілу, етинілу, пропаргілу, метилсульфінілу, метилсульфонілу, циклопропілу, циклопропілоксі, циклопропілметилу, метоксі, етоксі, пропоксі, метоксіетоксі, етоксиметоксі, циклопропілметоксі, оксетанілу, оксетанілметоксі, тетрагідрофуранілу, тетрагідрофуранілметоксі, фенілу, бензилоксі, фенілоксі, бензилсульфінілу, тієнілу, піридилу, оксазолу, тіазолу й ізоксазолу, де кожний феніл, тієніл, піридил, оксазол, тіазол і ізоксазол може бути необов'язково заміщеним одним або декілька разів замісником, вибраним з галогену, метоксі й метилу, та де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна група й алкоксигрупа може бути заміщеною один або декілька разів фтором, метоксі, фторметоксі й гідроксі,

або R6 утворює разом з R7 і атомами вуглецю, до яких R6 і R7 є приєднаними, кільце, вибране з фенілу, піридилу, циклогексилу й цикlopентилу, кожний з яких може бути незаміщеним або додатково заміщеним одним або декількома залишками, вибраними з галогену, гідроксі, незаміщеного або фторованого метилу й незаміщеного або фторованого метоксі,

R7 вибраний з водню, галогену, ціано, метилсульфінілу, метилсульфонілу, метоксі, фторметоксі, фторетоксі, метилу, фторметилу й фторетилу, або R7 утворює кільце разом з R6,

R8 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду, метоксі, фторметоксі, ціано, метилу й фторметилу, R9 вибраний з водню, фтору й хлору,

або R9 утворює разом з R8 або R10 і кільцем, до якого вони приєднані, біциклічну кільцеву систему, вибрану з 2,1,3-бензотіадіазолу, 2,1,3-бензоксадіазолу, 2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензоксазолу й 1,3-бензодіоксолу, який є необов'язково заміщеним двома фторами,

або R9 утворює разом з R10 і кільцем, до якого вони приєднані, біциклічну кільцеву систему, вибрану з 3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу, 2,3-дигідро-1-бензотіофену, який є заміщеним одним або двома оксо, й необов'язково метильованого 3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофурану,

R10 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду, метилу, етилу, n-пропілу, ізопропілу, етенілу, n-пропенілу, ізопропенілу, етинілу, пропаргілу, фтор(C₁₋₃)алкілу, метоксі, етоксі, пропоксі, фтор(C₁₋₃)алкоксі, C₁₋₃алкоксі(C₁₋₃)алкілу, C₁₋₃алкоксі(C₁₋₃)алкоксі, C₁₋₃алкоксі(C₂₋₃)алкенілу, C₁₋₃алкоксі(C₂₋₃)алкінілу, C₁₋₃алкоксикарбоніл(C₁₋₃)алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл(C₁₋₃)алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл(C₁₋₃)алкілоксі, ціано, ацетилу, азидо, нітро, пентафторсульфанілу, циклопропілу, циклопропілоксі, циклопропілметоксі й (C₁₋₃)алкоксикарбонілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна група й алкоксигрупа в R10 може бути незаміщеною або заміщеною одним або декількома залишками, вибраними з фтору, ціано й/або гідроксі, та де циклопропіл є необов'язково заміщеним одним або декількома залишками, вибраними з ціано, необов'язково фторованого C₁₋₂алкоксі й необов'язково фторованого C₁₋₂алкоксикарбонілу,

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, ціано, метилу, фторметилу, метоксі й фторметоксі,

R12, якщо присутній, вибраний з водню, фтору, хлору й бром,

де щонайменше два з R8, R10 і R11 є відмінними від водню,

та її фармацевтично прийнятні солі,

3. Сполука за п. 1, де

X1 являє собою N або C(R7),

X2 являє собою NH, S або O, переважно NH або O, більш переважно NH,

R2 являє собою водень або фтор,

R4 являє собою водень або фтор,

R5 вибраний з водню та галогену,

R6 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, азидо, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкоксі, метилсульфінілу, метилсульфонілу, циклопропілу, циклопропілметилу, циклопропілметоксі, бензилоксі, бен-

зилсульфінілу, тієнілу й піридилу та переважно являє собою хлор або бром,

R7 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, ціано, метилу, метоксі, фтор метилу, фторметоксі, метилсульфінілу й метилсульфонілу,

X3 являє собою N або C(R12),

R8 вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метоксі й фторметоксі,

R9 являє собою водень або фтор, переважно водень,

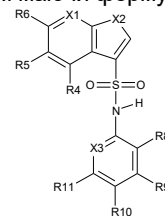
R10 вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, азидо, ціано, оксетанілу, ціано(C₁₋₂)алкілу, ціано(C₁₋₂)алкоксі, циклопропіл(C₁₋₂)алкілу, циклопропіл(C₁₋₂)алкоксі, необов'язково фторованого C₁₋₂алкоксикарбонілу, необов'язково фторованого C₁₋₂алкоксикарбоніл-циклопропілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкілу, переважно метилу, етилу й фторметилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкоксі, переважно метоксі, дифторметоксі, дифторетоксі й трифторетоксі, незаміщеного або фторованого C₂₋₃алкенілу, незаміщеного або фторованого C₂₋₃алкінілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкоксі(C₁₋₃)алкілу, переважно метоксипропілу, етоксіетилу й фторметоксиметилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкоксі(C₁₋₃)алкоксі, переважно метоксіетоксі й фторметоксіетоксі, незаміщеного або фторованого C₁₋₃алкоксі(C₂₋₃)алкенілу, переважно метоксипропенілу, етоксіетенілу та фторметоксипропенілу й пентафторсульфанілу,

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, метоксі, фторметоксі й фторметилу.

R12, якщо присутній, являє собою водень або фтор, переважно водень,

де щонайменше один з R8 і R11 є відмінним від водню, та її фармацевтично прийнятні солі,

4. Сполука за п. 1 або 2, де R2 являє собою водень, таким чином маючи формулу I:



, формула I

де всі інші замісники мають значення, що визначені в будь-якому із попередніх пунктів.

5. Сполука за п. 4, де

X1 являє собою N або C(R7),

X2 являє собою NH,

X3 являє собою N або CR12,

R4 являє собою водень,

R5 вибраний з водню, фтору, хлору й бром,

R6 вибраний з фтору, бром, хлору, нітро, азидо, ціано, метилу, фторметилу, етилу, фторетилу, ізопропілу, циклопропілу, циклопропілметилу, циклопропілметоксі, метоксі, етоксі, фторметоксі, фторетоксі, метилсульфінілу, метилсульфонілу, бензилоксі й тієнілу,

R7 вибраний з водню, метоксі, фтору, хлору, бром, ціано, фторметоксі, фторетоксі та моно-, ди- й трифторметилу,

R8 вибраний з водню, фтору, хлору й метоксі,

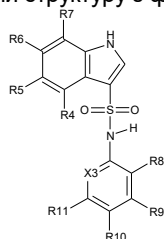
R9 являє собою водень або фтор, переважно водень,

R10 вибраний з фтору, хлору, бром, ціано, ціано-метилу, ціаноетилу, ціанометоксі, азидо, метилу, ети-

лу, пропілу, етенілу, пропенілу, етинілу, пропаргілу, моно-, ди- й трифторметилу, циклопропіл метоксі, циклопропілетоксі, метоксициклопропілу, етоксидициклопропілу, метоксикарбонілциклопропілу, етоксикарбонілциклопропілу, моно-, ди- й трифторметоксі, моно-, ди- й трифторетоксі, етоксиметилу, метоксietiлу, етоксietiлу, метоксипропілу, фторетоксиметилу, фторметоксietiлу, фторетоксietiлу, фторметоксипропілу, етоксиметоксі, метоксietiоксі, метоксипропоксі, фторетоксиметоксі, фторметоксietiоксі, фторметоксипропоксі, метоксietenілу, метоксипропенілу, фторметоксietenілу, фторметоксietenілу, етиніду, пропаргілу й пентафторсульфанілу, R11 вибраний з водню, фтору, хлору, фторметилу, метоксі й фторметоксі, R12, якщо присутній, являє собою водень або фтор, переважно водень, де щонайменше один з R8 і R11 є відмінним від водню, та її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 4, де або

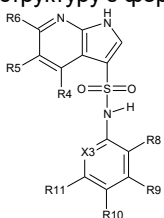
а) X1 являє собою CR7 й X2 являє собою NH, таким чином маючи структуру з формулою II:



, формула II

або де

б) X1 являє собою N й X2 являє собою NH, таким чином маючи структуру з формулою III:



, формула III

де в будь-якій формулі II або III

X3 являє собою N або C(R12),

R4 являє собою водень,

R5 вибраний з водню, фтору, хлору й бромю,

R6 вибраний з фтору, хлору, бромю, йоду, ціано, ази, аміно, нітро, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, трифторметилу, метилсульфінілу, метилсульфонілу, циклопропілу, циклопропілметилу, метоксі, етоксі, метоксиметоксі, метоксietiоксі, етоксиметоксі, циклопропілметоксі, фенілу, бензилоксі, фенілоксі, бензилсульфінілу, бензилсульфонілу, тієнілу, піридилу, оксазолу, тіазолу й ізоксазолу, де кожна алкільна група й алкоксигрупа в R6 може бути заміщеною одним або декількома залишками, вибраними з фтору, ціано й гідроксі, та де кожний феніл, тієніл, піридил, оксазол, тіазол та ізоксазол може бути необов'язково заміщеним один або декілька разів переважно замісником, вибраним з галогену, метоксі, фторметоксі, метилу й фторметилу,

або, у сполуках формули II, R6 утворює разом з R7 і атомами вуглецю, до яких R6 і R7 є приєднаними, кільце, вибране з фенілу, піридилу, циклогексилу й циклопентилу, кожний з яких може бути незаміще-

ним або заміщеним один або декілька разів групою, вибраною з метилу, фторованого метилу, метоксі, фторованого метоксі, гідроксі, хлору й фтору,

R7, у сполуках формули II, вибраний з водню, фтору, хлору, бромю, йоду, ціано, метоксі, етоксі, метилсульфінілу, метилсульфонілу, метилу, етилу, фторметилу, фторетилу й фтор(C₁₋₂)алкоксі, або R7 утворює кільце разом з R6,

R8 вибраний з водню, фтору, хлору, бромю, йоду, метоксі, фторметилу й фторметоксі,

R9 вибраний з водню, метилу, метоксі, фтору й хлору та переважно являє собою водень,

або R9 утворює разом з R8 або R10 і кільцем, до якого вони приєднані, біциклічну кільцеву систему, вибрану з 2,1,3-бензотіадіазолу, 2,1,3-бензоксадіазолу, 2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензоксазолу й 1,3-бензодіоксолу, який є необов'язково заміщеним двома фторами,

або R9 утворює разом з R10 і кільцем, до якого вони приєднані, біциклічну кільцеву систему, вибрану з 3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу, 1,1-діоксо-2,3-дигідро-1-бензотіофену й 3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофурану, який може бути необов'язково метильованим в положенні 1,

R10 вибраний з водню, фтору, хлору, бромю, йоду, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкенілу, в тому числі етенілу й пропенілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкінілу, в тому числі етинілу й пропаргілу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкілу, в тому числі метилу, етилу, ізопропілу й трифторметилу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксі, в тому числі метоксі й фтор(C₁₋₂)алкоксі, ціано, ціанометилу, ціанометоксі, циклопропілу, циклопропілметоксі, циклопропілетоксі, ацетилу, ази, нітро, пентафторсульфанілу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксі(C₁₋₃)алкілу, переважно метоксипропілу й етоксietiлу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксі(C₁₋₃)алкоксі, переважно метоксietiоксі й фторметоксietiоксі, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксі(C₂₋₃)алкенілу, переважно метоксипропенілу й етоксietenілу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксі(C₂₋₃)алкінілу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксикарбоніл(C₁₋₃)алкілу, переважно етоксикарбонілетилу й незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкоксикарбоніл(C₁₋₃)алкенілу, переважно етоксикарбонілетенілу, де кожна циклопропільна група в R10 може бути незаміщеною або додатково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, необов'язково фторованого C₁₋₂-алкоксі й необов'язково фторованого C₁₋₂-алкоксикарбонілу,

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, бромю, незаміщеного або фторованого метилу й незаміщеного або фторованого метоксі,

R12, якщо присутній, вибраний з водню, фтору, хлору або бромю й переважно являє собою водень або фтор;

де щонайменше один, переважно два з R8, R10 і R11 є відмінними від водню та незаміщеного алкілу, та її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 6, де

R4, R5 обидва являють собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, метоксі, фторметоксі й фторметилу,
 R7, в сполуках формули II, вибраний з водню, метоксі, фтору, хлору, бром, фторметилу, переважно трифторметилу, фторметоксі, фторетоксі, метилсульфінілу й метилсульфонілу,
 X3 являє собою N або CR12,
 R8 являє собою фтор або метоксі,
 R9 являє собою водень,
 R10 вибраний з фтору, хлору, бром, ціано, ціанометил, ціаноетилу, ціанометоксі, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілу, переважно метилу, етилу й фторметилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси, переважно фторметоксі й фторетоксі, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкілу, переважно метоксипропілу, фторованого метоксипропілу, етоксіетилу й фторованого метоксиметилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₂₋₃)алкенілу, в тому числі метоксипропенілу й етоксіетенілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкокси, переважно метоксіетоксі, пентафторсульфанілу і циклоалкілу, який є заміщенням замісником, вибраним з C₁₋₂-алкокси, фтор(C₁₋₂)алкокси, C₁₋₂-алкоксикарбонілу й фтор(C₁₋₂)алкоксикарбонілу,
 R11 вибраний з водню, метоксі, фторметоксі, фторметилу й фтору,
 R12, якщо присутній, являє собою водень або фтор, та її фармацевтично прийнятні солі.

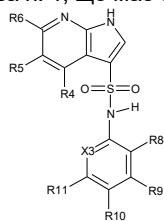
8. Сполука за п. 6, і що має формулу II, де

R4 являє собою водень,
 R5 вибраний з водню, фтору, хлору й бром,
 R6 вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, ціано, метилу, етилу, ізопропілу, фторметилу, переважно трифторметилу, фторетилу, метоксі, фторметоксі, фторетоксі, ціано, метилсульфінілу, метилсульфонілу, циклопропілу, фенілу, бензилі, 2-тієнілу й 3-тієнілу,
 R7 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, ціано, фтор(C₁₋₂)алкілу, переважно трифторметилу й фтор(C₁₋₂)алкокси та переважно вибраний з водню, фтору, метоксі, фторметоксі й фторетоксі,
 X3 являє собою C(R12),
 R8 і R11 є незалежно вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, фторметилу, метоксі й фторметоксі,
 R9 являє собою водень,

R10 вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, азида, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілу, переважно трифторметилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси, переважно вибраного з дифторетоксі, трифторметоксі й трифторетоксі, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси(C₁₋₃)алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси(C₂₋₃)алкенілу, пентафторсульфанілу, етинілу, пропінілу, ціано, ціанометоксі й ціанометилу, та

R12 являє собою водень і фтор,
 де щонайменше один з R8 і R11 являє собою фтор.

9. Сполука за п. 1, що має формулу III:



, формула III

де

R4 і R5 являють собою водень,
 R6 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, фторметилу, метоксі, фторметоксі й циклопропілу,
 X3 являє собою C(R12) або N,
 R8 вибраний з водню, метоксі й галогену, особливо переважно з фтору, хлору, метоксі й водню,
 R9 являє собою водень,
 R10 вибраний з фтору, бром, хлору, йоду, метилу, фтор(C₁₋₃)алкілу, переважно трифторметилу, незаміщеного або фторованого метоксі(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілокси, переважно моно-, ди- й трифторметоксі та моно-, ди- і трифторетоксі, незаміщеного або фторованого метоксі(C₁₋₃)алкілокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкенілу, незаміщеного або фторованого метоксі(C₂₋₃)алкенілу, етинілу, пропаргілу, незаміщеного або фторованого метоксі(C₂₋₃)алкінілу, азида, пентафторсульфанілу, ціанометилу, ціаноетилу й ціано,
 R11 являє собою водень, фтор, хлор або метоксі, особливо переважно водень або фтор,
 R12, якщо присутній, являє собою водень або фтор, та її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за п. 6, і що має формулу III, де

R4 і R5 являють собою водень,
 R6 вибраний з хлору, бром, метоксі, моно-, ди- й трифторметилу,

X3 являє собою C(R12) або N,

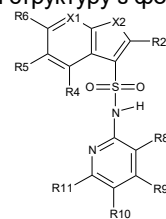
R8 вибраний з водню, фтору, хлору, метоксі й фторметоксі,

R9 являє собою водень,

R10 вибраний з фтору, хлору, бром, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, ціанометоксі, моно-, ди- й трифторметилу, моно-, ди- й трифторметоксі, моно-, ди- й трифторетоксі, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₂₋₃-алкенілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₂₋₃)алкенілу та C₂₋₃-алкінілу,

R11 являє собою водень, метоксі, фтор або хлор, і R12, якщо присутній, являє собою водень або фтор.

11. Сполука за п. 1, де X3 являє собою N, таким чином маючи структуру з формулою VI:



, формула VI

де X1, X2, R2, R4, R5, R6, R8, R9, R10 і R11 мають значення, які описані в будь-якому з попередніх пунктів.

12. Сполука за п. 11, де

X1 являє собою C-R7 або N,

X2 являє собою NH,

усі з R2, R4 і R9 являють собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, метилсульфінілу, фторметилу, метоксі й фторметоксі,

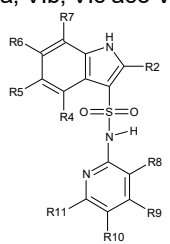
R7 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси, метилсульфінілу й метилсульфонілу,

R8 вибраний з водню, фтору, хлору метоксі й фторметоксі,

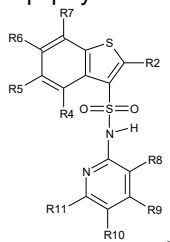
R9 являє собою водень, метоксі або фтор, R10 вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₁₀-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкенілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкоксикарбоніліциклопропілу та незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкоксидициклопропілу, та

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, фторметилу, метоксі й фторметоксі, та її фармацевтично прийнятні солі.

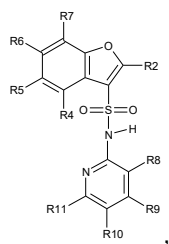
13. Сполука за п. 1 і з однією з наступних формул VIa, VIb, VIc або VIд:



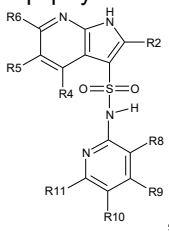
формула VIa



формула VIc



формула VIb



формула VIд

де

як R2, так і R4 являє собою водень, R5 вибраний з водню, фтору, хлору й бром, R6 вибраний з фтору, хлору, бром, азида, ціано, бензилокси, метилсульфоніл, метилсульфініл, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкілокси, циклопропілу, циклопропілокси й циклопропілметоксі, де кожна алкільна, алкокси й циклопропіл група в R6 може бути незаміщеною або заміщеною однією або декількома групами, вибраними з фтору, хлору, бром і незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілокси,

де у сполуках з формулою VIa, VIb або VIc R6 може також утворювати разом з R7 і атомами вуглецю, до яких R6 і R7 є приєднаними, незаміщений або заміщений феніл, незаміщений або заміщений піридил, незаміщений або заміщений циклопентил чи незаміщений або заміщений циклогексил, де кожний замісник у R7, якщо присутній, вибраний з гідроксі, галогену, ціано, метилу або метоксі, де кожний метил або метоксі може бути незаміщеним або фторованим і/або гідроксильованим,

R7, якщо присутній, вибраний з водню, галогену, ціано, C₁₋₃-алкілу, C₁₋₃-алкілокси, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкілокси, метилсульфініл й метилсульфоніл, де алкільна, алкоксигрупа або циклоалкільна група в R7 може бути незаміщеною або заміщеною однією або декількома групами, вибраними з фтору, хлору, ціано й незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілокси, або R7 утворює кільце разом з R6,

R8 вибраний з водню, фтору, хлору, незаміщеного або фторованого метоксі й незаміщеного або фторованого метилу,

R9 вибраний з водню, фтору, метилу й метоксі та переважно являє собою водень,

R10 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, ціанометоксі, ціанометоксі, нітро, азида, пентафторсульфанілу, C₁₋₃-алкілу, C₂₋₃-алкенілу, C₂₋₃-алкінілу, C₁₋₃-алкілокси, C₁₋₂-алкілкарбонілу й заміщеного циклопропілу, де кожна група в R10 може бути незаміщеною або заміщеною однією або декількома групами, вибраними з фтору, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілоксикарбонілу, незаміщеного або заміщеного циклопропілу й гідроксі, за умови, що будь-який замісник циклопропілу вибраний з групи, що складеться з галогену, ціано, гідроксиметилу, C₁₋₂-алкокси й C₁₋₂-алкоксикарбонілу,

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, незаміщеного або фторованого метилу й незаміщеного або фторованого метоксі, та її фармацевтично прийнятні солі.

14. Сполука за п. 13 і з однією з формул VIa, VIb, VIc і VIд, де

усі з R2, R4 і R5 являють собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, метилсульфініл, фторметилу, метоксі й фторметоксі,

R7 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси, метилсульфініл й метилсульфоніл,

R8 вибраний з водню, фтору, хлору метоксі й фторметоксі,

R9 являє собою водень, метоксі або фтор, переважно водень,

R10 вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкілу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₃-алкокси, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого й/або гідроксильованого C₁₋₂-алкокси(C₂₋₃)алкенілу й незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкоксикарбоніліциклопропілу та переважно вибраний з фтору, хлору, бром, йоду, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₂₋₃)алкенілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкоксикарбоніліциклопропілу й незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкоксидициклопропілу,

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, фторметилу, метоксі й фторметоксі та де щонайменше один з R8 і R11 є відмінним від водню,

та її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за п. 12 і з однією з формул VIa, VIb, VIc і VIд,

де

усі з R2, R4 і R5 являють собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, метилсульфініл, метилу, фторметилу, метоксі й фторметоксі,

R7, якщо присутній, вибраний з водню, фтору, хлору, бром, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси, метилсульфінілу й метилсульфонілу,
R8 вибраний з водню, фтору, хлору, метоксі й фторметоксі,

R9 являє собою водень, метоксі або фтор, переважно водень,

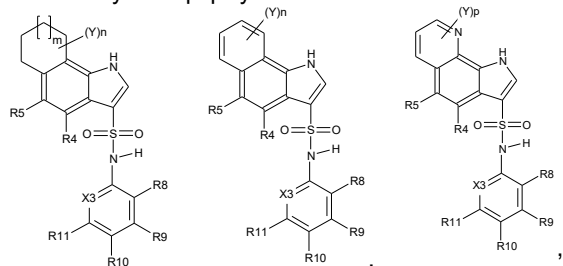
R10 вибраний з галогену, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₁₋₃)алкокси, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкокси(C₂₋₃)алкенілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₂-алкоксикарбонілциклопропілу й незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкоксидициклопропілу,

R11 вибраний з водню, фтору, хлору, фторметилу, метоксі й фторметоксі,

де щонайменше один з R8 і R10 є відмінним від водню,

та її фармацевтично прийнятні солі.

16. Сполука за п. 4 або 6, де R6 і R7 разом з атомами вуглецю, до яких R6 і R7 є приєднаними, утворює цикл таким чином, що сполука має структуру однієї з наступних формул IIa-IIc:



формула II(a) формула II(b) формула II(c)

де

n дорівнює будь-якому числу від 0 до 4,

m дорівнює 0 або 1,

r дорівнює будь-якому числу від 0 до 3,

будь-який Y являє собою замісник, незалежно вибраний з фтору, хлору, ціано, гідроксі, метилу, фторметилу, метоксі й фторметоксі,

R4, R5, X3, R8, R9, R10, R11 і R12 (якщо X3 являє собою C-R12) є такими, як описано для сполук з формулою I і II,

та її фармацевтично прийнятні солі.

17. Сполука за п. 16, де

m дорівнює 0 або 1,

n дорівнює 0, 1 або 2,

r дорівнює 0, 1 або 2,

будь-який Y вибраний з водню, галогену, гідроксі, незаміщеного або фторованого метилу й незаміщеного або фторованого метоксі,

як R4, так і R5 являє собою водень,

R8 являє собою фтор або метоксі,

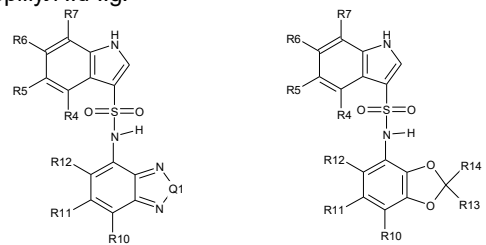
X3 являє собою N або C(R12),

R9 являє собою водень,

R10 вибраний з галогену, етинілу, пропінілу, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, ціанометоксі, незаміщеного або фторованого (C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого (C₂₋₃)алкенілу, незаміщеного або фторованого (C₂₋₃)алкілокси, незаміщеного або фторованого метоксі(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого

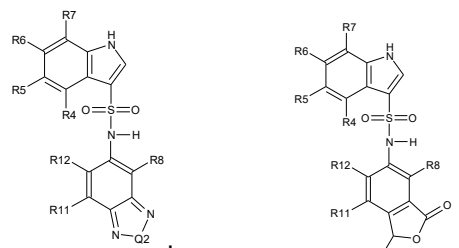
метоксі(C₂₋₃)алкенілу, незаміщеного або фторованого метоксі(C₂₋₃)алкінілу й пентафторсульфанілу, R11 вибраний з водню, фтору й метоксі, та R12, якщо присутній, являє собою водень або фтор, та її фармацевтично прийнятні солі.

18. Сполука за п. 4 або 6, де R9 утворює кільце з R8 або R10 та атомами вуглецю, до яких вони приєднані таким чином, що сполука має одну з наступних формул IId-IIg:



формула II(d)

формула II(e)



формула II(f)

формула II(g)

де

(a) в формулі II(d) Q1 являє собою S або O,

(b) в формулі II(e) як R13, так і R14 вибраний з водню й фтору,

(c) в формулі II(f) Q2 являє собою S або O

(d) в формулі II(g) R16 вибраний з водню й метилу, та

R4 являє собою водень,

R5 вибраний з водню, фтору, хлору й бром, R6 вибраний з фтору, хлору, бром, метилу, метоксі, метилсульфонілу, метилсульфінілу, фторметилу, фторметоксі, ціано й бензилокси,

R7 вибраний з водню, фтору, хлору, бром, метоксі, ціано, метилу й фторметилу,

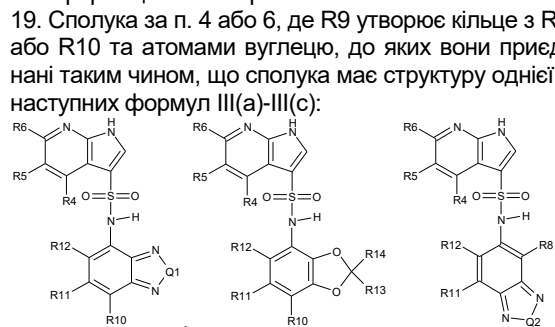
R8, якщо присутній, вибраний з водню й галогену, R10, якщо присутній, вибраний з водню, фтору, хлору, бром, фторметилу, фторметоксі й ціано,

R11 вибраний з водню й фтору,

R12 вибраний з водню, галогену, метоксі й фторметилу,

та її фармацевтично прийнятні солі.

19. Сполука за п. 4 або 6, де R9 утворює кільце з R8 або R10 та атомами вуглецю, до яких вони приєднані таким чином, що сполука має структуру однієї з наступних формул III(a)-III(c):



формула III(a)

формула III(b)

формула III(c)

де

R4, R5, R6, R8, R10, R11 і R12 є такими, як в інших випадках описано для формул I і III, де в сполучі (a) з формулою III(a) Q1 являє собою S або O, (b) з формулою III(b) R13 і R14 вибрані з групи, що складається з водню, метилу й фтору, та (c) в формулі III(c) Q2 являє собою S або O.

20. Сполука за п. 19, де

як R4, так і R5 являє собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, трифторметилу й фенілу,

R8, якщо присутній, являє собою водень або фтор,

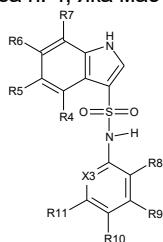
R10, якщо присутній, вибраний з водню й галогену,

R11 вибраний з водню, галогену, трифторметилу й ціано,

R12 вибраний з водню, галогену й трифторметилу,

та її фармацевтично прийнятні солі.

21 Сполука за п. 4, яка має формулу II:



, формула II

де

R4 і R5 являють собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, ізопропілу, трифторметилу, циклопропілу, метоксі, фторметоксі, фторетоксі, метил сульфінілу и бензилокси,

R7 являє собою водень, метил, метоксі, фторметоксі, фторетоксі, фторметил, ціано, бром або фтор,

X3 являє собою C(R12),

R9 являє собою водень,

R8 і R11 є незалежно вибраними з фтору, хлору, метоксі й фторметоксі,

R10 вибраний з фтору, бром, хлору, йоду, метилу, фторметилу, переважно трифторметилу, фтор(C₁₋₂)алкокси, переважно дифторетоксі й трифторметоксі, пентафторсульфанілу, ціано, ціанометоксі, ціанометилу й ціаноетилу,

R12 являє собою водень або фтор.

22. Сполука за п. 4, де

X1 являє собою N або C(R7),

X2 являє собою NH, S або O,

R4 і R5 являють собою водень,

R6 вибраний з фтору, хлору, бром, ціано, азида, метилу, етилу, ізопропілу, фторметилу, циклопропілу, метоксі, фторметоксі, метилсульфінілу, метилсульфонілу, тієн-2-ілу, тієн-3-ілу й бензилокси,

R7 вибраний з водню, метоксі, фтору, хлору, бром, ціано, моно-, ди- й трифторметилу, метилсульфінілу, метилсульфонілу й фтор(C₁₋₂)алкокси,

X3 являє собою N або C(R12),

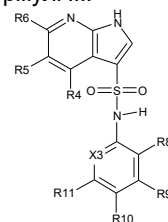
R8 вибраний з фтору й метоксі,

R9 являє собою водень,

R10 вибраний з фтору, хлору, бром, азида, ціано, ціанометилу, ціаноетилу, ціанометоксі, циклопропіл(C₁₋₂)алкілу, циклопропіл(C₁₋₂)алкокси, C₁₋₂-алкокси циклопропілу, C₁₋₂-алкокси карбоніл циклопропілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси, незаміщеного або фторованого C₂₋₃-алкенілу, незаміщеного або фторованого C₂₋₃-алкінілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси(C₁₋₃)алкілу, незаміщеного або фторованого C₁₋₃-алкокси(C₂₋₃)алкенілу й пентафторсульфанілу,

R11 вибраний з водню, фтору й метоксі, R12, якщо присутній, являє собою водень, та її фармацевтично прийнятні солі.

23. Сполука за п. 4, де сполука за структурою відповідає формулі III:



, формула III

де

R4 і R5 являють собою водень,

R6 вибраний з метилу, фторметилу, метоксі, фторметоксі, хлору або бром,

X3 являє собою C(R12),

R8 являє собою водень, метоксі або фтор,

R9 являє собою водень,

R10 вибраний з фтору, бром, хлору, йоду, моно-, ди- й трифторметилу, моно-, ди- й трифторметоксі, моно-, ди- й трифторетоксі, пентафторсульфанілу, етинілу й ціано,

та R11 і R12 є незалежно вибраними з водню й фтору.

24. Сполука за п. 1, вибрана з:

6-хлор-N-(4-етинілфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід, 6-хлор-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід,

7-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід,

6-хлор-N-[3-фтор-5-(метоксиметил)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-йод-3-метилпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,5-дифторфеніл)-6-метил-1H-індол-3-сульфонамід,

N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-(піридин-3-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід,

6-ціано-N-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(7-ціано-2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-7-бром-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[2,5-дифтор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]-1H-індол-3-сульфонамід,

6-хлор-N-(3-фтор-5-метилпіридин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід,

N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-(3-гідроксипроп-1-ен-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(7-фтор-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[2-фтор-4-(трифторметил)феніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 7-бром-6-хлор-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(2-фтор-4-йодфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(5-бром-6-фтор-3-метоксипіридин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(2-фтор-4-йодфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[5-(ціанометил)-6-фтор-3-метоксипіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-7-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(6-фтор-2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціано-2-фтор-5-метоксифеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(5-хлор-3,6-дифторпіридин-2-іл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
 6-азидо-N-[5-(ціанометил)-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[3,6-дифтор-5-(2-фторетокси)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(6-фтор-1-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]діоксоло[4,5-f]індол-7-сульфонамід;
 6-бром-N-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-[4-(ціанометокси)-2,5-дифторфеніл]-6-(дифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-(2,2-дифторетоксі)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(4-ціанофеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)-6-бром-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(пропан-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-6-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-етеніл-3,6-дифторпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-6-хлор-1-бензофуран-3-сульфонамід;
 N-[4-(дифторметокси)-2,5-дифторфеніл]-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-8-гідрокси-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-ціано-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[5-(ціанометил)-3-метоксипіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-[4-(2-ціаноетил)-2,5-дифторфеніл]-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[4-(ціанометил)-2-фторфеніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(трифторметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(4-етиніл-2-фторфеніл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 N-(4-бром-2-фторфеніл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-7-метил-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[4-хлор-5-(дифторметокси)-2-фторфеніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 5-бром-6-хлор-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-(бензилокси)-N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(6-фтор-2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(3,6-дифтор-5-метилпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціанофеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(дифторметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 7-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[2-фтор-4-(пентафтор-лямбда-6-сульфанил)феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(4-ціанофеніл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-5,7-дифтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-[5-(ціанометил)-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл]-6-нітро-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[2-фтор-4-трифторметил)феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[4-(ціанометокси)-2,5-дифторфеніл]-1-бензофуран-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-ціано-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[3,6-дифтор-5-(пропан-2-іл)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-бензофуран-3-сульфонамід;
 7-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-{5-[(диформетокси)метил]-3-фторпіридин-2-іл}-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-(бензилокси)-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(3,6-дифтор-5-метилпіридин-2-іл)-7-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціанофеніл)-6-циклопропіл-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-5-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 7-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціано-5-фтор-2-метоксифеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 етил-2-(6-[(6-хлор-1H-індол-3-іл)сульфоніл]аміно)-2,5-дифторпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату;
 N-(2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціанофеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-5-фтор-2-метоксифеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-бензотіофен-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[4-(ціанометокси)-2,5-дифторфеніл]-1-бензотіофен-3-сульфонамід;
 N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-6-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(4-ціанофеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціано-2,6-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-5-бром-3-фторпіридин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 N-(5-хлор-3,6-дифторпіридин-2-іл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 N-(4-бром-2-фторфеніл)-6-метил-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-4-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-метоксі-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-ціано-N-[4-(диформетокси)-2,5-дифторфеніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(6-фтор-2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(3,5-дифтор-6-метоксипіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-5-фтор-2-метоксифеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-[4-(диформетокси)-2,5-дифторфеніл]-6-(диформетил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(тіофен-3-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-азидо-2-фторфеніл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[2-фтор-4-(триформетокси)феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(2-фтор-4-йодфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(5-бром-6-хлорпіридин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[3-метоксі-5-(триформетил)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-1-бензотіофен-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-5-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2-фтор-4-йодфеніл)-5H-[1,3]діоксол[4,5-f]індол-7-сульфонамід;
 N-[4-(ціанометокси)-2,5-дифторфеніл]-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-[2-фтор-4-(триформетил)феніл]-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[2-фтор-4-(пентафтор-лямбда-6-сульфініл)феніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-бром-N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 N-(2-фтор-4-йодфеніл)-6-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(7-фтор-2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(3,6-дифтор-5-метилпіридин-2-іл)-7-(триформетил)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(3,5-дифтор-6-метоксипіридин-2-іл)-7-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-[2-фтор-4-(триформетокси)феніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-1H-бензофуран-3-сульфонамід;
 6-хлор-(5-хлор-3-фтор-6-метилпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(5-хлор-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;

6-бром-N-(4-етинілфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[5-хлор-3-фтор-6-(фторметил)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3-фтор-5-метилпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-метил-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(5-хлор-3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-сульфонамід;
5-бром-6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-хлор-3,6-дифторпіридин-2-іл)-7-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-бром-N-(2-хлор-3-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-хлор-3,6-дифторпіридин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-азидо-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-(метилсульфоніл)-N-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[3,6-дифтор-5-(проп-1-ен-2-іл)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-хлор-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-5-фтор-2-метоксифеніл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
6-хлор-7-(дифторметокси)-N-(3,5-дифтор-6-метоксипіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-бром-N-(2,5-дифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-6-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-6-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-аміно-N-[5-(ціанометил)-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
6-аміно-N-[5-(ціанометил)-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
6-(бензилсульфініл)-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2-фтор-4-метилфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-бром-2-фторфеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(2,2,2-трифторетоксі)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціанофеніл)-6-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-йодпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(циклопропілметоксі)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-етиніл-2-фторфеніл)-6-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-фтор-N-(2-фтор-4-йодфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціано-2-метоксифеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3,5-дифтор-6-метоксипіридин-2-іл)-7-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(піридин-3-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-5-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(2,2,2-трифторетоксі)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензоксазол-7-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(6-метокси-2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-етиніл-2-фторфеніл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[3,6-дифтор-5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[4-(циклопропілметокси)-2,5-дифторфеніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ацетил-2-фторфеніл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціано-3-метоксифеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3,5-дифторпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(6-ціано-2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-2-фтор-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-2-фтор-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-феніл-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціанофеніл)-1-бензотіофен-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-нітрофеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціанофеніл)-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-(метилсульфоніл)-N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(4-ціанофеніл)-5-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-фтор-1,3-бензотіадиазол-6-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(7-фтор-2,1,3-бензотіадиазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-6-(тіофен-3-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,4-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[3,6-дифтор-5-(3-гідроксипропіл)піридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,5-дифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-метокси-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-фтор-1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотіофен-6-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-бром-N-(2,4-дифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3,5-дихлорпіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(6-фтор-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-ціано-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-бензофуран-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-бензофуран-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціанофеніл)-1-бензофуран-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(2-ціано-5-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(5-хлор-4-метоксипіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3,5-диметоксипіридин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[5-(дифторметокси)-3,6-дифторпіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадиазол-5-іл)-6-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-бром-N-[5-(ціанометил)-3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціанофеніл)-6-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-6-метил-1H-індол-3-сульфонамід;
6-бром-N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

N-(2,1,3-бензоселенадіазол-5-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціанофеніл)-6-метил-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(6-фтор-2,1,3-бензотіадиазол-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
7-бром-N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(3-дифтор-5-метилпіридин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-6-(метилсульфініл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-фтор-N-(6-фтор-2,1,3-бензотіадиазол-3-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-циклопропіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадиазол-4-іл)-6-хлор-7-(трифторметил)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадиазол-5-іл)-1H-бензо[g]індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-3-фторфеніл)-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-сульфонамід;
6-бром-N-(4-ціанофеніл)-5-метил-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-4,6-дифтор-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-ціано-3-метилфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціанофеніл)-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадиазол-5-іл)-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(2,1,3-бензотіадиазол-5-іл)-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[5-(ціанометил)-3-фтор-6-метилпіридин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;
7-хлор-N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-(піридин-2-іл-метокси)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-8-(дифторметил)-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
N-(4-ціанофеніл)-5H-[1,3]діоксол[4,5-f]індол-7-сульфонамід;
N-(5-бром-4-хлор-2-фторфеніл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-7-феноксі-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-феноксі-1H-індол-3-сульфонамід;
6-хлор-N-[4-(2,2-дифторетокси)-2-фторфеніл]-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-5H-[1,3]діоксол[4,5-f]індол-7-сульфонамід;
N-(4-бром-2-фтор-5-метилфеніл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-(окцетан-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(піридин-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
N-(7-бром-2,2-дифтор-1,3-бензодіокхол-4-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(2,5-дифторфеніл)-5-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(2-хлор-3-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2,5-дифторфеніл)-4,6-дифтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-6-метоксі-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2-фторфеніл)-8-гідрокси-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід;
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-6-(тетрагідрофуран-2-ілметоксі)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-6-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-(5-хлортіофен-2-іл)-N-(4-ціано-2-фторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(2,2,7-трифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-7-метоксіN-(2,4,5-трифторфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 6-хлор-N-(4-хлор-2-фтор-5-метилфеніл)-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-хлор-2-фторфеніл)-6-фтор-1H-індол-3-сульфонамід;
 N-(4-етинілфеніл)-6-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-сульфонамід.

25. Сполука за одним з попередніх пунктів, яка містить щонайменше один ізотоп, вибраний з (a) ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br та ^{124}I , і/або (b) $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{82}Rb , ^{137}Cs , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{192}Ir та ^{201}Tl , у кількості, придатній для (a) PET- і/або (b) SPECT-візуалізації, відповідно.

26. Застосування сполуки за будь-яким із попередніх пунктів для лікування порушення або синдрому, вибраного з порушення мієлінізації та порушення або синдрому, пов'язаного з пошкодженням тканин головного мозку.

27. Застосування сполуки за п. 26, де синдром або порушення є вибраним з групи, що складається з розсіяного склерозу (MS), включаючи його різні підформи, оптикомієліту (хвороби Девіка), хронічного рецидивуючого запального оптичного невриту, гострого дисемінованого енцефаломієліту, гострого геморагічного лейкоенцефаліту (AHL), перивентрикулярної лейкомаляції, демієлінізації внаслідок вірусних або бактеріальних інфекцій, центрального понтинного й екстрапонтинного мієлінолізу, демієлінізації внаслідок травматичного пошкодження тканини головного мозку, демієлінізації у відповідь на гіпоксію, інсульт або ішемію або інші серцево-судинні захворювання, демієлінізації внаслідок впливу діоксиду вуглецю, ціаніду або інших токсинів для ЦНС, хвороби Шильдера, концентричного склерозу Бало, перинатальної енцефалопатії, нейродегенеративних захворювань, включаючи аміотрофічний бічний склероз (ALS), хворобу Альцгеймера (AD), множинну системну атрофію, хворобу Паркінсона, спіноцеребеллярну атаксію (SCA) і хворобу Гентінгтона, психічних розладів, таких як шизофренія й біполярний розлад, і захворювань, пов'язаних з порушенням периферичної мієлінізації, включаючи лейкодистрофію, периферичні нейропатії, синдром Дежерина-Соттаса або хворобу Шарко-Мари-Тута.

28. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-24 для лікування розсіяного склерозу (MS) та/або його ознак і симптомів.

29. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-24 і фармацевтично прийнятний носій.

(11) 127915

(51) МПК
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A01N 43/713 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

(21) а 2022 01643

(22) 21.10.2020

(24) 08.02.2024

(31) 10-2019-0130935

(32) 21.10.2019

(33) KR

(86) РСТ/KR2020/014438, 21.10.2020

(72) Ко Йоун Кван (KR), Кім Ін Е (KR), Лі Ії Йоун (KR), Лім Хі Нам (KR), Чхоі Чжун Суп (KR), Сух Чжі Хі (KR), Кім Нак Чжон (KR), Ку Дон Ван (KR), Кім Хюн Чжін (KR), Йон Кю Хван (KR), Кім Чже Ток (KR), Ох Синге (KR), Лі Со-Йоун (KR), Пак Чхан Йон (KR), Хван Юн Кьоун (KR), Ахн Пюн Хун (KR), Кім Ах Рим (KR), Хан Хе Чжі (KR), Пак Сунчжун (KR), Чхоі Чжунхюк (KR), Лім Чжісу (KR), Хон Мі Сук (KR)

(73) КОРЕЯ РІСЬОРЧ ІНСТІТУТ ОФ КЕМІКАЛ ТЕХНОЛОДЖІ

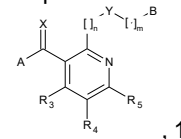
141, Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34114, Republic of Korea (KR)

ФАРМХАННОН КО., ЛТД.

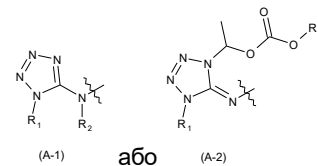
24, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07320, Republic of Korea (KR)

(54) СПОЛУКА НА ОСНОВІ НІКОТИНАМІДУ ТА ГЕРБІЦИДНА КОМПЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ТАКУ СПОЛУКУ

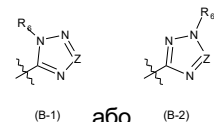
(57) 1. Сполука на основі нікотинаміду хімічної формули 1 або її агрохімічно прийнятні солі:



де А являє собою



В являє собою



Х являє собою О або S;

Y являє собою О, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₆)алкіл, N-(C₂-C₆)алкеніл, N-(C₂-C₆)алкініл, N-O-(C₁-C₆)алкіл, N-S-(C₁-C₆)алкіл, N-S(O)-(C₁-C₆)алкіл, N-SO₂-(C₁-C₆)алкіл, N-O-(C₁-C₃)алкіларил або гідроксиламіно;

Z являє собою N або C-R₈;

R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)галогеналкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)галогеналкініл, (C₃-C₆)циклоалкіл або (C₃-C₆)галогенциклоалкіл;

R₂ являє собою водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)галогеналкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)галогеналкініл, C(O)-(C₁-C₆)алкіл, C(O)арил, C(O)гетероарил або SO₂-(C₁-C₆)алкіл; кожний із R₃ або R₄ незалежно являє собою водень, галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл або (C₃-C₆)циклоалкіл;

R₅ являє собою галоген, (C₁-C₃)алкіл або (C₁-C₃)галогеналкіл;

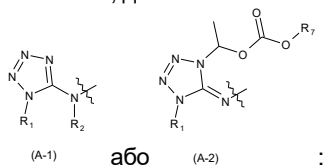
R₆ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, або (C₁-C₃)алкіл-О-(C₁-C₃)алкіл;

R₇ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл або (C₃-C₆)галогенциклоалкіл;

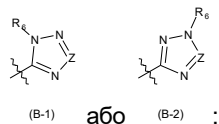
R₈ являє собою водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)галогеналкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)галогеналкініл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₆)галогенциклоалкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)галогеналкілтіо, S(O)-(C₁-C₆)алкіл, S(O)-(C₁-C₆)галогеналкіл, SO₂-(C₁-C₆)алкіл, SO₂-(C₁-C₆)галогеналкіл, NR₉R₁₀, ціано або галоген;

кожний із R₉ або R₁₀ незалежно являє собою водень, (C₁-C₃)алкіл або (C₁-C₃)галогеналкіл; і кожний із n та m незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

2. Сполука на основі нікотинаміду або її агрохімічно прийнятні солі за п. 1, де А являє собою



В являє собою



Х являє собою О або S;

Y являє собою О, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₃)алкіл, N-(C₂-C₆)алкініл, N-O-(C₁-C₃)алкіл, N-O-(C₁-C₃)алкіларил або гідроксиламіно;

Z являє собою N або C-R₈;

R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₂-C₆)алкеніл або (C₂-C₆)алкініл;

R₂ являє собою водень, (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)галогеналкіл, C(O)-(C₁-C₆)алкіл, C(O)арил, або SO₂-(C₁-C₃)алкіл;

кожний із R₃ або R₄ незалежно являє собою водень, галоген, (C₁-C₆)алкіл або (C₂-C₆)алкеніл;

R₅ являє собою галоген або (C₁-C₃)галогеналкіл;

R₆ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл або (C₁-C₃)алкіл-О-(C₁-C₃)алкіл;

R₇ являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₃-C₆)циклоалкіл;

R₈ являє собою водень, (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкілтіо, SO₂-(C₁-C₃)алкіл, NR₉R₁₀, ціано або галоген;

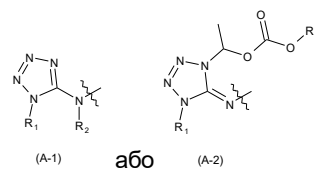
кожний із R₉ або R₁₀ незалежно являє собою водень або (C₁-C₃)алкіл;

n дорівнює 0 або 1; і

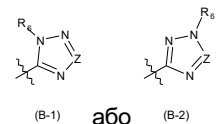
m дорівнює 0, 1 або 2.

3. Сполука на основі нікотинаміду або її агрохімічно прийнятні солі за п. 1, де

А являє собою



В являє собою



Х являє собою О або S;

Y являє собою О, S, SO, SO₂, NH, метиламіно, етиламіно, пропаргіламіно, бензилгідроксиаміно, метоксіаміно, етоксіаміно або гідроксиламіно;

Z являє собою N або C-R₈;

R₁ являє собою метил, етил, пропіл, диформетил, аліл або пропаргіл;

R₂ являє собою водень, метил, ацетил, бензоїл або метансульфоніл;

кожний із R₃ або R₄ незалежно являє собою водень, хлор, бром, йод, метил, етил або вініл;

R₅ являє собою хлор, диформетил, трифторметил, хлордиформетил або перфторетил;

R₆ являє собою метил, етил, диформетил або метоксиметил;

R₇ являє собою метил, етил, ізопропіл або циклогексил;

R₈ являє собою водень, метил, фторметил, диформетил, трифторметил, етеніл, метилетеніл, метокси, трифторетокси, метилтіо, метансульфоніл, диметиламіно, ціано, хлор, бром або йод;

n дорівнює 0 або 1;

m дорівнює 0, 1 або 2.

4. Сполука на основі нікотинаміду або її агрохімічно прийнятні солі за п. 1, де сполука вибрана із групи, що складається з:

N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-1);

N-(1-(диформетил)-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-4);

2-((1-(диформетил)-1H-тетразол-5-іл)метокси)-N-метил-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-8);

4-хлор-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-13);

4-метил-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-15);

5-метил-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-17);

N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)-5-вінілнікотинаміду (сполука № 1-18);

5-етил-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-19);

6-хлор-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метокси)нікотинаміду (сполука № 1-20);

2-((1-(диформетил)-1H-тетразол-5-іл)метокси)-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 1-26);

N-(1-аліл-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-125);
2-(((5-(фторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-126);
N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((1-метил-5-вініл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-127);
N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((1-метил-5-(проп-1-ен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-128);
2-(((5-метокси-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-129);
N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((1-метил-5-(2,2,2-трифторетокси)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-130);
N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((1-метил-5-(метилтіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-131);
N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((1-метил-5-(метилсульфоніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-132);
2-(((5-(диметиламіно)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-133);
2-(((5-ціано-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-134);
2-(((5-хлор-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-135);
2-(((5-бром-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-136);
2-(((5-йод-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинаміду (сполука № 2-137);
метил-(1-(2-(((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метокси)метил)-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-6-(трифторметил)нікотинамідо)етил)карбонату (сполука № 4-1);
метил-(1-(N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)піридин-3-карботіоамідо)етил)карбонату (сполука № 4-2);
метил-(1-(N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метил)тіо)метил)-6-(трифторметил)нікотинамідо)етил)карбонату (сполука № 4-3);
метил-(1-(N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинамідо)етил)карбонату (сполука № 4-4);
етил-(1-(N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинамідо)етил)карбонату (сполука № 4-8);
етил-(1-(N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метил)тіо)метил)-6-(трифторметил)піридин-3-карботіоамідо)етил)карбонату (сполука № 4-9);
етил-(1-(4-метил-5-(2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метил)тіо)метил)-6-(трифторметил)нікотиноїл)іміно)-4,5-дигідро-1Н-тетразол-1-іл)етил)карбонату (сполука № 4-10);
циклогексил-(1-(N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинамідо)етил)карбонату (сполука № 4-11) та

ізопропіл-(1-(N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-2-(((2-метил-2H-тетразол-5-іл)метокси)метил)-6-(трифторметил)нікотинамідо)етил)карбонату (сполука № 4-12).

5. Гербіцидна композиція, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається зі сполуки на основі нікотинаміду за п. 1 та її агрохімічно прийнятних солей; та агрохімічно прийнятну добавку.

6. Гербіцидна композиція за п. 5, де композиція містить від 0,1 до 99,9 % за вагою щонайменше одного активного інгредієнта та від 0,1 до 99,9 % за вагою добавки, і при цьому добавка являє собою щонайменше одну, вибрану із групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів.

7. Гербіцидна композиція за п. 5, де композиція складена у вигляді змочуваного порошку, суспензії, здатного до емульгування концентрату, емульсії, мікроемульсії, розчинного концентрату, здатного до диспергування концентрату, гранули, порошку, суспензійного концентрату, здатної до емульгування у воді гранули, гранули, що плаває на поверхні води, або таблетки.

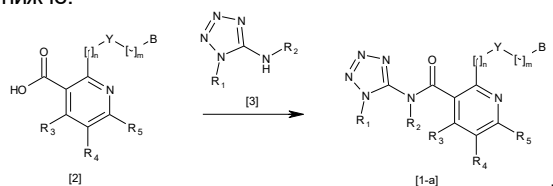
8. Гербіцидна композиція за п. 5, де композиція додатково містить як додатковий активний засіб щонайменше один, вибраний із групи, що складається з інгібіторів ацетил-СоА-карбоксилази, інгібіторів ацетолатакисинтази, інгібіторів складання мікротрубочок, гербіцидів, що імітують ауксин, інгібіторів фотосинтетичної фотосистеми II, інгібіторів EPSP-синтази, інгібіторів глутамінсинтази, інгібіторів PDS, інгібіторів DOXP-синтази, інгібіторів PPO, інгібіторів VLCFA, інгібіторів DHP, інгібіторів транспорту ауксину, гербіцидів, що діють на конверсію електронів у фотосистемі I, інгібіторів мікротрубочок у тканинах, гербіцидів, що забезпечують роз'єднання у ланках реакцій, інгібіторів HPPD, інгібіторів синтезу целюлози, інгібіторів тіоестерази жирних кислот, інгібіторів серинтреонінпротеїнінази, інгібіторів соланесилдифосфатсинтази, інгібіторів гомогентизат-соланесилтрансферази, інгібіторів лікопенциклази та інших гербіцидів.

9. Спосіб контролю бур'янів шляхом оброблення гербіцидною композицією за будь-яким із пп. 5-8.

10. Композиція для застосування для контролю та/або знищення бур'янів, що містить щонайменше один активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається зі сполуки на основі нікотинаміду за п. 1 та її агрохімічно прийнятної солі; та агрохімічно прийнятну добавку.

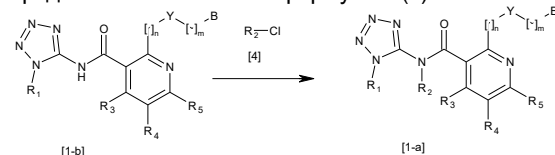
11. Композиція для застосування для виготовлення гербіцидів, що містить щонайменше один активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається зі сполуки на основі нікотинаміду за п. 1 та її агрохімічно прийнятної солі; та агрохімічно прийнятну добавку.

12. Спосіб одержання сполуки на основі нікотинаміду, представленої хімічною формулою (1-а) нижче, у якому здійснюють реакцію нікотинової кислоти, представленої хімічною формулою (2) нижче, з 5-аміно-1H-тетразолом, представленим хімічною формулою (3) нижче:



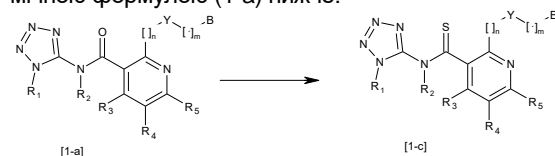
на цій схемі В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n та m визначені у п. 1, відповідно.

13. Спосіб одержання сполуки на основі нікотинаміду, представленої хімічною формулою (1-а) нижче, у якому здійснюють реакцію нікотинаміду, представленої хімічною формулою (1-b) нижче, зі сполукою, представленою хімічною формулою (4) нижче:



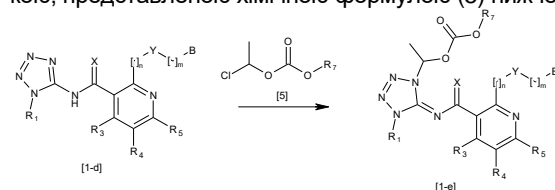
на цій схемі В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n та m визначені у п. 1, відповідно.

14. Спосіб одержання сполуки на основі нікотинтіоаміду, представленої хімічною формулою (1-с) нижче, у якому тіонують нікотинамід, представлений хімічною формулою (1-а) нижче:



на цій схемі В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n та m визначені у п. 1, відповідно.

15. Спосіб одержання сполуки на основі нікотинаміду, представленої хімічною формулою (1-е) нижче, у якому здійснюють реакцію нікотинаміду, представленої хімічною формулою (1-d) нижче, зі сполукою, представленою хімічною формулою (5) нижче:



на цій схемі В, X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₇, n та m визначені у п. 1, відповідно.

(11) 127906

(51) МПК (2024.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61P 25/00
A61K 31/506 (2006.01)

(21) а 2021 03289

(22) 13.11.2019

(24) 08.02.2024

(31) 18207138.1

(32) 20.11.2018

(33) EP

(86) PCT/EP2019/081133, 13.11.2019

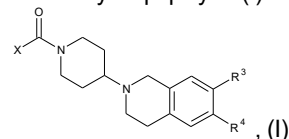
(72) Дельбекк Мартіна (DE), Хан Міхаель (DE)

(73) БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany (DE)

(54) АНТАГОНИСТИ α2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ПІДТИПУ С (АЛЬФА-2С) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АПНОЕ УВІ СНІ

(57) 1. Застосування сполуки формули (I):



яка являє собою [4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-іл)піримідин-5-іл]метанон, та її солі, сольватів та сольватів солей в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

2. Застосування за п. 1, де розлади дихання, пов'язані зі сном, є обструктивним та центральним апное сну та хропінням.

3. Застосування комбінації сполуки формули (I), як визначено в п. 1, з однією або більше іншими активними сполуками, вибраними з групи, що складається з антагоністів мускаринових рецепторів, діуретиків, кортикостероїдів в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

4. Застосування фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), як визначено в п. 1, в поєднанні з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

5. Застосування фармацевтичної композиції, що містить комбінацію, як визначено в п. 3, у поєднанні з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами в способі лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном.

6. Спосіб лікування та/або профілактики розладів дихання, пов'язаних зі сном, де терапевтично ефективно кількість сполуки, як визначено в п. 1, або лікарського засобу, що містить сполуку, як визначено в п. 1, у поєднанні з інертною, нетоксичною, фармацевтично прийнятною добавкою вводять шляхом системного та/або місцевого введення.

7. Спосіб за п. 6, де використовують лікарський засіб, що додатково містить щонайменше одну активну сполуку, вибрану із групи, що складається з антагоністів мускаринових рецепторів, діуретиків, кортикостероїдів.

(57) 1. Біспецифічне антитіло для зв'язування з людським CD20 і людським рецептором трансферину, яке містить:

а) одне антитіло, що містить по дві пари легких ланцюгів антитіла та важких ланцюгів антитіла, де сайти зв'язування, утворені кожною парою важкого ланцюга та легкого ланцюга, специфічно зв'язуються з людським CD20;

б) один додатковий Fab-фрагмент, де додатковий Fab-фрагмент злитий з C-кінцем одного з важких ланцюгів антитіла, де сайт зв'язування додаткового Fab-фрагмента специфічно зв'язується з людським рецептором трансферину;

де зазначене біспецифічне антитіло містить:

SEQ ID NO: 6-9, або

SEQ ID NO: 1-3 та SEQ ID NO: 10, або

SEQ ID NO: 11-13 та SEQ ID NO: 22.

2. Антитіло за п. 1, де антитіло є моноклональним.

3. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 2 для застосування як лікарського засобу.

4. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 2 для лікування розсіяного склерозу.

5. Фармацевтична композиція, що містить антитіло за будь-яким з пп. 1, 2 і фармацевтично прийнятний носій.

6. Застосування антитіла за будь-яким з пп. 1, 2 для виготовлення лікарського засобу.

7. Застосування за п. 6, де лікарський засіб призначений для лікування розсіяного склерозу.

8. Застосування за п. 6, де лікарський засіб призначений для виснаження секвестрованих в головному мозку В-клітин, що експресують CD20.

9. Спосіб лікування індивідуума, що має розсіяний склероз, який включає введення індивідууму ефективної кількості антитіла за будь-яким з пп. 1, 2.

10. Спосіб виснаження секвестрованих в головному мозку В-клітин, що експресують CD20, у індивідуума, який включає введення індивідууму ефективної кількості антитіла за будь-яким з пп. 1, 2 для виснаження секвестрованих в головному мозку В-клітин, що експресують CD20.

(11) 127887

(51) МПК (2024.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/00

(21) а 2018 04776

(22) 30.09.2016

(24) 08.02.2024

(31) 15188067.1

(32) 02.10.2015

(33) EP

(86) PCT/EP2016/073413, 30.09.2016

(72) Дюрр Харальд (DE), Фенн Себастьян (DE), Гюпферт Ульріх (DE), Імхоф-Юнг Забіне (DE), Кляйн Крістіан (CH), Ларів'є Лоран (DE), Мольхой Міхель (DE), Регула Йорг Тома (DE), Рюгер Петра (DE), Шефер Вольфганг (DE)

(73) Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)

(54) БІСПЕЦИФІЧНЕ АНТИТІЛО ДО ЛЮДСЬКОГО CD20/ЛЮДСЬКОГО РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРИНУ ТА СПОСОБИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

C 10

(11) 127912

(51) МПК (2024.01)

C10L 1/32 (2006.01)

C10L 10/02 (2006.01)

C09K 23/00

(21) а 2021 05666

(22) 05.03.2020

(24) 08.02.2024

(31) 1903169.9

(32) 08.03.2019

(33) GB

(86) PCT/EP2020/055901, 05.03.2020

(72) Редман Джеймс (GB)

(73) САЛНОКС ГРУП ПІЕЛСІ

10 Orange Street Haymarket, London WC2H7DQ, United Kingdom (GB)

(54) ЕМУЛЬГАТОР ТА ЕМУЛЬСІЇ

(57) 1. Емульгатор, який містить:

а) 60-90 мас. % щонайменше одного C₈-C₁₈діетанол-аміду жирної кислоти;

b) 2-10 мас. % щонайменше однієї C₁₂-C₂₄ жирної кислоти; та
 c) 5-20 мас. % щонайменше одного C₆-C₁₈ етоксилату спирту.

2. Емульсія, яка містить:

a) паливо, що містить щонайменше одне з дизельного палива, дизельного палива з низьким вмістом сірки, біодизеля та важкої паливної нафти;
 b) менше ніж або рівно 30 мас. % води;
 c) від 0,5 до 15 мас. % емульгатора за п. 1.

3. Наноемульсія, яка містить:

a) паливо, що містить щонайменше одне з дизельного палива, дизельного палива з низьким вмістом сірки та важкої паливної нафти, при цьому паливо не містить будь-яких біологічних компонентів;
 b) менше ніж або рівно 20 мас. % води;
 c) емульгатор за п. 1, при цьому об'ємне співвідношення емульгатор:вода становить від 1,5:1 до 1:2,9.
 4. Емульгатор за п. 1, який додатково містить щонайменше один складний ефір сорбітану.

5. Емульгатор, який містить:

a) 50-75 мас. % щонайменше одного C₈-C₁₈діетаноламиду жирної кислоти;
 b) 2-10 мас. % щонайменше однієї C₁₂-C₂₄ жирної кислоти;
 c) 5-20 мас. % щонайменше одного C₆-C₁₈ етоксилату спирту; і
 d) 10-40 мас. % щонайменше одного складного ефіру сорбітану.

6. Наноемульсія, яка містить:

a) паливо, що містить щонайменше одне з дизельного палива, дизельного палива з низьким вмістом сірки, біодизеля та важкої паливної нафти, при цьому паливо містить біологічні компоненти;
 b) менше ніж або рівно 20 мас. % води;
 c) емульгатор за п. 4 або 5.

7. Наноемульсія за п. 6, де об'ємне співвідношення емульгатор:вода становить від 1,5:1 до 1:2,9.

8. Розчин поглинач, який містить:

i) 10-40 мас. % емульгатора за будь-яким із пп. 1, 4 або 5;
 ii) 60-90 мас. % моноалкілового ефіру алкіленгліколю.

9. Розчин поглинач за п. 8, який містить:

a) 10-25 мас. % щонайменше одного C₈-C₁₈діетаноламиду жирної кислоти;
 b) 0,2-3 мас. % щонайменше однієї C₁₂-C₂₄ жирної кислоти;
 c) 1-4 мас. % щонайменше одного C₆-C₁₈ етоксилату спирту; і
 d) 60-90 мас. % моноалкілового ефіру алкіленгліколю.

10. Склад, який містить:

a) паливо, що містить щонайменше одне з дизельного палива, дизельного палива з низьким вмістом сірки, біодизеля та важкої паливної нафти;
 b) розчин поглинач за п. 8 або 9 у кількості від 0,03 до 0,2 % за об'ємом.

11. Емульгатор за будь-яким із пп. 1, 4 або 5 або розчин поглинач за п. 8 або 9, який **відрізняється** тим, що етаноламід жирної кислоти отриманий з природного джерела.

12. Емульгатор за будь-яким із пп. 1, 4, 5 або 11 або розчин поглинач за п. 8 або 9, який **відрізняється** тим, що жирна кислота є мононенасиченою жирною кислотою та переважно мононенасиченою C₁₄₋₂₀ жирною кислотою.

13. Емульгатор за будь-яким із пп. 1, 4, 5, 11 або 12 або розчин поглинач за п. 8 або 9, який **відрізняється** тим, що етоксилат спирту має HLB у діапазоні від 9 до 12.

14. Спосіб отримання наноемульсії за пп. 3, 6 або 7 або складу за п. 10, який включає емульгування суміші палива, води й емульгатора за допомогою ультразвукового емульгування.

C 11

(11) 127894

(51) МПК
C11B 3/14 (2006.01)

(21) а 2020 05745

(22) 21.02.2019

(24) 08.02.2024

(31) 18157904.6

(32) 21.02.2018

(33) EP

(31) 18184132.1

(32) 18.07.2018

(33) EP

(31) 18187287.0

(32) 03.08.2018

(33) EP

(86) PCT/US2019/018955, 21.02.2019

(72) Тарнов Армін Віллем-Фрідріх Герман (NL), Білас Ері-лєта Ігнасіо (NL)

(73) КАРДЖИЛ, ІНКОРПОРЕЙТЕД

15407 McGinty Road West Mail Stop 24 Wayzata, Minnesota 55391, United States of America (US)

(54) РАФІНУВАННЯ ХАРЧОВОЇ ОЛІЇ

(57) 1. Спосіб рафінування харчової олії або жирів, який включає наступні етапи:

a) пропускання харчової олії у вакуумі через обладнання для рафінування олії і додавання агента для відгону в потік олії для контактування олії з агентом для відгону, і зниження вмісту гідропероксидів і/або летких речовин в олії, і

b) збирання рафінованої харчової олії, отриманої на етапі a),

причому обладнання для рафінування складається з відпарної колони для відгону з насадкою та не більше одного лотка для збирання олії; харчова олія на стадії a) характеризується пероксидним числом від 0,30 до 10 мекв./кг на початку процесу; відпарна колона характеризується питомим навантаженням по олії від 0,5 до 4,0 кг/м²ч; і відпарна колона має співвідношення висоти (м) і діаметра (м) від 0,1 до 10.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що на етапі a) харчову олію пропускають через обладнання для рафінування олії за температури від 170 до 240 °C.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що харчову олію нагрівають перед пропусканням через обладнання для рафінування олії.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що харчову олію пропускають через обладнання для рафінування, включаючи етап нагрівання перед пропусканням харчової олії через обладнання для рафіну-

вання із загальним часом утримування не більше 20 хвилин.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що харчову олію, одержану на етапі а), обробляють протягом одного або більше етапів рафінування.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що харчова олія являє собою рафіновану, вибілену й дезодоровану олію.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що харчову олію не піддавали етапу дезодорування.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що обладнання функціонує за абсолютного тиску від 1 до 8 мбар.

9. Спосіб застосування обладнання для рафінування, що включає:

подання рафінованих, вибілених і дезодорованих харчових олій через обладнання для рафінування олії під вакуумом; і

при цьому обладнання для рафінування включає в себе відпарну колону для відгону з насадкою та не більше одного лотка для збирання олії для деградації, розкладання або розпаду продуктів окиснення

тригліцеридів, дигліцеридів, моногліцеридів і/або жирних кислот;

харчова олія характеризується пероксидним числом від 0,3 до 10 мекв./кг на початку процесу;

колона для відгону характеризується питомим навантаженням по олії від 0,5 до 4,0 кг/м²ч; і

колона для відгону має співвідношення висоти (м) і діаметра (м) від 0,1 до 10;

у якому відбувається зниження вмісту або видалення гідропероксидів і/або летких речовин з рафінованих вибілених і дезодорованих харчових олій.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що пероксидні числа рафінованих, вибілених і дезодорованих харчових олій або жирів зменшують.

11. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що подання рафінованих, вибілених і дезодорованих олій через обладнання для рафінування вимагає часу витримки в обладнанні для рафінування не більше 20 хвилин.

Розділ Е:

Будівництво

Е 04

- (11) **127903** (51) МПК
E04B 1/346 (2006.01)
- (21) а 2021 02249 (22) 01.10.2018
(24) 08.02.2024
(86) РСТ/ІВ2018/057609, 01.10.2018
(72) Мерколіні Лоренцо (ІТ)
(73) ЛМ ТЕК С.Р.Л.
Viale Papiniano, 44, I-20123 Milano, Italy (ІТ)
- (54) СИСТЕМА ПЕРЕДАЧІ РІДИНИ В ОБЕРТОВІЙ БУДОВІ
- (57) 1. Система (1) передачі рідин між нерухомим осердям (2) і обертотним поверхом (3) будови (4), в якій зазначений обертотний поверх (3) розташовується, по суті, по окружності навколо зазначеного нерухомого осердя (2) і обертається відносно до зазначеного нерухомого осердя (2) навколо вертикальної базової осі (5), яка являє собою поздовжню вісь секції осердя (2), на якій розташований поверх (3), причому система (1) містить кільцевий буферний трубопровід (6), що проходить по окружності навколо базової осі (5) нерухомого осердя (2) і має кільцеву нижню трубопровідну частину (7), що проходить уздовж всієї довжини окружності буферного трубопроводу (6), і верхню трубопровідну частину (8), розташовану зверху в сполученні з можливістю передачі рідини з нижньою трубопровідною частиною (7) і знаходиться в ковзному з'єднанні з нижньою трубопровідною частиною (7) через щонайменше один з'єднувальний елемент (9), що проходить уздовж всієї довжини окружності буферного трубопроводу (6), при цьому одна частина з нижньої трубопровідної частини (7) і верхньої трубопровідної частини (8) прикріплена до нерухомого осердя (2), а інша частина з нижньої трубопровідної частини (7) і верхньої трубопровідної частини (8) прикріплена до обертотного поверху (3), таким чином, що при обертанні поверху (3) відносно до осердя (2) навколо базової осі (5) верхня і нижня трубопровідні частини (8, 7) обертаються одна відносно одної навколо базової осі (5), причому всередині буферного трубопроводу (6) визначена щонайменше одна кільцева передавальна камера (10), в яку рідина надходить зверху через один або декілька впускних патрубків (11), утворених верхньою трубопровідною частиною (8), і з яких рідина виходить через один або декілька випускних патрубків (12), утворених нижньою трубопровідною частиною (7), при цьому передавальна камера (10) знаходиться при атмосферному тиску, яка **відрізняється** тим, що містить сенсорні пристрої для рівня (15) рідини, що передається, які визначають рівень (15) рідини, що передається, для рідини в кільцевій передавальній камері (10), і регульовальну систему (16), приєднану до сенсорних пристроїв для рівня (15) рідини, що передається, і ви-

конану з можливістю регулювання одного або декількох впускних клапанів впускних патрубків (11) залежно від сигналів від сенсорних пристроїв для рівня (15) рідини, що передається.

2. Система (1) за п. 1, в якій сенсорні пристрої для рівня (15) рідини, що передається, містять: щонайменше один датчик (17) верхнього рівня, який реагує на рівень (15) рідини, що передається, який перевищує заданий верхній граничний рівень (14), щонайменше один датчик (18) нижнього рівня, який реагує на рівень (15) рідини, що передається, який падає нижче заданого нижнього граничного рівня (19), щонайменше один датчик тиску рідини і/або щонайменше один оптичний датчик і/або щонайменше один датчик електричного опору, кожний з яких виконаний з можливістю визначення значень, що представляють рівень (15) рідини, що передається.

3. Система (1) за п. 1 або 2, в якій регульовальна система (16) налаштована таким чином, що рівень (15) рідини, що передається, всередині передавальної камери (10) завжди підтримується нижче одного або декількох з'єднувальних елементів (9).

4. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій один або декілька впускних патрубків (11) і один або декілька випускних патрубків (12) розташовані на відстані від одного або декількох з'єднувальних елементів (9) і орієнтовані таким чином, що рідина, що передається, не перетікає і не втікає в один або декілька з'єднувальних елементів (9).

5. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить запобіжні перепускні отвори (20), розташовані в нижній трубопровідній частині (7) вище верхнього граничного рівня (14) і нижче одного або декількох з'єднувальних елементів (9) для автоматичного стоку надлишку рідини, що передається.

6. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій один або декілька випускних патрубків (12) або додаткових запобіжних дренажних отворів (21) в дні нижньої трубопровідної частини (7) мають регульовані рівнем або тиском запобіжні клапани для автоматичного стоку рідини, що передається, коли рівень (15) рідини, що передається, перевищує верхній граничний рівень (14), який повинен бути нижче одного або декількох з'єднувальних елементів (9).

7. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій регульовальна система (16) налаштована таким чином, що в одному або декількох буферних трубопроводах (6), які передає рідина на обертотний поверх (3) або з нього, рівень (15) рідини, що передається, всередині передавальної камери (10) завжди підтримується на рівні, що становить або перевищує заданий нижній граничний рівень (19).

8. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій верхня трубопровідна частина (8) утворює кільцеву верхню трубопровідну кришку, що проходить уздовж всієї довжини окружності буферного трубопроводу (6) і безперервно суміщається з нижньою трубопровідною частиною (7) вздовж двох з'єднувальних елементів (9), які обидва проходять уздовж всієї довжини окружності буферного трубопроводу (6).

9. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій нижня трубопровідна частина (7) утворює майже замкнутий трубчастий канал, за винятком щілини (22), утвореної у верхній стінці або у верхній боковій стінці нижньої трубопровідної частини (7) і про-

ходить вздовж всієї довжини окружності нижньої трубопровідної частини (7), причому з'єднувальний елемент (9) розташований у щілині (22) і верхній трубопровідній частині (8), утворюючи трубу, що проходить через щілину (22) і з'єднувальний елемент (9) в кільцеву передавальну камеру (10), таким чином, що протягом обертання поверху (3) тільки відносно невелика труба рухається вздовж щілини (22), залишаючись при цьому в безперервному радіальному і вертикальному сполученні з нижньою трубопровідною частиною (7).

10. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій один з одного або декількох зазначених буферних трубопроводів (6) являє собою живильний трубопровід (25) від нерухомого осердя (2) до обертового поверху (3), і один або декілька випускних патрубків (12) зазначеного живильного трубопроводу (25) приєднані до одного або декількох напірних накопичувальних резервуарів (51) для чистої води з поміщенням одного або декількох насосів (23) для чистої води для перекачування чистої води з живильного трубопроводу (25) в напірні накопичувальні резервуари (51) для чистої води і для збільшення тиску води в напірних накопичувальних резервуарах (51) для чистої води до бажаного значення.

11. Система (1) за п. 10, в якій один або декілька напірних накопичувальних резервуарів (51) для чистої води містять акумулятор гідралічного тиску для стабілізації тиску води і компенсації непостійного водоспоживання на обертовому поверсі (3).

12. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій один з одного або декількох зазначених буферних трубопроводів (6) являє собою дренажний трубопровід (26) від обертового поверху (3) до нерухомого осердя (2), і один або декілька випускних патрубків (12) зазначеного дренажного трубопроводу (26) приєднані безпосередньо до трубопроводу осердя (2), який видаляє стічну воду, таким чином, що дренажна рідина негайно стікає через один або декілька випускних патрубків (12) дренажного трубопроводу (26) в трубопровід осердя (2), що видаляє стічну воду, без накопичення всередині передавальної камери (10) дренажного трубопроводу (26).

13. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій буферний трубопровід (6) утворює:

дві або більше зазначених кільцевих передавальних камер (10, 10'), відокремлених одна від одної однією або декількома внутрішніми розділовими стінками (24), утвореними всередині й за допомогою нижньої трубопровідної частини (7),

один або декілька окремих впускних патрубків (11) для кожної камери з передавальних камер (10, 10'), один або декілька окремих випускних патрубків (12) для кожної камери з передавальних камер (10, 10').

14. Система (1) за п. 13, яка містить щонайменше один додатковий з'єднувальний елемент (9'), який розташовується повністю всередині буферного трубопроводу (6) і проходить вздовж всієї довжини окружності буферного трубопроводу (6), і в якій верхня трубопровідна частина (8) знаходиться в ковзному з'єднанні з однією або декількома внутрішніми розділовими стінками (24) в одному або декількох зазначених додаткових з'єднувальних елементах (9'), щоб забезпечувати поділ передавальних камер (10, 10').

15. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій один або декілька з'єднувальних елементів (9) містять пилонепроникне ущільнення з'єднувальних елементів, яке закриває один або декілька з'єднувальних елементів (9) таким чином, щоб отримати буферний трубопровід (6), що має практично замкнутий поперечний переріз.

16. Система (1) за п. 15, в якій пилонепроникне ущільнення з'єднувальних елементів містить одне або декілька з наступних пристроїв:

одностороннє або двостороннє щіткове ущільнення (27),

рідинне ущільнення (28),

лабіринтове ущільнення.

17. Система (1) за п. 15 або 16, в якій горизонтальні поверхні одного або декількох з'єднувальних елементів (9) покриті демпфірувальними шарами, виготовленими з амортизувального матеріалу.

18. Система (1) за п. 15, в якій пилонепроникне ущільнення з'єднувальних елементів містить рідинне ущільнення (28), що має жолоб (29), який містить ущільнюючу рідину, і кромку або стінку, або пластину (30), яка виступає зверху в жолоб (29) і занурена в ущільнюючу рідину, причому жолоб (29) утворює поверхню нижньої трубопровідної частини (7) з'єднувального елемента (9) і кромка або стінка, або пластина (30) утворює поверхню верхньої трубопровідної частини (8) з'єднувального елемента (9), або навпаки.

19. Система (1) за п. 18, що містить дренажну систему, яка дозволяє ущільнюючій рідині витікати з рідинного ущільнення (28), і підживлює систему (38) для подачі ущільнюючої рідини в рідинне ущільнення (28).

20. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій щонайменше частина дна кільцевої передавальної камери (10) нахилена вниз від однієї або декількох локально вищих точок (32) до однієї або декількох локально нижчих точок (33), де розташовані випускні патрубки (12), і в результаті цього потік рідини рухається у напрямку до випускних патрубків (12) під дією сили тяжіння.

21. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, в якій нижня частина (7) буферного трубопроводу (6) стічної води даного обертового поверху (3) і верхня частина (8) буферного трубопроводу (6) чистої води обертового поверху (3), розташовані безпосередньо під зазначеним даними обертовим поверхом (3), утворені в одній і тій самій частині стінки нерухомого осердя (2).

22. Система (1) за п. 21, в якій буферний трубопровід (6) стічної води і буферний трубопровід (6) чистої води розташовані на різних радіальних відстанях від нерухомого осердя (2).

23. Система (1) за будь-яким із пп. 20-22, в якій буферний трубопровід (6) чистої води розташовується на більшій радіальній відстані від нерухомого осердя (2), ніж радіальна відстань буферного трубопроводу (6) стічної води від нерухомого осердя (2), і в якій живильний трубопровід чистої води до буферного трубопроводу (6) чистої води розташовується таким чином, що він проходить через осердя (2) в окружному положенні на рівні і нижче локально вищої точки (32) дна передавальної камери (10) стічної води.

24. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить промивні пристрої, виконані з можливіс-

тю пропускання промивної рідини в буферному трубопроводі (6) через один або декілька промивних патрубків (34), що відкриваються в кільцеву передавальну камеру (10) на відстані від одного або декількох впускних патрубків (11).

25. Система (1) за п. 24, в якій промивні пристрої містять перекачувальні пристрої, які перекачують промивну рідину через один або декілька промивних патрубків (34).

26. Система (1) за п. 18 або 19, що містить один або декілька випускних трубопроводів (35) ущільнюючої рідини, що приєднують жолоб (29) рідинного ущільнення (28) до передавальної камери (10) і мають один або кілька випускних клапанів (36) ущільнюючої рідини.

27. Система (1) за п. 18 або 19, в якій випуск частини ущільнюючої рідини з рідинного ущільнення (28) в передавальну камеру (10) здійснюється за допомогою надлишкового введення ущільнюючої рідини в жолоб (29) рідинного ущільнення (28) і перетікання надлишку ущільнюючої рідини над однією або декількома секціями (37) внутрішньої перетічної стінки жолоба (29), що має калібровану висоту, яка є нижче, ніж зовнішня стінка жолоба (29).

28. Система (1) за будь-яким з пп. 24-27, регульована за допомогою регулювальної системи, яка також допускає втручання ручного регулювання.

29. Система (1) за будь-яким з пп. 18, 19, 26, 27 і 28, в якій регулювальна система забезпечує, що ущільнююча рідина залишається між заданими мінімальним і максимальним рівнями всередині жолоба (29) рідинного ущільнення (28), щоб забезпечувати ущільнюючу здатність рідинного ущільнення (28).

30. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить компенсаційні пристрої для компенсації відносного вертикального зсуву обертового поверху (3) відносно до нерухомого осердя (2).

31. Система (1) за п. 30, в якій компенсаційні пристрої вибрані з групи, що складається з наступних пристроїв:

регулювальні висоту пристрої для регулювання висоти верхньої трубопровідної частини (8) відносно до осердя (2) або відносно до поверху (3), регулювальні висоту пристрої для регулювання висоти нижньої трубопровідної частини (7) відносно до осердя (2) або відносно до поверху (3), конфігурація одного або декількох з'єднувальних елементів (9) таким чином, щоб забезпечувати відносні вертикальні рухи в заданих межах між верхньою і нижньою трубопровідними частинами (8, 7) без істотної зміни їх функціонального співвідношення.

32. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить підтримуючий пристрій (45) верхньої трубопровідної частини (8), виконаний з можливістю суміщення нижньої і верхньої трубопровідних частин (7, 8), причому вказаний підтримуючий пристрій (45) містить перші ролики (46), що вертикально або діагонально суміщають один або декілька перших шляхів кочення (47) з напрямком кочення, яке є окружним відносно до базової осі (5), і/або другі ролики (48), що горизонтально або діагонально суміщають один або декілька других шляхів кочення (49) з напрямком кочення, яке є окружним відносно до базової осі (5), причому перші ролики (46) і один або декілька перших шляхів кочення (47) приєднані, відповідно,

до верхньої трубопровідної частини (8) і до нижньої трубопровідної частини (7), або навпаки, і другі ролики (48) і один або декілька других шляхів кочення (49) приєднані, відповідно, до верхньої трубопровідної частини (8) і до нижньої трубопровідної частини (7), або навпаки.

33. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить систему для вимірювання та регулювання тиску повітря всередині передавальної камери (10).

34. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить один або декілька вентиляційних трубопроводів (13), які забезпечують сполучення передавальної камери (10) з вентиляційною трубопровідною системою нерухомого осердя (2) і/або з атмосферним повітрям на фасаді (50) будови (4).

35. Система (1) за будь-яким попереднім пунктом, що містить набір гнучких шлангів, виконаних з можливістю подачі чистої води від нерухомого осердя (2) до обертового поверху (3) у надзвичайній ситуації.

36. Система (1) за п. 6, яка містить регулювальну систему для регулювання регульованих рівнем або тиском запобіжних клапанів залежно від сигналів від датчиків, причому регулювальна система також допускає втручання ручного регулювання.

37. Система (1) за п. 10, що містить регулювальну систему з метою регулювання одного або декількох насосів (23) для чистої води залежно від сигналів від датчиків, причому регулювальна система також допускає втручання ручного регулювання.

38. Система (1) за п. 1, в якій один або декілька з'єднувальних елементів (9) виконані з можливістю ідеальної герметизації передавальної камери (10) від навколишнього простору, в результаті чого можна повністю запобігти передачі рідин між двома середовищами в нормальних умовах експлуатації, або часткової герметизації, в результаті чого запобігають істотній передачі рідин між двома середовищами в нормальних умовах експлуатації, і при цьому в обох випадках зберігається здатність ковзного з'єднання верхньої і нижньої трубопровідних частин (8, 7) одна з одною.

39. Система (1) за п. 1, в якій один або декілька з'єднувальних елементів (9) не являють собою непористе еластичне механічне ущільнення тороїдальної форми.

E 21

(11) 127908

(51) МПК (2024.01)
E21B 31/113 (2006.01)
E21B 23/00

(21) а 2021 04495
(24) 08.02.2024

(22) 03.08.2021

(72) Сенюшкович Микола Володимирович (UA), Витвицький Іван Іванович (UA), Марцинків Олег Богданович (UA), Павлишин Любомир Васильович (UA)

(73) ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАФТИ І ГАЗУ
вул. Карпатська, 15, м. Івано-Франківськ, 76019 (UA)

(54) ВСТАВНИЙ ГЛИБИННИЙ ДОМКРАТ ДЛЯ ЛІКВІДАЦІЇ ПРИХОПЛЕНЬ БУРОВОГО ІНСТРУМЕНТА

(57) Свердловинний гідродомкрат, що включає корпус з приєднувальними різьбами, силовий гідроциліндр, а також пустотілий ствол гідродомкрата з отвором для з'єднання порожнини ствола з порожниною гідроциліндра, який **відрізняється** тим, що корпус складений з верхнього та нижнього пустотілих циліндрів, у стінці нижньої частини верхнього циліндра виконана кругова циліндрична виточка, а верхня частина нижнього циліндра оснащена виступом такої самої форми, виступ розміщений у круговій циліндричній виточці, завдяки чому ці елементи утворюють замкнену порожнину гідроциліндра, зовнішня поверхня виступу по всій довжині оснащена чотирма вертикальними шліцями, поміщеними у пази відповідної внутрішньої поверхні поздовжньої циліндричної виточки верхнього циліндра, через які верхній та нижній циліндри корпусу зчленовані з можливістю взаємного осьового переміщення, внутрішня стінка виточки верхнього циліндра на рівні торця виступу обладнана радіальним каналом, нижче якого ця ж стінка оснащена чотирма прямокутними отворами, зміщеними по колу на 45 градусів відносно шліців, де розташовані фіксатори поздовжнього переміщення циліндрів, у виступі нижнього циліндра навпроти кожного прямокутного отвору виконані заглибини такої самої форми, у які поміщені ресорні пружини, внутрішня стінка нижнього циліндра нижче основи виступу оснащена кільцевою виточкою із стопорним кільцем, перекритим захисною обоймою, що встановлена всередині корпусу і зафіксована зрізним штифтом у нижньому циліндрі вище нижнього торця обойми, зовнішня поверхня захисної обойми вище зрізного штифта оснащена круговою виточкою під стопорне кільце, а вище неї - чотирма поздовжніми пазами навпроти фіксаторів поздовжнього переміщення циліндрів, причому ширина паза перевищує ширину фіксатора, нижня основа кожного паза розташована вище фіксатора, а верхня основа - вище радіального каналу у внутрішній стінці виточки верхнього циліндра.

(11) 127909

(51) МПК (2024.01)
E21D 9/10 (2006.01)
E21F 5/00
E21D 20/00
E21C 27/20 (2006.01)
E21C 35/00

(21) а 2021 04797**(22) 25.08.2021****(24) 08.02.2024**

(72) Мінеєв Сергій Павлович (UA), Трохимець Микола Якович (UA), Держинський Віталій Олександрович (UA), Таран Дмитро Євгенович (UA), Мальцева Віра Євгенівна (UA), Вялушкін Єгор Олегович (UA)

(73) ІНСТИТУТ ГЕОТЕХНІЧНОЇ МЕХАНІКИ ІМ. М.С. ПОЛЯКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
 вул. Сімферопольська, 2-а, м. Дніпро, 49005 (UA)

(54) СПОСІБ КОМБАЙНОВОГО ПРОВЕДЕННЯ ПІДГОТОВЧИХ ВИРОБОК У ГІРСЬКИХ ПОРОДАХ, СХИЛЬНИХ ДО ГАЗОДИНАМІЧНИХ ЯВИЩ

(57) Спосіб комбайнового проведення підготовчих виробок у гірських породах, схильних до газодинамічних явищ (ГДЯ), який включає попереднє механізоване буріння комплексу розвантажувальних, дегазаційних та нагнітальних шпурів з поверхні вибою виробки пристроєм, що розміщений на телескопній стрілі комбайна, для запобігання ГДЯ і проведення виробки шляхом механічного руйнування вибою виробки робочим органом на телескопній стрілі комбайна, який **відрізняється** тим, що після закінчення циклу проведення виробки здійснюють механізоване буріння шпурів для анкерного кріплення її покрівлі у площині, яка перпендикулярна осі проведеної виробки пристроєм, що розміщений на телескопній стрілі комбайна, при цьому телескопну стрілу комбайна ідентично використовують як і з пристроєм для механізованого буріння комплексу розвантажувальних, дегазаційних та нагнітальних шпурів з поверхні вибою виробки для запобігання ГДЯ, так і з пристроєм для механізованого буріння шпурів для анкерного кріплення покрівлі проведеної виробки.

Розділ Н:

Електрика

Н 04

- (11) **127899** (51) МПК
H04N 7/12 (2006.01)
- (21) а **2020 08441** (22) **28.05.2019**
(24) **08.02.2024**
(31) **62/678,738**
(32) **31.05.2018**
(33) **US**
(86) **PCT/CN2019/088751, 28.05.2019**
(72) Чжао Йін (CN), Ян Хайтао (CN), Чень Цзянле (US)
(73) **ХУАВЕЙ ТЕКНОЛОДЖИЗ КО., ЛТД.**
Huawei Administration Building, Bantian, Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518129, China (CN)
- (54) **ПРОСТОРОВО ЗМІНЮВАНЕ ПЕРЕТВОРЕННЯ З АДАПТИВНИМ ТИПОМ ПЕРЕТВОРЕННЯ**
- (57) 1. Спосіб декодування відео, який включає:
визначення використання просторово змінюваного перетворення (SVT) для залишкового блока;
визначення типу SVT для залишкового блока, коли SVT використовується для залишкового блока, де типом SVT для залишкового блока є або тип SVT-вертикальний (V), або тип SVT-горизонтальний (H), де тип SVT-V вказує на те, що ширина блока перетворення залишкового блока дорівнює половині ширини залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює висоті залишкового блока, де тип SVT-H вказує на те, що ширина блока перетворення дорівнює ширині залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює половині висоти залишкового блока;
виведення розміру блока перетворення у блоці перетворення згідно з типом SVT;
визначення позиції блока перетворення у блоці перетворення;
визначення типу перетворення блока перетворення згідно з типом SVT і позицією блока перетворення у блоці перетворення, де тип перетворення вказує на горизонтальне перетворення і вертикальне перетворення для блока перетворення, де вертикальне перетворення для типу SVT-V і горизонтальне перетворення для типу SVT-H встановлені як дискретне синусне перетворення (DST)-7, а інше перетворення базується на позиції блока перетворення;
синтаксичний аналіз коефіцієнтів перетворення блока перетворення на основі розміру блока перетворення; і
реконструювання залишкового блока на основі типу перетворення, розміру блока перетворення, позиції блока перетворення і коефіцієнтів перетворення блока перетворення.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на дискретному косинусному перетворенні (DCT)-8, а вертикальне перетворення базується на DST-7.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7, а вертикальне перетворення базується на DCT-8.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.
6. Пристрій декодування відео, який містить:
модуль, виконаний з можливістю визначення використання SVT для залишкового блока;
модуль, виконаний з можливістю визначення типу SVT для залишкового блока, коли SVT використовується для залишкового блока, де типом SVT для залишкового блока є або тип SVT-V, або тип SVT-H, де тип SVT-V вказує на те, що ширина блока перетворення залишкового блока дорівнює половині ширини залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює висоті залишкового блока, де тип SVT-H вказує на те, що ширина блока перетворення дорівнює ширині залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює половині висоти залишкового блока;
модуль, виконаний з можливістю виведення розміру блока перетворення у блоці перетворення згідно з типом SVT;
модуль, виконаний з можливістю визначення позиції блока перетворення у блоці перетворення;
модуль, виконаний з можливістю визначення типу перетворення блока перетворення згідно з типом SVT і позицією блока перетворення у блоці перетворення, де тип перетворення вказує на горизонтальне перетворення і вертикальне перетворення для блока перетворення, де вертикальне перетворення для типу SVT-V і горизонтальне перетворення для типу SVT-H встановлені як DST-7, а інше перетворення базується на позиції блока перетворення;
модуль, виконаний з можливістю здійснення синтаксичного аналізу коефіцієнтів перетворення блока перетворення згідно з розміром блока перетворення; і
модуль, виконаний з можливістю реконструювання залишкового блока на основі типу перетворення, позиції блока перетворення і коефіцієнтів перетворення блока перетворення.
7. Пристрій за п. 6, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DCT-8, а вертикальне перетворення базується на DST-7.
8. Пристрій за п. 6, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє

собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.

9. Пристрій за п. 6, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7, а вертикальне перетворення базується на DCT-8.

10. Пристрій за п. 6, де у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.

11. Пристрій декодування відео, який містить: один або декілька процесорів і машинозчитуваний носій даних для тривалого зберігання інформації, який з'єднаний з процесорами і зберігає команди для виконання процесорами, де команди при виконанні процесорами конфігурують декодер для:

визначення використання SVT для залишкового блока; визначення типу SVT для залишкового блока, коли SVT використовується для залишкового блока, де типом SVT для залишкового блока є або тип SVT-V, або тип SVT-H, де тип SVT-V вказує на те, що ширина блока перетворення залишкового блока дорівнює половині ширини залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює висоті залишкового блока, де тип SVT-H вказує на те, що ширина блока перетворення дорівнює ширині залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює половині висоти залишкового блока;

виведення розміру блока перетворення у блоці перетворення згідно з типом SVT;

визначення позиції блока перетворення у блоці перетворення;

визначення типу перетворення блока перетворення згідно з типом SVT і позицією блока перетворення у блоці перетворення, де тип перетворення вказує на горизонтальне перетворення і вертикальне перетворення для блока перетворення, де вертикальне перетворення для типу SVT-V і горизонтальне перетворення для типу SVT-H встановлені як DST-7, а інше перетворення базується на позиції блока перетворення;

синтаксичного аналізу коефіцієнтів перетворення блока перетворення на основі розміру блока перетворення; і

реконструювання залишкового блока на основі типу перетворення, позиції блока перетворення і коефіцієнтів перетворення блока перетворення.

12. Пристрій за п. 11, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DCT-8, а вертикальне перетворення базується на DST-7.

13. Пристрій за п. 11, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока яв-

ляє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.

14. Пристрій за п. 11, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7, а вертикальне перетворення базується на DCT-8.

15. Пристрій за п. 11, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.

16. Енергонезалежний машинозчитуваний носій даних, який зберігає комп'ютерні команди, які при виконанні одним або декількома процесорами змушують один або декілька процесорів здійснювати кроки для:

визначення використання SVT для залишкового блока; визначення типу SVT для залишкового блока, коли SVT використовується для залишкового блока, де типом SVT для залишкового блока є або тип SVT-V, або тип SVT-H, де тип SVT-V вказує на те, що ширина блока перетворення залишкового блока дорівнює половині ширини залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює висоті залишкового блока, де тип SVT-H вказує на те, що ширина блока перетворення дорівнює ширині залишкового блока, а висота блока перетворення дорівнює половині висоти залишкового блока;

виведення розміру блока перетворення у блоці перетворення згідно з типом SVT;

визначення позиції блока перетворення у блоці перетворення;

визначення типу перетворення блока перетворення згідно з типом SVT і позицією блока перетворення у блоці перетворення, де тип перетворення вказує на горизонтальне перетворення і вертикальне перетворення для блока перетворення, де вертикальне перетворення для типу SVT-V і горизонтальне перетворення для типу SVT-H встановлені як DST-7, а інше перетворення базується на позиції блока перетворення;

синтаксичного аналізу коефіцієнтів перетворення блока перетворення на основі розміру блока перетворення; і

реконструювання залишкового блока на основі типу перетворення, розміру блока перетворення, позиції блока перетворення і коефіцієнтів перетворення блока перетворення.

17. Носій даних за п. 16, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DCT-8, а вертикальне перетворення базується на DST-7.

18. Носій даних за п. 16, де у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-V, а позиція блока перетворення у блоці перетворення

являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.

19. Носій даних за п. 16, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює верхній лівий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7, а вертикальне перетворення базується на DST-8.

20. Носій даних за п. 16, який **відрізняється** тим, що у випадку, коли тип SVT для залишкового блока являє собою тип SVT-H, а позиція блока перетворення у блоці перетворення являє собою позицію, яка охоплює нижній правий кут залишкового блока, горизонтальне перетворення базується на DST-7 і вертикальне перетворення базується на DST-7.

- (11) **127896** (51) МПК (2024.01)
H04S 7/00
G06F 3/01 (2006.01)
- (21) а 2020 05899 (22) 09.04.2019
(24) 08.02.2024
(31) 62/654,915
(32) 09.04.2018
(33) US
(31) 62/695,446
(32) 09.07.2018
(33) US
(31) 62/823,159
(32) 25.03.2019
(33) US
(86) PCT/EP2019/058954, 09.04.2019
(72) Ферш Крістоф (DE), Терентів Леон (DE), Фішер Деніел (DE)
(73) **ДОЛБІ ІНТЕРНЕТШНЛ АБ**
Apollo Building, 3E, Herikerbergweg 1-35, 1101 CN Amsterdam Zuidoost, the Netherlands (NL)
(54) **СПОСОБИ, АПАРАТИ І СИСТЕМИ ДЛЯ РОЗШИРЕННЯ ТРЬОХ СТУПЕНІВ СВОБОДИ (3DOF+) MPEG-H 3D AUDIO**
(57) 1. Спосіб обробки інформації про положення, яка вказує на положення об'єкта для звукового об'єкта, причому обробку виконують з використанням декодера MPEG-H 3D Audio, причому положення об'єкта може бути використане для рендерингу звукового об'єкта, при цьому спосіб включає:
отримання інформації про орієнтацію слухача, яка вказує на орієнтацію голови слухача;
отримання інформації про зміщення слухача, яка вказує на зміщення голови слухача відносно номінального положення прослуховування за допомогою вхідного інтерфейсу декодера MPEG-H 3D Audio; визначення положення об'єкта з інформації про положення;
модифікацію положення об'єкта на основі інформації про зміщення слухача завдяки застосуванню поступального переміщення до положення об'єкта; і додаткову модифікацію модифікованого положення об'єкта на основі інформації про орієнтацію слухача, причому,

коли інформація про зміщення слухача вказує на зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування внаслідок невеликого зміщення положення, при цьому невелике зміщення положення має абсолютне значення, що становить 0,5 метра або менше ніж 0,5 метра, відстань між положенням звукового об'єкта і положенням прослуховування після зміщення голови слухача є рівною відстані між модифікованим положенням звукового об'єкта і номінальним положенням прослуховування.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що модифікацію положення об'єкта і додаткову модифікацію модифікованого положення об'єкта виконують таким чином, що звуковий об'єкт після рендерингу на одному або більше реальних або віртуальних динаміках відповідно до додаткового модифікованого положення об'єкта психоакустично сприймається слухачем як такий, що виникає з фіксованого положення відносно номінального положення прослуховування незалежно від зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування і орієнтації голови слухача відносно номінальної орієнтації.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що модифікацію положення об'єкта на основі інформації про зміщення слухача виконують за допомогою поступального переміщення положення об'єкта, рівного зміщенню голови слухача з номінального положення прослуховування, але у протилежному напрямку.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що інформація про зміщення слухача вказує на зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування, яке може бути досягнуте за допомогою руху верхньою частиною тіла та/або головою слухача.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що інформація про положення містить вказівку відстані від звукового об'єкта до номінального положення прослуховування.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що інформація про орієнтацію слухача містить інформацію про рискання, тангаж і крен голови слухача.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що інформація про зміщення слухача містить інформацію про зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування, виражену в декартових координатах або в сферичних координатах.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що додатково включає виявлення орієнтації голови слухача за допомогою обладнання, придатного для носіння, та/або стаціонарного обладнання.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що додатково включає виявлення зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування за допомогою обладнання, придатного для носіння, та/або стаціонарного обладнання.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що відстань між модифікованим положенням звукового об'єкта і положенням прослуховування після

ля зміщення відображається на коефіцієнтах підсилення для модифікації рівня звукового сигналу.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що додатково включає рендеринг звукового об'єкта на одному або більше реальних або віртуальних динаміках відповідно до додатково модифікованого положення об'єкта.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що рендеринг виконують з урахуванням акустичного поглинання для невеликих відстаней від звукового об'єкта до голови слухача на основі функцій моделювання сприйняття звуку HRTF для голови слухача.

13. Спосіб за п. 11 або 12, який **відрізняється** тим, що додатково модифіковане положення об'єкта регулюють для формату введення, що використовується модулем рендерингу MPEG-H 3D Audio.

14. Спосіб за будь-яким із пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що рендеринг виконують з використанням модуля рендерингу MPEG-H 3D Audio.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що обробку виконують за допомогою блока зміщення сцени декодера MPEG-H 3D Audio.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що під час відтворення через навушники та/або гучномовці включають блок зміщення сцени.

17. Декодер MPEG-H 3D Audio для обробки інформації про положення, яка вказує на положення об'єкта для звукового об'єкта, причому положення об'єкта може бути використане для рендерингу звукового об'єкта, при цьому декодер містить процесор і запам'ятовувальний пристрій, з'єднаний з процесором, причому процесор пристосований для:

отримання інформації про орієнтацію слухача, яка вказує на орієнтацію голови слухача;

отримання інформації про зміщення слухача, яка вказує на зміщення голови слухача відносно номінального положення прослуховування за допомогою вхідного інтерфейсу декодера MPEG-H 3D Audio; визначення положення об'єкта з інформації про положення;

модифікації положення об'єкта на основі інформації про зміщення слухача завдяки застосуванню поступального переміщення до положення об'єкта; і додаткової модифікації модифікованого положення об'єкта на основі інформації про орієнтацію слухача, причому,

коли інформація про зміщення слухача вказує на зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування внаслідок невеликого зміщення положення, при цьому невелике зміщення положення має абсолютне значення, що становить 0,5 метра або менше ніж 0,5 метра, процесор виконаний з можливістю зрівняння відстані між положенням звукового об'єкта і положенням прослуховування після зміщення голови слухача і відстані між модифікованим положенням звукового об'єкта і номінальним положенням прослуховування.

18. Декодер за п. 17, який **відрізняється** тим, що процесор пристосований для модифікації положення об'єкта і додаткової модифікації модифікованого положення об'єкта таким чином, що звуковий об'єкт після рендерингу на одному або більше реальних або віртуальних динаміках відповідно до додатково модифікованого положення об'єкта психоакусти-

чно сприймається слухачем як такий, що виникає з фіксованого положення відносно номінального положення прослуховування незалежно від зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування і орієнтації голови слухача відносно номінальної орієнтації.

19. Декодер за п. 17 або 18, який **відрізняється** тим, що процесор пристосований для модифікації положення об'єкта на основі інформації про зміщення слухача за допомогою поступального переміщення положення об'єкта, рівного зміщенню голови слухача з номінального положення прослуховування, але у протилежному напрямку.

20. Декодер за будь-яким із пп. 17-19, який **відрізняється** тим, що

інформація про зміщення слухача вказує на зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування, яке може бути досягнуте за допомогою руху верхньою частиною тіла та/або головою слухача.

21. Декодер за будь-яким із пп. 17-20, який **відрізняється** тим, що

інформація про положення містить вказівку відстані від звукового об'єкта до номінального положення прослуховування.

22. Декодер за будь-яким із пп. 17-21, який **відрізняється** тим, що

інформація про орієнтацію слухача містить інформацію про рискання, тангаж і крен голови слухача.

23. Декодер за будь-яким із пп. 17-22, який **відрізняється** тим, що

інформація про зміщення слухача містить інформацію про зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування, виражену в декартових координатах або в сферичних координатах.

24. Декодер за будь-яким із пп. 17-23, який **відрізняється** тим, що додатково містить обладнання, придатне для носіння, та/або стаціонарне обладнання для виявлення орієнтації голови слухача.

25. Декодер за будь-яким із пп. 17-24, який **відрізняється** тим, що додатково містить

обладнання, придатне для носіння, та/або стаціонарне обладнання для виявлення зміщення голови слухача з номінального положення прослуховування.

26. Декодер за будь-яким із пп. 17-25, який **відрізняється** тим, що

відстань між модифікованим положенням звукового об'єкта і положенням прослуховування після зміщення голови слухача відображається на коефіцієнтах підсилення для модифікації рівня звукового сигналу.

27. Декодер за будь-яким із пп. 17-26, який **відрізняється** тим, що

процесор додатково пристосований для виконання рендерингу звукового об'єкта на одному або більше реальних або віртуальних динаміках відповідно до додатково модифікованого положення об'єкта.

28. Декодер за п. 27, який **відрізняється** тим, що процесор пристосований для виконання рендерингу з урахуванням акустичного поглинання для невеликих відстаней від звукового об'єкта до голови слухача на основі функцій моделювання сприйняття звуку HRTF для голови слухача.

29. Декодер за п. 27 або 28, який **відрізняється** тим, що процесор пристосований для регулювання додатково модифікованого положення об'єкта для формату введення, що використовується модулем рендерингу MPEG-H 3D Audio.

30. Декодер за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що

рендеринг виконують з використанням модуля рендерингу MPEG-H 3D Audio.

31. Декодер за будь-яким із пп. 17-30, який **відрізняється** тим, що

процесор пристосований для реалізації блока зміщення сцени декодера MPEG-H 3D Audio.

32. Машинозчитуваний носій інформації, що містить інструкції для викликання виконання процесором цифрової обробки сигналів або мікропроцесором будь-якого способу за пп. 1-16, під час виконання програмного забезпечення процесором цифрової обробки сигналів або мікропроцесором.

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ

Розділ А:

Життєві потреби людини

А 01

- (11) **155259** (51) МПК (2024.01)
A01B 33/00
- (21) **у 2021 07368** (22) **17.12.2021**
(24) **08.02.2024**
(72) Савісько Василь Григорович (UA)
(73) **САВІСЬКО ВАСИЛЬ ГРИГОРОВИЧ**
вул. Виноградна, 105, с. Леськи, Черкаський р-н,
Черкаська обл., 19640 (UA)
- (54) **МУЛЬЧУВАЧ ДЛЯ ОЧИЩЕННЯ ТЕРИТОРІЙ ВІД РОСЛИННОЇ ТА ДЕРЕВНОЇ МАСИ**
- (57) Мульчувач для очищення територій від рослинної та деревної маси, який містить раму (кузов) з встановленим на ній ротором з робочими ножами (різцями), які розташовані на поверхні ротора по гвинтовій лінії, і горизонтальною віссю обертання, механізм приводу ротора, який відрізняється тим, що на роторі мульчувача змонтовані різцетримачі в кількості сімдесят одна одиниця, в кожному з яких виконане гніздо у вигляді прямокутної виїмки для розміщення робочого ножа (різця), який щільно зафіксований, виконаним на його поверхні, нижнім виступом у додатковій виїмці на дні гнізда, та прикріплений своєю вертикальною поверхнею до поверхні різцетримача за допомогою фіксуючого болта для остаточного затискання ножа в гнізді, під який в тілі гнізда різцетримача та на поверхні робочого ножа виконані наскрізні отвори, пов'язані розмірами, при цьому кожен з ножів має робочі напайки з карбіду вольфраму і розміщений з можливістю його руху в напрямку різання, а на рамі (кузові) мульчувача встановлені капот ротора та рамка-штовхач.

А 21

- (11) **155277** (51) МПК
A21D 8/02 (2006.01)
- (21) **у 2023 03181** (22) **29.06.2023**
(24) **08.02.2024**
(72) Васьківська Аліна Олександрівна (UA), Пересічна
Світлана Михайлівна (UA)

- (73) **ВАСЬКІВСЬКА АЛІНА ОЛЕКСАНДРІВНА**
вул. Вишнева, 27, кв. 13, с. Крюківщина, Київська обл., 08136 (UA)
ПЕРЕСІЧНА СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА
просп. Петра Григоренка, 1-А, кв. 73, м. Київ, 02129 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ХЛІБА ГРЕЧАНОГО БЕЗДРІЖДЖОВОГО З КІНОА ТА ВОЛОСЬКИМ ГОРІХОМ**
- (57) Спосіб виготовлення хліба гречаного безглютенового бездріжджового з кіноа та волоським горіхом, згідно з яким крупу зеленої гречки заливають водою та залишають для набрякання на 10-15 хв, набряклу гречку відціджують, додають насіння сезаму, кіноа, волоський горіх, сіль, воду, збивають до однорідної маси блендером, масу накривають плівкою, бродіння тіста відбувається при температурі 24 °С 24 год, далі випікають при температурі печі 220 °С протягом 55 хв, при цьому хліб включає наступне співвідношення компонентів, кг : крупа зеленої гречки - 0,6; насіння кіноа - 0,06; насіння сезаму - 0,72; волоський горіх - 0,090; сіль - 0,006; вода очищена - 0,378.

- (11) **155276** (51) МПК
A21D 8/02 (2006.01)
- (21) **у 2023 03180** (22) **29.06.2023**
(24) **08.02.2024**
(72) Васьківська Аліна Олександрівна (UA), Пересічна
Світлана Михайлівна (UA)
- (73) **ВАСЬКІВСЬКА АЛІНА ОЛЕКСАНДРІВНА**
вул. Вишнева, 27, кв. 13, с. Крюківщина, Київська обл., 08136 (UA)
ПЕРЕСІЧНА СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА
просп. Петра Григоренка, 1-А, кв. 73, м. Київ, 02129 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ХЛІБА ГРЕЧАНОГО БЕЗГЛЮТЕНОВОГО БЕЗДРІЖДЖОВОГО З КІНОА ТА ХАРЧОВИМИ ВОЛОКНАМИ КОНОПЛІ**
- (57) Спосіб виготовлення хліба гречаного безглютенового бездріжджового з кіноа та харчовими волокнами коноплі, згідно з яким крупу зеленої гречки заливають водою та залишають для набрякання на 10-15 хв, набряклу гречку відціджують, додають насіння сезаму, кіноа, харчові волокна коноплі, сіль, воду, збивають до однорідної маси блендером, масу накривають плівкою, бродіння тіста відбувається при температурі 24 °С 24 години, далі випікають при температурі печі 220 °С протягом 55 хв, при цьому хліб включає наступне співвідношення компонентів, кг : крупа зеленої гречки - 0,62; насіння кіноа - 0,061; насіння се-

заму - 0,073; харчові волокна коноплі - 0,091; сіль - 0,006; вода очищена - 0,385.

- (11) **155275** (51) МПК (2024.01)
A21D 13/066 (2017.01)
A21D 8/00
- (21) **и 2023 03178** (22) **29.06.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Васьківська Аліна Олександрівна (UA), Пересічна Світлана Михайлівна (UA)
- (73) **ВАСЬКІВСЬКА АЛІНА ОЛЕКСАНДРІВНА**
вул. Вишнева, 27, кв. 13, с. Крюківщина, Київська обл., 08136 (UA)
- ПЕРЕСІЧНА СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА**
просп. Петра Григоренка, 1-А, кв. 73, м. Київ, 02129 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ХЛІБА БЕЗГЛЮТЕНОВОГО БЕЗДРІДЖОВОГО З КІНОА ТА ХАРЧОВИМИ ВОЛОКНАМИ ГАРБУЗА**
- (57) Спосіб виготовлення хліба безглютенового бездріжджового з кіноа та харчовими волокнами гарбуза, у якому крупу зеленої гречки заливають водою та залишають для набрякання на 10-15 хв, набряклу гречку відціджують, додають насіння сезаму, кіноа, харчові волокна гарбуза, сіль, воду, збивають до однорідної маси блендером, масу накривають плівкою, бродіння тіста відбувається при температурі 24 °C впродовж 24 год, випічка відбувається при температурі печі 220 °C протягом 55 хв, хліб містить наступне співвідношення компонентів, кг : крупа зеленої гречки - 0,62; насіння кіноа - 0,061; насіння сезаму - 0,73; харчові волокна гарбуза - 0,061; сіль - 0,006; вода очищена - 0,385.

A 23

- (11) **155270** (51) МПК (2024.01)
A23C 9/00
A23L 5/00
- (21) **и 2023 02812** (22) **09.06.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Серенко Антон Андрійович (UA), Юдіна Тетяна Іллівна (UA), Гончар Юлія Миколаївна (UA)
- (73) **ДЕРЖАВНИЙ ТОРГОВЕЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Кіото, 19, м. Київ, 02156 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ГІДРОЛІЗОВАНИХ СКОЛОТИН ІЗ ЗНИЖЕНИМ ВМІСТОМ ЛАКТОЗИ**
- (57) 1. Спосіб виробництва гідролізованих сколотин із зниженим вмістом лактози методом ферментативного гідролізу лактози шляхом внесення до молочної сировини активатора процесу ферментативного гідролізу лактози - ферментного препарату спрямованої дії, продукowanego культурою мікроорганізмів, який **відрізняється** тим, що технологічний процес включає нормалізацію сколотин до вмісту сухих речовин 14...16 %, пастеризацію суміші, охолодження

до 42...43 °C і внесення ферментного препарату у концентрації 0,03 %, при цьому гідроліз проводять у термостаті сухоповітряному при температурі 45±2 °C протягом 60 хвилин.

2. Спосіб виробництва за п. 1, який **відрізняється** тим, що як молочну сировину використовують сколотини, одержані методом збивання вершків при виробництві вершкового масла.

3. Спосіб виробництва за п. 1, який **відрізняється** тим, що як активатор процесу ферментативного гідролізу лактози застосовують ферментний препарат β-галактозидази "GODO-YNL2", продукований культурою *Kluyveromyces lactis*.

A 43

- (11) **155271** (51) МПК (2024.01)
A43D 3/02 (2006.01)
A43B 9/00
- (21) **и 2023 02819** (22) **09.06.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Дрозд Анастасія Вадимівна (UA)
- (73) **ДРОЗД АНАСТАСІЯ ВАДИМІВНА**
вул. 9 Серпня, буд. 10, смт Старий Салтів, Харківська обл., 62560 (UA)
- (54) **АНАТОМІЧНА КОЛОДКА ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ВЗУТТЯ**
- (57) 1. Анатомічна колодка для виготовлення взуття, що складається з носової та п'ятково-гомількової частин, з'єднаних між собою, яка **відрізняється** тим, що носова частина колодки має висоту в зоні великого пальця 2-2,5 см, а п'ятково-гомількова частина виконана піднятою на 1-1,5 см відносно площини, на яку спирається плеснофаланговий суглоб, тобто колодка розрахована на використання разом з підбором 1-1,5 см, при цьому обхват колодки в зоні підйому стопи і обхват колодки в зоні пучків людини виконано на 0,5-1 см меншими за обхват зазначених зон людини, крім того колодка має злам, який дорівнює 1 см, а медіальний контур колодки від розташування першої плеснової кістки виконано прямим.
2. Колодка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана з полімерного матеріалу.
3. Колодка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана з деревини.

A 61

- (11) **155269** (51) МПК
A61B 17/56 (2006.01)
- (21) **и 2023 02728** (22) **05.06.2023**
(24) **08.02.2024**
- (73) **ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БЕЗПЕКИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ**
вул. Клепарівська, 35, м. Львів, 79000 (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК

(57) Пристрій для остеосинтезу довгих трубчастих кісток, який складається з двох кілець, до кожного з яких прикріплені поздовжні профілі, яких не менше трьох та які прикріплені нерухомо до кожного кільця, крім цього поздовжні профілі виконані в поперечному перерізі у формі літери П, причому поперечний переріз поздовжніх профілів одного кільця виконаний з можливістю заходження в профілі іншого кільця, який **відрізняється** тим, що на одному з поздовжніх профілів знаходиться штифт, при цьому усі поздовжні профілі двох кілець мають по довжині не менше трьох поперечних отворів із діаметром, що менший, ніж діаметр штифта.

(11) 155290

(51) МПК (2024.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 36/8968 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
C09F 1/00
A61P 17/02 (2006.01)

(21) у 2023 04926**(22) 19.10.2023****(24) 08.02.2024**

(72) Зборовський Олександр Михайлович (UA), Шкіренко Олексій Юрійович (UA), Оксимець Володимир Михайлович (UA), Рушай Анатолій Кирилович (UA), Ковальчук Дмитро Юрійович (UA), Вільчевська Катерина Вікторівна (UA), Оксимець Віталій Володимирович (UA), Опанащук Леся Віталіївна (UA), Басацький Андрій Володимирович (UA), Кульбака Олена Миколаївна (UA)

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕВІДКЛАДНОЇ І ВІДНОВНОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ В.К. ГУСАКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680 (UA)

(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ РАН

(57) Спосіб приготування препарату для комплексного лікування посттравматичних ран, що включає формування спиртового екстракту календули, застосування вазеліну та ланоліну, який **відрізняється** тим, що листя і гілки омели білої та квітки календули подрібнюють до 0,5-3 мм, подрібнену масу змішують з 96 % етиловим спиртом та в закритій посудині настоюють

150-160 годин при температурі 20-23 °С, періодично помішуючи, а після закінчення терміну настоювання отриману витяжку фільтрують, осад віджимають та промивають ще раз з 96 % етиловим спиртом, знову віджимають і об'єднують обидві витяжки, додають у витяжку крохмаль, а до завершення цього процесу кверцетин змішують з 96 % етиловим спиртом у співвідношенні 1:5, диспергують при температурі в межах 50-60 °С протягом 20-30 хв та отриману суміш додають у витяжку з крохмалем, потім послідовно у суміш додають при безперервному перемішуванні ланолін, називін - оксиметазоліну гідрохлорид, галовий танін, сульфадимезин, живицю соснову та вазелін, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

спиртовий екстракт листя і гілок омели білої	5-6
спиртовий екстракт квіток календули лікарської	5-6
крохмаль	0,2-0,5
спиртовий розчин кверцетину	0,5-1,0
ланолін	16,5-17,5
називін - оксиметазоліну гідрохлорид	1,0-1,5
галовий танін	3,0-5,0
сульфадимезин	0,5-1,5
живиця соснова	0,5-1,0
вазелін	решта.

(11) 155257

(51) МПК (2024.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 47/00
A61J 3/07 (2006.01)

(21) а 2020 05046**(22) 04.08.2020****(24) 08.02.2024**

(72) Зенков Юрій Едуардович (UA), Зенкова Клавдія Юріївна (UA)

(73) ЗЕНКОВ ЮРІЙ ЕДУАРДОВИЧ

вул. Південно-Кільцева, 9, кв. 16, м. Чернівці, 58013 (UA)

ЗЕНКОВА КЛАВДІЯ ЮРІЇВНА

вул. Південно-Кільцева, 9, кв. 16, м. Чернівці, 58013 (UA)

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ УСУНЕННЯ ШУМУ В ГОЛОВІ

(57) Препарат для усунення шуму в голові, що містить Омега-3 поліненасичені жирні кислоти в дозі від 300 до 1000 мг та аспірин (ацетилсаліцилова кислота) в дозі від 75 до 100 мг.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 01**

- (11) **155283** (51) МПК
B01D 11/02 (2006.01)
C08B 37/06 (2006.01)
- (21) **и 2023 03791** (22) **07.08.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Денисенко Микола Валерійович (UA), Денисенко Михайло Валерійович (UA)
- (73) **ДЕНИСЕНКО МИКОЛА ВАЛЕРІЙОВИЧ**
вул. Сонячна, 37, смт Слобожанське, Дніпропетровський р-н, Дніпропетровська обл., 52005 (UA)
- ДЕНИСЕНКО МИХАЙЛО ВАЛЕРІЙОВИЧ**
вул. Сонячна, 37, смт Слобожанське, Дніпропетровський р-н, Дніпропетровська обл., 52005 (UA)
- (54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**
- (57) Пристрій для екстракції рослинної сировини, що містить робочу ємність, кожух обігріву, кришку, приводний механізм, вхідний та вихідний патрубки, вал виконано з перемішуючим елементом у вигляді збивача, що додатково оснащений двома дисками для створення протитечії рідини, як фільтрувальний елемент використовується тканинна перегородка, що розміщена на перфорованій підкладці робочої ємності та закріплена за допомогою притискного кільця, на кришці, що скріплена з ємністю за допомогою болтового з'єднання, змонтовані патрубок тиску та датчик для вимірювання значень рН, який **відрізняється** тим, що диски для створення протитечії рідини виконані у вигляді гвинтів, що мають 4 лопаті і кут постановки лопатей в межах від 14° до 48°.

В 22

- (11) **155263** (51) МПК (2024.01)
B22F 9/16 (2006.01)
C22B 23/00
- (21) **и 2023 01815** (22) **19.04.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Гетьман Ольга Іванівна (UA), Радченко Петро Якович (UA), Макаренко Олена Сергіївна (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА ІМ. І.М. ФРАНЦЕВИЧА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
вул. Кржижановського, 3, м. Київ, 03142 (UA)
- (54) **СПОСІБ ОТРИМАННЯ ВІДНОВЛЕНИХ ГРАНУЛЬОВАНИХ ПОРОШКІВ НІКЕЛЮ**
- (57) Спосіб отримання відновлених гранульованих порошків нікелю, що включає розклад сполук нікелю до оксиду нікелю, відновлення порошків оксиду нікелю у водні, розмел отриманих порошків нікелю у сталевому барабані і розсіювання їх на фракції, який **відрізняється** тим, що розклад сполуки нікелю до оксиду нікелю здійснюють при температурі 550 °С з подальшим отриманням гранул із порошку оксиду нікелю сферичної форми заданого розміру і відновленням їх у водні при температурі 500 °С та розсіюванням отриманих гранул нікелю сферичної форми на вузькі фракції з розмірами <45, 45-71, 71-125 мкм, причому зменшують пористість гранул нікелю, проводячи їх відпал у водні в інтервалі температур 600-800 °С протягом 0,5 год.

вотому барабані і розсіювання їх на фракції, який **відрізняється** тим, що розклад сполуки нікелю до оксиду нікелю здійснюють при температурі 550 °С з подальшим отриманням гранул із порошку оксиду нікелю сферичної форми заданого розміру і відновленням їх у водні при температурі 500 °С та розсіюванням отриманих гранул нікелю сферичної форми на вузькі фракції з розмірами <45, 45-71, 71-125 мкм, причому зменшують пористість гранул нікелю, проводячи їх відпал у водні в інтервалі температур 600-800 °С протягом 0,5 год.

В 44

- (11) **155261** (51) МПК (2024.01)
B44F 1/00
- (21) **и 2023 01181** (22) **22.03.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Бережко Аліна Олександрівна (UA)
- (73) **БЕРЕЖКО АЛІНА ОЛЕКСАНДРІВНА**
вул. Садова, 1-Б, корп. 2, кв. 31, с. Петропавлівська Борщагівка, Київська обл., 08129 (UA)
- (54) **СВІТЛОВА КАРТИНА**
- (57) 1. Світлова картина, що містить корпус, у якому розташоване полотно з нанесеним на ньому зображенням, та джерело підсвічування, яка **відрізняється** тим, що джерело підсвічування виконано у вигляді світлодіодної стрічки зі щонайменше одним світлодіодом, з'єднаної зі схемою управління та перемикачами, що регулюють яскравість джерела світла і час включення елементів, що підсвічуються, та блоком живлення.
2. Світлова картина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що світлодіоди у стрічці мають будь-який колір та інтенсивність змінення ритму освітлення.
3. Світлова картина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що елементи картини, які підсвічуються, розташовані по всій площині картини.

В 66

- (11) **155286** (51) МПК (2024.01)
B66B 17/04 (2006.01)
B66B 17/00
B66B 17/16 (2006.01)
- (21) **и 2023 03848** (22) **11.08.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Астапенков Сергій Геннадійович (UA), Бондарчук Олег Володимирович (UA), Петров Євген Сергійович (UA), Дьомін Віктор Володимирович (UA), Суслов Роман Вікторович (UA)
- (73) **ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "КОРУМ ДРУЖКІВСЬКИЙ МАШИНОБУДІВНИЙ ЗАВОД"**
вул. Соборна, 7, м. Дружківка, 84205 (UA)
- (54) **КЛІТЬ ШАХТНА**

(57) 1. Кліть шахтна, яка складається з нижнього пояса (1) та верхнього пояса (2), з'єднаних між собою стійками (3), з розміщенням на верхньому поясі балки підвісного пристрою (5), на якій закріплений зонт (6), виконаний у вигляді щонайменше двох полиць (6а), рознімно з'єднаних між собою, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна полиця (6а) виконана з шарнірно приєднаною відкидною догори кришкою (8).

2. Кліть шахтна за п. 1, яка **відрізняється** тим, що полиця (6а) і кришка (8) оснащені фіксуючими елементами (9).

3. Кліть шахтна за п. 1, яка **відрізняється** тим, що полиця (6а) оснащена верхньою опорою (11), а кришка (8) оснащена нижньою опорою (10).

Розділ С:

Хімія. Металургія

С 09

- (11) **155260** (51) МПК (2024.01)
C09J 175/04 (2006.01)
A61L 24/00
- (21) и 2023 00961 (22) 09.03.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Галатенко Наталія Андріївна (UA), Кулеш Дмитро Володимирович (UA), Рожнова Ріта Анатоліївна (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
Харківське шосе, 48, м. Київ, 02155 (UA)
- (54) **СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІУРЕТАНОВОЇ КЛЕЙОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ З БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ**
- (57) Спосіб одержання поліуретанової клейової композиції з біологічною активністю для медицини шляхом змішування органічної складової з біологічно активною речовиною і подальшим додаванням прискорювача полімеризації, при цьому як органічну складову використовують 20-90 % розчин ізоціанатного форполімеру в толуїлендіізоціанаті, як біологічно активну речовину - фолієву кислоту, як прискорювач полімеризації (ПП 606/2) - 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол, при такій кількості компонентів (мас. ч.):
20-90 % розчин ізоціанатного форполімеру в толуїлендіізоціанаті 100,0
2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол 0,1
фолієва кислота 0,1-1,0.

С 10

- (11) **155282** (51) МПК
C10B 53/07 (2006.01)
C10G 1/10 (2006.01)
- (21) и 2023 03711 (22) 01.08.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Бойченко Сергій Валерійович (UA), Шкільнюк Ірина Олександрівна (UA), Кочірко Богдан Федорович (UA), Дубовик Володимир Григорович (UA), Куберський Ігор Анатолійович (UA), Яковлева Анна Валеріївна (UA), Лістовщик Леонід Константинович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ "КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО"**
просп. Берестейський, 37, м. Київ, 03056 (UA)
- (54) **УСТАНОВКА ОТРИМАННЯ ВИСОКООКТАНОВИХ КОМПОНЕНТІВ МОТОРНИХ ПАЛИВ**
- (57) 1. Установка отримання високооктанових компонентів моторних палив з полімерних відходів, яка включає послідовно сполучені бункер, шнековий привод, піч електричну, реактор піролізу, збірник твердих фракцій, теплообмінник, вихід якого сполучено зі збірником газу та збірником рідини, а також систему зовнішнього обігріву і патрубок для відведення парогазової суміші із реактора, яка **відрізняється** тим, що додатково містить послідовно сполучені нагрівач, ректифікаційну колону, збірник фракцій трисекційний, змішувач фракцій, збірник вихідний, причому другий та третій виходи ректифікаційної колони сполучено з другим та третім входами збірника трисекційного, другий та третій виходи якого сполучено з другим та третім входами змішувача фракцій.
2. Установка отримання високооктанових компонентів моторних палив з полімерних відходів за п. 1, яка **відрізняється** тим, що в реакторі піролізу установи додатково розміщують каталізатор, зокрема, на основі TiO_2 .

Розділ Е:

Будівництво

Е 02

- (11) 155278 (51) МПК
E02B 11/02 (2006.01)
- (21) u 2023 03330 (22) 06.07.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Кузьмич Людмила Володимирівна (UA), Воропай Галина Василівна (UA), Кузьмич Степан Андрійович (UA)
- (73) ІНСТИТУТ ВОДНИХ ПРОБЛЕМ І МЕЛІОРАЦІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ вул. Васильківська, 37, м. Київ-22, 03022 (UA)
- (54) ДРЕНАЖНИЙ КОЛОДЯЗЬ-ПОГЛИНАЧ ВОДОБОРОТНОГО ТИПУ
- (57) Дренажний колодязь-поглинач водооборотного типу, що складається із корпусу, через який проходять підвідна та відвідна труби, та засипки, який **відрізняється** тим, що обладнаний водооборотною установкою постійного струму на сонячній батареї.

- (11) 155273 (51) МПК
E02F 5/18 (2006.01)
- (21) u 2023 02859 (22) 13.06.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Олексин Володимир Іванович (UA), Рагулін Віталій Миколайович (UA), Супонев Володимир Миколайович (UA)
- (73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АВТОМОБІЛЬНО-ДОРОЖНИЙ УНІВЕРСИТЕТ вул. Ярослава Мудрого, 25, м. Харків, 61002 (UA)
- (54) СПОСІБ РОЗШИРЕННЯ ГОРИЗОНТАЛЬНОЇ СВЕРДЛОВИНИ З ВИКОРИСТАННЯМ РОЗПУШУВАЧА
- (57) Спосіб розширення горизонтальної свердловини з використанням розпушувача, що включає утворення піонерної свердловини по проектній осі комунікації, яку прокладають між стартовим і приймальним напрямками і одночасно у якій здійснюють прокладку штанги, яку з'єднують з робочим органом, подальше розширення піонерної свердловини до проектного діаметра руйнуванням ґрунту за допомогою робочого органа і транспортування продуктів руйнування, причому спочатку розширення піонерної свердловини здійснюють протягуванням розширювача, який **відрізняється** тим, що після цього до складеної штанги приєднують і протягують розпушувач горизонтальної свердловини, за допомогою зубів якого виконують розпушення ущільненого шару ґрунту навколо осі свердловини.

- (11) 155274 (51) МПК
E02F 5/18 (2006.01)

- (21) u 2023 03082 (22) 26.06.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Олексин Володимир Іванович (UA), Рагулін Віталій Миколайович (UA), Супонев Володимир Миколайович (UA), Кравець Святослав Володимирович (UA), Нечидюк Анатолій Анатолійович (UA)
- (73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АВТОМОБІЛЬНО-ДОРОЖНИЙ УНІВЕРСИТЕТ вул. Ярослава Мудрого, 25, м. Харків, 61002 (UA)
- (54) ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ РОЗШИРЕННЯ ГОРИЗОНТАЛЬНОЇ СВЕРДЛОВИНИ З РОЗПУШУВАЧЕМ ҐРУНТУ
- (57) Обладнання для розширення горизонтальної свердловини з розпушувачем ґрунту, що містить робочі органи, а саме складені штанги, до яких приєднано попередній розширювач та кільцевий ніж, січастий рукав та подальший розширювач, до якого кріпиться труба, що протягується крізь свердловину, яке **відрізняється** тим, що додатково містить розпушувач ґрунту з радіально розташованими зубами для розпушення ущільненого шару ґрунту, що утворюється навколо проміжної свердловини.

Е 04

- (11) 155264 (51) МПК
E04D 13/18 (2018.01)
- (21) u 2023 01989 (22) 27.04.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Охріменко Володимир Анатолійович (UA)
- (73) ОХРІМЕНКО ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ вул. Гагаріна, буд. 18, кв. 1, м. Городище, Черкаська обл., 19502 (UA)
- (54) СИСТЕМА КРІПЛЕННЯ СОНЯЧНИХ ПАНЕЛЕЙ НА ДАХАХ БУДИНКІВ, КРИТИХ ЧЕРЕПИЦЕЮ ВСІХ ТИПІВ І РОЗМІРІВ
- (57) Система кріплення сонячних панелей на дахах будинків, критих черепицею всіх типів і розмірів, що містить несучий кронштейн, що має опорний корпус, у нижній частині якого закріплена затискна планка, яка сумісно з затискним гвинтом-штовхачем призначена для затиску кронштейна на горизонтальній несучій балці конструкції даху, а на опорному корпусі закріплено, з можливістю регулювання по висоті над покрівлею, регульовані планки, на яких закріплено профіль, на якому за допомогою фіксаторів закріплені сонячні панелі, конструкція профілю виконана у вигляді системи перпендикулярних перегородок та каналів, які забезпечують йому міцність та багатофункціональність, нижня полиця профілю, яка призначена для фіксації його у засувці, виконана з потовщеннями у місцях кріплення, а у верхній частині профілю передбачений канал для встановлення фіксатора, за допомогою якого фіксується сонячна панель.

Е 21

- (11) 155265 (51) МПК (2024.01)
E21F 5/00

(21) u 2023 02093 (22) 03.05.2023

(24) 08.02.2024

(72) Мінеєв Сергій Павлович (UA), Трохимець Микола Якович (UA), Мальцева Віра Євгенівна (UA), Усов Олег Олександрович (UA), Янжула Олексій Сергійович (UA), Городков Євген Володимирович (UA)

(73) ІНСТИТУТ ГЕОТЕХНІЧНОЇ МЕХАНІКИ ІМЕНІ М.С. ПОЛЯКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
вул. Сімферопольська, 2а, м. Дніпро, 49005 (UA)

(54) СПОСІБ РОЗМИВАННЯ МІСЦЕВИХ НАКОПИЧЕНЬ
МЕТАНУ БІЛЯ ВИДОБУВНОГО КОМБАЙНА

(57) Спосіб розмивання місцевих накопичень метану біля видобувного комбайна, який оснащений двома шнеками та скребковим конвеєром, що включає подачу під тиском водоповітряної суміші двоструменевим ежектором, який **відрізняється** тим, що подачу водоповітряної суміші під тиском спрямовують в простір під обидва шнеки робочого органа видобувного комбайна та на вибій вугільного пласта безпосередньо в зруйновану масу вугілля в процесі її навантаження на скребковий конвеєр.

Розділ F:**Машинобудування.
Освітлювання. Опалювання.
Зброя. Підривні роботи****F 02**

- (11) **155272** (51) МПК (2024.01)
F02C 1/00
F02C 3/00
- (21) **и 2023 02821** (22) **12.06.2023**
(24) **08.02.2024**
(72) Версаль Олександр Федорович (UA)
(73) **ВЕРСАЛЬ ОЛЕКСАНДР ФЕДОРОВИЧ**
пр-т Небесної Сотні, буд. 14, кв. 269, м. Одеса,
65121 (UA)
- (54) **ГАЗОТУРБІННИЙ ДВИГУН**
- (57) 1. Газотурбінний двигун, що містить компресор, камеру згоряння, турбіну, в яких відбуваються процеси стиснення, нагрівання, розширення, який **відрізняється** тим, що зазначені елементи розташовані послідовно, в радіальному напрямку (концентрично), з можливістю генерування віялоподібного газового струменя, спрямованого на кільцеве крило літального апарата з вертикальним зльотом і посадкою, створюючи при цьому підйомну силу.
2. Газотурбінний двигун за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить додатковий повітряний контур з вентилятором, з можливістю створювати додатковий повітряний потік, посилюючий газовий струмінь від основного контура.

F 16

- (11) **155258** (51) МПК (2024.01)
F16F 9/00
- (21) **и 2021 05320** (22) **20.09.2021**
(24) **08.02.2024**
(72) Лютенко Василь Єгорович (UA), Комар Олександр Іванович (UA)
(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ПОЛТАВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА ІМЕНІ ЮРІЯ КОНДРАТЮКА"**
просп. Першотравневий, 24, м. Полтава, 36011 (UA)
(54) **ПІДВІСКА-ВІБРОГАСНИК ДЛЯ НАВІШУВАННЯ ПІДРОМОЛОТА НА ЕКСКАВАТОР**
- (57) Підвіска-віброгасник для навішування гідромолота на екскаватор, що містить циліндр (1) (корпус), оснащений вушком (3), шток (6), зовнішній кінець якого теж оснащений вушком (7), на штоку установлений поршень (10), яка **відрізняється** тим, що на штоку (6) розміщена пружина стиснення (8), затиснута гайкою (12) між шайбою (9), поршнем (10) і прямою втулкою (11), з можливістю зміни її довжини, що дає можливість встановлювати необхідний режим роботи, змі-

нюючи вібраційний стан об'єкта, перерозподіляючи коливальну енергію від підвіски-віброгасника до нього.

F 41

- (11) **155288** (51) МПК
F41A 23/34 (2006.01)
- (21) **и 2023 04385** (22) **18.09.2023**
(24) **08.02.2024**
(72) Жуков Володимир Сергійович (UA), Супрун Максим Вікторович (UA), Болабольченко Антон Дмитрович (UA)
(73) **ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "УНІВЕРСАЛЬНІ ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ"**
вул. Червоноармійська, 55, м. Київ, 03150 (UA)
(54) **БОЙОВИЙ МОДУЛЬ ЛЕГКОБРОНЬОВАНОЇ ТЕХНІКИ**
- (57) 1. Бойовий модуль легкоброньованої техніки, що включає вузол кріплення озброєння, систему управління озброєнням, з'єднану з вузлом кріплення озброєння, та баштову установку, що містить маску, яка виконана з можливістю коливання по вертикалі і з'єднана з вузлом кріплення озброєння, який **відрізняється** тим, що баштова установка має корпус, причому корпус виконаний з броні, поверх якої щонайменше частково розміщена додаткова перфорована броня, яка кріпиться через гумову шайбу до приварених на броні корпусу бонок, у верхній частині баштової установки передбачено перший та другий броньовані люки для укладання боекомплекту, причому перший люк розміщено над переднім магазином для боекомплекту, а другий люк розміщено над задніми магазинами для боекомплекту, на першій бічній частині баштової установки розміщено правий зрівноважувач, розміщений над додатковою перфорованою бронею і прикріплений до маски, на другій бічній частині баштової установки розміщено лівий зрівноважувач, розміщений над додатковою перфорованою бронею і прикріплений до маски, крім того, корпус включає в себе закритий бронею механізм повороту, механізм підйому, який виконано з можливістю передачі вертикального переміщення масці, механізм підтягування стрічки та механізм зарядження, механізм перемикання стрічки, тракт подання з'єднані з вузлом кріплення озброєння, в нижній частині корпусу розміщено проставне кільце, яке відділяє корпус легкоброньованої техніки від нижньої частини баштової установки і з'єднане з механізмом повороту та ланкоприймачем, а нижня частина баштової установки закрита підшивкою, в якій наявний щонайменше один люк доступу, причому бойовий модуль містить напрямну для спрямування відпрацьованих гільз гармати за межі баштової установки, крім того, на корпусі розміщено систему постановки димових завіс.
2. Бойовий модуль за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить кулемет та/або гармату.
3. Бойовий модуль за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що правий зрівноважувач закритий ковпаком.
4. Бойовий модуль за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що на правому зрівноважувачі встановлено гранатомет типу АГС.

5. Бойовий модуль за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що на правому зрівноважувачі встановлено протитанковий ракетний комплекс.

6. Бойовий модуль за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що на правому зрівноважувачі встановлено ПТРК та на верхній частині корпусу розміщено гранатомет типу АГС.

7. Бойовий модуль за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що на лівому зрівноважувачеві розміщено броньований короб оптико-електронного модуля.

8. Бойовий модуль за п. 7, який **відрізняється** тим, що короб оптико-електронного модуля містить пристрій з вмонтованими: тепловізійною камерою, телевізійною камерою та лазерним далекоміром.

9. Бойовий модуль за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що тракт подачі включає в себе механізм підтягування, розміщений в нижній частині тракту подання, який за допомогою гвинтового рукава та горловини поєднаний з розміщенням в верхній частині тракту подання гнучким рукавом.

(21) u 2023 02180

(22) 08.05.2023

(24) 08.02.2024

(72) Версаль Олександр Федорович (UA)

(73) ВЕРСАЛЬ ОЛЕКСАНДР ФЕДОРОВИЧ

пр-т Небесної Сотні, буд. 14, кв. 269, м. Одеса, 65121 (UA)

(54) ЗЕНІТНО-АРТИЛЕРІЙСЬКА УСТАНОВКА

(57) 1. Зенітно-артилерійська установка, що включає автоматичну скорострільну гармату, поворотну станину, яка **відрізняється** тим, що ствол гармати розташований паралельно осі, наведеної на ціль, з можливістю обертання навколо цієї осі під час стрільби, з одночасною зміною кута нахилу ствола до цієї осі, з можливістю розширення зони ураження з рівномірним розподілом фактора ураження по всій площі.

2. Зенітно-артилерійська установка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гармата змонтована на каретці, яка встановлена на осі у вигляді круглої балки, один кінець якої прикріплений до поворотної станини.

3. Зенітно-артилерійська установка за п. 2, яка **відрізняється** тим, що каретка виконана, наприклад, у вигляді втулки, з можливістю здійснювати обертальний і поступальний рухи під час стрільби, та забезпечена механізмом зміни кута нахилу гармати до осі.

(11) 155267

(51) МПК

F41F 1/08 (2006.01)

F41F 1/10 (2006.01)

Розділ G:

ретворювача для отримання інформації у двійковому коді.

Фізика

G 01

- (11) **155284** (51) МПК (2024.01)
G01B 3/00
- (21) **u 2023 03796** (22) **08.08.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Дубровіна Ліна Віталіївна (UA), Козлов Валентин Євгенович (UA), Козлов Юрій Валентинович (UA)
- (73) **ДУБРОВІНА ЛІНА ВІТАЛІЙВНА**
просп. Архітектора Альошина, 23, кв. 33, м. Харків, 61075 (UA)
- КОЗЛОВ ВАЛЕНТИН ЄВГЕНОВИЧ**
просп. Архітектора Альошина, 5, кв. 150, м. Харків, 61007 (UA)
- КОЗЛОВ ЮРІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ**
просп. Архітектора Альошина, 5, кв. 150, м. Харків, 61007 (UA)
- (54) **ЛІНІЙКА ВИКЛАДАЧА**
- (57) Лінійка викладача, що складається з корпусу лінійки, на якому нанесені шкала з поділками від двох до п'яти, столбальна шкала і відповідна їй шкала ESTC, шкала з поділками від нуля до одиниці, містить бігунок з прозорого матеріалу, на якому нанесена візирна лінія, при цьому відповідні реперні точки усіх шкал суміщені, яка **відрізняється** тим, що містить апроксимовану логарифмічну шкалу з поділками від двох до п'яти.

- (11) **155266** (51) МПК (2024.01)
G01K 7/01 (2006.01)
G01K 5/00
- (21) **u 2023 02099** (22) **03.05.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Костенко Олена Михайлівна (UA), Кошовий Микола Дмитрович (UA), Кураксін Денис Володимирович (UA), Бичков Андрій Володимирович (UA), Ковшар Наталія Євгенівна (UA), Світличний Олександр Володимирович (UA)
- (73) **ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, 36003 (UA)
- (54) **ВОЛОКОННО-ОПТИЧНИЙ ДАТЧИК ТЕМПЕРАТУРИ**
- (57) Волоконно-оптичний датчик температури, що містить корпус, біметалеву спіральну пружину, яка закріплена в корпусі, передавальні та приймальні оптичні волокна, джерело випромінювання та фотоприймачі, який **відрізняється** тим, що введені непрозора пластинка з отвором, з'єднана із біметалевою спіральною пружиною, додаткові передавальні та приймальні оптичні волокна, які розміщені з протилежних сторін пластинки одне під одним в напрямку її переміщення, а вихідні торці приймальних оптичних волокон розкладені у отвори волоконно-оптичного пе-

- (11) **155285** (51) МПК (2024.01)
G01M 7/00
G01M 11/00
- (21) **u 2023 03806** (22) **08.08.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Зав'ялов Станіслав Борисович (UA), Ільницький Іван Іванович (UA), Лозбін Дмитро Вікторович (UA), Хлопушин Богдан Олександрович (UA), Кацімон Вікторія Василівна (UA), Іськова Людмила Леонідівна (UA), Ільницька Леся Леонідівна (UA), Валюшко Анатолій Олегович (UA)
- (73) **ЗАВ'ЯЛОВ СТАНІСЛАВ БОРИСОВИЧ**
Харківське шосе, 152, кв. 399, м. Київ, 02091 (UA)
- (54) **СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ВИПРОБУВАЛЬНИЙ СТЕНД ІНФРАЧЕРВОНОЇ ГОЛОВКИ САМОНАВЕДЕННЯ**
- (57) Спеціалізований випробувальний стенд інфрачервоної головки самонаведення, що складається з основи, в якій розміщені фільтри, об'єктив, дзеркала і чорне тіло, та з інфрачервоної головки самонаведення, який **відрізняється** тим, що основа, яка має отвір між двома дзеркалами, повертається навколо своєї вертикальної осі із заданою швидкістю і містить на собі інфрачервону головку самонаведення, фільтр, об'єктив і перше дзеркало, а під основою розміщено друге дзеркало, світлоподільна пластинка і чорне тіло, що виконано з можливістю вимірювання статичних та динамічних показників випробувальної головки самонаведення.

- (11) **155289** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)
- (21) **u 2023 04869** (22) **16.10.2023**
(24) **08.02.2024**
- (72) Колодійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Костянтин Станіславович (UA), Третяк Вячеслав Федорович (UA), Місюра Олег Миколайович (UA), Дзігора Олександр Михайлович (UA), Єрошенко Валерій Петрович (UA), Кадубенко Станіслав Валентинович (UA), Луценко Олексій Миколайович (UA), Малишев Олексій Анатолійович (UA), Медведь Ігор Леонідович (UA), Рябков Владислав Валерійович (UA), Сальнік Олег Вікторович (UA), Сухотеплий Владислав Миколайович (UA), Чверкун Дмитро Вікторович (UA), Шаповалова Тетяна Володимирівна (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПОВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА**
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ РАДІАЛЬНОЇ ШВИДКОСТІ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТОТ МІЖМОДОВИХ БИТТІВ ТА РАДІОКАНАЛОМ ДЛЯ МОБІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ**
- (57) Канал вимірювання радіальної швидкості літальних апаратів з використанням частот міжмодових биттів

та радіоканалом для мобільної однопунктної інформаційно-вимірювальної системи, що містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою (Лн), селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів (СПМ БРК), блок дефлекторів, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який складений з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, приймальну оптику, фотодетектор, ширококутовий підсилювач, інформаційний блок, резонансні підсилювачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових биттів, змішувачі, фільтри, фазову автопідстройку частоти на частоті міжмодових биттів, керуючий генератор, опорний генератор з частотою підставки $\Delta\nu_n$, формувач імпульсів, схему "I", формувач мірних імпульсів, лічильник, дешифратор, спеціалізовану електронну обчислювальну машину, гіростабілізовану платформу та $\delta\Delta\nu_m$ -введення опорної частоти ($\delta\Delta\nu_m$ оп) від передавального лазера (Лн+СПМ БРК), який **відрізняється** тим, що додатково введено апаратуру обміну даними.

ключені пороговий пристрій (ПрП), лічильник вантажного транспортного засобу (ТЗ), логічний пристрій (ЛП), радіолокаційний модуль (РЛМ), що складений з приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, антену, крім того, до виходу АД також послідовно підключені лічильник легкового ТЗ, лічильник-додавач (ЛД) та ЛП, а також до виходу АД послідовно підключені кіп-реле зі входом "НІ", схема "I", лічильник пропусків з виходом до ЛД та дешифратор провалів скидання усіх лічильників, причому вихід генератора імпульсів підключений до входу "I", а вихід регулятора порога - до входу ПрП, а також вихід РЛМ підключений до входу ЗГІ, мікроелектронну обчислювальну машину (МЕОМ), причому вихід МЕОМ підключений до входу ЗГІ та РЛМ, а вхід МЕОМ підключено до виходів ЛП і РЛМ, який **відрізняється** тим, що як МЕОМ введено спеціалізовану МЕОМ (СМЕОМ).

G 09

- (11) **155268** (51) МПК (2024.01)
G01V 15/00
- (21) **u 2023 02485** (22) 23.05.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Морозов Ігор Євгенійович (UA), Нікорчук Андрій Іванович (UA), Цебрюк Іван Вікторович (UA), Волков Павло Юрійович (UA), Бондар Євгеній Вікторович (UA), Корнев Олександр Васильович (UA), Мануйлов Володимир Миколайович (UA), Полтавський Едуард Михайлович (UA), Посохов Віталій Васильович (UA), Семенченко Сергій Володимирович (UA), Смагін Олег Ігорович (UA), Страшний Ігор Леонідович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ ГВАРДІЇ УКРАЇНИ**
майдан Захисників України, 3, м. Харків, 61001 (UA)
- (54) **АВТОМАТИЗОВАНИЙ ЗВУКОДАЛЕКОМІР З КІБЕРНЕТИЧНИМ ЗАХИСТОМ ІНФОРМАЦІЇ ДЛЯ ДИСТАНЦІЙНОЇ ОЦІНКИ ІНТЕНСИВНОСТІ ПОТОКУ ТРАНСПОРТНИХ ЗАСОБІВ НА ПЕРЕХРЕСТІ ВУЛИЦЬ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТИВ**
- (57) Автоматизований звукодалекомір з кібернетичним захистом інформації для дистанційної оцінки інтенсивності потоку транспортних засобів на перехресті вулиць населених пунктів, що містить послідовно з'єднані задаючий генератор імпульсів (ЗГІ), модулятор (Мр), лінійний підсилювач, підсилювач потужності, суміщений випромінювач-приймач акустичних коливань, смуговий підсилювач (СП), амплітудний детектор (АД), перетворювач запізнення (ПЗ), інтерполятор, регістратор та пристрій керування, що з'єднаний із входами Мр, СП і ПЗ, до виходу АД послідовно під-

- (11) **155287** (51) МПК (2024.01)
G09B 9/00
- (21) **u 2023 04281** (22) 11.09.2023
(24) 08.02.2024
- (72) Абрамов Юрій Олексійович (UA), Собина Віталій Олександрович (UA), Борисова Лариса Володимирівна (UA), Соколов Дмитро Львович (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЦИВІЛЬНОГО ЗАХИСТУ УКРАЇНИ**
вул. Чернишевського, 94, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **ТРЕНАЖЕР ЛАФЕТНОЇ УСТАНОВКИ**
- (57) Тренажер лафетної установки, який містить екран, лафетну установку, датчик тангажа та азимутально-го кута, перетворювач та ноутбук, входи якого з'єднані із відповідними виходами перетворювача, до виходів якого підключені виходи датчиків тангажа та азимутального кута, при цьому ці датчики встановлені на лафетній установці, який **відрізняється** тим, що додатково введені блок управління, табло і два двокоординатних формувачі світлових сигналів, при цьому перші виходи ноутбука з'єднані із входами блока управління, другі його виходи з'єднані із входами табло, перший та другий виходи блока управління з'єднані відповідно із першим та другим входами першого двокоординатного формувача світлового сигналу, третій та четвертий виходи блока управління з'єднані, відповідно, із першим та другим входами другого двокоординатного формувача світлового сигналу, а екран розташований в горизонтальній площині.

Розділ Н:

Електрика

Н 02

- (11) **155279** (51) МПК
H02G 7/02 (2006.01)
H02G 7/05 (2006.01)
- (21) и 2023 03531 (22) 20.07.2023
(24) 08.02.2024
(72) Штерн Юлія Олексіївна (UA)
(73) ШТЕРН ЮЛІЯ ОЛЕКСІЇВНА
вул. Університетська, 118, кв. 53, м. Донецьк, 83004 (UA)
- (54) **ЗАТИСКАЧ НАТЯЖНИЙ БОЛТОВИЙ**
- (57) 1. Затискач натяжний болтовий для кріплення алюмінієвих, сталєалюмінієвих та мідних проводів перерізом від 70 до 300 мм² до натяжних ізолюючих підвісок, що містить алюмінієвий корпус, який має криволінійну профільовану випукло-увігнуту жолобоподібну форму, затискний елемент та вушко, який **відрізняється** тим, що затискний елемент складається з окремих плашок для рівномірного затискання проводу по всій довжині болтової частини корпусу, нижня частина яких має жолоб, який відповідає діаметру проводу, що монтується, а верхня частина плашок виконується плоскою з двома отворами для затягування їх за допомогою U-подібних болтів, гайок та пружинних шайб.
2. Затискач натяжний болтовий за п. 1, який **відрізняється** тим, що для кріплення проводів перерізом від 70 до 150 мм² корпус затискача натяжного болтового додатково містить дві плашки, а для кріплення проводів перерізом від 150 до 300 мм² корпус має більш довгу болтову частину та комплектується трьома плашками для забезпечення необхідної міцності закладення проводів при більших діаметрах.

- (11) **155280** (51) МПК
H02G 7/02 (2006.01)
H02G 7/05 (2006.01)
- (21) и 2023 03535 (22) 20.07.2023
(24) 08.02.2024
(72) Штерн Юлія Олексіївна (UA)
(73) ШТЕРН ЮЛІЯ ОЛЕКСІЇВНА
вул. Університетська, 118, кв. 53, м. Донецьк, 83004 (UA)
- (54) **ЗАТИСКАЧ З'ЄДНУВАЛЬНИЙ ПЛАШКОВИЙ**
- (57) Затискач з'єднувальний плашковий, що має зовнішню оболонку, який **відрізняється** тим, що зовнішня оболонка виконує струмопровідну функцію та є елементом для фіксації проводів та складається з корпусу з алюмінієвого сплаву, що має від двох до чотирьох отворів, розташованих на центральній осі корпусу, та від двох до чотирьох плашок, що також мають по одному отвору посередині кожна та скріплю-

ються з корпусом за допомогою болтів, що вставляються в отвори корпусу та плашок та скріплюються шайбою-гровером та гайкою.

Н 03

- (11) **155281** (51) МПК
H03M 7/16 (2006.01)
- (21) и 2023 03583 (22) 24.07.2023
(24) 08.02.2024
(72) Косенко Віктор Васильович (UA), Ярещенко Владислав Валерійович (UA)
(73) КОСЕНКО ВІКТОР ВАСИЛЬОВИЧ
вул. Академіка Павлова, 305, кв. 18, м. Харків-168, 61168 (UA)
- ЯРЕЩЕНКО ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕРІЙОВИЧ**
вул. Дружби, 16, с. Велика Бузова, Миргородський р-н, Полтавська обл., 38041 (UA)
- (54) **ФОРМУВАЧ ЗБАЛАНСОВАНИХ КОДІВ**
- (57) Формувач збалансованих кодів, що містить чотири входи, чотири виходи, який **відрізняється** тим, що додатково містить два дешифратори, три елементи НІ, два елементи І, чотири елементи АБО, причому перший вхід з'єднаний з першими входами першого та другого дешифраторів, другий вхід з'єднаний з другими входами першого та другого дешифраторів, з першим входом першого елемента І та через перший елемент НІ з першим входом другого елемента І, третій вхід з'єднаний з третім входом першого дешифратора, другим входом другого елемента І та через другий елемент НІ з другим входом першого елемента І, четвертий вхід з'єднаний з третім входом другого дешифратора, з третім входом другого елемента І та через третій елемент НІ з третім входом першого елемента І, входи першого елемента АБО з'єднані з третім, четвертим, п'ятим та сьомим виходами першого дешифратора, входи другого елемента АБО з'єднані з виходами елементів І, з шостим та сьомим виходами першого дешифратора, та з шостим та сьомим виходами другого дешифратора, входи третього елемента АБО з'єднані з другим, третім, восьмим виходами першого дешифратора, та з третім та восьмим виходами другого дешифратора, входи четвертого елемента АБО з'єднані з другим, третім, п'ятим виходами першого дешифратора та з другим та п'ятим виходами другого дешифратора, вихід першого елемента АБО з'єднаний з першим виходом, вихід другого елемента АБО з'єднаний з другим виходом, вихід третього елемента АБО з'єднаний з третім виходом, вихід четвертого елемента АБО з'єднаний з четвертим виходом.

Н 04

- (11) **155262** (51) МПК
H04B 1/10 (2006.01)

(21) u 2023 01183 (22) 22.03.2023

(24) 08.02.2024

(72) Борсук Олександр Олександрович (UA), Василенко Сергій Вікторович (UA), Єрохін Віктор Федорович (UA)

(73) БОРСУК ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ
вул. Верхньоключова, 4, м. Київ, 03056 (UA)

ВАСИЛЕНКО СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ
вул. Верхньоключова, 4, м. Київ, 03056 (UA)

ЄРОХІН ВІКТОР ФЕДОРОВИЧ
пров. Іпсилантієвський, 3, кв. 83, м. Київ, 01010 (UA)

(54) СПОСІБ СУМІСНОЇ ПРОСТОРОВО-ЧАСОВОЇ ТА МОДЕМНОЇ КОМПЕНСАЦІЇ СТРУКТУРНОЇ ЗАВАДИ ЦИФРОВОЇ РАДІОЛІНІЇ З ШИРОКОСМУГОВИМ ФАЗОМАНІПУЛЬОВАНИМ СИГНАЛОМ

(57) Спосіб сумісної просторово-часової та модемної компенсації структурної завади цифрової радіолінії з широкосмуговим фазоманіпульованим сигналом, в якому з вхідної суміші широкосмугового сигналу та структурної завади, яка надходить на вхід адаптивної антенної решітки, шляхом згортки, оцінки початкової фази та амплітуди, формують оцінку структурної завади, що використовується для формування "нев'язки", що подається на вхід пристрою управління діаграмою спрямованості адаптивної антенної решітки, який **відрізняється** тим, що шляхом формування оцінки корисного сигналу у демодуляторі реалізується можливість виділення завади із суміші корисного широкосмугового сигналу та завади на виході адаптивної антенної решітки, яка застосовується як "нев'язка" на вході адаптивної антенної решітки.

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
120371	ХАТЧМЕД Лімітед, Building 4, 720 Cailun Road, Pilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, China (CN)
126746	ЕСТЕТРА СРЛ, Rue Saint-Georges, 5/7, 4000 Liège, Belgium (BE)

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
74668	29.01.2024	88604	26.01.2024
75168	30.01.2024	90449	30.01.2024
87454	30.01.2024		

Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на винахід

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Ім'я або повне найменування та адреса володільця патенту	Ім'я або повне найменування та адреса правонаступника володільця патенту	Реєстраційний номер рішення
95065	РОЗЕН СВІС АГ, Obere Spichermatt 14, CH-6370 Stans, Switzerland (CH)	РОЗЕН ІП АГ, Obere Spichermatt 14, 6370 Stans, Switzerland (CH)	4967
126485	РОЗЕН СВІСС АГ, Obere Spichermatt 14, 6370 Stans, Switzerland (CH)	РОЗЕН ІП АГ, Obere Spichermatt 14, 6370 Stans, Switzerland (CH)	4968

КОРИСНІ МОДЕЛІ

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
145523	Головченко Наталія Петрівна, вул. Братська, буд. 12, кв. 9, с. Софіївська Борщагівка, Бучанський р-н, Київська обл., 08137

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
89344	30.01.2024	105745	29.01.2024
91546	27.01.2024		

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
119405, 136070	Долеско Анатолій Олександрович, вул. Козловського, 5, кв. 14, м. Київ-133, 01133, Кучеренко Віталій Робертович, вул. Ушинського, 5, корп. 1, кв. 47, м. Київ-87, 03087, Бруль Сергій Тимофійович, вул. Ніколаєва, 5, кв. 36, м. Київ-225, 02225	Кучеренко Віталій Робертович, вул. Ушинського, 5, корп. 1, кв. 47, м. Київ-87, 03087	2579
154318	Дударев Роман Сергійович, вул. Робоча, буд. 148, кв. 115, м. Дніпро, Дніпропетровська обл., 49000	Товариство з обмеженою відповідальністю "АРІСПРОМ", вул. Робоча, буд. 148, кв. 115, м. Дніпро, 49000	2580
154319	Федотов Олексій Геннадійович, вул. Деземовська, буд. 10, кв. 5, м. Дніпро, Дніпропетровська обл., 49000	Товариство з обмеженою відповідальністю "ВАРІС КОМПАНІ", вул. Деземовська, буд. 10, кв. 5, м. Дніпро, 49000	2581

ЗМІСТ

Відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів	2.1
Розділ А: Життєві потреби людини	2.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	2.17
Розділ С: Хімія. Металургія	2.25
Розділ Е: Будівництво	2.106
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	2.110
Розділ G: Фізика	2.113
Розділ H: Електрика	2.122
 Відомості про державну реєстрацію винаходів	 3.1
Розділ А: Життєві потреби людини	3.1
Розділ С: Хімія. Металургія	3.20
Розділ Е: Будівництво	3.45
Розділ H: Електрика	3.49
 Відомості про державну реєстрацію корисних моделей	 4.1
Розділ А: Життєві потреби людини	4.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	4.4
Розділ С: Хімія. Металургія	4.6
Розділ Е: Будівництво	4.7
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	4.9
Розділ G: Фізика	4.11
Розділ H: Електрика	4.13
 Сповіднення	 7.1.1
 Винаходи	 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
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на винахід	7.1.1

Корисні моделі	7.2.1
Зміна імені або повного найменування і/або адреси володільця патенту, чи зміна особи володільця патенту	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 № 6, 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