



**LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDES
OFICIĀLAIS IZDEVUMS**

**IZGUDROJUMI,
PREČU ZĪMES UN
DIZAINPARAUGI**

3/2018

Latvijas Republikas Patentu valde
Patent Office of the Republic of Latvia

Citadeles iela 7/70
Rīga, LV - 1010
LATVIJA

Tālrunis / Phone: 67 099 600
Fakss / Fax: 67 099 650
E-pasts / E-mail: valde@lrpv.gov.lv
Tīmekļa vietne / Website: <http://www.lrpv.gov.lv>

The Official Gazette of the Patent Office of the Republic of Latvia - "Izgudrojumi, Preču Zīmes un Dizainparaugi" - contains recordings in the Registers of Inventions, Trademarks and Service Marks, Industrial Designs and Topographies of Semiconductor Products.
Date of publication of the registered inventions, trademarks and industrial designs - March 20, 2018.

IZGUDROJUMI, PREČU ZĪMES UN DIZAINPARAUGI

LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDES
OFICIĀLAIS IZDEVUMS

3/2018
20. marts

489. - 800. lappuse

S A T U R S

IZGUDROJUMI

Izgudrojumu pieteikumu publikācijas	490
Izgudrojumu patentu publikācijas	494
Attiecināto Eiropas patentu publikācijas (Patentu likuma 19. panta 2. un 4. daļa)	496
Latvijā apstiprināto Eiropas patentu publikācijas (Patentu likuma 71. panta 5. daļa)	501
Latvijā apstiprināto Eiropas patentu publikācijas (Patentu likuma 71. panta 3. un 5. daļa)	740
Patentu ierobežošana	745
Papildu aizsardzības sertifikāti	746
Pieteicēju, izgudrotāju un īpašnieku alfabētiskais rādītājs	749
Izgudrojumu pieteikumu un patentu numuru rādītājs	750

PREČU ZĪMES

Reģistrētās preču zīmes	751
Preču zīmju pieteikumu numerācijas rādītājs	780
Preču zīmju īpašnieku rādītājs	781
Preču zīmju rādītājs pēc preču un pakalpojumu klasēm	782

DIZAINPARAUGI

Reģistrētie dizainparaugi	784
---------------------------------	-----

GROZĪJUMI REĢISTROS

Grozījumi Patentu reģistrā	792
Grozījumi Dizainparaugu reģistrā	793
Grozījumi Preču zīmju reģistrā	793
Pamanīto kļūdu labojums	799

C O N T E N T S

INVENTIONS

Publication of Patent Applications	490
Publication of Invention Patents	494
Publication of Extended European Patents (Patent Law, Article 19, Paragraphs 2 and 4)	496
Publication of European Patents Validated in Latvia (Patent Law, Article 71, Paragraph 5)	501
Publication of European Patents Validated in Latvia (Patent Law, Article 71, Paragraphs 3 and 5)	740
Patent Limitation	745
Supplementary Protection Certificates	746
Name Index of Applicants, Inventors and Owners	749
Application and Patent Number Index of Inventions	750

TRADEMARKS

Registered Trademarks	751
Application Number Index of Trademarks	780
Name Index of Trademark Owners	781
Trademark Registrations Listed by Classes of Goods and Services	782

INDUSTRIAL DESIGNS

Registered Industrial Designs	784
-------------------------------------	-----

CHANGES IN THE REGISTERS

Changes in the Patent Register	792
Changes in the Industrial Designs Register	793
Changes in the Trademarks Register	793
Correction of Mistakes	799

Publikācijas par patenta pieteikumiem ir sakārtotas Starptautiskās patenta klasifikācijas (IPC) indeksu kārtībā. Starp svītrām ir izdalītas klases, kuras šim patentam nav pamatklase un, kur kreisajā pusē pēc uzrādītās klases izceltā šriftā uzrādīts patenta numurs, uz kuru attiecas šī klase, kā arī labajā pusē pamatklases indekss. Patenta publikācijas sakārtotas dokumentu numuru kārtībā.

Publikācija satur bibliogrāfiskos datus, patenta apraksta kopsavilkumu, kā arī zīmējumu, ja tas ir pieminēts kopsavilkumā.

Tālāk ir paskaidroti Starptautisko standartu numerācijas (INID) kodi.

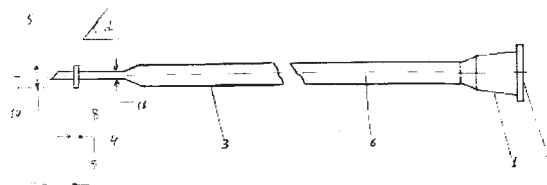
- (11) **Patenta numurs**
Number of the patent
- (51) **Starptautiskās klasifikācijas indekss**
Indication of International Patent Classification
- (21) Pieteikuma numurs, papildu aizsardzības sertifikāta numurs
Application number, SPC number
- (22) Pieteikuma datums
Date of filing the application
- (41) Datums, no kura iespējama iepazīšanās vai kopijas izsniegšana dokumentam, kuram **nav veikta ekspertīze** un kuram pirms šī datuma nav izsniegts patents
Date of making available to the public by viewing, or copying on request, an **unexamined** document, on which no grant has taken place on or before the said date
- (45) Datums, kurā dokuments publicēts tipogrāfiskā vai kādā citā veidā, kuram patents reģistrēts šajā vai agrākā datumā
Date of making available to the public by printing or similar process of a document on which grant has taken place on or before the said date
- (62) Agrākā pieteikuma, no kura šis pieteikums ir izdalīts, numurs un iesniegšanas datums
Number and filing date of the earlier application from which the present document has been divided up
- (31) Prioritātes pieteikuma(-u) numurs(-i)
Number(-s) assigned to priority application(-s)
- (32) Prioritātes pieteikuma(-u) datums(-i)
Date(-s) of filing of priority application(-s)
- (33) Prioritātes pieteikuma(-u) valsts identifikācijas kods(-i)
Identification code(-s) of the country of priority application(-s)
- (86) Reģionāla vai PCT pieteikuma numurs, saņemšanas datums
Application number, filing date of regional or PCT application
- (87) Reģionāla vai PCT pieteikuma publikācijas numurs, publikācijas datums
Publication number, publication data of regional or PCT application
- (71) Pieteicējs(-i), adrese, valsts kods
Name(-s) and address of applicant(-s), code of country
- (72) Izgudrotājs(-i)
Name(-s) of inventor(-s)
- (73) Patenta īpašnieks(-i), adrese, valsts kods
Name(-s) and address of grantee(-s), code of country
- (74) Patentpilnvarotais vai pārstāvis, adrese
Name and address of attorney or agent
- (76) Izgudrotājs(-i), arī pieteicējs(-i), arī patenta īpašnieks(-i), adrese, valsts kods
Name(-s) of inventor(-s) who is (are) also applicant(-s) and grantee(-s)
- (54) **Izgdrojuma nosaukums**
Title of the invention
- (57) Kopsavilkums vai formulas neatkarīgie punkti
Abstract or independent claims
- (92) Ārstniecības līdzekļa reģistrācijas apliecības numurs un izsniegšanas datums Latvijā
Number and date of marketing authorization in Latvia

- (93) Ārstniecības līdzekļa reģistrācijas apliecības numurs un paziņošanas datums Eiropas Savienībā / Eiropas Ekonomikas zonā
Number and date of marketing authorization in the European Union / European Economic Area
- (94) Papildu aizsardzības sertifikāta darbības termiņš
Duration of the SPC
- (95) Produkta nosaukums patentā
Name of product in the basic patent
- (96) Patenta pieteikuma numurs, pieteikuma datums
Number and date of patent application
- (97) Patenta numurs, patenta publikācijas datums
Number and date of the grant of basic patent

Izgdrojumu pieteikumu publikācijas

A sekcija

- (51) **A61B17/00** (11) **15309 A**
A61M5/00
- (21) P-17-13 (22) 07.03.2017
(41) 20.03.2018
- (71) RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE, Dzirciema iela 16, Rīga, LV-1007, LV
LATVIJAS UNIVERSITĀTE, Raiņa bulvāris 19, Rīga, LV-1586, LV
- (72) Igors IVANOVŠ (LV),
Guntars PUPELIS (LV),
Maija RIKMANE (LV),
Valdis FOLKMANIS (LV),
Sarmīte BOKA (LV)
- (74) Ludmila IVANOVA, Dzirciema iela 16, Rīga, LV-1007, LV
- (54) **LAPAROSKOPISKA ADATA ŠĶĒRSSVĪTROTĀ VĒDERA MUSKUĻA BLOKĀDEI**
LAPAROSCOPIC NEEDLE FOR BLOCKADE OF ABDOMINAL SKELETAL MUSCLE
- (57) Izgdrojums attiecas uz medicīnu, konkrēti uz laparoskopiskās ķirurģijas tehniku.
Tiek piedāvāta jaunas konstrukcijas laparoskopiska adata šķērsvītrotā vēdera muskuļu blokādes veikšanai cirkšņa hernioplastikas operācijā. Adats sastāv no ieliktna (1) ar atveri (2), pamata (3) un darba (4) caurulītēm, kas ir konusveidā koaksiāli (6) savienotas, darba caurulītes gals (5) ir nošķelts 45° leņķī, 3 mm attālumā (7) no darba (4) caurulītes gala ir nostiprināts ierobežotājs (8).
- Adats ļauj veikt vēdera muskuļu blokādi no vēdera dobuma iekšpuses, tādējādi novēršot vēderplēves un iekšējo orgānu traumas, saīsinot kopējo operācijas un narkozes laiku, un 90–100 % gadījumu nodrošinot pēcoperācijas sāpju izzušanu.



- (51) **A61K33/10** (11) **15310 A**
A61K45/00
A61K36/537
- (21) P-17-94 (22) 27.12.2017
(41) 20.03.2018

- (71) PHARMATEK, SIA, Aisteres iela 9, Rīga, LV-1007, LV
 (72) Malika Abdurashidovna MUTALOVA (UZ),
 Dmitrijs BABARIKINS (LV),
 Gaļina SMIRNOVA (LV)
 (74) Maruta VĪTIŅA, Aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5,
 Rīga, LV-1010, LV
 (54) **AMORFUS KALCIJA SĀĻUS SATUROŠA KOMPOZĪCIJA
 AR OSTEOPROTEKTĪVU IEDARBĪBU
 COMPOSITION COMPRISING AMORPHOUS CALCIUM
 SALTS HAVING OSTEOPROTECTIVE PROPERTIES**

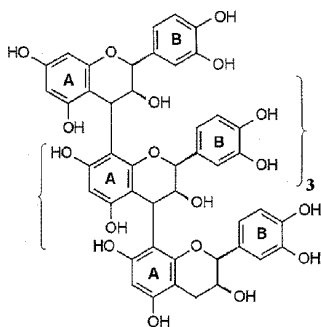
(57) Izgudrojums attiecas uz amorfus kalcija sāļus saturošu kompozīciju ar osteoprotektīvu iedarbību. Kompozīcija papildus satur amorfus magnija sāļus, ksantānu, *Salvia milthiorryza* saknes ekstraktu, D₃ vitamīnu un stevioglikozīdu.

Invention relates to a composition comprising amorphous calcium salts having an osteoprotective effect. The composition further comprises amorphous magnesium salts, xanthane, extract of *Salvia milthiorryza* root, vitamin D₃ and steviol glycoside.

- (51) **A61K36/00** (11) **15311 A**
 (21) P-18-01 (22) 09.01.2018
 (41) 20.03.2018
 (71) RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE, Dzirciema iela 16,
 Rīga, LV-1007, LV
 (72) Jeļena KRASILNIKOVA (LV),
 Gaļina TELIŠEVA (LV),
 Elena KISTANOVA (BG),
 Desislava ABADJIEVA (BG),
 Elena STOYANOVA (BG),
 Mihail CHERVENKOV (BG),
 Pēteris TRETJAKOVŠ (LV),
 Uldis BERKIS (LV),
 Tatjana DIŽBITE (LV),
 Māris LAUBERTS (LV)
 (74) Ludmila IVANOVA; Dzirciema iela 16, Rīga, LV-1007, LV
 (54) **LĪDZEKLIS MITOHONDRIĀLĀS DNS DAUDZUMA PA-
 AUGSTINĀŠANAI ZĪDĪTĀJU ŠŪNĀS
 REMEDY FOR INCREASING MITOCHONDRIAL DNA IN
 MAMMALIAN CELLS**

(57) Izgudrojums attiecas uz ārstniecisku līdzekli mitohondriālās DNS daudzuma paaugstināšanai zīdītāju šūnās. Par šādu līdzekli tiek piedāvāts B tipa oligomēra proantocianidīns ar zemāk norādīto formulu.

Invention relates to medicinal agent for increasing mitochondrial DNA in mammalian cells. The agent is B type proanthocyanidin having the following structure:

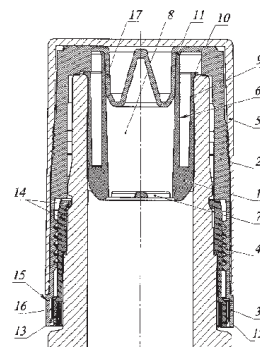


A61K36/537 **15310**
A61K45/00 **15310**
A61M5/00 **15309**

B sekcija

- (51) **B65D41/32** (11) **15312 A**
 (21) P-16-64 (22) 22.08.2016
 (41) 20.03.2018
 (71) ALCOPACK, inostrannoje proizvodstvennoe unitarnoje
 predpriyatie, ul. Fedyuninskogo 21-2, 246007 Gomel, BY
 (72) Dmitry Ivanovich PAKHOMOV (BY),
 Jaroslav Valerievich ZOCHTCHOUK (BY)
 (74) Artis KROMANIS, PĒTERSONA PATENTS, SIA, Ausekļa
 iela 2-2, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **PUDELES AIZVĀKOŠANAS IERĪCE
 CLOSURE FOR A BOTTLE**

(57) Pudeles aizvākošanas ierīce, kas ietver vītņotu ieliktni (4) ar fiksācijas līdzekļiem (14) fiksācijai uz pudeles; iekšējo uzgali (2) ar noplēšamu elementu (3), kas izvietots uz vītņotā ieliktna (4); blīvējošu elementu (17), kas izveidots uz iekšējā uzgala (2) gala virsmas; caurteces elementu (1), kas izvietots pudeles kaklā, turklāt uz vītņotā ieliktna (4) apakšējās daļas iekšējās virsmas papildus ir izvietots indikācijas gredzens (13), bet uz norādītā vītņotā ieliktna (4) ārējās virsmas ir izcilņi (12) mijiedarbībai ar izcilņiem (16), kuri izveidoti uz noplēšamā elementa (3) iekšējās virsmas ar iespēju nodrošināt noplēšamā elementa (3) atdalīšanu, veicot pirmo atvēršanu, un ar iespēju rasties papildu atvēršanas vizuālai indikācijai caur vītņotā ieliktna (4) ārējo sānu virsmu.



- (51) **B82Y30/00** (11) **15313 A**
C08K3/36
 (21) P-17-88 (22) 14.12.2017
 (41) 20.03.2018
 (71) RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga,
 LV-1658, LV
 (72) Jurijs DEHTJARS (LV),
 Sandra KRONBERGA (LV),
 Marina ROMANOVA (LV),
 Ēriks DOMBROVSKIS (LV),
 Igors KOZAKS (LV)
 (54) **NANOŠTRUKTURĒTA KOMPOZĪTA IZGATAVOŠANAS
 PAŅĒMIENS
 METHOD FOR PRODUCTION OF NANOSTRUCTURED
 COMPOSITE**

(57) Izgudrojums attiecas uz nanostrukturētiem kompozīt-materialiēiem, kas paredzēti izmantošanai aviācijas industrijā, automobiļu ražošanā, kuģu būvē, būvkonstrukciju izgatavošanā un citās ražošanas un būvniecības jomās. Piedāvāts nanostrukturēta kompozīta, kas sastāv no epoksīda sveķu matricas un dielektrisko nanodaļiņu pildvielas, iegūšanas paņēmiens. Saskaņā ar paņēmienu pirms nanodaļiņu pievienošanas matricai nanodaļiņu virsmas elektrisko lādiņu modificē, apstarojot nanodaļiņas ar jonizējošo starojumu, kura fotonu enerģija ir lielāka par 5 eV. Nanodaļiņu apstarošanu veic istabas temperatūrā (20–25 °C). Apstaratajām nanodaļiņām ir uzlabota adhēzija ar epoksīda sveķu matricu, kā rezultātā uzlabojas nanostrukturētā kompozīta mehāniskās īpašības.

The invention relates to nanostructured composite materials for use in aerospace industry, manufacture of automobiles, shipbuilding, construction building and other fields of production and construction. A method for production of nanostructured composite that consists of an epoxy matrix and a dielectric nanoparticle filler is provided. According to the method before adding nanoparticles to the matrix, the electric charge of the nanoparticle surface is modified by irradiation of nanoparticles with ionizing radiation whose photon energy is higher than 5 eV. The irradiation of nanoparticles is carried out at room temperature (20–25 °C). The irradiated nanoparticles have an improved adhesion between the epoxy resin matrix and nanoparticles resulting in improved mechanical properties of the nanostructured composite.

C sekcija

C01F5/24	15314
C01F7/02	15314
C04B14/04	15315

- (51) **C04B35/01** (11) **15314 A**
C04B38/02
C01F5/24
C01F7/02
- (21) P-17-92 (22) 15.12.2017
(41) 20.03.2018
(71) RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga, LV-1658, LV
(72) Māris RUNDĀNS (LV),
Gaida Maruta SEDMALE (LV),
Ingunda ŠPERBERGA (LV)
- (54) **PRET TEMPERATŪRAS TRIECIENU IZTURĪGA PORAINA KORDIERĪTA KERAMIKA**
TEMPERATURE SHOCK-RESISTANT POROUS CORDIERITE CERAMIC

(57) Izgudrojums attiecas uz augsttemperatūras keramikas materiāliem ar paaugstinātu porainību ilgstošai izmantošanai tehnoloģiskos procesos, kas pakļauti straujām temperatūras izmaiņām, kā arī izmantošanai par filtrēšanas (attīrīšanas) materiālu plašā temperatūru diapazonā 20–600 °C, t.sk. arī automobiļu dzinējos izplūdes gāzu attīrīšanai. Piedāvātā poru keramika tiek iegūta no izejvielu maisījuma, kura sastāvā (masas %) ietilpst dabas minerālās izejvielas (illītu māls 28,5–32,5 un kvarca smiltis 21,0–26,5), kā arī sintētiskās izejvielas (MgCO₃ 19,2–20,0 un Al(OH)₃ 26,0–29,5). Piedāvātais izejvielu maisījums augsttemperatūras saķepināšanas procesā 1200–1300 °C temperatūrā nodrošina poras saturošas keramikas veidošanos ar kopējo poru tilpumu 30–40 %. Tai piemīt relatīvi augsta spiedes izturība un lieces izturība, kuru vērtības attiecīgi atrodas robežās 40–45 MPa un 18,5–21,0 MPa, kā arī augsta termiskā trieciena (1000/20 °C) izturība un ilgstoša izturība temperatūrā lielākā par vai vienādā ar 600 °C.

The invention pertains to high-temperature ceramic materials with high porosity for prolonged use in technological processes subject to rapid temperature changes, as well as for filtering (purifying) materials for use in a wide temperature range (20–600 °C), including in automotive engines for exhaust gas purification. The porous ceramics is obtained from a mixture of raw materials consisting in mass % of natural mineral raw materials (illite clay 28,5–32,5 and quartz sand 21,0–26,5) and of synthetic raw materials (MgCO₃ 19,2–20,0 and Al(OH)₃ 26,0–29,5). The offered mixture of raw materials in the high temperature sintering process at 1200–1300 °C provides porous ceramics with formation of a total pore volume of 30–40 %. It has a relatively high compressive and bending strength, with values ranging 40–45 MPa and 18,5–21,0 MPa accordingly, as well as a high thermal shock (1000/20 °C) resistance and a long lasting resistance in temperatures greater or equal to 600 °C.

C04B38/02	15314	C04B35/01
C08K3/36	15313	B82Y30/00

E sekcija

- (51) **E01C7/10** (11) **15315 A**
C04B14/04
- (21) P-17-10 (22) 10.02.2017
(41) 20.03.2018
(71) BINDERS, Ceļu būves firma SIA, Smilšu iela 10-104, Rīga, LV-1050, LV
(72) Aldis PUTNIŅŠ (LV),
Edvards PAVLOVSKIS (LV)
- (54) **IZEJVIELU MAISIJUMS SPECIALIZĒTĀM SABIEDRISKĀM BŪVĒM, ĪPAŠI RALLIJKROSA SACĪKŠU TRASĒM MIXTURE OF RAW MATERIALS FOR SPECIALIZED SOCIAL STRUCTURES, IN PARTICULAR FOR DEVELOPMENT OF CROSS-COUNTRY RALLY ROUTES**

(57) Izgudrojuma mērķis ir nodrošināt stabilas seguma konstrukcijas izveidi, kam nav nepieciešama uzturēšana ekspluatācijas laikā. Piedāvātais izejvielu maisījums specializētām sabiedriskām būvēm, tādām kā rallijkrosa sacīkšu trases, sastāv no rupjajiem un smalkajiem minerālmateriāliem, aizpildītāja, cementa un ūdens un ir raksturīgs ar to, ka cementa daudzums maisījumā ir no 3 līdz 8 % no minerālmateriālu tilpumsvara, minerālmateriāla komponentu daudzums ir no 85 līdz 95 %, aizpildītāja daudzums ir no 6 līdz 10 %, ūdens ir no 2 līdz 8 % un kopējais sastāvdaļu daudzums veido 100 %, pie kam minerālmateriālu tilpumsvars ir no 1900 līdz 3000 kg/m³. Pielietotie izejvielu materiāli var būt gan dabiskas, gan mākslīgas izcelsmes, gan atgūti, gan reciklēti. Rupjais minerālmateriāls var būt gan grants, gan dolomīts, gan izvirdumieži, gan atgūtais materiāls. Smalkais minerālmateriāls jāiegūst no dabīgas smilts vai smilts-grants. Aizpildītāja izcelsme var būt mālaina grunts, māls, dolomīta milti vai cits līdzīgs smalks minerālmateriāls. Cementam ir jāatbilst „LVS EN 197-1 Cements. 1. daļa: Parastā cementa sastāvs, specifikācija un atbilstības kritēriji” prasībām, kas definētas klasēm 32,5 N, 42,5 N vai 52,5 N.

F sekcija

- (51) **F02G1/06** (11) **15316 A**
F02G5/00
G05D23/19
G06F1/32
- (21) P-17-47 (22) 07.07.2017
(41) 20.03.2018
(71) RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga, LV-1658, LV
(72) Antans SAUHATS (LV),
Kārlis BALTPUTNIS (LV)
- (54) **KOĢENERĀCIJAS STACIJAS ĢENERĀCIJAS JAUDAS VADĪBAS PAŅĒMIENS**
METHOD FOR CONTROLLING THE OPERATIONAL MODE OF A COGENERATION PLANT

(57) Izgudrojums attiecas uz enerģētikas nozari, konkrētāk uz koģenerācijas staciju vadības paņēmieniem. Piedāvāts paņēmieni koģenerācijas stacijas ģenerācijas jaudas kontrolēšanai, ņemot vērā ārgaisa temperatūru, galalietotāja objekta termālās īpašības, iestatītās temperatūras komforta robežas un elektriskā tīkla noslodzi, paņēmieni satur apstākļu prognozēšanas un aprēķināšanas soļus, kas sniedz lielu skaitu ražošanas scenāriju, kuri visi nodrošina komforta prasības diennaktij uz priekšu, bet tikai viens no tiem atbilst minimālajiem elektroenerģijas (vai sprieguma) zudumiem tīklā. Paņēmieni paredz apsildāmā objekta termālo modelēšanu, izmantojot iepriekš iegūto informāciju un apsildāmā objekta elektroenerģijas pieprasījumu, un sagatavo ar koģenerācijas iekārtu saražojamās siltumenerģijas un elektroenerģijas grafikus tā, lai lielāko enerģijas daudzumu izstrādātu stundās ar lielāko elektroenerģijas pieprasījumu, taču nepārkāpjot temperatūras iestatījumus enerģijas galalietotāja objektā, tādējādi panākot efektīvāku elektropārvades un sadales tīklu izmantošanu.

The invention relates to the field of power engineering, particularly, control methods of cogeneration plants. A method is proposed for the control of a cogeneration plant's generation power by taking into account the outdoor temperature, the thermal properties of the end-user's building, temperature and comfort set-points and the load of the electric network; the method comprises steps of forecasting and calculating the conditions to generate a large number of cogeneration plant production scenarios, all of which respect the comfort requirements for the day-ahead horizon, but only one of which corresponds to the minimum losses of electrical energy (or voltage) in the network. The method involves thermal modelling of the heated building by utilizing the previously gathered information and the electricity demand of the building, and it prepares heat and electricity generation schedules for the cogeneration plant in such a way that most of the energy is produced during the hours with the largest electricity demand, but without violating the temperature settings in the end-user's building, thus achieving more efficient utilization of electricity transmission and distribution networks.

15316

F02G1/06

G sekcija

G05D23/19	15316
G06F1/32	15316

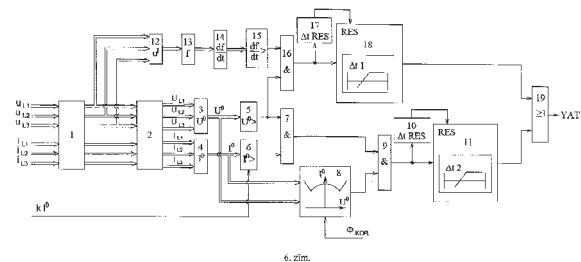
H sekcija

- (51) **H02H3/16** (11) **15317 A**
H02H3/26
 (21) P-17-93 (22) 15.12.2017
 (41) 20.03.2018
 (71) RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga, LV-1658, LV
 (72) Aleksandrs DOLGICERS (LV),
 Ivars ZĀLĪTIS (LV),
 Jevgeņijs KOZADAJEVS (LV)
 (54) **VIDSPRIEGUMA TĪKLU AR IZKLIEDĒTAS ĢENERĀCIJAS AVOTIEM ELEKTROPĀRVADES LĪNIJU AIZSARDZĪBAS PAŅĒMIENS ZEMESSLĒGUMU GADĪJUMOS**
MEDIUM VOLTAGE DISTRIBUTION NETWORK WITH DISTRIBUTED GENERATION LINE GROUND FAULT PROTECTION METHOD

(57) Izgudrojums attiecas uz elektroenerģētiku. Vidsprieguma tīklā ar izkliedētas ģenerācijas avotiem ir iespējamās situācijas, kad līnijas zemesslēguma rezultātā izdalās tīkla daļa ar nepietiekamu nullsecības strāvas stiprumu, lai nostrādātu aizsardzība līnijas izkliedētas ģenerēšanas pusē, kā rezultātā zemesslēgums paliek pieslēgts spriegumam un ir iespējami tīkla bojājumi un draudi cilvēku dzīvībai. Piedāvātais paņēmieni, vienlaicīgi ar virzītas zemesslēguma strāvas aizsardzības nostrādes kritēriju pārbaudi, nosaka ar analoga tiešās secības filtra iegūtā tiešās secības sprieguma frekvenci un frekvences izmaiņas ātrumu. Frekvences izmaiņas ir sagaidāmas, jo izdalītajā tīkla daļa gandrīz vienmēr netiks nodrošināts aktīvās jaudas ģenerēšanas un patēriņa līdzsvars. Vienlaicīgi, izpildoties frekvences izmaiņas kritērijam, lai identificētu energosistēmas saites līnijas atslēgšanu, un nullsecības sprieguma moduļa kritērijam, lai identificētu zemesslēgumu, pēc nostrādes laika kavējuma aizsardzība atslēdz bojāto līniju un izkliedētas ģenerēšanas avotu pieslēgumus. Papildus ir paredzēta laika kavējuma aizsardzības nostrādi iniciējošā taimera atgrieze sākumstāvoklī, lai nodrošinātu aizsardzības stabilu darbību intermitējoša loka gadījumā. Izgudrotais paņēmieni ir izmantojams jaunu vidsprieguma elektropārvades līniju aizsardzības iekārtu izveidei zemesslēgumu gadījumos, un tā realizācijas blokshēma ir parādīta 6.zīm.

The invention pertains to the electric power engineering. When considering medium voltage distribution networks with distributed generation, there can be cases when due to a ground fault a

power system connection line is disconnected only from one side leaving a network section with insufficient zero sequence current in order to completely disconnect the fault, which can result in damage to the network and risk to human lives. The proposed method tests the trip criteria of a directional ground fault protection and simultaneously determines the frequency and the rate of change of frequency of an analogue positive sequence voltage signal obtained with an analogue positive sequence filter. The change of voltage frequency can be expected because the active power balance of the separated system most probably would not be ensured. Using the rate of change of frequency as indicator of system link disconnection and zero sequence voltage magnitude as ground fault indicator the protection trip for the faulted line and distributed generators is issued after specified time delay. A time delay before reset of trip timer has been added to provide stable protection operation during intermittent ground faults. The proposed method can be used for creation of new medium voltage distribution line ground fault protection devices, and a skeleton diagram for its implementation is shown in fig.6.



H02H3/26

15317

Izgdrojumu patentu publikācijas

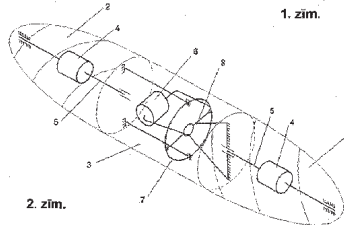
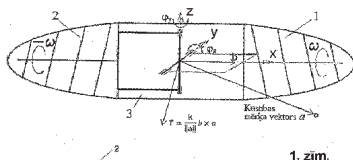
- (51) **B63H1/12** (11) **15296 B**
B63H5/03
 (21) P-17-72 (22) 03.11.2017
 (45) 20.03.2018
 (73) RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga, LV-1658, LV
 (72) Jānis AUZIŅŠ (LV),
 Mārcis EIMANIS (LV),
 Vitālijs BERESNEVIČS (LV),
 Guntis KULIKOVSKIS (LV)
 (54) **IERĪCE UN PAŅĒMIENS ZEMŪDENS PELDLĪDZEKĻA DZINĒJSPĒKA RADĪŠANAI**

(57) 1. Ierīce zemūdens peldlīdzekļa dzinējspēka radīšanai, kura satur piedziņas motorus, kustības pārveidošanas mehānismu un rotējošus dzenošus orgānus,

kas atšķiras ar to, ka dzinējspēka radīšanas ierīce konstruktīvi ir apvienota ar peldlīdzekļa korpusu, turklāt: peldlīdzekļa korpusi ir izveidoti no trim savā starpā kinemātiski savienotām un hermētiski noslēgtām cilindriskām daļām ar kopējo garenasi; priekšējā daļa (1) un aizmugurējā daļa (2) ir izpildītas kā cietas čaulas, bet vidējā daļa (3) ir izpildīta kā elastīgi lokāma; dzenošie orgāni ir izveidoti no korpusa priekšējās daļas (1) un aizmugurējās daļas (2), kuru ārējās cilindriskās virsmas ir aprīkotas ar pretējos virzienos vērstām vītņēm, bet piedziņas motori (4) ir ievietoti korpusa priekšējā daļā (1) un aizmugurējā daļā (2) un ir uzmontēti uz asīm (5), nekustīgi iestiprinātām korpusā; korpusa vidējā daļā (3) ir ievietoti vadības sistēma (6) un kardāna tipa mehānisms, kas sastāv no ārējā vadības gredzena (7) un vidusdaļas (8).

2. Paņēmiens zemūdens peldlīdzekļa dzinējspēka radīšanai, kuru realizē ierīce saskaņā ar 1. pretenziju un kurš ietver šādus secīgus soļus:

- ierosina ierīces korpusa priekšējās daļas (1) un aizmugurējās daļas (2) rotāciju savstarpēji pretējos virzienos ap garenasi, izmantojot piedziņas motorus (4);
- peldlīdzekļa kustības trajektorijas izmaiņai korpusa elastīgo vidējo daļu (3) izliek vēlamajā virzienā ar kardāna tipa mehānismu (7, 8), saņemot signālu no vadības sistēmas (6).



- (51) **G01N19/02** (11) **15305 B**
G01L5/00
 (21) P-17-25 (22) 21.04.2017
 (45) 20.03.2018
 (73) RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga, LV-1658, LV
 (72) Jānis LUNGEVIČS (LV),
 Ernests JANSONS (LV),
 Kārlis Agris GROSS (LV),
 Klāvs STIPRAIS (LV)
 (54) **SLĪDĒŠANAS ĪPAŠĪBU NOTEIKŠANAS IEKĀRTA UN PAŅĒMIENS**

(57) 1. Slīdēšanas īpašību noteikšanas iekārta, kura sastāv no statnes (1), slīpās plaknes (2), leņķa iestatīšanas mezgla (3) un

optiskajiem sensoriem (5), kas atšķiras ar to, ka slīpās plaknes (2) leņķa iestatīšanas mezgls (3) ir piestiprināts statnes (1) centrā, pie kuras piestiprināti arī slīpās plaknes fiksācijas mezgli (6), savukārt slīpā plakne (2) ir aprīkota ar parauga notveršanas/palaišanas mezgliem (7) un vismaz četriem optisko sensoru pāriem (5), kuri nodrošina slīdēšanas laiku un momentāno ātrumu mērījumus,

2. Slīdēšanas īpašību noteikšanas iekārta saskaņā ar 1. pretenziju, kas atšķiras ar to, ka uz slīpās plaknes (2) ir nostiprināta ledus rene (8).

3. Paņēmiens slīdēšanas īpašību noteikšanai, kuru realizē iekārta saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kurš ietver šādus secīgus soļus:

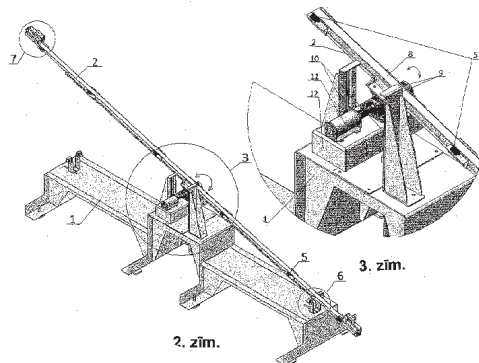
- iestata slīpās plaknes (2) leņķi, izmantojot leņķa iestatīšanas mezglu (3) un slīpās plaknes fiksācijas mezglus (6);
- vienā no parauga notveršanas/palaišanas mezgliem (7) ievieto paraugu (17) tā, lai tas atrodas aiz aizvara (13);
- vadības iekārtā iestata nepieciešamo eksperimentu skaitu un aktivizē iekārtu;
- parauga notveršanas/palaišanas mezgla (7), kurā ievietots paraugs (17), aizvars (13) aizveras (nolaizas uz leju), lai kavētu parauga (17) izslīdēšanu, bet pretējās puses parauga notveršanas/palaišanas mezgla (7) aizvars (13) atveras (paceļas uz augšu), lai nodrošinātu, ka tajā var ieslidēt paraugs (17);
- elektromotors (11) uzsāk plaknes (2) sasvēršanu tā, lai parauga notveršanas/palaišanas mezgls (7), kurā ievietots paraugs (17), paceltos uz augšu līdz, sasniedzot iestatīto leņķi, nostrādā pozīcijas sensors (21), kurš formē signālus apturēt elektromotoru (11) un izbīdīt fiksācijas tapu, kura fiksē slīpo plakni (2) ar konisko galu (19), darba pozīcijā;

vi) parauga notveršanas/palaišanas mezgls (7), kurā ievietots paraugs (17), atver aizvaru (13) un paraugs (17) uzsāk kustību lejup pa slīpo plakni (2), secīgi šķērsojot visus optiskos sensorus (5), kas ļauj vadības programmai realizēt kopējo distances un trīs starpposmu slīdēšanas laiku, kā arī četru momentāno ātrumu mērījumus;

vii) paraugam šķērsojot slīpās plaknes lejā esošā parauga notveršanas/palaišanas mezgla (7) optiskās šķiedras sensoru (18), tā aizvars (13) aizveras, noturot paraugu (17) mezgla (7) iekšienē;

viii) iekārta secīgi atkārtoti soļus (e-g), līdz tiek sasniegts iestatītais eksperimentu skaits, bet pēc pēdējā mērījuma realizēšanas abu parauga notveršanas/palaišanas mezglu (7) aizvari (13) atveras un paraugu (17) var aizvietot ar nākošo.

4. Paņēmiens slīdēšanas īpašību noteikšanai saskaņā ar 3. pretenziju, kas atšķiras ar to, ka parauga (17) slīdēšana notiek pa ledus reni (8), un ar to, ka solī (vii) parauga notveršanas/palaišanas mezglā (7) iebūvētais elektromagnēts (14) atrauj paraugu (17) no ledus renes (8), kamēr notiek slīpās plaknes (2) pārsvēršana uz pretējo pusi, tādējādi neļaujot paraugam (17) iekust ledus renē (8).



- (51) **H04W84/18** (11) **15308 B**
H04W40/00
 (21) P-17-69 (22) 02.11.2017
 (45) 20.03.2018
 (73) ELEKTRONIKAS UN DATORZINĀTŅU INSTITŪTS,
 Dzērbenes iela 14, Rīga, LV-1006, LV
 (72) Leo SELĀVO (LV),
 Krišjānis NESENBEGS (LV),

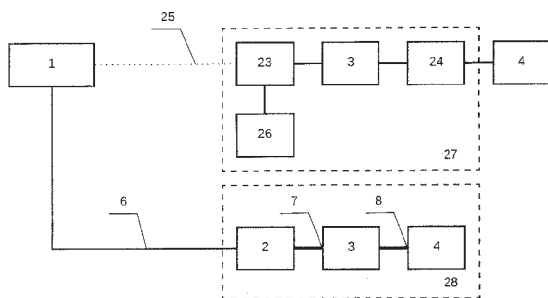
Jānis JUDVAITIS (LV),
Didzis LAPSA (LV),
Rihards BALAŠS (LV),
Arnis SALMS (LV),
Modris GREITĀNS (LV)

(54) **MOBILA IERĪCE BEZVADU SENSORU TĪKLU UN TO MEZGLU EFEKTĪVAI IZSTRĀDEI MĒRĶA VIDĒ**

(57) 1. Ierīce, kas nodrošina bezvadu sensoru tīklu mezglu izstrādi, izmantojot *EDI WSN TestBed* funkcionalitāti, un kas atšķiras ar to, ka tā tiek barota no baterijas un savienojumu ar *EDI WSN TestBed* centrālo serveri izveido, izmantojot bezvadu interneta savienojumu.

2. Paņēmiens 1. pretenzijā aprakstītās ierīces savienojuma izveidošanai ar *EDI WSN TestBed* centrālo serveri, kas atšķiras ar to, ka ierīces savāktie dati bezvadu interneta savienojuma pārtraukuma gadījumā tiek uzglabāti brīvpiekļuves atmiņā, līdz bezvadu interneta savienojums tiek atjaunots.

3. Paņēmiens 1. pretenzijā aprakstītās ierīces lietošanai bezvadu sensoru tīklu izstrādē, kas atšķiras ar to, ka bezvadu sensoru tīklu izstrāde notiek mērķa vidē, izmantojot *EDI WSN TestBed* funkcionalitāti, ar 2. pretenzijā aprakstīto paņēmienu.



4. zīm.

Uz Latviju attiecināto Eiropas patentu publikācijas

(Publikācijas saskaņā ar 1995. gada 30. marta Patentu likuma 19. panta otro un ceturto daļu)

Publikācijas sakārtotas Eiropas patentu numuru kārtībā.

- (51) **A61K 31/4045**^(2006.01) (11) **1441702**
A61P 25/20^(2006.01)
A61K 9/20^(2006.01)
- (21) 02760523.7 (22) 12.08.2002
(43) 04.08.2004
(45) 10.05.2017
(31) 14490001 (32) 14.08.2001 (33) IL
(86) PCT/IL2002/000662 12.08.2002
(87) WO 2003/015690 27.02.2003
(73) NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED,
8 Hanechoshet Street, Tel Aviv 69710, IL
(72) ZISAPEL, Nava, IL
(74) ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16D Edificio
Euomor, 28036 Madrid, ES
Lūcija KUJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS,
a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **METODE PRIMĀRĀ BEZMIEGA ĀRSTĒŠANAI**
METHOD FOR TREATING PRIMARY INSOMNIA
- (57) 1. Ilgstošas atbrīvošanās sastāva, kas satur melatonīnu standartdevu formā, turklāt katra standartdeva satur 0,025 līdz 10 mg melatonīna, izmantošana medikamenta ražošanā miega atjaunojošās kvalitātes uzlabošanai pacientam, kas cieš no primārā bezmiega, kam raksturīgs neatjaunojošs miegs, turklāt medikaments satur arī vismaz vienu farmaceitiski pieņemamu atšķaidītāju, konservantu, antioksidantu, solubilizatoru, emulgatoru, adjuvantu vai nesēju.
4. Medikaments lietošanai miega atjaunojošās kvalitātes uzlabošanā pacientam, kas cieš no primārā bezmiega, kam raksturīgs neatjaunojošs miegs, kas satur ilgstošas atbrīvošanās preparātu, kas satur melatonīnu standartdevu formā, turklāt katra standartdeva satur 0,025 līdz 10 mg melatonīna, un vismaz vienu farmaceitiski pieņemamu atšķaidītāju, konservantu, antioksidantu, solubilizatoru, emulgatoru, adjuvantu vai nesēju.

8. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju kombinācijā ar farmaceitiski pieņemamu nesēju.

9. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju lietošanai pacienta ārstēšanā, kas cieš no traucējuma, kurš ir jutīgs pret ārstēšanu ar trombopoetīna agonistu, kas ietver savienojuma saskaņā ar 1. pretenziju terapeitiski efektīvas devas vai daudzuma ievadīšanu pacientam.

10. Fizioloģiski aktīva, būtībā neimunogēna ūdenī šķīstoša polipeptīda kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, un turklāt minētais polimērs ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no polietilēnglikola un polipropilēnglikola, un turklāt minētais polimērs ir neaizvietots vai aizvietots ar alkoksigrupām vai alkilgrupām, turklāt minētajām alkoksigrupām vai alkilgrupām ir mazāk par 5 oglekļa atomiem.

14. Būtībā neimunogēna ūdenī šķīstoša polipeptīda kompozīcija, kas satur kompozīciju saskaņā ar 10. pretenziju un farmaceitiski pieņemamu nesēju.

15. Savienojums lietošanai trombopoetīna (TPO) receptora aktivēšanai šūnā, turklāt minētais savienojums satur (H-IEGPTLRQ(2-Nal)LAARX₁₀)₂K-NH₂, turklāt X₁₀ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no sarkozīna vai β-alanīna, turklāt 2-Nal ir β-(2-naftil)alanīns, un turklāt minētais savienojums ir kovalenti saistīts ar hidrofilu polimēru.

19. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju lietošanai trombocitopēnijas ārstēšanas metodē indivīdam, turklāt metode ietver:

(a) minētā indivīda šūnu populācijas, kas satur megakariocītu priekštečšūnas, iegūšanu;

(b) minēto šūnu kontaktēšanu ar savienojumu, lai šūnās aktivētu trombopoetīna receptorus; un

(c) minēto kontaktēto šūnu ievadīšanu indivīdam, lai palielinātu minētā indivīda organismā esošo megakariocītu skaitu, salīdzinot ar to, kāds tas būtu bez šādas ārstēšanas.

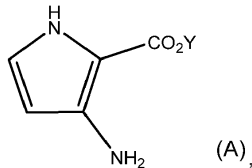
24. Savienojums lietošanai pacienta, kas cieš no trombocitopēnijas, ārstēšanā, kas ietver savienojuma, kurš satur (H-IEGPTLRQ(2-Nal)LAARX₁₀)₂K-NH₂, turklāt X₁₀ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no sarkozīna vai β-alanīna, turklāt 2-Nal ir β-(2-naftil)alanīns, un turklāt minētais savienojums ir kovalenti saistīts ar hidrofilu polimēru, terapeitiski efektīvas devas ievadīšanu minētajam pacientam.

29. Savienojums lietošanai pacienta ar trombocitopēnijas risku profilaktiskā ārstēšanā, kas ietver savienojuma, kurš satur (H-IEGPTLRQ(2-Nal)LAARX₁₀)₂K-NH₂, turklāt X₁₀ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no sarkozīna vai β-alanīna, turklāt 2-Nal ir β-(2-naftil)alanīns, un turklāt minētais savienojums ir kovalenti saistīts ar hidrofilu polimēru, profilaktiski efektīva daudzuma ievadīšanu minētajam pacientam.

- (51) **A61K 38/00**^(2006.01) (11) **1675606**
C07K 14/52^(2006.01)
- (21) 04781153.4 (22) 13.08.2004
(43) 05.07.2006
(45) 05.04.2017
(31) 498740 P (32) 28.08.2003 (33) US
(86) PCT/US2004/026422 13.08.2004
(87) WO 2005/023834 17.03.2005
(73) Janssen Pharmaceuticals, Inc., 1125 Trenton-Harbourton
Road, Titusville, NJ 08560, US
(72) MACDONALD, Brian, R., US
WEIS, Jeffery, Kenneth, US
YURKOW, Edward, John, US
(74) Goodfellow, Hugh Robin, Carpmals & Ransford LLP, One
Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS,
a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **PEPTĪDI UN SAVIENOJUMI, KAS SAISTĀS AR TROMBO-**
POETĪNA RECEPTORIEM
PEPTIDES AND COMPOUNDS THAT BIND TO THROM-
BOPOIETIN RECEPTORS
- (57) 1. Savienojums, kas saistās ar trombopoetīna (TPO) receptoru, turklāt minētais savienojums satur (H-IEGPTLRQ(2-Nal)LAARX₁₀)₂K-NH₂, turklāt X₁₀ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no sarkozīna vai β-alanīna, turklāt 2-Nal ir β-(2-naftil)alanīns, un turklāt minētais savienojums ir kovalenti saistīts ar hidrofilu polimēru.

- (51) **C07D 487/04**^(2006.01) (11) **2077268**
C07D 519/00^(2006.01)
C07D 207/34^(2006.01)
C07F 7/18^(2006.01)
- (21) 09150953.9 (22) 07.04.2000
(43) 08.07.2009
(45) 01.03.2017
(31) 33509099 (32) 08.04.1999 (33) NZ
33616899 08.06.1999 NZ
(62) EP00917509.2 / EP1165564
(73) Victoria Link Limited, EA 120, Easterfield Building, Kelburn
Parade, Wellington 6140, NZ
Albert Einstein College of Medicine, Inc., 1300 Morris Park
Avenue, Bronx, NY 10461, US
(72) FURNEAUX, Richard Hubert, NZ
TYLER, Peter Charles, NZ
SCHRAMM, Vern L., US
(74) Hamer, Christopher K., et al, Mathys & Squire LLP, The Shard,
32 London Bridge Street, London SE1 9SG, GB
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA,
Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
- (54) **PAŅĒMIENS NUKLEOZĪDA METABOLISMA INHIBITORU**
PAGATAVOŠANAI
PROCESS FOR PREPARING INHIBITORS OF NUCLEO-
SIDE METABOLISM

(57) 1. Savienojums ar formulu:



kur Y ir neaizvietota vai aizvietota alkilgrupa, vai arilalkilgrupa ar 1 līdz 8 oglekļa atomiem.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir 3-amino-2-etoksikarbonilpirols.

3. Paņēmiens, lai pagatavotu savienojumu 3*H*,5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidīn-4-onu, kas ietver savienojuma ar formulu (A) saskaņā ar 1. pretenziju reakcijas stadiju ar reaģentu, kas spējīgs uz formilgrupas ekvivalenta ievadīšanu.

4. Paņēmiens saskaņā ar 3. pretenziju, kur reaģents, kas spējīgs uz formilgrupas ekvivalenta ievadīšanu, ir formamidīna acetāts.

5. Paņēmiens saskaņā ar 3. vai 4. pretenziju, kur savienojums ar formulu (A) ir savienojums 3-amino-2-etoksikarbonilpirols.

6. Paņēmiens, lai pagatavotu savienojumu ar formulu (A) saskaņā ar 1. pretenziju, kas ietver sekojošas stadijas:

- (a) izoksazola reakciju ar alkoksīda joniem spirta klātienē;
- (b) reakcijas nomākšanu ar skābi;
- (c) reakcijas rezultātā iegūtā maisījuma reakciju ar dialkilamino-malonātu;
- (d) reakcijas rezultātā iegūtā maisījuma organiskās fāzes izdalīšanu un tās reducēšanu līdz nogulsniem; un
- (e) nogulšņu no organiskās fāzes reakciju ar bāzi protonā vai aprotonā šķīdinātājā, lai pagatavotu savienojumu ar formulu (A).

7. Paņēmiens saskaņā ar 6. pretenziju, kur savienojums ar formulu (A) ir 3-amino-2-etoksikarbonilpirols un stadija (e) ietver nogulšņu no organiskās fāzes reakciju ar etoksīda joniem etanola pārākumā.

8. Paņēmiens, lai pagatavotu savienojumu 3*H*,5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidīn-4-onu, kas ietver sekojošas stadijas:

- (a) savienojuma ar formulu (A) pagatavošanu ar paņēmienu saskaņā ar 6. vai 7. pretenziju; un
- (b) savienojuma ar formulu (A), pagatavota tādā veidā, reakciju ar reaģentu, kas spējīgs uz formilgrupas ekvivalenta ievadīšanu.

ANTI-IL-12 ANTIBODIES, COMPOSITIONS, METHODS AND USES

(57) 1. Cilvēka anti-IL-12 vai tās antigēnu saistošā daļa ar antigēnu saistošu apgabalu, kas satur trīs smagās ķēdes CDR (CDR1, CDR2 un CDR3) ar aminoskābju sekvencēm SEQ ID NO: 1, 2 un 3 un trīs vieglās ķēdes CDR (CDR1, CDR2 un CDR3) ar aminoskābju sekvencēm SEQ ID NO: 4, 5 un 6.

2. Anti-IL-12 saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt anti-IL-12 ir imūnglobulīns.

4. Kompozīcija, kas satur anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai un vismaz vienu farmaceutiski pieņemamu nesēju vai atšķaidītāju.

5. Kompozīcija saskaņā ar 4. pretenziju, kas papildus satur vismaz vienu kompozīciju, kas satur efektīvu daudzumu vismaz viena savienojuma vai proteīna, izvēlēta no vismaz viena no TNF antagonista, pretreimatisma līdzekļa, muskuļu relaksanta, narkotiska līdzekļa, nesteroida pretiekaisuma līdzekļa (NSPL), analgētiķa, anestētiķa, sedatīva līdzekļa, lokāla anestētiķa, neiro-muskulāra blokatora, pretmikrobu līdzekļa, pretpsoriāzes līdzekļa, kortikosteroīda, anaboliskā steroīda, eritropoietīna, imunizējoša līdzekļa, imūnglobulīna, imūnsupresanta, augšanas hormona, hormonu aizstājterapijas zālēm, radiofarmaceutiska līdzekļa, anti-depresanta, antipsihotiska līdzekļa, stimulatora, pretastmas līdzekļa, beta agonista, inhalējama steroīda, epinefrīna vai analoga, citokīna un citokīna antagonista.

6. Nukleīnskābe, kas satur polinukleotīdu, kurš kodē anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai.

7. Prokariotiska vai eikariotiska saimniekšūna, kas satur nukleīnskābi saskaņā ar 6. pretenziju.

8. Metode anti-IL-12 ražošanai, kas ietver nukleīnskābes saskaņā ar 7. pretenziju translāciju tādās apstākļos *in vitro*, *in vivo* vai *in situ*, lai IL-12 anti-IL-12 tiktu ekspresēta detektējamam vai izdalāmos daudzumos.

9. Anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai lietošanai diagnostikā vai terapijā.

10. Anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai lietošanai saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt diagnostika vai terapija ietver kompozīcijas, kas satur anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai efektīvu daudzumu, kontaktēšanu ar šūnu, audiem, orgānu vai dzīvnieka organismu vai ievadīšanu tajos.

12. Anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai lietošanai saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 11. pretenzijai, turklāt minētā kontaktēšana vai minētā ievadīšana notiek vismaz vienā veidā, kas izvēlēts no parenterālas, subkutānas, intramuskulāras, intravenozas, intrartikulāras, intrabronhiālas, intraabdominālas, intrakapsulāras kontaktēšanas vai ievadīšanas, kontaktēšanas ar skrimšļi, dobumu, vēdera dobumu, smadzenītēm vai ievadīšanas tajos (-ās), intracerebroventrikulāras kontaktēšanas vai ievadīšanas, kontaktēšanas ar resno zarnu vai ievadīšanas tajā, intracervikālas kontaktēšanas vai ievadīšanas, kontaktēšanas ar kuņģi, aknām, miokardu, kaulu, iegurni vai ievadīšanas tajos, intraperikardiālas, intraperitoneālas, intrapleirālas kontaktēšanas vai ievadīšanas, kontaktēšanas ar prostatu vai ievadīšanas tajā, intrapulmonālas, intrarektālas, intrarenālas kontaktēšanas vai ievadīšanas, kontaktēšanas ar tīkliem vai ievadīšanas tajā, intraspīnālas, intrasinoviālas, intratorakālas, intrauterīnas, intravezikālas, bolus, vaginālas, rektālas, bukālas, sublingvālas, intranazālas vai transdermālas kontaktēšanas vai ievadīšanas.

13. Anti-IL-12 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai lietošanai saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 12. pretenzijai, kas papildus ietver vismaz vienas kompozīcijas, kas satur efektīvu daudzumu vismaz viena savienojuma vai proteīna, izvēlēta no vismaz viena no detektējama marķiera vai reportiera, TNF antagonista, pretreimatisma līdzekļa, muskuļu relaksanta, narkotiska līdzekļa, nesteroida pretiekaisuma līdzekļa (NSPL), analgētiķa, anestētiķa, sedatīva līdzekļa, lokāla anestētiķa, neiro-muskulāra blokatora, pretmikrobu līdzekļa, pretpsoriāzes līdzekļa, kortikosteroīda, anaboliskā steroīda, eritropoietīna, imunizējoša līdzekļa, imūnglobulīna, imūnsupresanta, augšanas hormona, hormonu aizstājterapijas zālēm, radiofarmaceutiska līdzekļa, anti-depresanta, antipsihotiska līdzekļa, stimulatora, pretastmas līdzekļa, beta agonista, inhalējama steroīda, epinefrīna vai analoga, citokīna vai citokīna antagonista, ievadīšanu

- (51) **C12N 15/13**^(2006.01) (11) **2090657**
C07K 16/24^(2006.01)
C12N 15/79^(2006.01)
C12N 5/10^(2006.01)
A61K 39/395^(2006.01)
C07K 16/42^(2006.01)
A61P 37/00^(2006.01)
G01N 33/50^(2006.01)
G01N 33/577^(2006.01)
- (21) 09006396.7 (22) 07.08.2001
(43) 19.08.2009
(45) 01.03.2017
(31) 223358 P (32) 07.08.2000 (33) US
236827 P 29.09.2000 US
920262 01.08.2001 US
- (62) EP01959598.2 / EP1309692
(73) Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, US
(72) GILES-KOMAR, Jill, US
KNIGHT, David M., US
PERITT, David, US
SCALLON, Bernhard, US
SHEALY, David, US
(74) Wise, Daniel Joseph, et al, Carpmaels & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **ANTIVIELAS PRET IL-12, KOMPOZĪCIJAS, METODES UN IZMANTOŠANA**

pirms minētās (a) kontaktēšanas vai ievadīšanas, vienlaicīgi ar to vai pēc tās.

- (51) **A61K 38/00**^(2006.01) (11) **2163260**
C07K 14/705^(2006.01)
C07K 14/005^(2006.01)
C12N 15/86^(2006.01)
A61K 39/00^(2006.01)
C12N 7/00^(2006.01)
A61K 45/06^(2006.01)
- (21) 09176105.6 (22) 18.01.2005
(43) 17.03.2010
(45) 15.03.2017
(31) 538799 P (32) 23.01.2004 (33) US
(62) EP05701091.0 / EP1711518
(73) MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151, 00189 Rome, IT
(72) CIRILLO, Agostino, IT
COLLOCA, Stefano, IT
ERCOLE, Bruno Bruni, IT
MEOLA, Annalisa, IT
NICOSIA, Alfreda, IT
SPORENO, Elisabetta, IT
(74) Buchan, Gavin MacNicol, Merck & Co., Inc. European Patent Department Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, GB
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

(54) **ŠIMPANZES ADENOVĪRUSA VAKCĪNAS NESĒJI
CHIMPANZEE ADENOVIRUS VACCINE CARRIERS**

(57) 1. Replicēties nespējīgs šimpanzes adenovīrusa vektors, kas satur rekombinantu adenovīrusa genomu, kas satur nukleotīdu secību, kura kodē SEQ ID NO: 116 parādīto peptīdu, un transgēnu, kas kodē vismaz vienu imunogēnu, kas ir funkcionāli saistīts ar regulējošām secībām, kuras virza minētā transgēna ekspresiju zīdītāja šūnās, turklāt minētais vektors ir modificēts tā, ka E1 gēns ir funkcionāli deletēts.

4. Saimniekšūna, kas satur replicēties nespējīgu šimpanzes adenovīrusa vektoru saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt minētā saimniekšūna ekspresē vienu vai vairākus adenovīrusa reģionus, kas izvēlēti no rindas, kura sastāv no E1a, E1b, E2a, E2b, E4 orfs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6/7, pIX, IVa2, reģioniem L1, L2, L3, L4, L5.

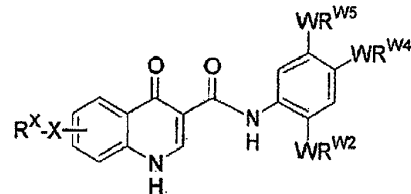
5. Izolēts rekombinantā adenovīrusa genoms, kas satur:

- a) heksona gēna secību, kas satur SEQ ID NO: 115 parādīto nukleotīdu secību, un
b) šķiedras gēna secību, kas satur SEQ ID NO: 76 parādīto nukleotīdu secību.

6. Replicēties nespējīgs šimpanzes adenovīrusa vektors saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai izmantošanai metodē, ar kuru pastiprina antigēnspecifisku imūnātbildi zīdītājā, kas ietver pietiekama daudzuma minētā rekombinantā ChAd vektora ievadīšanu minētajam zīdītājam, turklāt minētā ChAd vektora ievadīšana izraisa pastiprinātu atbildi.

- (51) **C07D 401/12**^(2006.01) (11) **2502911**
C07D 215/56^(2006.01)
C07D 417/12^(2006.01)
C07D 405/12^(2006.01)
C07D 409/12^(2006.01)
C07D 413/12^(2006.01)
C07C 215/76^(2006.01)
C07D 209/08^(2006.01)
C07D 209/12^(2006.01)
C07D 209/14^(2006.01)
C07D 209/18^(2006.01)
A61K 31/47^(2006.01)
A61K 31/4709^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)
A61P 31/00^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)

- (21) 12152225.4 (22) 24.06.2005
(43) 26.09.2012
(45) 05.04.2017
(31) 582676 P (32) 24.06.2004 (33) US
630127 P 22.11.2004 US
635674 P 13.12.2004 US
658219 P 03.03.2005 US
661311 P 11.03.2005 US
(62) EP05791060.6 / EP1773816
(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US
(72) HADIDA RUAH, Sarah S.,US
HAZLEWOOD, Anna R.,US
GROOTENHUIS, Peter D. J.,US
VAN GOOR, Fredrick F.,US
SINGH, Ashvani K.,US
ZHOU, Jinglan,US
MCCARTNEY, Jason,US
(74) Oates, Edward Christopher, et al, Carpmals & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
(54) **ATF SAISTOŠĀS KASETES TRANSPORTIERU MODULATORI
MODULATORS OF ATP-BINDING CASSETTE TRANSPORTERS**
(57) 1. Savienojums ar formulu (VA-1):



VA-1

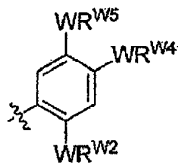
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt katrs no WR^{W2} un WR^{W4} ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma, CN, CF₃, halogēna atoma, lineāras vai sazarotas (C₁-C₆)alkilgrupas, 3- līdz 12-locekļu cikloalifātiskas grupas, fenilgrupas, (C₅-C₁₀)heteroarilgrupas vai (C₃-C₇)heterocikliskas grupas, turklāt minētā heteroarilgrupa vai heterocikliskā grupa ir ar līdz 3 heteroatomiem, izvēlētiem no O, S vai N, turklāt minētie WR^{W2} un WR^{W4} ir neatkarīgi un eventuāli aizvietoti ar līdz trim aizvietotājiem, izvēlētiem no -OR', -OCF₃', -OCF₃', SR', S(O)R', SO₂R', -SCF₃', halogēna atoma, CN, -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', CH₂CN, eventuāli aizvietotas fenilgrupas vai fenoksigrupas, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH₂)₂N(R')(R') vai -(CH₂)N(R')(R'); un WR^{W5} ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, -OH, NH₂, CN, CHF₂, NHR', N(R')₂, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', NHSO₂R', -OR', CH₂OH, CH₂N(R')₂, C(O)OR', SO₂NHR', SO₂N(R')₂, CH₂O(C₁-C₆)alkilgrupas, -CH₂C(O)(C₁-C₆)alkilgrupas vai CH₂NHC(O)OR'; un X ir saite;

R^X ir ūdeņraža atoms;

R' ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma vai eventuāli aizvietotas grupas, izvēlētas no (C₁-C₈)alifātiskas grupas, 3- līdz 8-locekļu piesātināta, daļēji nepiesātināta vai pilnībā nepiesātināta monocikliska gredzena ar 0-3 heteroatomiem, neatkarīgi izvēlētiem no slāpekļa, skābekļa vai sēra atoma, vai 8- līdz 12-locekļu piesātinātas, daļēji nepiesātinātas vai pilnībā nepiesātinātas bicikliskas gredzenu sistēmas ar 0-5 heteroatomiem, neatkarīgi izvēlētiem no slāpekļa, skābekļa vai sēra atoma; vai divi esoši R' ir ņemti kopā ar atomu(-iem), pie kura(-iem) tie saistīti, lai veidotu eventuāli aizvietotu 3- līdz 12-locekļu piesātinātu, daļēji nepiesātinātu vai pilnībā nepiesātinātu monociklisku vai biciklisku gredzenu ar 0-4 heteroatomiem, neatkarīgi izvēlētiem no slāpekļa, skābekļa vai sēra atoma;

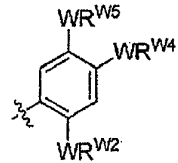
ar nosacījumu, ka:

- i) formulas (VA-1):



nav fenilgrupa, 2-metilfenilgrupa, 2,4-dihlorfenilgrupa, 2-bromfenilgrupa, 4-bromfenilgrupa, 2,4-dimetilfenilgrupa, 2-etilfenilgrupa, 3-karboksifenilgrupa (3-carboxylic acid phenyl), 2-fluorfenilgrupa, 3-etoksifenilgrupa, 4-hlorfenilgrupa vai 3-metoksifenilgrupa; un

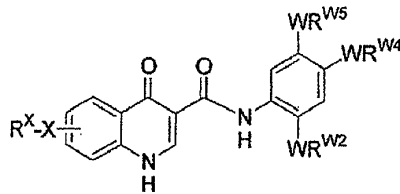
ii) formulas (VA-1):



nav fenilgrupa, aizvietota ar $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -(2-trifluormetilfenil)grupu, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizohinolin-2-il)grupu, vai aizvietota 1H-pirazol-3-ilgrupa.

15. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli un farmaceutiski pieņemamu nesēju vai adjuvantu.

17. Savienojums ar formulu (VA-1):



VA-1

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt katrs no $\text{WR}^{\text{W}2}$ un $\text{WR}^{\text{W}4}$ ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma, CN, CF_3 , halogēna atoma, lineāras vai sazarotas (C_1 - C_6)alkilgrupas, 3- līdz 12-locekļu cikloalifātiskas grupas, fenilgrupas, (C_5 - C_{10})heteroarilgrupas vai (C_3 - C_7)heterocikliskas grupas, turklāt minētā heteroarilgrupa vai heterocikliskā grupa ir ar līdz 3 heteroatomiem, izvēlētiem no O, S vai N, turklāt minētie $\text{WR}^{\text{W}2}$ un $\text{WR}^{\text{W}4}$ ir neatkarīgi un eventuāli aizvietoti ar līdz trim aizvietotājiem, izvēlētiem no $-\text{OR}'$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, SR' , $\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SCF}_3$, halogēna atoma, CN, $-\text{COOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$, $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}')$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$, $-(\text{CH}_2)\text{OR}'$, CH_2CN , eventuāli aizvietotas fenilgrupas vai fenoksigrupas, $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ vai $-(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$; un $\text{WR}^{\text{W}5}$ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, $-\text{OH}$, NH_2 , CN, CHF_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $-\text{OR}'$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{SO}_2\text{NHR}'$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1$ - C_6)alkilgrupas, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_6)alkilgrupas vai $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}'$; un X ir saite;

R^{X} ir ūdeņraža atoms;

R' ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma vai eventuāli aizvietotas grupas, izvēlētas no (C_1 - C_8)alifātiskas grupas, 3- līdz 8-locekļu piesātināta, daļēji nepiesātināta vai pilnībā nepiesātināta monocikliska gredzena ar 0-3 heteroatomiem, neatkarīgi izvēlētiem no slāpekļa, skābekļa vai sēra atoma, vai 8- līdz 12-locekļu piesātinātas, daļēji nepiesātinātas vai pilnībā nepiesātinātas bicikliskas gredzenu sistēmas ar 0-5 heteroatomiem, neatkarīgi izvēlētiem no slāpekļa, skābekļa vai sēra atoma; vai divi esoši R' ir ņemti kopā ar atomu(-iem), pie kura(-iem) tie saistīti, lai veidotu eventuāli aizvietotu 3- līdz 12-locekļu piesātinātu, daļēji nepiesātinātu vai pilnībā nepiesātinātu monociklisku vai biciklisku gredzenu ar 0-4 heteroatomiem, neatkarīgi izvēlētiem no slāpekļa, skābekļa vai sēra atoma;

vai kompozīcija saskaņā ar 15. vai 16. pretenziju lietošanai slimības ārstēšanā vai tās smaguma mazināšanā pacientam, turklāt minētā slimība ir izvēlēta no cistiskās fibrozes, iedzimtas emfizēmas, iedzimtas hemohromatozes, koagulācijas-fibrinolīzes traucējumiem, tādēļ kā proteīna C deficīts, 1. tipa iedzimtas angioedēmas, lipīdu

vielmaiņas traucējumiem, tādēļ kā ģimenes hiperholesterinēmija, 1. tipa hilomikronēmija, abetalipoproteinēmija, lizosomālās uzkrāšanās slimībām, tādēļ kā I šūnu slimība/pseido Hurleres slimība, mukopolisaharidoze, Sandhofa/Teja-Saksa slimība, 2. tipa Krīglera-Najara sindroms, poliendokrinopātijas/hiperinsulinēmijas, cukura diabēta, Larona sindroma, mieloperoksidāzes deficīta, primāras hipoparatiroides, melanomas, 1. tipa ogļhidrātu deficīta glikoproteīnu sindroma (CDG glycanosis), iedzimtas hipertirozes, nepilnīgas osteoģenēzes, iedzimtas hipofibrinogēmijas, *alfa*-1-antihimotripsīna (ACT) deficīta, bezcukura diabēta (DI), neirohipofizāra DI, nefrogēna DI, Šarko-Marī-Tūta sindroma, Paliceusa-Mercbahera slimības, neirodeģeneratīvām slimībām, tādēļ kā Alcheimera slimība, Pārkinsona slimība, amiotrofā laterālā skleroze, progresējoša supranukleārā paralīze, Pika slimība, dažādiem ar poliglutamīnu saistītiem neiroloģiskiem traucējumiem, tādēļ kā Hantingtona slimība, 1. tipa spinocerebrālā ataksija, spināla un bulbāra muskuļu atrofija, Ho sindroms (*dentatorubro-pallidolusian atrophy*) un mioniskā distrofija, kā arī sūkļveida encefalopātijām, tādēļ kā iedzimtā Kreicfelda-Jakoba slimība (prionu proteīnu procesinga defekta dēļ), Fābri slimība, Gerstmaņa-Štreislera-Šeinkera sindroms, HOPS, sausās acs sindroma vai Šēgrēna sindroma.

20. N-(5-hidroksi-2,4-di-*tert*-butilfenil)-4-okso-1H-hinolīn-3-karboksamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls lietošanai slimības ārstēšanā vai tās smaguma mazināšanā pacientam, turklāt minētā slimība ir izvēlēta no cistiskās fibrozes, iedzimtas emfizēmas, iedzimtas hemohromatozes, koagulācijas-fibrinolīzes traucējumiem, tādēļ kā proteīna C deficīts, 1. tipa iedzimtas angioedēmas, lipīdu vielmaiņas traucējumiem, tādēļ kā ģimenes hiperholesterinēmija, 1. tipa hilomikronēmija, abetalipoproteinēmija, lizosomālās uzkrāšanās slimībām, tādēļ kā I šūnu slimība/pseido Hurleres slimība, mukopolisaharidoze, Sandhofa/Teja-Saksa slimība, 2. tipa Krīglera-Najara sindroms, poliendokrinopātijas/hiperinsulinēmijas, cukura diabēta, Larona sindroma, mieloperoksidāzes deficīta, primāras hipoparatiroides, melanomas, 1. tipa ogļhidrātu deficīta glikoproteīnu sindroma (CDG glycanosis), iedzimtas hipertirozes, nepilnīgas osteoģenēzes, iedzimtas hipofibrinogēmijas, *alfa*-1-antihimotripsīna (ACT) deficīta, bezcukura diabēta (DI), neirohipofizāra DI, nefrogēna DI, Šarko-Marī-Tūta sindroma, Paliceusa-Mercbahera slimības, neirodeģeneratīvām slimībām, tādēļ kā Alcheimera slimība, Pārkinsona slimība, amiotrofā laterālā skleroze, progresējoša supranukleārā paralīze, Pika slimība, dažādiem ar poliglutamīnu saistītiem neiroloģiskiem traucējumiem, tādēļ kā Hantingtona slimība, 1. tipa spinocerebrālā ataksija, spināla un bulbāra muskuļu atrofija, Ho sindroms (*dentatorubro-pallidolusian atrophy*) un mioniskā distrofija, kā arī sūkļveida encefalopātijām, tādēļ kā iedzimtā Kreicfelda-Jakoba slimība (prionu proteīnu procesinga defekta dēļ), Fābri slimība, Gerstmaņa-Štreislera-Šeinkera sindroms, HOPS, sausās acs sindroma vai Šēgrēna sindroma.

(51) **C07F 9/6561**^(2006.01)

C07H 19/20^(2006.01)

G01N 33/53^(2006.01)

A61K 31/675^(2006.01)

A61P 31/12^(2006.01)

A61P 35/00^(2006.01)

(21) 13164300.9

(43) 08.01.2014

(45) 19.04.2017

(31) 220021 P

(62) EP01961695.2 / EP1301519

(73) GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, US

(72) BECKER, Mark, W., US

CHAPMAN, Harlan, H., US

CIHLAR, Tomas, US

EISENBERG, Eugene, J., US

HE, Gong-Xin, US

KERNAN, Michael, R., US

LEE, William, A., US

PRISBE, Ernest, J., US

ROHLOFF, John, C., US

SPARACINO, Mark, L., US

(11) **2682397**

(22) 20.07.2001

(32) 21.07.2000 (33) US

- (74) Hallybone, Huw George, et al, Carpmaels & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **NUKLEOTĪDU FOSFONĀTU ANALOGU ZĀĻU PRIEKŠTEĀČVIELAS UN METODES TO IZVĒLEI UN IEGŪŠANAI PRODRUGS OF PHOSPHONATE NUCLEOTIDE ANALOGUES AND METHODS FOR SELECTING AND MAKING SAME**
- (57) 1. Metode 9-[2-(fosfonometoksi)propil]adenīna (FMPA) vai 9-[2-(fosfonometoksi)etil]adenīna (FMEA) ražošanai, kas ietver 9-(2-hidroksipropil)adenīna (HPA) vai 9-(2-hidroksietil)adenīna (HEA), magnija alkoksīda un aizsargāta *p*-toluolsulfoniloksimetilfosfonāta pakļaušanu reakcijai.
-
- (51) **A61K 31/436**^(2006.01) (11) **2762140**
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 14164565.5 (22) 18.02.2002
(43) 06.08.2014
(45) 22.03.2017
(31) 0104072 (32) 19.02.2001 (33) GB
0124957 17.10.2001 GB
- (62) EP02719864.7 / EP1363627
(73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(72) LANE, Heidi, CH
O'REILLY, Terence, CH
WOOD, Jeanette Marjorie, CH
- (74) Kristīl, Jernej, Novartis Pharma AG, Patent Department, 4002 Basel, CH
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **SOLĪDU SMADZEŅU AUDZĒJU ĀRSTĒŠANA AR RAPAMICĪNA ATVASINĀJUMU TREATMENT OF SOLID BRAIN TUMOURS WITH A RAPAMYCIN DERIVATIVE**
- (57) 1. 40-O-(2-hidroksietil)-rapamicīns izmantošanai par vienīgo aktīvo sastāvdaļu solidu smadzeņu audzēju, kas nav limfātiskais vēzis, ārstēšanā.
-
- (51) **C12N 15/113**^(2006.01) (11) **2801618**
A61K 31/7088^(2006.01)
- (21) 14176300.3 (22) 21.09.2001
(43) 12.11.2014
(45) 19.04.2017
(31) 00203283 (32) 21.09.2000 (33) EP
(62) EP01979073.2 / EP1320597
(73) Academisch Ziekenhuis Leiden, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, NL
(72) van OMMEN, Garrit-Jan Boudewijn, NL
van DEUTEKOM, Judith Christina Theodora, NL
Den DUNNEN, Johannes Theodorus, NL
- (74) Nederlandsch Octrooibureau, P.O. Box 29720, 2502 LS The Hague, NL
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **EKSONA MASKĒŠANAS IZRAISĪŠANA EIKARIOTU ŠŪNĀS INDUCTION OF EXON SKIPPING IN EUKARYOTIC CELLS**
- (57) 1. Antisensa oligonukleotīds 14 līdz 40 nukleotīdu garumā, kas satur daļu no hAON#23: 5'-TGGCATTCTAGTTTGG-3' (SEQ ID NO: 18), minētais oligonukleotīds spēj izraisīt distrofīna pre-mRNS 51. eksona maskēšanu (*skipping*) šūnā, turklāt minētais oligonukleotīds ir komplementārs ar 51. eksona daļu, turklāt minētais oligonukleotīds ir spējīgs specifiski interferēt eksona atpazīšanas sekvenci minētajā eksonā.
6. Nukleīnskābes pārnese līdzeklis, kas satur transkripcijas vienību, kas ekspresē oligonukleotīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai.
7. Kompozīcija, kas ietver oligonukleotīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai vai nukleīnskābes pārnese līdzekli saskaņā ar 6. pretenziju.

Latvijā apstiprināto Eiropas patentu publikācijas

(Publikācijas saskaņā ar 2007. gada 15. februāra Patentu likuma 71. panta piekto daļu)

Publikācijas sakārtotas Eiropas patentu numuru kārtībā.

- (51) **A61K 9/20**^(2006.01) (11) **1845956**
 (21) 06706682.9 (22) 06.02.2006
 (43) 24.10.2007
 (45) 22.03.2017
 (31) 102005005446 (32) 04.02.2005 (33) DE
 (86) PCT/EP2006/001027 06.02.2006
 (87) WO2006/082099 10.08.2006
 (73) Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, DE
 (72) ASHWORTH, Judy, US
 ARKENAU-MARIC, Elisabeth, DE
 BARTHOLOMÄUS, Johannes, DE
 KUGELMANN, Heinrich, DE
 (74) Bülle, Jan, et al, Kutzenberger & Wolff, Patentanwalts-
 sozietät, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln, DE
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Īpašuma
 aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) **PRET SAGRAUŠANU NODROŠINĀTAS LĒNAS ATBRĪ-
 VOŠANĀS ZĀĻU DEVAS IEVADĪŠANAS FORMAS
 BREAK-RESISTANT DELAYED-RELEASE FORMS OF
 ADMINISTRATION**
 (57) 1. Zāļu devas ievadīšanas forma, kas ietver
 - fizioloģiski aktīvu vielu (A);
 - neobligāti vienu vai vairākas fizioloģiski saderīgas pieder-
 vas (B);
 - sintētisku vai dabiskas izcelsmes polimēru (C); un
 - neobligāti dabisku, pussintētisku vai sintētisku vasku (D);
 turklāt zāļu devas ievadīšanas formai
 - sagraušanas stiprība ir vismaz 400 N;
 - tā nesatur tramadola hidrohlorīdu vai oksikodona hidrohlorīdu;
 - fizioloģiskos apstākļos pēc 5 stundām viela (A) atbrīvojas ne
 vairāk kā 99 % un
 - tās kopējā masa ir robežās no 0,1 g līdz 1,0 g.
 2. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar 1. pretenziju,
 kas raksturīga ar to, ka tā nesatur psihotropu vielu.
 3. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar 1. vai 2. pre-
 tenziju, kas raksturīga ar to, ka tai sagraušanas stiprība ir vismaz
 500 N.
 4. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka tā ir tabletes
 formā.
 5. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka polimērs (C)
 ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no poliakilēnoksīda, polietilēna,
 polipropilēna, polivinilhlorīda, polikarbonāta, polistirola, poliakrilāta,
 to kopolimēriem un to maisījumiem.
 6. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka polimērs (C) ir
 poliakilēnoksīds, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no polimetilēn-
 oksīda, polietilēnoksīda, polipropilēnoksīda, to kopolimēriem, to
 blokkopolimēriem vai to maisījumiem.
 7. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar 5. vai 6. pre-
 tenziju, kas raksturīga ar to, ka polimēra (C) viskozitātes vidējā
 molekulmasa ir vismaz 0,5 10⁶ g/mol.
 8. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka viela (A) ir
 palēninātas atbrīvošanas matricā.
 9. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar 8. pretenziju,
 kas raksturīga ar to, ka palēninātas atbrīvošanas matricā satur
 polimēru (C) un/vai neobligāti vasku kā palēninātas atbrīvošanas
 matricas (D) materiālu.
 10. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka viela (A) ir zāļu

vielu, kas izvēlēta no grupas, kas sastāv no medikamentiem gre-
 mošanas sistēmas slimību un metabolisma, asins un asinsrades
 orgānu slimību, kardiovaskulārās sistēmas slimību ārstēšanai un
 profilaksei; dermatoloģiskiem medikamentiem; urogenitālās sistēmas
 un dzimumhormonu slimību ārstēšanai un profilaksei; sistēmisk-
 iem hormonu līdzekļiem, izņemot dzimumhormonus un insulīnu;
 pretinfekcijas medikamentiem sistēmiskai lietošanai; pretaudzēju
 un imūnsistēmu modulējošiem medikamentiem; medikamentiem
 muskuļu un skeleta sistēmas slimību; nervu sistēmas slimību
 ārstēšanai un profilaksei; pretparazitāriem medikamentiem, insek-
 ticīdiem un repelentiem; medikamentiem elpošanas trakta; maņu
 orgānu slimību ārstēšanai un profilaksei; vispārējiem diētas un
 staru terapijas medikamentiem.

11. Paņēmiens zāļu devas ievadīšanas formas saskaņā ar
 jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai iegūšanai, kas ietver šādus soļus:
 (a) aktīvās vielas (A), neobligāti (B), (C) un neobligāti (D)
 maisīšanu;

(b) neobligāti (a) solī iegūtā maisījuma formēšanu, vēlams,
 iedarbojoties ar siltumu un/vai pakļaujot spēka iedarbībai, turklāt
 vēlams, lai pielietotā siltuma daudzums, nav tik liels, lai uzsildītu
 komponentu (C) līdz tā mīkstināšanās temperatūrai;

(c) maisījuma ar siltuma un spēka iedarbību sacietināšanu,
 turklāt pakļaušana siltuma ietekmei var notikt vienlaikus un/vai pirms
 pakļaušanas spēka iedarbībai, un siltuma daudzums ir pietiekams,
 lai uzsildītu komponentu (C) līdz tā mīkstināšanās temperatūrai;

(d) neobligāti sacietējušā maisījuma atdalīšanu;

(e) neobligāti zāļu devas ievadīšanas formu formēšanu; un

(f) neobligāti pārklāšanu ar plēves pārklājumu.

12. Fizioloģiski aktīvas vielas (A) un/vai sintētiska vai dabiskas
 izcelsmes polimēra (C) izmantošana zāļu devas ievadīšanas formas
 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai iegūšanai slimības
 profilaksei un/vai ārstēšanai ar fizioloģiski aktīvās vielas (A) pār-
 dozēšanas, it īpaši, zāļu devas ievadīšanas formu ar mehānisku
 iedarbību sagraujot, novēršanu.

13. Fizioloģiski aktīvas vielas (A) un/vai sintētiska vai dabiskas
 izcelsmes polimēra (C) izmantošana zāļu devas ievadīšanas formas
 saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai iegūšanai fizioloģiski
 aktīvās vielas (A) lēnas atbrīvošanās netīšas traucēšanas, zāļu
 devas ievadīšanas formu ar mehānisku iedarbību sagraujot, no-
 vēršanu.

14. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 1. līdz 10. pretenzijai izmantošana medikamenta iegūšanai slimības
 profilaksei un/vai ārstēšanai fizioloģiski aktīvās vielas (A) pārdo-
 zēšanā, it īpaši, medikamentu ar mehānisku iedarbību sagraujot,
 novēršanu.

15. Zāļu devas ievadīšanas forma saskaņā ar jebkuru no
 1. līdz 10. pretenzijai izmantošana medikamenta iegūšanai slimības
 profilaksei un/vai ārstēšanai fizioloģiski aktīvās vielas (A) lēnas
 atbrīvošanās netīšas traucēšanas, medikamentu ar mehānisku
 iedarbību sagraujot, novēršanu.

(51) **A61K 39/00**^(2006.01) (11) **1846027**

A61K 39/12^(2006.01)

A61K 39/125^(2006.01)

(21) 06719132.0 (22) 20.01.2006

(43) 24.10.2007

(45) 15.03.2017

(31) 40670 (32) 21.01.2005 (33) US

(86) PCT/US2006/002168 20.01.2006

(87) WO2006/078975 27.07.2006

(73) Merial, Inc., 3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth,
 GA 30096, US

(72) POULET, Hervé, FR
 DAVID, Frederic Raymond, US

(74) D Young & Co LLP, 120 Holborn, London EC1N 2DY, GB
 Vladimirs ANOHINS, Patent aģentūra TRIA ROBIT,
 Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV

(54) **UZLABOTA VAKCĪNA PRET KAĻU KALICIVĪRUSU
 IMPROVED VACCINE AGAINST FELINE CALICIVIRUS**

(57) 1. Imunogēna vai vakcīnas kompozīcija, kas ietver veteri-
 nāri pieņemamu atšķaidītāju vai palīgvielu un vismaz vienu izdalītu
 kaķu kalicivīrusu (FCV), turklāt vismaz viens kaķu kalicivīruss ir FCV

celms 100869, kurš deponēts ATCC kolekcijā ar pieejas numuru PTA 5930.

2. Kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētā kompozīcija papildus ietver izdalītu kaķu kalicivīrusa celmu 431 un/vai izdalītu kaķu kalicivīrusa celmu GI; turklāt izdalītais kalicivīrusa celms 431 deponēts CNCM kolekcijā ar pieejas numuru 1-2166 un izdalītais kaķu kalicivīrusa celms GI deponēts CNCM ar pieejas numuru 1-2167.

3. Kompozīcija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt FCV ir inaktīvs.

4. Kompozīcija saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, turklāt kompozīcija nodrošina imūnātbildi pret kaķu kalicivīrusa celmu 100869.

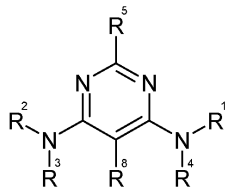
5. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt minētā kompozīcija ir vakcīna.

6. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt minētā kompozīcija papildus ietver adjuvantu.

7. Vakcīnas kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju lietošanai *Felidae* dzimtas dzīvnieka imunizācijai pret FCV.

8. Kompozīcijas saskaņā ar 1. pretenziju lietošana medikamenta ražošanai *Felidae* dzimtas dzīvnieka imunizācijai pret FCV.

- (51) **C07D 239/48**^(2006.01) (11) **1966162**
C07D 239/50^(2006.01)
C07D 403/04^(2006.01)
C07D 403/12^(2006.01)
C07D 487/04^(2006.01)
A61K 31/505^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
A61P 11/00^(2006.01)
- (21) 06831747.8 (22) 07.12.2006
(43) 10.09.2008
(45) 15.03.2017
(31) 752612 P (32) 20.12.2005 (33) US
(86) PCT/IB2006/003668 07.12.2006
(87) WO2007/072163 28.06.2007
(73) Ziarc Pharma Ltd, Lombard House Business Centre, 12/17 Upper Bridge Street, Canterbury, Kent CT1 2NF, GB
(72) BELL, Andrew, Simon, GB
LANE, Charlotte, Alice, Louise, GB
MOWBRAY, Charles, Eric, GB
SELBY, Matthew, Duncan, GB
SWAIN, Nigel, Alan, GB
WILLIAMS, David, Howard, GB
(74) Cooley (UK) LLP, Dashwood, 69 Old Broad Street, London EC2M 1QS, GB
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
(54) **PIRIMIDĪNA ATVASINĀJUMI**
PYRIMIDINE DERIVATIVES
(57) 1. Savienojums ar formulu (I):



vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, turklāt:

R¹ ir C₁₋₈alkilgrupa, C₃₋₇cikloalkil-C₀₋₆alkilgrupa, kas ir neobligāti aizvietota ar metilgrupu, alkoksialkilgrupu, kas satur 3 līdz 8 oglekļa atomus, het-C₀₋₆alkilgrupa, CF₃-C₁₋₆alkilgrupa, CF₃OC₂₋₃alkilgrupa vai C₁₋₆hidroksialkilgrupa;

R³ un R² kopā ar slāpekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 4- līdz 8-locekļu nearomātisku, heterociklisku grupu, kas neobligāti satur vienu vai vairākus papildu heteroatomus vai grupas, kas ir neatkarīgi izvēlētas no slāpekļa atoma, skābekļa atoma, sēra atoma, S(O) un S(O)₂ grupas, turklāt heterocikliskā grupa neobligāti ir tīlīņu saturoša bicikliska grupa, spirobicikliska grupa vai neobligāti ir kondensēta ar 3-, 4-, 5- vai 6-locekļu karbociklisku grupu vai 4-

5- vai 6-locekļu heterociklisku grupu, kas satur vismaz vienu gredzena locekli, kas ir neatkarīgi izvēlēts no slāpekļa atoma, skābekļa atoma, sēra atoma, S(O) un S(O)₂ grupas, un turklāt gredzenu sistēma kopumā neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas ir neatkarīgi izvēlēti no C₁₋₆alkilgrupas, NR⁶R⁷ grupas, (CH₂)_aC₃₋₇cikloalkilgrupas, alkoksialkilgrupas, kas satur 2 līdz 8 oglekļa atomus, (CH₂)_bhet¹ grupas, (CH₂)_cCF₃ grupas, (CH₂)_dOCF₃ grupas, (CH₂)_darilgrupas un C₁₋₆hidroksialkilgrupas, ar nosacījumu, ka gredzenu sistēma kopumā satur vismaz divus slāpekļa atomus vai satur vienu slāpekļa atomu un ir aizvietota ar grupu, kas satur vismaz vienu slāpekļa atomu;

R⁴ ir ūdeņraža atoms;

R⁵ ir ūdeņraža atoms vai NH₂ grupa;

R⁶ un R⁷ katrs neatkarīgi ir izvēlēti no ūdeņraža atoma, C₁₋₆alkilgrupas un (CH₂)_aC₃₋₇cikloalkilgrupas; vai R⁶ un R⁷ kopā ar slāpekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 4-, 5- vai 6-locekļu heterociklisku grupu;

R⁸ ir ūdeņraža atoms;

arilgrupa ir fenilgrupa, kas ir neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, neatkarīgi izvēlētam no C₁₋₈alkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, OH grupas, halogēna atoma, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, SCF₃ grupas, hidroksi-C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₄alkoksi-C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₄alkil-S-C₁₋₄alkilgrupas, CF₂CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃, C(O)NR¹³R¹⁴ grupas, C₃₋₈cikloalkilgrupas, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₄alkilgrupas, C₃₋₇cikloalkil-C₁₋₄alkoksigrupas,

R¹³ un R¹⁴ katrs neatkarīgi ir izvēlēti no ūdeņraža atoma, C₁₋₆alkilgrupas un (CH₂)_mC₃₋₇cikloalkilgrupas; vai R¹³ un R¹⁴ kopā ar slāpekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 4-, 5- vai 6-locekļu heterociklisku grupu;

a, b, c, d, j un m katrs neatkarīgi ir izvēlēti no 0, 1, 2 un 3;

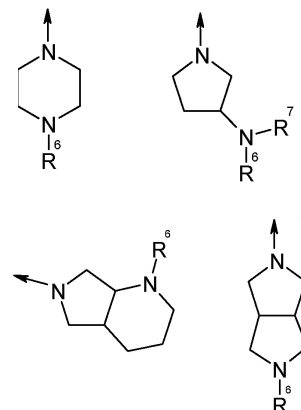
y ir neatkarīgi izvēlēts no 1, 2 un 3;

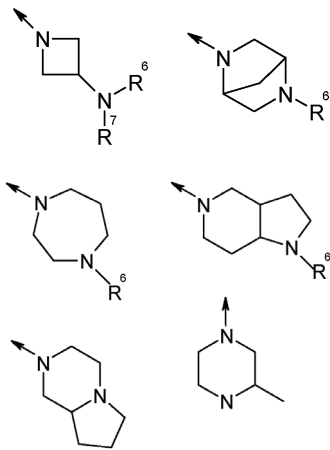
het ir 4- līdz 8-locekļu nearomātiska heterocikliska grupa, kas satur vismaz vienu heteroatomu vai grupu, kas neatkarīgi izvēlēta no slāpekļa atoma, skābekļa atoma, sēra atoma, S(O) un S(O)₂ grupas, turklāt heterocikliskā grupa neobligāti ir tīlīņu saturoša bicikliska grupa vai neobligāti ir kondensēta ar 3-, 4-, 5- vai 6-locekļu karbociklisku grupu vai 4-, 5- vai 6-locekļu heterociklisku grupu, kas satur vismaz vienu gredzena locekli, kas neatkarīgi izvēlēts no slāpekļa atoma, skābekļa atoma, sēra atoma, S(O) un S(O)₂ grupas, un turklāt gredzenu sistēma kopumā neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas ir neatkarīgi izvēlēti no C₁₋₆alkilgrupas, NR⁶R⁷ grupas, (CH₂)_aC₃₋₇cikloalkilgrupas, alkoksialkilgrupas, kas satur 2 līdz 8 oglekļa atomus, (CH₂)_bhet¹ grupas, (CH₂)_cCF₃ grupas, (CH₂)_dOCF₃ grupas, (CH₂)_darilgrupas un C₁₋₆hidroksialkilgrupas; un

het¹ ir aromātisks vai nearomātisks 4-, 5- vai 6-locekļu heterocikls, kas satur vismaz vienu slāpekļa, skābekļa vai sēra heteroatomu, neobligāti kondensēts ar 4-, 5- vai 6-locekļu karbociklisku grupu vai otru 4-, 5- vai 6-locekļu heterociklu, kas satur vismaz vienu slāpekļa, skābekļa vai sēra heteroatomu.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, turklāt R¹ ir C₃₋₇cikloalkil-C₀₋₆alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar metilgrupu.

3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, turklāt R² un R³ kopā ar slāpekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido grupu, kas izvēlēta no šādām gredzenu sistēmām:





turklāt gredzenu sistēma kopumā var būt aizvietota ar vienu vai vairākām C₁₋₆alkilgrupām vai (CH₂)_aC₃₋₇cikloalkilgrupām.

4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, turklāt R⁶ un R⁷ neatkarīgi ir izvēlēti no ūdeņraža atoma vai CH₃ grupas.

5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, turklāt minētais savienojums ir izvēlēts no:

N⁴-(ciklopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(ciklopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna tartrāta,
 N⁴-izobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N-izobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-4-amīna,
 N-(ciklopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-4-amīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[(4aR*,7aR*)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-ciklopropil-6-[(4aR*,7aR*)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-ciklobutil-6-[(4aR*,7aR*)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-(3-metilamino-azetidīn-1-il)-N⁴-(3,3,3-trifluor-propil)-pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-ciklopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidīn-1-il)-pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(3,3-dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidīn-1-il)-pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-ciklopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidīn-1-il)-pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-izobutil-6-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]-N⁴-propilpirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-etil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(ciklopropilmetil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]-N⁴-(2-metilbutil)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-butil-6-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]-N⁴-(2-metilciklopropil)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-izobutil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(ciklopropilmetil)-6-(3-pirolidin-1-ilazetidīn-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-biciklo[1,1,1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-[3-metil-3-(metilamino)azetidīn-1-il]-N⁴-propilpirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-(heksahidropirololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-pirolidin-1-ilazetidīn-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(izopropilamino)azetidīn-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,

N⁴-(*tert*-butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]-N⁴-(1-metilciklopropil)pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(*tert*-butil)-6-[(4aS*,7aS*)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-piperazin-1-ilpirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna hidrohlorīda,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[(3aR*,7aS*)-oktahidro-5H-pirololo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-piperazin-1-il-N⁴-propilpirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(ciklopropilmetil)-6-[(4aR,7aR)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-(2,2-dimetilpropil)-6-[(4aS,7aS)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-izopropil-6-[(4aS,7aS)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 4-[3-(metilamino)azetidīn-1-il]-6-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidīn-2-amīna,
 N⁴-(ciklopentilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 N⁴-ciklobutil-6-[(4aS,7aS)-oktahidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidīn-2,4-diamīna,
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]-N⁴-propilpirimidīn-2,4-diamīna un N⁴-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidīn-2,4-diamīna.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, turklāt minētais savienojums ir N⁴-(ciklopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīns.

7. Sāls saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētais sāls ir N⁴-(ciklopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirolidin-1-il]pirimidīn-2,4-diamīna *L*-tartrāts.

8. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemamu tā sāli vai solvātu kopā ar farmaceitiski pieņemamu palīgvielu.

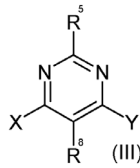
9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, vai sāls saskaņā ar 7. pretenziju izmantošanai par medikamentu.

10. Savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemama tā sāls vai solvāta, vai sāls saskaņā ar 7. pretenziju izmantošana medikamenta ražošanai, lai ārstētu slimību, kas izvēlēta no iekaisuma slimībām, elpošanas orgānu slimībām (piemēram, pieaugušo respiratorā distresa sindroma, akūta respiratorā distresa sindroma, bronhīta, hroniska bronhīta, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, cistiskās fibrozes, astmas, emfizēmas, rinīta, hroniska sinusīta), alerģijas; alerģijas izraisītām elpošanas ceļu atbildes reakcijām, alerģiska rinīta, vīrusāla rinīta, nealerģiska rinīta, ilgstoša un sezonāla rinīta, nazāla aizsprostojuma, alerģiska aizsprostojuma, sieviešu un vīriešu seksuālas disfunkcijas, ādas slimībām, tādām kā dermatīts un psoriāze, sirds disfunkcijām, tādām kā miokarda išēmija un aritmija, kuņģa un zarnu trakta slimībām, tādām kā iekaisīgu zarnu slimība, Krona slimība un čūlainais kolīts, vēža, reimatiskā artrīta, hipotensijas, sāpēm un pārlieku aktīviem urīnpūšļa stāvokļiem.

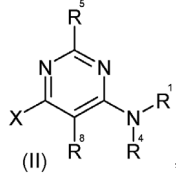
11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai farmaceitiski un/vai veterināri pieņemams tā sāls vai solvāts, vai sāls saskaņā ar 7. pretenziju izmantošanai slimības, kas izvēlēta no iekaisuma slimībām, elpošanas orgānu slimībām (piemēram, pieaugušo respiratorā distresa sindroma, akūta respiratorā distresa sindroma, bronhīta, hroniska bronhīta, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, cistiskās fibrozes, astmas, emfizēmas, rinīta, hroniska sinusīta), alerģijas; alerģijas izraisītām elpošanas ceļu atbildes reakcijām, alerģiska rinīta, vīrusāla rinīta, nealerģiska rinīta, ilgstoša un sezonāla rinīta, nazāla aizsprostojuma, alerģiska aizsprostojuma, sieviešu un vīriešu seksuālas disfunkcijas, ādas slimībām, tādām kā dermatīts un psoriāze, sirds disfunkcijām, tādām kā miokarda išēmija un aritmija, kuņģa un zarnu trakta slimībām, tādām kā iekaisīgu zarnu slimība, Krona slimība un čūlainais kolīts, vēža, reimatiskā artrīta, hipotensijas, sāpēm un pārlieku aktīviem urīnpūšļa stāvokļiem, ārstēšanā.

12. Paņēmiens savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai iegūšanai, kas ietver stadijas:

(a) savienojuma ar formulu (III):

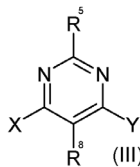


pakļaušanu reakcijai ar amīnu HN(R¹)(R⁴), lai iegūtu savienojumu ar formulu (II):

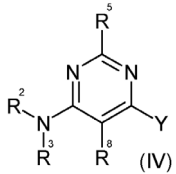


kam seko pakļaušana reakcijai ar amīnu HN(R²)(R³), lai iegūtu savienojumu ar formulu (I); vai

(b) savienojuma ar formulu (III):



pakļaušanu reakcijai ar amīnu HN(R²)(R³), lai iegūtu savienojumu ar formulu (IV):



kam seko pakļaušana reakcijai ar amīnu HN(R¹)(R⁴), lai iegūtu savienojumu ar formulu (I); turklāt X un Y ir grupas, kas tiek atšķeltas, un R¹, R², R³, R⁴, R⁵ un R⁶ ir, kā definēts 1. pretenzijā.

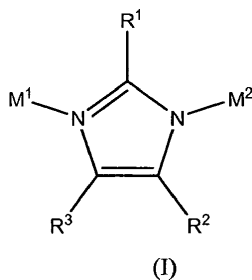
13. Savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai farmaceutiski un/vai veterināri pieņemama tā sāls vai solvāta, vai sāls saskaņā ar 7. pretenziju kombinācija ar citu(-iem) terapeitisku(-iem) līdzekli(-iem), kas izvēlēti no:

- histamīna H₁ receptora antagonistiem, sevišķi loratidīna, desloratidīna, feksofenadīna un cetirizīna;
- histamīna H₃ receptora antagonistiem;
- histamīna H₂ receptora antagonistiem;
- leikotriēna antagonistiem, ieskaitot LTB₄, LTC₄, LTD₄ un LTE₄ antagonistus, piemēram, montelukastu;
- fosfodiesterāzes inhibitoriem, ieskaitot PDE3 inhibitorus, PDE4 inhibitorus, PDE5 inhibitorus, PDE7 inhibitorus un divu vai vairāku fosfodiesterāžu inhibitorus, tādus kā duālie PDE3/PDE4 inhibitori;
- neiromediatora atpakaļsaistīšanas inhibitoriem, sevišķi fluoksetīna, setralīna, paroksetīna, ziprazidona;
- 5-lipoksigenāzes (5-LO) inhibitoriem vai 5-lipoksigenāzi aktīvojoša proteīna (FLAP) antagonistiem;
- α₁- un α₂-adrenoreceptora agonista vazokonstriktora simpatomimētiskiem līdzekļiem prettūskas izmantošanai;
- muskarīna M3 receptora antagonistiem vai antiholīnērgiskiem līdzekļiem;
- β₂-adrenoreceptora agonistiem;
- duālas darbības β₂/M3 līdzekļiem;
- ksantīniem, tādiem kā teofilīns un aminofilīns;
- nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, tādiem kā nātrija kromoglikāts un nedokromila nātrija sāls;
- ketotifēna;
- COX-1 inhibitoriem (NSAIDs) un COX-2 selektīviem inhibitoriem;
- perorāliem vai inhalējamiem glikokortikosteroīdiem;
- monoklonālām antivielām, kas ir aktīvas pret endogēniem iekaisuma gadījumiem;
- pretaudzēja nekrozes faktora (anti-TNF-α) līdzekļiem;

- adhēzijas molekulas inhibitoriem, ieskaitot VLA-4 antagonistus;
- kinīna-B₁- un B₂-receptora antagonistiem;
- imūnsupresīviem līdzekļiem;
- matricēs metaloproteāzes (MMPs) inhibitoriem;
- tahikinīna NK1, NK2 un NK3 receptora antagonistiem;
- elastāzes inhibitoriem;
- adenoīna A2a receptora agonistiem;
- urokināzes inhibitoriem;
- savienojumiem, kas iedarbojas uz dopamīna receptoriem, piemēram, D2 agonistiem;
- NFκB ceļa modulatoriem, piemēram, IKK inhibitoriem;
- līdzekļiem, kurus var klasificēt kā mukolītiskus vai pretklepus līdzekļus;
- antibiotikām;
- citokīna signālu ceļu modulatoriem, tādiem kā p38 MAP kināzes inhibitori, syk tirozīna kināzes inhibitori vai JAK kināzes inhibitori;
- prostaglandīna ceļu modulatoriem, ieskaitot H-PDGS inhibitorus un DP-1 un CRTH2 antagonistus;
- hemokīna receptoru CXCR1 un CXCR2 antagonistiem;
- hemokīna receptoru CCR3, CCR4 un CCR5 antagonistiem;
- citosolās un šķīstošās fosfolipāzes A₂ (cPLA₂ un sPLA₂) inhibitoriem;
- prostaglandīna D2 receptora antagonistiem (DP1 un CRTH2);
- prostaglandīna D sintāzes (PGDS) inhibitoriem;
- fosfoinozīdīda-3-kināzes inhibitoriem;
- HDAC inhibitoriem;
- p38 inhibitoriem un/vai
- CXCR2 antagonistiem.

(51) C12N 7/00 ^(2006.01)	(11) 1974014
C07K 14/755 ^(2006.01)	
(21) 07702574.0	(22) 03.01.2007
(43) 01.10.2008	
(45) 19.04.2017	
(31) 756419 P	(32) 04.01.2006
(86) PCT/EP2007/000027	03.01.2007
(87) WO2007/077217	12.07.2007
(73) Baxalta Incorporated, 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, US	(33) US
Baxalta GmbH, Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark, Opfikon, CH	
(72) GRILLBERGER, Leopold, AT	
REITER, Manfred, AT	
MUNDT, Wolfgang, AT	
MITTERER, Artur, AT	
(74) HOFFMANN EITL, Patent- und Rechtsanwälte, Arabellastraße 4, 81925 München, DE	
Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV	
(54) ŠŪNU KULTŪRAS VIDE, KAS NESATUR OLIGOPEPTĪDUS	
OLIGOPEPTIDE-FREE CELL CULTURE MEDIA	
(57) 1. Bezproteīnu šūnu kultūras vide, kas nesatur oligopeptīdus, vide satur vismaz 2 mg/l putrescīna.	
2. Šūnu kultūras vide bez oligopeptīdiem saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur vienu vai vairākus no grupas, kas sastāv no kadaverīna, spermidīna, spermiīna, agmatīna un ornitīna.	
3. Šūnu kultūras vide bez oligopeptīdiem saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt putrescīns ir sintētiski gatavots.	
4. Šūnu kultūras vide bez oligopeptīdiem saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt vide ir ķīmiski noteikta.	
5. Šūnu kultivēšanas metode, kas ietver soļus:	
a) bezproteīnu šūnu kultūras vides, kas nesatur oligopeptīdus saskaņā ar 1. pretenziju, nodrošināšanu, un	
b) šūnu pavairošanu vidē, lai izveidotu šūnu kultūru.	
6. Metode saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt šūnas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no zīdītāju šūnām, kukaiņu šūnām, putnu šūnām, baktēriju šūnām un rauga šūnām.	
7. Metode saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt šūnas ir ar rekombinantu vektoru transformētas CHO šūnas faktora VII un/vai faktora VIII, un/vai monoklonālu antivielu ekspressijai.	

- (51) **B01J 31/18**^(2006.01) (11) **1988996**
B01J 20/22^(2006.01)
B01J 20/30^(2006.01)
C07F 3/06^(2006.01)
C07F 15/06^(2006.01)
C01B 39/02^(2006.01)
F17C 11/00^(2006.01)
- (21) 07757619.7 (22) 28.02.2007
(43) 12.11.2008
(45) 24.05.2017
(31) 777739 P (32) 28.02.2006 (33) US
886492 P 24.01.2007 US
(86) PCT/US2007/062955 28.02.2007
(87) WO2007/101241 07.09.2007
(73) The Regents of the University of Michigan, Office of Technology Transfer, 1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, US
The Regents of The University of California, 12th Floor, 1111 Franklin Street, Oakland, CA 94607-5200, US
(72) YAGHI, Omar, M., US
HAYASHI, Hideki, US
BANERJEE, Rahul, US
PARK, Kyo, Sung, US
WANG, Bo, US
COTE, Adrien, US
(74) Hart, Deborah Mary, et al, Kilburn & Strode LLP, 20 Red Lion Street, London WC1R 4PJ, GB
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
(54) **FUNKCIONALIZĒTAS CEOLĪTA SISTĒMAS IEGŪŠANA PREPARATION OF FUNCTIONALIZED ZEOLITIC FRAMEWORKS**
(57) 1. Ceolīta sistēma ar vispārīgo struktūru:
M-L-M, turklāt L ir saistoša daļa un M-L-M ir struktūra (I):



- turklāt R¹ ir H atoms, bet R² un R³ katrs atsevišķi ir ūdeņraža atoms, alkilgrupa, arilgrupa, halogēngrupa, ciāngrupa vai nitrogrupa, turklāt M¹ un M² katrs ir cinks, turklāt sistēma ar ceolīta topoloģiju ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no DFT, GIS un MER.
2. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt ceolīta sistēma satur vairākas saderīgas saistošas grupas.
3. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt L ir aizvietots imidazols.
4. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt ceolīta sistēmas pārejas metāls palielina katjonu apmaiņu, salīdzinot ar sistēmu bez pārejas metāla, tādējādi palielinot gāzes selektivitāti.
5. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt ceolīta sistēma satur lielu daudzumu poru, kur katra no lielā daudzuma porām satur pietiekamu daudzumu pieejamu saišu atomu vai molekulu adsorbēcijai.
6. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt ceolīta sistēma veido atomu koordinātas, kas izvēlētas no grupas, kas sastāv no ZIF-3 koordinātām, ZIF-6 koordinātām un ZIF-10 koordinātām.
7. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur piemaisījumus.
8. Ceolīta sistēma saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt piemaisījumi palielina ceolīta sistēmas virsmas laukumu.
9. Ceolīta sistēma saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt piedevas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no organiskām molekulām, kuru molekulas ir mazāka par 100 g/mol, organiskām molekulām, kuru molekulas ir mazāka par 300 g/mol, organiskām molekulām, kuru molekulas ir mazāka par 600 g/mol, organiskām molekulām, kuru

molekulmasa ir lielāka par 600 g/mol, organiskām molekulām, kas satur vismaz vienu aromātisko gredzenu, policikliskos aromātiskos ogļūdeņražus un metālu kompleksus, kura formula ir M_mX_n, kur m ir metāla jons, X ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no 14 līdz 17 anjoniem, bet m ir vesels skaitlis no 1 līdz 10, un n ir skaitlis, kas ir izvēlēts, lai uzlādētu balansētu metāla klasteri tā, ka metāla klasteram ir iepriekš noteikts elektriskais lādiņš; un to kombinācijām.

10. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus ietver caurlaidīgas ceolīta sistēmas, kas palielina metālorganiskā savienojuma virsmas laukumu.

11. Ceolītam līdzīga sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur adsorbētus ķīmiskos savienojumus.

12. Ceolīta sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt adsorbētie ķīmiskie savienojumi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no amonjaka, oglekļa dioksīda, oglekļa monoksīda, ūdeņraža, amīniem, metāna, skābekļa, argona, slāpekļa, organiskām krāsvielām, policikliskām organiskajām molekulām un to kombinācijām.

13. Gāzes uzglabāšanas ierīce, kas ietver ceolīta sistēmu saskaņā ar 1. pretenziju.

14. Sensors, kas satur vadošu polimēru un ceolīta sistēmu saskaņā ar 1. pretenziju.

15. Katalizatora substrāts, kas satur ceolīta sistēmu saskaņā ar 1. pretenziju.

- (51) **C07D 215/56**^(2006.01) (11) **1993360**
A61K 31/445^(2006.01)
- (21) 06848237.1 (22) 28.12.2006
(43) 26.11.2008
(45) 08.02.2017
(31) 754381 P (32) 28.12.2005 (33) US
(86) PCT/US2006/049421 28.12.2006
(87) WO2007/079139 12.07.2007
(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US
(72) HURTER, Patricia, US
GONG, Yuchuan, US
YOUNG, Christopher R., US
CONNELLY, Patrick, US
ROWE, William, US
COSTACHE, Adriana, US
KRAWIEC, Mariusz, US
FENG, Yushi, US
TRUDEAU, Martin, CA
(74) Goodfellow, Hugh Robin, et al, Carpmals & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
(54) **N-[2,4-BIS(1,1-DIMETILETIL)-5-HIDROKSIFENIL]-1,4-DIHIDRO-4-OKSOHINOLĪN-3-KARBOKSAMĪDA CIETAS FORMAS**
SOLID FORMS OF N-[2,4-BIS(1,1-DIMETHYLETHYL)-5-HYDROXYPHENYL]-1,4-DIHYDRO-4-OXOQUINOLINE-3-CARBOXAMIDE
(57) 1. Cietā dispersija, kas satur amorfu N-[2,4-bis(1,1-dimetiletīl)-5-hidroksifenil]-1,4-dihidro-4-oksohinolīn-3-karboxamīdu.
2. Cietā dispersija saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur virsmaktīvu vielu, polimēru vai inertu farmaceutiski pieņemamu vielu.
3. Cietā dispersija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas papildus satur polimēru.
4. Cietā dispersija saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 3., kas papildus satur polimēru, un turklāt polimērs ir viens vai vairāk nekā viens ūdenī šķīstošs polimērs vai ūdenī daļēji šķīstošs polimērs.
5. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 4. pretenzijai, turklāt polimērs ir hidroksiopropilmetilcelulozes acetāta sukcināts (HPCAS).
6. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 5. pretenzijai, turklāt polimērs ir daudzumā no 10 līdz 80 masas %.
7. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 6. pretenzijai, turklāt polimērs ir mazākā daudzumā nekā apmēram 70 masas %.
8. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt N-[2,4-bis(1,1-dimetiletīl)-5-hidroksifenil]-1,4-dihidro-4-oksohinolīn-3-karboxamīds ir daudzumā no 10 līdz 80 masas %.

9. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas papildus satur virsmaktīvu vielu.
10. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 9. pretenzijai, turklāt virsmaktīvā viela ir nātrija laurilsulfāts.
11. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 10. pretenzijai, turklāt virsmaktīvā viela ir daudzumā no 0,1 līdz 5 masas %.
12. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 11. pretenzijai, turklāt virsmaktīvā viela ir daudzumā apmēram 0,5 masas %.
13. Cietā dispersija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, turklāt cietā dispersija ir iegūta izsmidzināšanas žāvēšanas ceļā.
14. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur cietao dispersiju saskaņā ar 1. pretenziju.
15. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur cietao dispersiju saskaņā ar 2. pretenziju.
16. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 15. pretenziju, kas papildus satur polimēru, un turklāt polimērs ir viens vai vairāk nekā viens ūdenī šķīstošs polimērs vai ūdenī daļēji šķīstošs polimērs.
17. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 15. vai 16. pretenziju, turklāt polimērs ir hidroksipropilmetilceluloze (HPMC) vai hidroksipropilmetilcelulozes acetāta sukcināts (HPMCAS).

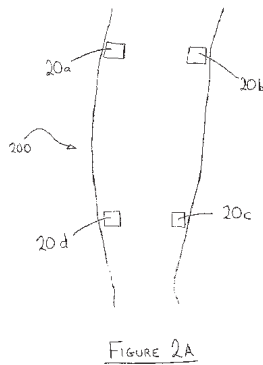
- (51) **A61K 31/4174**^(2006.01) (11) **2018164**
A61K 45/06^(2006.01)
A61P 31/10^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
- (21) 07718439.8 (22) 10.05.2007
(43) 28.01.2009
(45) 01.03.2017
(31) 8262006 (32) 12.05.2006 (33) AT
(86) PCT/AT2007/000227 10.05.2007
(87) WO2007/131253 22.11.2007
(73) Noe, Christian, Riglergasse 4/4, 1180 Wien, AT
Noe-Letschnig, Marion, Riglergasse 4/4, 1180 Wien, AT
- (72) NOE, Christian, AT
NOE-LETSCHNIG, Marion, AT
- (74) Sonn & Partner Patentanwälte, Riemergasse 14, 1010 Wien, AT
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **KOMBINĒTU PREPARĀTU, KAS SATUR PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻUS, IZMANTOŠANA**
USE OF COMBINATION PREPARATIONS COMPRISING ANTIFUNGAL AGENTS
- (57) 1. Zāļu kombinācija, kas satur:
- pretsēnīšu līdzekli, turklāt minētais pretsēnīšu līdzeklis ir klotrimazols vai mikonazols, un
- nesteroidus pretiekaisuma līdzekļus (NSPL) ar pietiekamu COX1 inhibēšanu, kas definēti ar savienojumu, kuriem COX1/COX2 attiecība (IC50, mikroM) ir >20, izslēgšanu, turklāt minētie NSPL ir diklofenaks vai mefenamīnskābe, izmantošanai kandidozes, kas izvēlēta no vulvovaginālās kandidozes, rīkles un mutes dobuma kandidozes (mutes dobuma piena sēnes), autiņu dermatīta (autiņu piena sēnes) un izsitumu ekzēmas, topiskai ārstēšanai, turklāt minētā zāļu kombinācija ir ziede, krēms, vaginālais supozitorijs, vagināla, bukāla vai sublingvāla tablete, pulveris vai aerosols.
2. Zāļu kombinācija saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka minētā zāļu kombinācija tiek nodrošināta uz inerta nesēja, it īpaši uz maksts gredzena, diafragmas vai tampona.

- (51) **A61N 1/36**^(2006.01) (11) **2029222**
A61N 1/04^(2006.01)
- (21) 07736343.0 (22) 17.05.2007
(43) 04.03.2009
(45) 29.03.2017
(31) 438070 (32) 22.05.2006 (33) US
(86) PCT/IL2007/000603 17.05.2007
(87) WO2007/135667 29.11.2007
(73) Empire Bio-medical Devices Inc., 461 Van Brunt Street, Brooklyn, NY 11231, US

- (72) NACHUM, Zvi, IL
- (74) Modiano, Micaela Nadia, Modiano Josif Pisanty & Staub Ltd, Thierschstrasse 11, 80538 München, DE
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV
- (54) **IERĪCE ASINS PLŪSMAS UZLABOŠANAI**
DEVICE FOR ENHANCED BLOOD FLOW
- (57) 1. Neinvazīva ierīce lokalizētas izmaiņas veicināšanai asins plūsmā pa asinsvadu apakšstilbā, pie kam ierīce satur:
(a) vairākus elektrodus (20a, 20b, 20c, 20d), kas ietver vismaz pirmo elektrodu (20a), otro elektrodu (20b), trešo elektrodu (20c) un ceturto elektrodu (20d), un katrs no minētajiem elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d) ir paredzēts funkcionālai kontaktēšanai ar apakšstilbu,
(b) signālu ģeneratoru (10), kas funkcionāli savienots ar katru no minētajiem elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d), elektrisku impulsu virknes pievadīšanai apakšstilbam caur minētajiem vairākiem elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d), pie tam minētais signālu ģenerators (10) ir konfigurēts savienošanai ar barošanas avotu,
(c) vadības bloku (14), kas saistīts ar minēto signālu ģeneratoru (10), minētā signālu ģenerators (10) vadībai tā, lai producētu minēto elektrisku stimulēšanas impulsu virkni, pie tam minētajiem impulsiem ir iepriekš uzdoti sprieguma diferenciālis, forma un ilgums, un
(d) pārslēgšanas mehānismu (18), kas konstruēts un konfigurēts elektrisku savienojumu pārslēgšanai starp minēto signālu ģeneratoru (10) un katru no minētajiem elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d) saskaņā ar iepriekš uzdotu secību tā, lai nodrošinātu pirmo sprieguma diferenciāli starp minēto pirmo elektrodu (20a) un minēto otro elektrodu (20b), otro sprieguma diferenciāli starp minēto otro elektrodu (20b) un minēto trešo elektrodu (20c), kas seko pirmajam sprieguma diferenciālim, un trešo sprieguma diferenciāli starp minēto trešo elektrodu (20c) un ceturto elektrodu (20d) no minētajiem vairākiem elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d), kas seko otrajam sprieguma diferenciālim,

kas raksturīga ar to, ka minētais vadības bloks (14) un minētais pārslēgšanas mehānisms (18) ir konfigurēti tā, ka elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d) padotās minētās elektrisko stimulēšanas impulsu virknes frekvence ir 5 līdz 20 periodi minūtē, pie tam periods ir pirmā, otrā un trešā sprieguma diferenciāļa atkārtotās sekvenču starp vismaz četriem elektrodiem (20a, 20b, 20c, 20d), pie kam minētais vadības bloks (14) ir konstruēts un konfigurēts tā, ka, kad minētie elektrodi (20a, 20b, 20c, 20d) funkcionāli kontaktē ar apakšstilbu, apakšstilba augšējā galā ir fiksēts pirmais un otrs elektrods (20a, 20b), bet apakšstilba pretējā galā ir fiksēts trešais un ceturtais elektrods (20c, 20d), pie tam minētais pirmais, otrs un trešais sprieguma diferenciālis izraisa vismaz vienu apakšstilba muskuļaudu pirmās daļas būtībā radiālu kontrakciju, kam vismaz daļēji seko apakšstilba muskuļaudu otrās daļas būtībā longitudināla kontrakcija viena perioda laikā tā, lai izraisītu asins plūsmas asinsvadā lokalizēto izmaiņu.

2. Ierīce saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam minētais pārslēgšanas mehānisms (18) reaģē uz minēto vadības bloku (14).
3. Ierīce saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam minētais signālu ģenerators (10) un minētais vadības bloks (14) ir konstruēti tā, ka minētajiem elektriskajiem impulsiem ir vairāki cikli, pie tam katrs no minētajiem cikliem ietver vienu pozitīvu un vienu negatīvu impulsu, un minēto vairāku ciklu frekvence ir diapazonā no 0,5 līdz 20 Hz.
4. Ierīce saskaņā ar 3. pretenziju, pie kam minētā cikla frekvence ir diapazonā no 6 līdz 16 Hz.
5. Ierīce saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam minētā vismaz viena būtībā longitudinālā kontrakcija notiek tādā laika intervālā, kad vēl notiek minētā vismaz viena būtībā radiālā kontrakcija.
6. Ierīce saskaņā ar 1. vai 5. pretenziju, pie kam minētais pirmais un otrs spriegumi tiek inducēti vienlaicīgi tā, ka radiālo kontrakciju vismaz daļēji izraisa pirmais sprieguma diferenciālis, kas tiek radīts vienlaicīgi ar otro sprieguma diferenciāli.



11. Process poliestera polimēra kompozīcijas iegūšanai, kas ietver šķīduma pievienošanu kausējuma fāzei polimerizācijas procesā, lai iegūtu poliesteru polimēru, kur minētais šķīdums satur:

- (i) M, kur M apzīmē sārzmzemju metālu vai sārmu metālu, un
- (ii) alumīnija metālu, un
- (iii) polihidroksiētera šķīdinātāju,

kur M:Al molārā attiecība ir robežās no 0,2:1 līdz 4:1.

12. Process šķīduma iegūšanai, kas ietver:

- (i) M, kur M apzīmē sārzmzemju metālu vai sārmu metālu, un
- (ii) alumīnija metāla, un
- (iii) polihidroksiētera šķīdinātāja apvienošanu,

kur M:Al molārā attiecība ir robežās no 0,2:1 līdz 4:1, minētā šķīduma karsēšanu un gāzes plūsmas novadišanu pār minētā šķīduma virsmu vismaz daļu no minētajai karsēšanai paredzētā laika.

- (51) **C08G 63/00**^(2006.01) (11) **2046860**
C08G 63/02^(2006.01)
- (21) 07810495.7 (22) 16.07.2007
 (43) 15.04.2009
 (45) 15.03.2017
 (31) 495870 (32) 28.07.2006 (33) US
 (86) PCT/US2007/016103 16.07.2007
 (87) WO2008/016481 07.02.2008
 (73) GRUPO PETROTEMEX, S.A. DE C.V., Ricardo Margain No. 444, Torre sur, Piso 16, Col. Valle de Campestre, San Pedro Garza Garcia, Nuevo Leon 66265, MX
 (72) QUILLEN, Donna Rice, US
 PEARCY, Barry Glen, US
 CLIFFTON, Michael Duane, US
 EDENS, Aaron Nathaniel, US
 (74) Tostmann, Holger Carl, et al, Wallinger Ricker Schlotter Tostmann, Patent- und Rechtsanwälte, Zweibrückenstrasse 5-7, 80331 München, DE
 Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
 (54) **NOGŪLSNES NEVEIDOJOŠI SĀRMU/SĀRMZEMJU METĀLA UN ALUMĪNIJA ŠĶĪDUMI, KAS IEGŪTI AR POLIHIDROKSIĒTERU ŠĶĪDINĀTĀJIEM**
NON-PRECIPIATING ALKALI/ALKALINE EARTH METAL AND ALUMINUM SOLUTIONS MADE WITH POLY-HYDROXYL ETHER SOLVENTS
 (57) 1. Šķīdums, kas satur:
 (i) M, kur M apzīmē sārzmzemju metālu vai sārmu metālu, un
 (ii) alumīnija metālu, un
 (iii) polihidroksiētera šķīdinātāju,
 kur M:Al molārā attiecība ir robežās no 0,2:1 līdz 4:1 vai mazāka.
 2. Šķīdums saskaņā ar 1. pretenziju, kur šķīdums paliek kā šķīdums vismaz trīs (3) nedēļas apkārtējās vides apstākļos.
 3. Šķīdums saskaņā ar 1. pretenziju, kur alumīnija savienojumu attēlo formula:



kur R, R', R'' neatkarīgi viens no otra ir alkilgrupa, arilgrupa, acilgrupa vai ūdeņraža atoms, R''' ir anjonu veidojoša grupa un a, b, c, d, neatkarīgi viens no otra ir 0 vai pozitīvi veseli skaitļi, un a+b+c+d summa nav lielāka par 3.

4. Šķīdums saskaņā ar 1. pretenziju, kur alumīnija savienojums ir karbonskābju alumīnija sāļi.

5. Šķīdums saskaņā ar 4. pretenziju, kur alumīnija savienojums satur alumīnija alkoholātus.

6. Šķīdums saskaņā ar 1. pretenziju, kur šķīdums satur alumīniju vismaz 5000 ppm no šķīduma masas.

7. Šķīdums saskaņā ar 1. pretenziju, kur M ir Li vai Na.

8. Šķīdums saskaņā ar 1. pretenziju, kur sārzmzemju metāla vai sārmu metāla daudzums ir robežās no 700 ppm līdz 10 masas % no šķīduma masas.

9. Šķīdums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kur šķīdinātājs ir dietilēnglikols, polioksialkilēnpoliētera poliols vai to kombinācijas.

10. Poliesteru polimēra šķīdums, kas satur katalizatora sistēmas šķīdumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai.

- (51) **A61K 31/519**^(2006.01) (11) **2056832**
A61K 9/20^(2006.01)
A61K 9/48^(2006.01)
- (21) 07794121.9 (22) 20.08.2007
 (43) 13.05.2009
 (45) 22.03.2017
 (31) 823083 P (32) 21.08.2006 (33) US
 (86) PCT/SE2007/000736 20.08.2007
 (87) WO2008/024045 28.02.2008

(73) AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, SE
 (72) BANKS, Simon, GB
 (74) Berry, Ian Gordon, et al, AstraZeneca, Global Intellectual Property, Patents, Mereside - Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB
 Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV

(54) **KOMPOZĪCIJAS PERORĀLAI IEVADĪŠANAI, KAS SATUR TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDĪNA ATVASINĀJUMU**
SUITABLE FOR ORAL ADMINISTRATION, COMPRISING A TRIAZOLO [4,5-D]PYRIMIDIN DERIVATE

(57) 1. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur:
 {11S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorfenil)ciklopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroksietoksi)ciklopentān-1,2-diolu;

pildvielu, kas ir mannīta un divbāziska kalcija fosfāta dihidrāta maisījums;

saistvielu, kas ir hidroksipropilceluloze;

irdinātāju, kas ir nātrija cietes glikolāts; un

vienu vai vairākas smērvielas.

2. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts 1. pretenzijā, turklāt smērviela ir izvēlēta no magnija stearāta un nātrija stearilfumarāta.

3. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts 1. vai 2. pretenzijā, turklāt {1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorfenil)ciklopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroksietoksi)ciklopentān-1,2-diols ir daudzumā no 20 līdz 45 masas %.

4. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt pildviela ir daudzumā no 20 līdz 70 masas %.

5. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts jebkurā no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt saistviela ir daudzumā no 3 līdz 6 masas %.

6. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts jebkurā no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt irdinātājs ir daudzumā no 2 līdz 6 masas %.

7. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts jebkurā no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt smērviela ir daudzumā no 0,5 līdz 1 masas %.

8. Farmaceutiska kompozīcija, kā definēts 1. pretenzijā, kas satur:

{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorfenil)ciklopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroksietoksi)ciklopentān-1,2-diolu daudzumā no 20 līdz 45 masas %;

mannītu daudzumā no 20 līdz 45 masas %;

divbāzisku kalcija fosfāta dihidrātu daudzumā no 10 līdz 30 masas %;

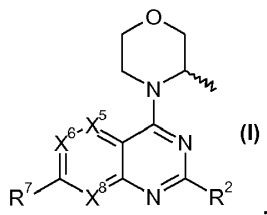
hidroksipropilcelulozi daudzumā no 3 līdz 6 masas %;

nātrija cietes glikolātu daudzumā no 2 līdz 6 masas %; un

vienu vai vairākas smērvielas daudzumā no 0,5 līdz 3 masas %.

9. Farmaceitiska kompozīcija, kā definēts 1. vai 2. pretenzijā, turklāt smērviela ir magnija stearāts.

- (51) **C07D 471/04**^(2006.01) (11) **2057156**
A61K 31/519^(2006.01)
- (21) 07789277.6 (22) 21.08.2007
 (43) 13.05.2009
 (45) 01.02.2017
- (31) 823311 P (32) 23.08.2006 (33) US
 938776 P 18.05.2007 US
- (86) PCT/GB2007/003179 21.08.2007
 (87) WO2008/023161 28.02.2008
- (73) KuDOS Pharmaceuticals Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AA, GB
 (72) DUGGAN, Heather Mary Ellen, GB
 LEROUX, Frederic Georges Marie, GB
 MALAGU, Karine, GB
 MARTIN, Niall, Morrisson, Barr, GB
 MENEAR, Keith, Allan, GB
 SMITH, Graeme, Cameron, Murray, GB
- (74) Gairns, Raymond Stevenson, et al, AstraZeneca, Global Intellectual Property - Patents, Mereside, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB
 Aleksandrs SMIRNOVS, Patentū aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
- (54) **2-METILMORFOLĪNA PIRIDO-, PIRAZO- UN PIRIMIDO-PIRIMIDĪNA ATVASINĀJUMI KĀ MTOR INHIBITORI**
2-METHYLMORPHOLINE PYRIDO-, PYRAZO- AND PYRIMIDO-PYRIMIDINE DERIVATIVES AS MTOR INHIBITORS
- (57) 1. Savienojums ar formulu I:



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

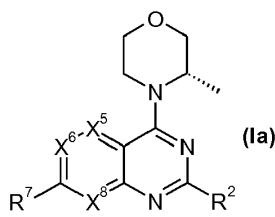
X⁵ un X⁶ katrs ir CH grupa;

X⁸ ir N atoms;

R⁷ ir neobligāti aizvietota fenilgrupa vai piridinilgrupa, turklāt neobligāti aizvietotāji ir izvēlēti no -NH₂ grupas, fluora atoma, hidroksilgrupas, cianogrupas, nitrogrupas, metilgrupas, metoksi- grupas, -CH₂OH grupas, -CO₂H grupas, -CONH₂ grupas, -CONHMe grupas, -CONHEt grupas, -CONHCH₂CH₂F grupas, -CONHCH₂CHF₂ grupas, -CONHCH₂CH₂OH grupas, -CONMeEt grupas, -CONMe₂ grupas, N-metilpiperazinilkarbonilgrupas un 4-hidroksipiperidinil- karbonilgrupas; un

R² ir NR⁵R⁶ grupa, kurā R⁵ un R⁶ kopā ar slāpekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, veido neobligāti aizvietotu imidazolilgrupu, morfolinogrupu, tiomorfolinogrupu, piperadinilgrupu, homopiperadinil- grupu, piperazinilgrupu, homopiperazinilgrupu vai pirolidinilgrupu, turklāt neobligāti N-aizvietotāji pie piperazinil- un homopiperazinil- grupām ir izvēlēti no C₁₋₇alkilgrupas un estera grupas, un neobli- gāti C-aizvietotāji imidazolil-, morfolino-, tiomorfolino-, piperadinil-, homopiperadinil-, piperazinil-, homopiperazinil- vai pirolidinilgrupām ir izvēlēti no fenilgrupas, estera grupas, amīdgrupas un C₁₋₄alkilgrupas.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu Ia:



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt X⁵, X⁶, X⁸, R⁷ un R² ir, kā definēts 1. pretenzijā.

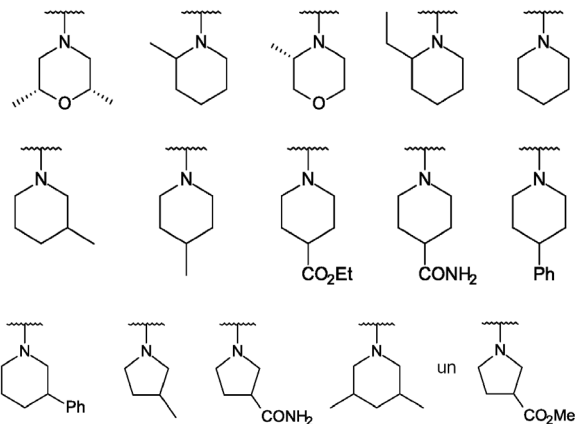
3. Savienojums ar formulu I vai formulu Ia saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt:

X⁵ un X⁶ katrs ir CH grupa;

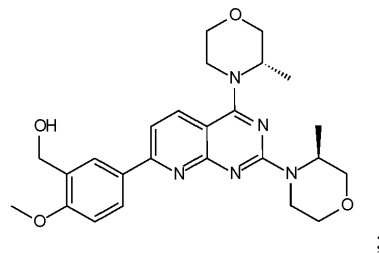
X⁸ ir N atoms;

R⁷ ir neobligāti aizvietota fenilgrupa vai piridinilgrupa, turklāt neobligāti aizvietotāji ir izvēlēti no -NH₂ grupas, fluora atoma, hidroksilgrupas, cianogrupas, nitrogrupas, metilgrupas, metoksi- grupas, -CH₂OH grupas, -CO₂H grupas, -CONH₂ grupas, -CONHMe grupas, -CONHEt grupas, -CONHCH₂CH₂F grupas, -CONHCH₂CHF₂ grupas, -CONHCH₂CH₂OH grupas, -CONMeEt grupas, -CONMe₂ grupas, N-metilpiperazinilkarbonilgrupas un 4-hidroksipiperidinil- karbonilgrupas; un

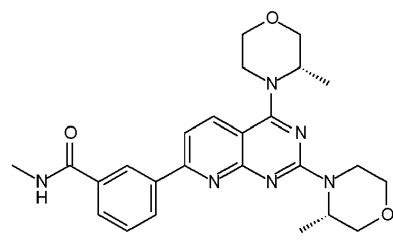
R² ir grupa, kas izvēlēta no:



4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām preten- zijām, kas izvēlēts no:

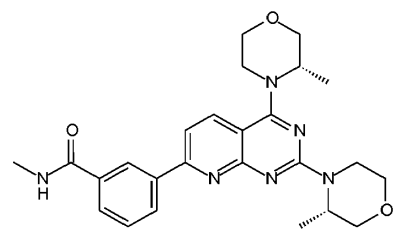


un



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām preten- zijām, kas ir:



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

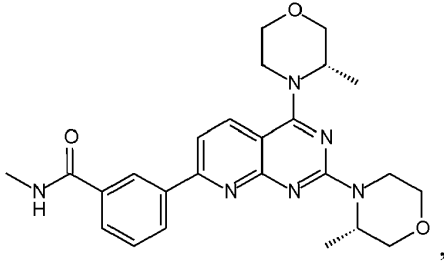
6. Farmaceitiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai un farmaceitiski pieņemamu nesēju vai atšķaidītāju.

7. Savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai izmantošana medikamenta iegūšanā, kas paredzēts slimības ārstē- šanas uzlabošanai ar mTOR inhibēšanu.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemams sāls izmantošanai par medikamentu.

9. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemamu sāli kombinācijā ar farmaceitiski pieņemamu atšķaidītāju vai nesēju izmantošanai pretvēža efekta producēšanai siltasiņu dzīvniekā, piemēram, cilvēkā.

10. Savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas ir:



vai tā farmaceitiski pieņemama sāls izmantošana medikamenta iegūšanā izmantošanai par papildlīdzekli vēža terapijā vai vēža šūnu potencēšanai ārstēšanai ar jonizējošo starojumu vai ķīmij-terapeitiskiem līdzekļiem.

- (51) **A61K 9/16**^(2006.01) (11) **2059232**
A61K 9/20^(2006.01)
A61K 9/50^(2006.01)
A61K 31/437^(2006.01)
A61K 9/28^(2006.01)
A61K 47/10^(2017.01)
A61K 47/26^(2006.01)
A61K 47/36^(2006.01)
A61K 47/38^(2006.01)
- (21) 07804680.2 (22) 31.07.2007
(43) 20.05.2009
(45) 19.04.2017
(31) MI20061692 (32) 05.09.2006 (33) IT
(86) PCT/IB2007/002199 31.07.2007
(87) WO2008/029208 13.03.2008
(73) ALFA WASSERMANN S.p.A., Via Enrico Fermi, 1, 65020 Alanno (PE), IT
(72) MAFFEI, Paola, IT
BACHETTI, Milena, IT
BOTTONI, Giuseppe, IT
VISCOMI, Giuseppe, Claudio, IT
(74) Hiebl, Inge Elisabeth, et al, Kraus & Weisert, Patent- und Rechtsanwältin, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München, DE
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
(54) **POLIOLU IZMANTOŠANA RIFAKSIMĪNA STABILU POLIMORFO FORMU IEGŪŠANAI**
USE OF POLYOLS TO OBTAIN STABLE POLYMORPHOUS FORMS OF RIFAXIMIN
(57) 1. Viena vai vairāku savienojumu ar vismaz divām hidroksilgrupām, kas ir izšķīdināti ūdens šķīdumā, izmantošana, lai stabilizētu rifaksimīna polimorfās formas.
2. Viena vai vairāku savienojumu, izvēlētu no grupas, kas sastāv no polioliem, saturošiem divus līdz septiņus oglekļa atomus un divas līdz septiņas hidroksilgrupas, monosaharīdiem, disaharīdiem, polisaharīdiem, piemēram, cietes, celulozes un tās atvasinājumiem, dekstrīna un maltodekstrīna, ksantāna sveķiem, dihidroksiskābēm un polihidroksiskābēm, izmantošana saskaņā ar 1. pretenziju.
3. 1,2,3-propāntriola izmantošana saskaņā ar 1. pretenziju.
4. Poliola ar vispārīgo formulu H-[O-CH₂-CH₂]_n-OH, kur n var svārstīties robežās no 2 līdz 14, izmantošana saskaņā ar 2. pretenziju.
5. 1,2-propāndiols izmantošana saskaņā ar 2. pretenziju.
6. Savienojuma izmantošana saskaņā ar 1. pretenziju, lai iegūtu rifaksimīnu cietā stāvoklī polimorfajā formā β ar paliekošā ūdens saturu, zemāku nekā 4,5 %.

7. Rifaksimīna polimorfās formas cietā stāvoklī, kas ir stabilizētas, izmantojot vienu vai vairākus savienojumus saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. neatkarīgi no paliekošā ūdens satura.

8. Rifaksimīna polimorfās β cietā stāvoklī, kas ir stabilizēts, izmantojot vienu vai vairākus savienojumus saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. neatkarīgi no paliekošā ūdens satura.

9. Iekšķīgi un vietēji ievadāmi medicīniski preparāti, kas satur rifaksimīnu polimorfajā β formā, kas ir stabilizēta ar vienu vai vairākiem savienojumiem saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. neatkarīgi no paliekošā ūdens satura, kopā ar tehnikas jomā labi zināmām palīgvielām, piemēram, atšķaidītājiem, ligandiem, slīdvielām, irdinātājiem, krāsvielām, aromatizatoriem un saldinātājiem, tādu patoloģiju ārstēšanai, kuru gadījumā nepieciešama antibiotiku terapija.

10. Pret kuņģa sulas iedarbību izturīgas rifaksimīna β mikrogranulas, turklāt polimorfās β ir stabilizētas ar vienu vai vairākiem savienojumiem saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. neatkarīgi no paliekošā ūdens satura.

11. Rifaksimīns β termiski noslēgtos maisījumos, turklāt polimorfās β ir stabilizēts, izmantojot vienu vai vairākus savienojumus saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. neatkarīgi no paliekošā ūdens satura.

12. Rifaksimīns β tabletes formā, turklāt polimorfās β ir stabilizēts, izmantojot vienu vai vairākus savienojumus saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. neatkarīgi no paliekošā ūdens satura.

13. Metode rifaksimīna polimorfajā formā β saskaņā ar 8. pretenziju iegūšanai, raksturīga ar to, ka rifaksimīns cietā stāvoklī tiek pakļauts kontaktam ar vienu vai vairāku savienojumu saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. ūdens šķīdumu koncentrācijā no 5 līdz 59 % (masa/masa) temperatūrā no 30 līdz 90 °C 1 līdz 24 stundas ilgi, un ar to, ka pēc cieto nogulšņu atdalīšanas tās tiek žāvētas 30 līdz 80 °C temperatūrā pie atmosfēras spiediena vai vakuumā 2 līdz 72 stundas ilgi.

14. Metode rifaksimīna polimorfajā formā β saskaņā ar 8. pretenziju iegūšanai, raksturīga ar to, ka poliola ūdens šķīdums, kas satur vienu vai vairākus savienojumus saskaņā ar pretenzijām no 1. līdz 5. koncentrācijās no 5 līdz 50 % (masa/masa), tiek izsmidzināts uz rifaksimīna β cietā stāvoklī virstošā slāņa iekārtā pie ieejas temperatūras no 40 līdz 90 °C un tādējādi iegūtais maisījums tiek pakļauts žāvēšanai gaisa plūsmā ar temperatūru no 40 līdz 90 °C.

- (51) **A01G 27/00**^(2006.01) (11) **2064942**
A01G 1/00^(2006.01)
A01G 7/00^(2006.01)
A01G 13/00^(2006.01)
A01G 25/00^(2006.01)
A01G 31/02^(2006.01)
- (21) 07828221.7 (22) 10.09.2007
(43) 03.06.2009
(45) 26.10.2016
(31) 2006254439 (32) 20.09.2006 (33) JP
2007144202 30.05.2007 JP
(86) PCT/JP2007/067578 10.09.2007
(87) WO2008/035580 27.03.2008
(73) Mebiol Inc., 1-25-8 Nakahara, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0075, JP
(72) OKAMOTO, Akihiro, JP
FUJII, Manabu, JP
YOSHIOKA, Hiroshi, JP
MORI, Yuichi, JP
(74) HOFFMANN EITL, Patent- und Rechtsanwältin, Arabellastraße 4, 81925 München, DE
Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
(54) **AUGU AUDZĒŠANAS SISTĒMA UN METODE**
PLANT CULTIVATION SYSTEM AND METHOD
(57) 1. Augu audzēšanas sistēma, kurā ietilpst: plēve (1) augu kultivēšanai uz tās, barošanas līdzekļi ūdens vai barojoša šķīduma padošanai uz minētās plēves (1) apakšējās virsmas, kad nav hidroponiskas tvertnes ūdens vai barojoša šķīduma izvietojumam un augu kultivēšanai tajā, minētie barošanas

līdzekļi ietver fakultatīvu ūdens absorbcijas materiālu (8), kas saskaras ar minētās plēves (1) apakšējo virsmu un ūdens necaurlaidīgu materiālu (2), kas ir novietots zem minētās plēves (1), kurā minētie barošanās līdzekļi ietver gan minēto ūdens necaurlaidīgo materiālu (2), gan ūdeni absorbējošu materiālu (8), minētais ūdeni absorbējošais materiāls (8) novietots starp minēto plēvi (1) un minēto ūdens necaurlaidīgo materiālu (2) un saskaras ar minētās plēves (1) apakšējo virsmu un infūzijas caurulīti kā irigācijas līdzekli (3) ūdens vai barojoša šķidrums piegādei minētās sistēmas daļai, kas ir novietota starp minēto ūdens necaurlaidīgo materiālu (2) un minēto plēvi (1); ir raksturīga ar to, ka minētā plēve (1) ir neporaina hidrofilā plēve (1) un ka mikroorganismi un baktērijas nevar izkļūt cauri minētajai neporainajai hidrofilajai plēvei (1) un minētajam ūdens necaurlaidīgajam materiālam (2).

2. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas ietver minēto ūdens necaurlaidīgo materiālu (2) un, izmantojot, ir uzstādīta uz augsnes tādā veidā, ka minētais ūdens necaurlaidīgais materiāls (2) saskaras ar augsni.

3. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kurā minētā neporainā hidrofilā plēve (1) ir plēve ar Briksa koncentrācijas (%) atšķirību 4 vai mazāk, minēto Briksa koncentrācijas (%) atšķirību nosaka metode, kas satur ūdens un glikozes šķīduma ar koncentrāciju 5 masas % kontaktēšanu caur minēto neporaino hidrofilo plēvi (1), Briksa koncentrācijas (%) mērīšanu gan ūdenim, gan glikozes šķīdumam 3 dienas (72 stundas) pēc saskaršanās sākuma un starptības aprēķināšanu starp Briksa koncentrāciju (%) ūdenim un glikozes šķīdumam.

4. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar ikvienu no 1. līdz 3. pretenzijai, kurā minētā neporainā hidrofilā plēve (1) ir plēve, kam nolobīšanas spēks ir 10 g vai vairāk, minēto nolobīšanas spēku mēra, izmantojot metodi, kas ietver auga ķermeņa izvietojumu un audzēšanu uz minētās neporainās hidrofilās plēves (1) un minētās plēves (1) nolobīšanu no auga saknes 35. dienā no audzēšanas sākuma, lai izmērītu spēku (g), kas nepieciešams nolobīšanai.

5. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kurā minētā neporainā hidrofilā plēve (1) ir plēve, kurai ūdens necaurlaidība ir 10 cm vai vairāk ūdens spiediena izturības izpratnē.

6. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kurā ūdeni vai barojošo šķidrumu pa minēto infūzijas caurulīti piegādā apjomā, kas ir minimālais nepieciešamais apjoms, kas noteikts atkarībā no audzējamā auga augšanas stadijas.

7. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kura papildus satur augu audzēšanas balstu (4), kas izvietots uz minētās neporainās hidrofilās plēves (1).

8. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kura papildus satur mulčas materiālu (5), kas izvietots uz iepriekšminētās neporainās hidrofilās plēves (1) vai virs tās.

9. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kura papildus satur papildu barošanas līdzekļus ūdens vai barojoša šķidrums piegādei minētās neporainās hidrofilās plēves (1) augšpusē, kur ūdens vai barojoša šķidrums piegādi no minētajiem papildu barošanas līdzekļiem regulē atkarībā no audzējamā auga augšanas stadijas.

10. Augu audzēšanas sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kurā minētais ūdens necaurlaidīgais materiāls (2) ir sintētisko sveķu plēve.

11. Augu audzēšanas metode, kas ietver šādas darbības:

(1) nodrošināšanu ar augu audzēšanas sistēmu 1. pretenzijā,
(2) augu novietošanu uz minētās augu audzēšanas sistēmas neporainās hidrofilās plēves (1), un

(3) augu audzēšanu uz neporainās hidrofilās plēves (1), piegādājot ūdeni vai barojošo šķidrumu pa infūzijas caurulīti uz minētās sistēmas barošanas līdzekļiem, turklāt ūdeni vai barojošo šķidrumu, ko piegādā pa infūzijas caurulīti, augam pievada cauri neporainajai hidrofilajai plēvei (1).

(43) 18.11.2009

(45) 04.01.2017

(31) 102007005884 (32) 07.02.2007 (33) DE
102007039996 23.08.2007 DE

(86) PCT/EP2008/000926 07.02.2008

(87) WO2008/095698 14.08.2008

(73) Leonhard Kurz Stiftung & Co. KG, Schwabacher Strasse 482, 90763 Fürth, DE

(72) ATTNER, Juri, DE

STAUB, René, CH

WEBER, Klaus, DE

(74) Zinsinger, Norbert, Louis, Pöhlau, Lohrentz, Patentanwälte, Postfach 30 55, 90014 Nürnberg, DE

Ilze VEISA, Bērzu iela 25, Ogre, Ogres novads, LV-5001, LV

(54) **DROŠĪBAS ELEMENTS AIZSARDZĪBAS DOKUMENTAM UN METODE TĀ IZGATAVOŠANAI**
SECURITY ELEMENT FOR A SECURITY DOCUMENT AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(57) 1. Drošības elements (1, 1', 1'') ar vismaz vienu, vismaz vietām caurspīdīgu struktūrlāni (1a, 1a'), ar vismaz vietām izkārtotu difraktīvu pirmo reljefa struktūru (10a) un vismaz vietām izkārtotu difraktīvu otro reljefa struktūru (10b), turklāt pirmā un otrā reljefa struktūras (10a, 10b) vismaz atsevišķās vietās atšķiras un, skatoties paralēli struktūrlāņa (1a, 1a') līmenim, ir izkārtotas dažādos drošības elementa (1, 1', 1'') līmeņos, turklāt pirmā reljefa struktūra (10a) ir blakus pirmajam atstarojošajam slānim (11) ar pirmo kontūru un otrā reljefa struktūra (10b) ir blakus otrajam atstarojošajam slānim (12) ar otro kontūru, turklāt pirmais atstarojošais slānis (11) un otrais atstarojošais slānis (12), skatoties vertikāli pret struktūrlāņa līmeni (1a, 1a'), ir izkārtots zonās un vismaz daļēji pārsedzas, turklāt vismaz daļa pirmās un otrās kontūras zonu, skatoties vertikāli pret struktūrlāņa (1a, 1a') līmeni, gan savstarpēji sakrīt, gan robežojas ar vismaz vienu struktūrlāņa (1a, 1a') caurspīdīgo zonu, un vidējais attālums starp pirmo un otro atstarojošo slāni ir mazāks par 15 μm, turklāt, ja pret skatītāju ir pavērsts pirmais atstarojošais slānis (11), otrās reljefa struktūras (10b) pārklāšanās zonā ģenerētā otrā informācija (51) ir vismaz daļēji aizsegta un, ja pret skatītāju ir pavērsts otrais atstarojošais slānis (12), pirmās reljefa struktūras (10a) pārklāšanās zonā ģenerētā pirmā informācija (50) ir vismaz daļēji aizsegta.

2. Drošības elements saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pirmā un otrā informācija (50, 51) vismaz vietām viena no otras atšķiras.

3. Drošības elements saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 2. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka struktūrlānim (1a, 1a') vienā pusē ir difraktīva pirmā reljefa struktūra (10a) un otrā pusē ir difraktīva otrā reljefa struktūra (10b), turklāt pirmā pusē robežojas ar pirmo atstarojošo slāni (11) un otrā pusē robežojas ar otro atstarojošo slāni (12).

4. Drošības elements saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka pirmais un otrais atstarojošais slānis (11, 12), skatoties vertikāli pret struktūrlāņa līmeni (1a, 1a'), gandrīz vai pilnībā sakrīt.

5. Drošības elements saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka pirmā un otrā atstarojošā slāņa (11, 12) materiāls un/vai krāsa atšķiras.

6. Drošības elements saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka struktūrlānim (1a, 1a') slāņa biezums ir robežās no 0,2 līdz 15 μm, bet galvenokārt robežās no 0,3 līdz 3 μm.

7. Drošības elements saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka drošības elementam, to redzot caurejošā gaismā, vismaz viena atstarojošā slāņa (11, 12) zonā ir redzami dažādas caurlaidības apgabali, minētie apgabali atklāj papildu informācijas apjomu.

8. Aizsardzības dokuments ar vismaz vienu drošības elementu (1, 1', 1'') saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka vismaz viens drošības elements (1, 1', 1'') ir novietots vismaz vienā caurspīdīgā aizsardzības dokumenta (500, 500') zonā vai tā, ka to daļēji pārklāj.

9. Drošības elementa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai izgatavošanas metode, kas raksturīga ar sekojošiem soļiem:

(51) **B32B 29/00**^(2006.01) (11) **2117840**

D21H 21/44^(2006.01)

(21) 08707587.5 (22) 07.02.2008

- a) caurspīdīga pirmā replicējošā slāņa (1b) sagatavošana;
- b) diffraktīvas galvenās reljefa struktūras (10) izveidošana uz pirmā replicējošā slāņa (1b) virsmas;
- c) vietām izvietota pirmā atstarojošā slāņa (11) un, kur īstenojams, vismaz viena vietām izvietota pirmā gaismu necaurlaidīgā palīgslāņa izveidošana uz pirmās virsmas;
- d) vismaz vietām caurspīdīga struktūrslāņa (1a) ar otra replicējošā slāņa palīdzību, kurš ir izkārtots uz pirmā atstarojošā slāņa (11), un, kur īstenojams, vismaz viena gaismu necaurlaidīgā palīgslāņa un no tā brīvu apgabalu izveidošana uz pirmās virsmas;
- e) diffraktīvas otrās reljefa struktūras (10b) izveidošana uz struktūrslāņa (1a) otras puses;
- f) zonās izvietota otrā atstarojošā slāņa (12) izveidošana uz struktūrslāņa (1a) otras puses tādā biežumā, kādā otrā reljefa struktūra (10b) ir izveidota uz otrā atstarojošā slāņa (12) tās puses, kas vērsta prom no struktūrslāņa (1a), turklāt vidējais attālums starp pirmo un otro atstarojošo slāni ir mazāks par 15 μm.

10. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pirmais un/vai otrais atstarojošais slānis ir izveidots caurspīdīgs un, skatoties vertikāli pret struktūrslāņa līmeni, caurspīdīgajam(-iem) slānim/slāņiem tieši pretim ir izkārtots vismaz viens gaismu necaurlaidīgais palīgslānis.

11. Drošības elementa (1') saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai izgatavošanas metode, kas raksturīga ar sekojošiem soļiem:

- g) caurspīdīga pirmā struktūrslāņa (1a, 1a') sagatavošana;
- h) diffraktīvas pirmās reljefa struktūras (10a) izveidošana uz struktūrslāņa (1a, 1a') pirmās puses un diffraktīvas otrās reljefa struktūras (10b) izveidošana uz otrās puses;

i) vietām izvietota pirmā atstarojošā slāņa (11) un, kur īstenojams, vismaz viena vietām izvietota pirmā gaismu necaurlaidīgā palīgslāņa izveidošana uz struktūrslāņa (1a, 1a') pirmās puses;

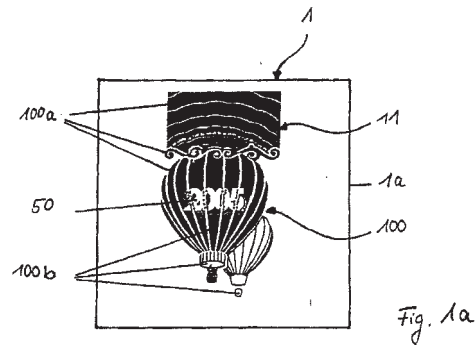
k) vismaz vietām izvietota otrā atstarojošā slāņa (12) un, kur īstenojams, vismaz viena otrā gaismu necaurlaidīgā palīgslāņa izveidošana struktūrslāņa (1a, 1a') otrā pusē, turklāt vidējais attālums starp pirmo un otro atstarojošo slāni ir mazāks par 15 μm.

12. Metode saskaņā ar 9., 10. vai 11. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka vismaz viens gaismu necaurlaidīgs palīgslānis ir izveidots, vietām apgaismojot struktūrslāni, un struktūrslānī esoša caurspīdīgā krāsa apgaismotajās zonās pārveidojas par gaismu necaurlaidīgu krāsainu krāsu.

13. Metode saskaņā ar 11. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pirmā un otrā reljefa struktūra (10a, 10b) ir izveidota vienlaicīgi štancējot.

14. Metode saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 13. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka solī c) vai solī i) pirmo atstarojošo slāni (11) uzklāj visā platībā, pirmo fotorezistīvo lakas slāni uzklāj pirmā atstarojošā slāņa (11) visā platībā, pirmo fotorezistīvo lakas slāni daļēji apgaismo un aizvāc, turklāt būtībā pirmās fotorezistīvās lakas slāņa apgaismošana notiek caur pirmo atstarojošo slāni (11), turklāt pirmā fotorezistīvās lakas slāņa apgaismošana notiek atkarībā no pirmās reljefa struktūras (10a) dizaina un/vai izkārtojuma, pirmo atstarojošo slāni (11) aizvāc ar kodināšanas palīdzību zonās, kurās ir ticis aizvācīts fotorezistīvās lakas slānis, un, kur īstenojams, atlikušās pirmā fotorezistīvās lakas slāņa zonas aizvāc vai arī izmanto kā pirmo gaismu necaurlaidīgo slāni.

15. Metode saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka solī f) vai solī k) otro atstarojošo slāni (12) uzklāj visā platībā, uz otrā atstarojošā slāņa (12) visā platībā uzklāj otro fotorezistīvo lakas slāni, otro fotorezistīvo lakas slāni daļēji apgaismo un aizvāc, turklāt pirmās fotorezistīvās lakas slāņa apgaismošana notiek caur pirmo un otro atstarojošo slāni (11, 12), turklāt pirmās fotorezistīvās lakas slāņa apgaismošana notiek atkarībā no pirmās reljefa struktūras (10a) dizaina un/vai izkārtojuma, otro atstarojošo slāni (12) aizvāc ar kodināšanas palīdzību zonās, kurās ir ticis aizvācīts otrais fotorezistīvās lakas slānis, un, kur īstenojams, aizvāc atlikušās otrā fotorezistīvās lakas slāņa zonas.



- (51) **E04B 5/10**^(2006.01) (11) **2126237**
E04C 3/07^(2006.01)
E04C 3/29^(2006.01)
- (21) 08712707.2 (22) 12.02.2008
- (43) 02.12.2009
- (45) 03.05.2017
- (31) 0700400 (32) 19.02.2007 (33) SE
- (86) PCT/SE2008/000112 12.02.2008
- (87) WO2008/103099 28.08.2008
- (73) Fransson, Benny, Liliegradsgatan 7a, 331 30 Värnamo, SE
- (72) FRANSSON, Benny, SE
- (74) Bergenstråhle Group AB, P.O. Box 17704, 118 93 Stockholm, SE

Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Tpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **BŪVELEMENTI, KAS IZGATAVOTI NO TRAPECEVIDA GOFRĒTĀM PLĀNĀM LOKŠŅVEIDA PLATĒM BUILDING ELEMENTS MADE OF TRAPEZOID CORRUGATED THIN SHEET PLATES**

(57) 1. Būvelementi (A) siju vai sienu konstrukciju formēšanai, kuri sastāv no trapecevida gofrētām lokšņveida plātnēm (1), kuras ir savienojamas ar savienotāju (D) palīdzību, kuri atrodas profilēto plātņu (1) atloku ārpusē (10) un kas sakrīt ar to kopgarumu,

kas raksturīgi ar to, ka minētie būvelementi (A) ir aprīkoti ar savienotājiem (D), kas ir pievienoti trapecevida gofrēto lokšņveida plātņu (1) atloku ārējā malā (10), turklāt: minētie savienotāji (D) sastāv no koka stieniem (2), alternatīvi no metāla stieniem (2'), metāla plāksnēm (2') vai dažiem citiem tamlīdzīgiem līdzekļiem; minētie savienotāji (D) ir pievienoti trapecevida gofrētajām lokšņveida plātnēm (1) ar līmi un/vai ar skrūvēm, vai ar naglām, alternatīvi ar kniedēm vai ar metināšanu; minētie būvelementi (A) ar to ārējām malām (11) var būt savienoti ar minētajiem savienotājiem (D) ar slāņainu materiālu (3) palīdzību, alternatīvi ar stieņu (4), dēļu (5) vai to kombināciju (3, 4, 5) palīdzību, lai veidotu karkasus perpendikulāri profilēto plātņu (1) longitudinālam virzienam, lai balstītu šajā virzienā radušās slodzes un tajā pašā laikā balstītu slodzes savienotāju (D) longitudinālā virzienā, kura tajos rodas, montējot sijas vai sienas, kas konstruētas tā, kā minēts iepriekš, ja tās tiek atbalstītas četrās pusēs.

2. Būvelementi (A) saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgi ar to, ka minētie savienotāji (D), kuri ir novietoti un savienoti ar trapecevida gofrēto profilplātņu (1) ārpusi (10), piedod konstrukcijai palielinātu augstumu, palielinātu lieces pretestību un stingrumu, būvējot karkasus no sijām un sienām divos galvenajos balstīšanas virzienos saskaņā ar 1. pretenziju.

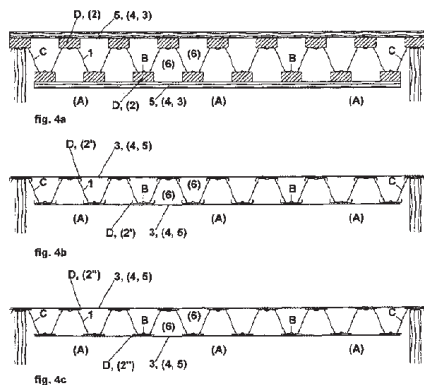
3. Būvelementi (A) saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgi ar to, ka tie būtībā ir savienojami longitudināli tādā pašā veidā kā trapecevida gofrētās lokšņveida plātnes (1), lai pārnestu spiedienu, stiepes un bīdes spēkus.

4. Būvelementi (A) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīgi ar to, ka to trapecevida gofrētās plānās lokšņveida plātnes (1) sastāv no jau esošo plātņu profiliem vai trapecevida gofrētām profilplātēm (1), kas speciāli ir saražotas šim nolūkam.

5. Būvelementi (A) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas raksturīgi ar to, ka siju/sienu karkasiem, kuri ir izveidoti no minētajiem būvelementiem (A), ir dobi izliekumi (6), kuras, ja nepieciešams, var izmantot iekšējai apdarei un/vai pildījumiem, lai

pabeigtā siju/sienu konstrukcijā uzlabotu skaņas izolāciju, uguns izolāciju un siltumizolāciju.

6. Būvelementi (A) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīgi ar to, ka, minētos būvelementus (A), ja nepieciešams, var ievietot vienu otrā, veidojot grēdu transportēšanas un glabāšanas laikā.



- (51) **C12N 7/04**^(2006.01) (11) **2144998**
C12N 7/02^(2006.01)
A61K 39/12^(2006.01)
- (21) 08826570.7 (22) 04.04.2008
(43) 20.01.2010
(45) 04.01.2017
(31) 910579 P (32) 06.04.2007 (33) US
(86) PCT/US2008/059472 04.04.2008
(87) WO2009/014774 29.01.2009
(73) Takeda Vaccines, Inc., One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, US
- (72) STINCHCOMB, Dan T., US
OSORIO, Jorge E., US
WIGGAN, O'Neil, US
- (74) Bohmann, Armin K., et al, Bohmann, Anwaltssozietät, Nymphenburger Straße 1, 80335 München, DE
Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **METODES UN KOMPOZĪCIJAS DŽĪVIEM, NOVĀJINĀTIEM VĪRUSIEM**
METHODS AND COMPOSITIONS FOR LIVE ATTENUATED VIRUSES
- (57) 1. Džīvu, novājinātu vīrusu kompozīcija, kas satur:
vienu vai vairākus dzīvus, novājinātus vīrusus,
vienu vai vairākus polioksietilēna-polioksipropilēna (EO-PO) blokkopolimērus, turklāt viens vai vairāki EO-PO blokkopolimēri ietver poloksamēru 407 (Pluronic F127®),
vienu vai vairākus proteīnu komponentus, turklāt viens vai vairāki proteīnu komponenti ir viens vai vairāki albumīni, un
vienu vai vairākus ogļhidrātu komponentus, turklāt viens vai vairāki ogļhidrātu komponenti ietver trehalozi,
turklāt kompozīcija ir spējīga samazināt dzīva, novājināta vīrusa inaktivāciju.
2. Kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt dzīvie, novājinātie vīrusi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no flavivīrusu, togavīrusu, koronavīrusu, rabdovīrusu, filovīrusu, paramiksovīrusu, ortomiksovīrusu, bunjavīrusu, arenavīrusu, retrovīrusu, hepadnavīrusu, herpesvīrusu, poksvīrusu dzimtām un to kombinācijām.
3. Kompozīcija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt dzīvie, novājinātie vīrusi ir flavivīrusi.
4. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt kompozīcija ir piemērota, lai tiktu daļēji vai pilnībā dehidratēta.
5. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt viens vai vairāki albumīni ir seruma albumīni, kas iegūti no mugurkaulnieku apakštipa tpatņiem.
6. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt viens vai vairāki EO-PO blokkopolimēri ir poloksamērs 407, viens vai vairāki proteīnu komponenti ir seruma albumīns un viens vai vairāki ogļhidrātu komponenti ir trehaloze.

7. Kompozīcija saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt poloksamēra 407 (Pluronic F127®) koncentrācija ir no 0,1 līdz 4 % (masa/tilpums), turklāt seruma albumīna koncentrācija ir no 0,001 līdz 3 % (masa/tilpums) un trehalozes koncentrācija ir no 5 līdz 50 % (masa/tilpums).

8. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt viens vai vairāki albumīni ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no vērša seruma albumīna un cilvēka seruma albumīna.

9. Metode dzīvas, novājinātas vīrusu kompozīcijas inaktivācijas samazināšanai, kas ietver vienu vai vairāku dzīvu, novājinātu vīrusu samaisīšanu ar kompozīciju, kas satur vienu vai vairākus polioksietilēna-polioksipropilēna (EO-PO) blokkopolimērus, turklāt viens vai vairāki EO-PO blokkopolimēri ietver poloksamēru 407 (Pluronic F127®), vienu vai vairākus proteīnu komponentus, turklāt viens vai vairāki proteīnu komponenti ir viens vai vairāki albumīni, un vienu vai vairākus ogļhidrātu komponentus, turklāt viens vai vairāki ogļhidrātu komponenti ietver trehalozi, turklāt kompozīcija ir spējīga samazināt dzīva, novājināta vīrusa inaktivāciju.

10. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt dzīvie, novājinātie vīrusi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no flavivīrusu, togavīrusu, koronavīrusu, rabdovīrusu, filovīrusu, paramiksovīrusu, ortomiksovīrusu, bunjavīrusu, arenavīrusu, retrovīrusu, hepadnavīrusu, herpesvīrusu, poksvīrusu dzimtām un to kombinācijām.

11. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt, salīdzinot ar kontroles kompozīciju, kompozīcija pagarina vīrusu kompozīcijas uzglabāšanas laiku, kad kompozīcija tiek uzglabāta istabas vai zemākā temperatūrā.

12. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt, salīdzinot ar kontroles kompozīciju, kompozīcija samazina ūdeni saturoša dzīva, novājināta vīrusa inaktivāciju viena vai vairāku sasaldēšanas un atkausēšanas ciklu laikā.

13. Komplekts dzīvas, novājinātas vīrusu kompozīcijas inaktivācijas samazināšanai, kas satur:

vismaz vienu tvertni un

kompozīciju, kas satur vienu vai vairākus proteīnu komponentus, turklāt viens vai vairāki proteīnu komponenti ir viens vai vairāki albumīni, vienu vai vairākus ogļhidrātu komponentus, turklāt viens vai vairāki ogļhidrātu komponenti ietver trehalozi, un vienu vai vairākus polioksietilēna-polioksipropilēna (EO-PO) blokkopolimērus, turklāt viens vai vairāki EO-PO blokkopolimēri ietver poloksamēru 407 (Pluronic F127®), turklāt kompozīcija samazina dzīva, novājināta vīrusa inaktivāciju.

14. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai lietošanai metodē veselības traucējuma sākšanās kavēšanai vai profilaksei.

15. Kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt veselības traucējums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no Rietumnilas vīrusa, Denges drudža, Japānas encefalīta vīrusa, Kjasanuras meža slimības, Mureja ielejas (Austrālijas) encefalīta, Sentluisas encefalīta, ērcu encefalīta, dzeltenā drudža un C hepatīta vīrusa infekcijas.

- (51) **C07D 241/04**^(2006.01) (11) **2155696**
A61K 31/495^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)
- (21) 08750834.7 (22) 13.05.2008
(43) 24.02.2010
(45) 22.03.2017
(31) 0700339 (32) 11.05.2007 (33) HU
(86) PCT/HU2008/000044 13.05.2008
(87) WO2008/139235 20.11.2008
(73) Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, HU
(72) ÁGAINÉ CSONGOR, Éva, HU
CZIBULA, László, HU
SEBÖK, Ferenc, HU
DOMÁNY, György, HU
GREINER, István, HU
- (74) HOFFMANN EITLÉ, Patent- und Rechtsanwälté, Arabellastraße 4, 81925 München, DE
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
- (54) **PIPERAZĪNA SĀĻI KĀ D3/D2 ANTAGONISTI**
PIPERAZINE SALTS AS D3/D2 ANTAGONISTS

(57) 1. *Trans-4-[2-[4-(2,3-dihlorfenil)-piperazin-1-il]-etil]-N,N-dimetilkarbamoil-cikloheksilamīna monohidrohlorīds un/vai tā hidratī, un/vai solvāti.*

2. Paņēmiens savienojumu saskaņā ar 1. pretenziju pagatavošanai, kas raksturīgs ar to, ka *trans-4-[2-[4-(2,3-dihlorfenil)-piperazin-1-il]-etil]-N,N-dimetilkarbamoil-cikloheksilamīna* bāze tiek suspendēta vai izšķīdināta atbilstošā šķīdinātājā vai šķīdinātāju maisījumā, pēc tam tiek pievienots HCl vai tā sāls, pagatavots ar bāzi, kas ir vājāka bāze nekā *trans-4-[2-[4-(2,3-dihlorfenil)-piperazin-1-il]-etil]-N,N-dimetilkarbamoil-cikloheksilamīns*, vai tā šķīdums un reakcijas maisījums neobligāti tiek koncentrēts un/vai atdesēts, pēc tam iegūtais produkts tiek izdalīts ar filtrēšanu.

3. Paņēmiens saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt tiek izmantots HCl sāls, pagatavots ar bāzi, kas ir vājāka nekā *trans-4-[2-[4-(2,3-dihlorfenil)-piperazin-1-il]-etil]-N,N-dimetilkarbamoil-cikloheksilamīna* bāze.

4. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar 1. pretenziju un vienu vai vairākas farmaceutiski pieņemamas sastāvdaļas.

5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju izmantošanai stāvokļū, kuriem nepieciešama dopamīna receptora modulācija, ārstēšanā un/vai profilaksē.

6. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt dopamīna receptors ir dopamīna D₃ un/vai dopamīna D₂ receptors.

7. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt stāvoklis, kuram nepieciešama dopamīna receptora modulācija, ir izvēlēts no šizofrēnijas, šizo-afektīviem traucējumiem, kognitīviem traucējumiem, kas pavada šizofrēniju, viegla līdz vidēja kognitīva deficīta, demences, ar demenci saistītiem psihiskiem stāvokļiem, depresīvās psihozes, mānijas, paranojas un mānijas izraisītiem traucējumiem, diskinētiskiem traucējumiem (piemēram, Pārkinsona slimības), neiroleptiski izraisīta parkinsonisma, depresijas, nemiera un zāļu ļaunprātīgas lietošanas.

8. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir kristāliska *trans-4-[2-[4-(2,3-dihlorfenil)-piperazin-1-il]-etil]-N,N-dimetilkarbamoil-cikloheksilamīna hidrohlora anhidrīda* formā (Forma I).

9. Kristāliskā forma saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt infrasarkanais spektrs satur raksturīgos maksimumus pie 3321, 2931, 2914, 2466, 1652, 1526, 956, 784 un 715 cm⁻¹ ±4 cm⁻¹.

10. Kristāliskā forma saskaņā ar 8. pretenziju ar infrasarkanā spektru, kā attēlots 1. attēlā.

11. Kristāliskā forma saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt Ramana spektrs satur raksturīgos maksimumus pie 3070, 2986, 2969, 2933, 2914, 2864, 2850, 1578, 1458, 1052 un 475 cm⁻¹ ±4 cm⁻¹.

12. Kristāliskā forma saskaņā ar 8. pretenziju ar Ramana spektru, kā attēlots 2. attēlā.

13. Kristāliskā forma saskaņā ar 8. pretenziju, kur pulvera rentgendifrakcijas spektrs satur maksimumus pie 6,6; 7,3; 13,2; 14,2; 14,6; 16,9; 21,1; 22,4; 24,8; 26,5 un 26,6° ±0,2 grādiem 2θ.

14. Kristāliskā forma saskaņā ar 8. pretenziju ar pulvera rentgendifrakcijas spektru, kā attēlots 3. attēlā.

(51) **E04F 19/04**^(2006.01) (11) **2169143**
 (21) 09450172.3 (22) 16.09.2009
 (43) 31.03.2010
 (45) 15.02.2017
 (31) 14952008 (32) 25.09.2008 (33) AT
 (73) Neuhofer, Franz, jun., Haslau 56, 4893 Zell am Moos, AT
 (72) NEUHOFER, Franz, jun., AT
 (74) Patentanwaltskanzlei Hübscher, Spittelwiese 4, 4020 Linz, AT
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV

(54) **IERĪCE APDARES SLOKSNES PIEVIENOŠANAI
 DEVICE FOR ATTACHING A FINISHING STRIP**

(57) 1. Sistēma, kas satur gala sloksni (2), sienu (3), grīdas segumu (7) un atbalstu (1), kas veido sienas statni (4) un nodrošina gala sloksnes piestiprināšanu balstam pret sienu (3) un pret grīdas segumu (7), un kuram ir vismaz viens uz augšu izvērztis noturošais tīklojums (8), kas sakabinās ar gala lentes (2) uz leju atvērtu ierīvi (9), gala lentes (2) skavojuma sistēmai, kuru var

novietot uz noturošā tīklojuma (8), kam raksturīgs tas, ka atbalsts (1) ietver vismaz vienu elastīgu nostiprināšanas tapu (10) ar statni, kas plešas aptuveni paralēli noturošajam tīklojumam (8), un tas, ka gala sloksne (2) veido apturēšanas skaldni (15) un nostiprināšanas aizturi (12), kas plešas šķērsām attiecībā pret noturošo tīklojumu (8), priekš nostiprināšanas tapas (10), kas daļēji pārkļāj nostiprināšanas aizturi (12).

2. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kam raksturīgs tas, ka uz nostiprināšanas tapas (10) statņa, kas plešas aptuveni paralēli noturošajam tīklojumam (8), balstās saslēguma priekšgals (11), kas daļēji pārkļāj nostiprināšanas aizturi (12).

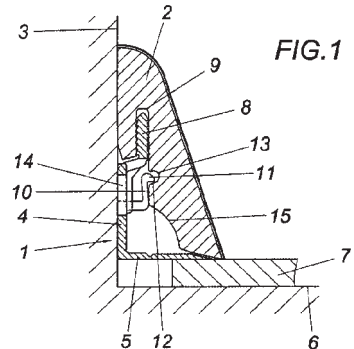
3. Sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kam raksturīgs tas, ka sienas statnis (4) ir aprīkots ar elastīgu nostiprināšanas tapu (10).

4. Sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kam raksturīgs tas, ka atbalsta (1) atbalsta pamatne (5) ir aprīkota ar elastīgu nostiprināšanas tapu (10), turklāt atbalsta pamatni var novietot uz grīdas seguma (7).

5. Sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kam raksturīgs tas, ka noturošais tīklojums (8) ir aprīkots ar elastīgu nostiprināšanas tapu (10).

6. Sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kam raksturīgs tas, ka gala sloksnei (2) ir rīva (13), kas veido nostiprināšanas aizturi (12).

7. Sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kam raksturīgs tas, ka atbalsts (1) ar regulējamu augstumu ir iemontēts grīdas daļā (17), kas savienojoties zem grīdas seguma (7), kur grīdas daļai ir spraudlīgзда (18) loksnes atsperei (19), ko balsta nospiegums uz grīdas seguma (7) virspuses.



(51) **E04D 3/30**^(2006.01) (11) **2203612**
E04D 1/26^(2006.01)
 (21) 08845501.9 (22) 30.10.2008
 (43) 07.07.2010
 (45) 22.03.2017
 (31) 20075777 (32) 01.11.2007 (33) FI
 (86) PCT/FI2008/050614 30.10.2008
 (87) WO2009/056683 07.05.2009
 (73) Rautaruukki OYJ, Suolakivenkatu 1, 00810 Helsinki, FI
 (72) PERTTULA, Matti, FI
 TANHUANPÄÄ, Janne, FI
 (74) Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki, FI
 Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA,
 Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
 (54) **JUMTA ELEMENTS
 ROOF ELEMENT**
 (57) 1. Profilēts jumta elements (1) priekš jumtiem, pie kam jumta elements (1) tiek ražots no plākšņveida materiāla (1) un satur:
 pirmo un otro sānu malu (4, 6), augšējo malu (8) un apakšējo malu (10),
 profilu, kas būtībā ir paralēls sānu malām (4, 6),
 vienu vai vairākus pakāpienus (12, 14) saturošas pakāpienu rindas, kas stiepijas būtībā paralēli augšējai un apakšējai malai (8, 10), pie tam pakāpieni tiek izveidoti tā, ka apakšējā mala (10) veido vienu no pakāpieniem (14), un

apaļu izliekumu (20), kas izveidots pie profilētā jumta elementa (1) apakšējās malas (10) tā, ka apakšējā mala (10) ir izliekta, lai plestos uz leju iepriekš noteiktā daļā (16) no būtībā pilna apakšējās malas (10) garuma, kā arī uz augšu (18) zem profilētā jumta elementa (1),

kas raksturīgs ar to, ka pakāpienam (14), kas izveidots pie apakšējās malas (10), kura ir izveidota apaļa izliekuma (20) formā, ir izveidots profils tā longitudinālajā un/vai augstuma virzienā.

2. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pie apakšējās malas (10) izveidotā pakāpiena (14) profilam ir viļņa forma tā longitudinālajā un/vai augstuma virzienā.

3. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pie apakšējās malas (10) izveidotā pakāpiena (14) augstuma profils būtībā atbilst profilam, kas ir paralēls profilētā jumta elementa (1) sānu malām (4, 6).

4. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka apakšējās malas (10) uz augšu izvirzītā daļa (18) būtībā ir paralēla uz leju izvirzītajai daļai (16), un apakšējai malai (10) tādējādi ir U-formas šķērsriezums, kas ir atvērts uz augšu tā longitudinālajā virzienā un zem profilētā jumta elementa (1).

5. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka apakšējās malas (10) uz augšu izvirzītā daļa (18) stiepjas diagonāli uz augšu attiecībā pret uz leju izvirzīto daļu (16) tā, lai pārsegtu apaļo izliekumu (20).

6. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka apaļais izliekums (20) būtībā ir aizpildīts ar hermētiķi vai pildvielu, lai novērstu mitruma iekļūšanu apaļajā izliekumā (20).

7. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka riņķveida izliekuma (20) rādiuss starp uz leju izvirzīto daļu (16) un uz augšu izvirzīto daļu (18) ir vienāds ar 1 līdz 5 profilētā jumta elementa (1) plākšņveida materiāla biezumiem, vēlams ar 1 līdz 2,5 profilētā jumta elementa (1) plākšņveida materiāla biezumiem, vislabāk ar 1,5 līdz 2 profilētā jumta elementa (1) plākšņveida materiāla biezumiem.

8. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka apakšējā mala papildus satur tajā izveidotus stinguma elementus.

9. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka apakšējā mala (10) papildus satur masu samazinošus iegriezumus apaļajā izliekuma (20) veidošanas vienkāršošanai.

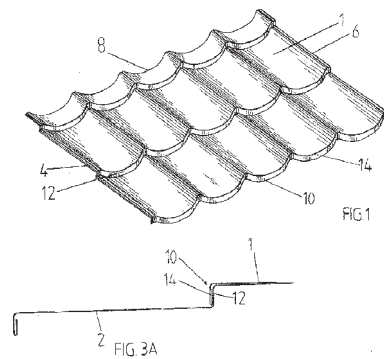
10. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 9. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka profilētais jumta elements (1) tiek izgatavots kā elements jumtā, kurš ir izpildīts no elementu gabaliem vai tiek izgatavots kā jumta elements, kas nosedz pilnu jumta paneļa garumu.

11. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka profilētais jumta elements (1) ir izgatavots no plākšņveida materiāla ar krāsas pārklājumu, sasmalcināta akmens pārklājumu un/vai cilspieduma veidošanas ceļā.

12. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 11. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka apakšējās malas (10) pakāpienos (12) vai pakāpienā (14) ir viens vai vairāki montāžas izgriezumi stiprināšanas skrūvju ievietošanai.

13. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar jebkuru iepriekšējo no 1. līdz 12. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka profilētais jumta elements (1) satur vismaz vienu pakāpienu (12), kurš tiek izveidots starp augšējo un apakšējo malu (8, 10).

14. Profilēts jumta elements (1) saskaņā ar 13. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka vismaz viens pakāpiens (12) starp augšējo un apakšējo malu (8, 10) ir profilēts tā longitudinālajā virzienā, pie tam vismaz viena pakāpiena (12) profils starp augšējo un apakšējo malu (8, 10) atbilst pakāpiena (14) profilam pie apakšējās malas (10).



- (51) **A01P 3/00**^(2006.01) (11) **2205096**
A01N 43/10^(2006.01)
A01N 43/40^(2006.01)
A01N 43/56^(2006.01)
A01N 35/04^(2006.01)
A01N 37/06^(2006.01)
- (21) 08847581.9 (22) 20.10.2008
(43) 14.07.2010
(45) 12.04.2017
(31) 2007287699 (32) 05.11.2007 (33) JP
(86) PCT/JP2008/069392 20.10.2008
(87) WO2009/060734 14.05.2009
(73) ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD., 3-15, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002, JP
(72) MITANI, Shigeru, JP
TSUKUDA, Shintaro, JP
(74) Blodig, Wolfgang, et al, Wächtershäuser & Hartz, Patent-anwaltspartnerschaft, Ottostrasse 4, 80333 München, DE
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
- (54) **FUNGICIDĀLA KOMPOZĪCIJA UN PAŅĒMIENS INDĪGO SĒŅU KONTROLĒŠANAI**
FUNGICIDAL COMPOSITION AND METHOD FOR CONTROLLING NOXIOUS FUNGI
- (57) 1. Fungicidāla kompozīcija, kas satur sinerģiski iedarbīgus daudzumus:
(a) karbonskābes amīda atvasinājuma vai tā sāls, kas ir vismaz viens savienojums, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no:
N-[(3',4'-dihlor-1,1-dimetil]fenacil]-3-trifluormetil-2-piridīnkarboksamīda,
N-[(3',4'-dihlor-1,1-dimetil]fenacil]-3-metil-2-tiofēnkarboksamīda,
N-[(3',4'-dihlor-1,1-dimetil]fenacil]-1-metil-3-trifluormetil-4-pirazolkarboksamīda,
N-[[2'-metil-4'-(2-propiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-3-trifluormetil-2-piridīnkarboksamīda, N-[[2'-metil-4'-(2-propiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-3-metil-2-tiofēnkarboksamīda,
N-[[2'-metil-4'-(2-propiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-1-metil-3-trifluormetil-4-pirazolkarboksamīda,
N-[[4'-(2-propiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-3-trifluormetil-2-piridīnkarboksamīda,
N-[[4'-(2-propiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-3-metil-2-tiofēnkarboksamīda,
N-[[4'-(2-propiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-1-metil-3-trifluormetil-4-pirazolkarboksamīda,
N-[[2'-metil-4'-(2-pentiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-3-trifluormetil-2-piridīnkarboksamīda un
N-[[4'-(2-pentiloksi)-1,1-dimetil]fenacil]-3-trifluormetil-2-piridīnkarboksamīda; un
(b) vismaz viena fungicidāla savienojuma, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no azola savienojuma, anilīnopirimidīna savienojuma, triazolopirimidīna savienojuma, strobilurīna savienojuma, N-halogēntioalkilgrupas savienojuma, piridīnamīna savienojuma, bikarbonāta, neorganiska sēra savienojuma, ditiokarbamāta savienojuma, hlororganiskā savienojuma, dikarboksamīda savienojuma, amīna savienojuma, fenilpirola savienojuma, benzofenona savienojuma, piperidīna savienojuma, dinitrobenzola savienojuma, morfolīna savienojuma, ciānacetamīda savienojuma, fosforskābes savienojuma, fosfororganiska savienojuma, karboksamīda savienojuma,

hinolīna savienojuma, vara savienojuma, karbamāta savienojuma, antibiotikas, guanidīna savienojuma, oksīma ētera savienojuma, 4-hinolīnola atvasinājuma savienojuma, ciānmetilēna savienojuma, hinazolinona savienojuma un benzoilpiridīna savienojuma, kur:

azola savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no triflumizola, miklobutanila, ciprokonazola, tebukonazola, heksakonazola, N-propil-N-[2-(2,4,6-trihlorfenoksi)etil]imidazol-1-karboksamīda, metkonazola, epoksikonazola, protiokonazola, difenokonazola, tetrakonazola, triciklazola, oksipokonazola fumarāta, ciazofamīda un himeksazola,

anilīnpirimidīna savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no mepanipirīma, pirimetanila, ciprodinila un ferimzona, triazolopirimidīna savienojums ir 5-hlor-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidīns, strobilurīna savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no azoksistrobīna, kresoksīmmetila, trifloksistrobīna, dimoksistrobīna un piraklostrobīna,

N-halogēntioalkilgrupas savienojums ir izvēlēts no kaptāna un folpeta,

piridīnamīna savienojums ir fluazinams,

bikarbonāts ir kālija bikarbonāts,

neorganiskais sēra savienojums ir sērs, ditiokarbamāta savienojums ir mankozebs,

hlororganiskais savienojums ir hlortalonils,

dikarboksiimīda savienojums ir izvēlēts no procimidona un iprodiona, amīna savienojums ir spiroksamīns,

fenilpirola savienojums ir fludioksonils,

benzofenona savienojums ir metrafenons,

piperidīna savienojums ir fenpropidīns,

dinitrobenzola savienojums ir meptildinokaps,

morfolīna savienojums ir izvēlēts no dimetomorfa un fenpropimorfa, ciānacetamīda savienojums ir cimoksanils,

fosforskābes savienojums ir kālija fosfīts, fosfororganiskais savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no fozetil-Al un tolklofosmetila, karboksamīda savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no flutolanila un fenheksamīda,

hinolīna savienojums ir hinoksisifēns,

vara savienojums ir vara oksihlorīds,

karbamāta savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no metiltiofanāta, piribenkarba un propamokarba hidrohlorīda, antibiotika ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no polioksīniem un kasugamicīna,

guanidīna savienojums ir iminoktadīns,

oksīma ētera savienojums ir ciflufenamīds,

4-hinolīnola atvasinājuma savienojums ir 2,3-dimetil-6-*t*-butil-8-fluor-4-acetilhinolīns,

ciānmetilēna savienojums ir 2-(2-fluor-5-(trifluormetil)feniltio)-2-(3-(2-metoksifenil)tiazolīdīn-2-ilidēn)acetonitrils,

hinazolinona savienojums ir prohinazīds,

benzoilpiridīna savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no 4-(2,3,4-trimetoksi-6-metilbenzoil)-2,5-dihlor-3-trifluormetilpiridīna,

4-(2,3,4-trimetoksi-6-metilbenzoil)-2-hlor-3-trifluormetil-5-metoksipiridīna, 3-(2,3,4-trimetoksi-6-metilbenzoil)-5-brom-4-hlor-2-metoksipiridīna un 3-(2,3,4-trimetoksi-6-metilbenzoil)-5-hlor-2-metoksi-4-metilpiridīna.

2. Fungicidāla kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, kur maišījuma (a) karbonskābes amīda atvasinājuma vai tā sāls masas attiecība pret (b) fungicidālo savienojumu ir no 1:70000 līdz 70000:1.

3. Paņēmiens indīgo sēņu kontrolēšanai, kas ietver kompozīcijas saskaņā ar 1. pretenziju lietošanu uz indīgām sēnēm vai uz to augšanas vietas.

4. Paņēmiens indīgo sēņu kontrolēšanai, kas ietver (a) karbonskābes amīda atvasinājuma vai tā sāls un (b) fungicidālā savienojuma saskaņā ar 1. pretenziju lietošanu uz indīgām sēnēm vai uz to augšanas vietas.

5. Fungicidālās kompozīcijas saskaņā ar 1. pretenziju izmantošana tā, ka tā izrāda sinerģisku fungicidālu aktivitāti cīņā pret indīgajām sēnēm.

(21) 09700128.3

(22) 02.01.2009

(43) 06.10.2010

(45) 29.03.2017

(31) 08000006

(32) 02.01.2008

(33) EP

18551

02.01.2008

US

(86) PCT/EP2009/000003

02.01.2009

(87) WO2009/083602

09.07.2009

(73) Bergen Teknologioverføring AS, Thormøhlensgate 55, 5008 Bergen, NO

(72) MELLA, Olav, NO

FLUGE, Øystein, NO

(74) Kröncke, Rolf, et al, Gramm, Lins & Partner, Patent- und Rechtsanwältin PartGmbH, Freundallee 13 a, 30173 Hannover, DE

Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV

(54) **B ŠŪNAS NOĀRDOŠAS VIELAS, KĀ ANTI-CD20 ANTI-VIELAS VAI TO FRAGMENTI, HRONISKA NOGURUMA SINDROMA ĀRSTĒŠANAI**

B-CELL DEPLETING AGENTS, LIKE ANTI-CD20 ANTIBODIES OR FRAGMENTS THEREOF FOR THE TREATMENT OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME

(57) 1. B šūnas noārdoša viela lietošanai hroniska noguruma sindroma un mialģiskā encefalomiēlta ārstēšanā, turklāt B šūnas noārdošā viela ir B šūnas noārdošā anti CD20 antivielai vai tās CD20-saistošais antivielas fragments.

2. B šūnas noārdošā anti CD20 antivielai vai CD20-saistošais antivielas fragments lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir monoklonāla antivielai vai tās CD20-saistošais antivielas fragments.

3. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir humanizēta anti CD20 antivielai vai tās CD20-saistošais antivielas fragments.

4. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir antigēnu saistošs fragments, izvēlēts no grupas, kas sastāv no F(ab')₂, F(ab'), Fab, Fv un sFv.

5. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, kas ir izvēlēta no humanizētām antivielām rituksimaba, ofatumumaba, okrelizumaba, GA101 vai veltuzumaba.

6. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt B šūnas noārdošās anti CD20 antivielas daudzums ir diapazonā no 10 mg līdz 5000 mg devā.

7. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt B šūnas noārdošā anti CD20 antivielai vai tās CD20-saistošais antivielas fragments ir ievadīšanai pacientam vienā terapeitiski efektīvā minētās antivielas 50 līdz 2000 mg/m²devā, vai vairākās terapeitiski efektīvās minētās anti CD20 antivielas vai tās anti CD20-saistošā antivielas fragmenta 50 līdz 2000 mg/m²devās.

8. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, ievadot minēto B šūnas noārdošo vielu vienā vai divās infūzijās divas reizes divu nedēļu laikā.

9. B šūnas noārdošā viela lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, raksturīga ar B šūnas noārdošās anti CD20 antivielas vai tās CD20-saistošā antivielas fragmenta vienlaicīgu, atsevišķu vai secīgu ievadīšanu kombinācijā ar metotreksātu, pacientam, kas slimo ar hronisko noguruma sindromu vai mialģisko encefalomiēlītu.

(51) **B01J 13/00**^(2006.01)

(11) **2237873**

(21) 08863725.1

(22) 19.12.2008

(43) 13.10.2010

(45) 15.03.2017

(31) 0724870

(32) 21.12.2007

(33) GB

(86) PCT/GB2008/004225

19.12.2008

(87) WO2009/081138

02.07.2009

(73) The University of Lincoln, Faculty of Health, Life & Social Science, Brayford Pool, Lincoln, Lincolnshire LN6 7TS, GB

(72) WHITE, Peter, Cyril, GB

HJORTKJAER, Jakob, Howie, DK

(74) Loven, Keith James, et al, LOVEN Patents & Trademarks Limited, 51 Wragby Road, Sudbrooke, Lincoln, Lincolnshire LN2 2QU, GB

(51) **C07K 16/28**^(2006.01)
A61K 39/395^(2006.01)

(11) **2235060**

Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **METĀLU KOLOĪDU IEGŪŠANA**
PREPARATION OF METAL COLLOIDS

(57) 1. Metode metāla koloidāla šķīduma iegūšanai, kas ietver hidroksilamīna sāls ūdens šķīduma pievienošanu sārma ūdens šķīdumam, pēc tam metāla jonu ūdens šķīduma pievienošanu, kas raksturīga ar hidroksilamīna fosfāta izvēlēšanu par hidroksilamīna sāli un metāla jonu šķīduma ievadīšanu ar strauju inžekciju ar liela ātruma strūklu tā, ka metāla joni tiek disperģēti maisījumā vienas sekundēs laikā.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt metāls ir sudrabs.
3. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt metāla jonu ūdens šķīdums ir sudraba nitrāta šķīdums.
4. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt metāls ir zelts.
5. Metode saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt metāla jonu ūdens šķīdums ir ūdeņraža tetrahloraurāta šķīdums.
6. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt maisījuma tilpums, kurā tiek ievadīts metāla jonu šķīdums, ir mazāks par 5 cm³.
7. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt pēc metāla jonu šķīduma ievadīšanas maisījums tiek pakļauts turpmākai maisīšanai uz laiku no 2 līdz 30 sekundēm.
8. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt sārms ir nātrija hidroksīds.
9. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt hidroksilamīna sāls koncentrācija ir 0,075 x 10⁻³ M.
10. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt sārma koncentrācija ir 1,33 x 10⁻³ M.
11. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt rezultējošais daļiņu izmērs koloidā ir 19 ±9 nm.
12. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kas ietver ievadīšanu un disperģēšanu konteinerā, kas izgatavots no polistirola.
13. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kas ietver koloidālā šķīduma izturēšanu temperatūrā, kas augstāka par istabas temperatūru, iepriekš noteiktu periodu, lai šādi uzlabotu stabilitāti.
14. Metode saskaņā ar 13. pretenziju, kas ietver koloidālā šķīduma izturēšanu temperatūrā diapazonā no 40 līdz 50 °C.

5. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt kompozīcija ir paredzēta perorālai ievadīšanai tablešu, kapsulu, pulvera, granulu, dražeju vai šķīdru vai gēlveida preparāta formā.

6. Savienojums saskaņā ar 2. pretenziju izmantošanai šūnu proliferācijas slimības, poliglutamīna slimības, neiroleģeneratīvas slimības, autoimūnās slimības, iekaisuma slimības, orgāna transplantāta atgrūšanas, diabēta, hematoloģiskas slimības vai infekcijas ārstēšanā.
7. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, kas paredzēts vēža šūnu proliferācijas, Hantingtona slimības vai Alcheimera slimības ārstēšanai.
8. Savienojums saskaņā ar 2. pretenziju izmantošanai vēža, psoriāzes, iekaisīgu zarnu slimības, Krona slimības, čūlainā kolīta, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, astmas, izkliedētās sklerozes, diabēta, atopiskā dermatīta, transplantāta atgrūšanas reakcijas, sistēmiskās sarkanās vilkēdes vai reimatoīdā artrīta ārstēšanā.
9. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 8. pretenziju, kas paredzēts reimatoīdā artrīta ārstēšanai.
10. Savienojums saskaņā ar 2. pretenziju izmantošanai medikamenta ražošanā šūnu proliferācijas slimības, poliglutamīna slimības, neiroleģeneratīvas slimības, autoimūnās slimības, iekaisuma slimības, orgāna transplantāta atgrūšanas, diabēta, hematoloģiskas slimības vai infekcijas ārstēšanai.
11. Izmantošana saskaņā ar 10. pretenziju, kas paredzēta vēža šūnu proliferācijas, Hantingtona slimības vai Alcheimera slimības ārstēšanai.
12. Savienojuma saskaņā ar 2. pretenziju izmantošana medikamenta ražošanā, kas paredzēts vēža, psoriāzes, iekaisīgu zarnu slimības, Krona slimības, čūlainā kolīta, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, astmas, izkliedētā sklerozes, diabēta, atopiskā dermatīta, transplantāta atgrūšanas reakcijas, sistēmiskās sarkanās vilkēdes vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai.
13. Izmantošana saskaņā ar 12. pretenziju, kas paredzēta reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

- (51) **C07D 213/56**^(2006.01) (11) **2295410**
A61K 31/44^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 10195563.1 (22) 14.09.2007
(43) 16.03.2011
(45) 15.03.2017
(31) 0619753 (32) 06.10.2006 (33) GB
(62) EP07804290.0 / EP2069291
(73) GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS, GB
(72) DAVIDSON, Alan Hornsby, GB
MOFFAT, David Festus Charles, GB
DAY, Francesca Ann, GB
DONALD, Alastair David Graham, GB
(74) Fowler, Gavin James, GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **HDAC (HISTONU DEACETILĀZES) INHIBITORS**
HDAC INHIBITOR
- (57) 1. Savienojums, kas ir ciklopentil (2S)-cikloheksil[{{6-[3-(hidroksiamino)-3-oksopropil]piridin-3-il}metil}amino]acetāts vai tā sāls, N-oksīds, hidrāts vai solvāts.
2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir ciklopentil (2S)-cikloheksil[{{6-[3-(hidroksiamino)-3-oksopropil]piridin-3-il}metil}amino]acetāts vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir ciklopentil (2S)-cikloheksil[{{6-[3-(hidroksiamino)-3-oksopropil]piridin-3-il}metil}amino]acetāts.
4. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu saskaņā ar 2. pretenziju kopā ar farmaceutiski pieņemamu nesējvielu.

- (11) **2301961**
C07K 16/18^(2006.01)
C07K 16/22^(2006.01)
C12N 15/63^(2006.01)
C07K 14/51^(2006.01)
- (21) 10014373.4 (22) 28.04.2006
(43) 30.03.2011
(45) 22.02.2017
(31) 677583 P (32) 03.05.2005 (33) US
776847 P 24.02.2006 US
782244 P 13.03.2006 US
792645 P 17.04.2006 US
410540 25.04.2006 US
(62) EP10006930.1 / EP2251351
(73) Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, US
(72) LU, Hsieng Sen, US
PASZTY, Christopher, US
ROBINSON, Martyn Kim, GB
HENRY, Alistair James, GB
HOFFMANN, Kelly Sue, US
LATHAM, John, US
LAWSON, Alastair, GB
WINKLER, David, US
WINTERS, Aaron George, US
(74) Campbell, Patrick John Henry, J A Kemp, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **SKLEROSTĪNA EPITOPĪ**
SCLEROSTIN EPITOPES
- (57) 1. Paņēmiens polipeptīda, kas ir cilvēka sklerostīna imūnogenā daļa, producēšanai, kas ietver stadijas:
a) cilvēka sklerostīna apstrādi, lai panāktu pilnīgu tripsīna sašķelšanu;

b) parauga ar sašķelto tripsīnu ar vidējo molekulasmasu 7122,0 Daltoni (teorētiskā masa 7121,5 Daltoni), kā noteikts ar elektroizsmidzināšanas jonizācijas šķidro kristālu masas spektrometru, vai aizturlaiku aptuveni 20,6 minūtes, kā noteikts ar eluēšanu no reversās fāzes HPLC kolonnas ar lineāro gradientu no 0,05 % trifluoretihskābes (TFE) līdz 90 % acetonitrila 0,05 % TFE pie plūsmas ātruma 0,2 ml/min, savākšanu; un

c) imunogēnās daļas attīrīšanu.

2. Polipeptīds, kas iegūstams ar paņēmieni saskaņā ar 1. pretenziju.

3. Neterapeitisks paņēmiens antivielas radīšanai, kas ietver polipeptīda saskaņā ar 2. pretenziju ievadīšanu dzīvniekam, kas ir žurka, kāmis, trusis vai pele.

4. Monoklonāla anti viela, kas saistās ar polipeptīdu saskaņā ar 2. pretenziju, saistās ar cilvēka sklerostīnu ar disociācijas konstanti mazāku par vai vienādu ar 1×10^{-9} M, nosakot ar virsmas plazmonu rezonansi, un palielina vismaz vienu no minētajiem: kaulu veidošanos, kaulu minerālo blīvumu, kaulu minerālo saturu, kaulu masu, kaulu kvalitāti un kaulu stiprību zīdītājam.

5. Monoklonālā anti viela saskaņā ar 4. pretenziju, kas saistās ar polipeptīdiem T20, T20.6, T21-22 un N22.7-23.5 un kurai ir minimāla nosakāmā saistīšanās ar polipeptīdiem T19.2, N14.6 un N18.6, turklāt polipeptīdam T20 ir secības DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSKPVTEL VCSGQCQGP un PSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR; turklāt polipeptīdam T20.6 ir secības DVSEYSCREL HFTR, WWRPSGPPFR CIPDRYR, SAKPVTELVC SGQCQGP un LVASCKCKRLTR; turklāt polipeptīdam T21-22 ir secības DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSKPVTEL VCSGQCQGP un WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR; turklāt polipeptīdam N22.7-23.5 ir secība DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSKPVTEL VCSGQCQGP LLPNAIGRKG WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR HNQS; turklāt polipeptīdam T19.2 ir secības YVTDGP CR un VQLLCPGGEA PR; turklāt polipeptīdam N14.6 ir secības ENGGRPPHPF, EIPELGFYP EPPP un DFGTEAARPQ KGRKPRRAR SAKANQA; un turklāt polipeptīdam N18.6 ir secība DATEIPELG EYEPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHPF TK.

6. Monoklonālā anti viela saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, kas ir F(ab')₂, Fab, Fab' vai Fv fragments.

7. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 6. pretenzijai, kas ir humanizēta anti viela vai cilvēka anti viela.

8. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 7. pretenzijai, kas saistās ar cilvēka sklerostīnu ar disociācijas konstanti mazāku par vai vienādu ar 1×10^{-10} M, mazāku par vai vienādu ar 1×10^{-11} M, vai mazāku par vai vienādu ar 1×10^{-12} M.

9. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 8. pretenzijai, kas saistās ar cilvēka sklerostīnu ar afinitāti, kā noteikts ar virsmas plazmonu rezonansi, kas ir vismaz 50, 100, 250, 500, 1000 vai 10000 reizes lielāka par afinitāti vistas olas baltuma lizocīmam.

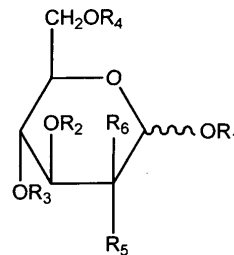
10. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 9. pretenzijai izmantošanai osteoporozes vai osteopēnijas ārstēšanā.

11. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 9. pretenzijai izmantošanai paņēmienā, ar ko ārstē osteopēniju, osteoporozī vai kaulu zudumu, ko izraisa ahondroplāzija, kleidokraniālā dizostoze, ehondromatoze, fibrozā displāzija, Gaučera slimība, hipofosfatēmiskais rahīts, Marfāna sindroms, multiplā iedzimtā ekostoze, neurofibromatoze, *osteogenesis imperfecta*, osteopoikiloze, sklerotiski bojājumi, pseidoartroze, piogēns osteomielīts, periodontāla slimība, pretepilepsijas zāļu inducēts kaulu zudums, primārais un sekundārais hiperparatirodisms, ģimenes hiperparatirodisma sindromi, bezsvara stāvokļa inducēts kaulu zudums, osteoporozē vīriešiem, pēcmēnopauses kaulu zudums, osteoartrīts, renālā osteodistrofija, infiltratīvi traucējumi kaulos, žokļa kaula zudums, žokļa osteonekroze, juvenila Pedžeta slimība, meloreostoze, metabolās kaulu slimības, mastocitoze, sirpjveida šūnu anēmija/slimība, ar orgāna transplantātu saistīts kaulu zudums, ar nieru transplantātu saistīts kaulu zudums, sistēmiskā sarkanā vilkēde, ankilozējošs spondilīts, epilepsija, juvenili artrīti, talasēmija, mukopolisaharidoze, Fābri slimība, Tērnera sindroms, Dauna sindroms, Klainfeltera sindroms, lepra, Pertesa slimība, pusaudžu idiopātiskā skolioze, jaundzimušo agrīnā multisistēmiskā iekaisuma slimība, Vinčesteras sindroms, Menkesa slimība, Vilsona slimība, išēmiskā kaulu slimība

(tāda kā Lega-Kalvē-Pertesa slimība, reģionālā migrējošā osteoporozē), anēmiski stāvokļi, steroīdu izraisīti stāvokļi, glikokortikoīdu inducēts kaulu zudums, heparīna inducēts kaulu zudums, kaulu smadzeņu traucējumi, cinga, nepietiekams uzturs, kalcija deficīts, idiopātiska osteopēnija vai osteoporozē, iedzimta osteopēnija vai osteoporozē, alkoholisms, hroniska aknu slimība, pēcmēnopauses stāvoklis, hroniski iekaisuma stāvokļi, reimatoīdais artrīts, iekaisīgu zarnu slimība, čūlainais kolīts, iekaisuma kolīts, Krona slimība, oligomenoreja, amenoreja, grūtniecība, cukura diabēts, hipertirodisms, vairogdziedzera traucējumi, paratiroīdu traucējumi, Kušinga slimība, akromegālija, hipogonādisms, imobilizācija vai atrofija, reflektorās simpatētiskās distrofijas sindroms, reģionālā osteoporozē, osteomalācija, ar locītavas aizvietošanu saistīts kaulu zudums, ar HIV saistīts kaulu zudums, ar augšanas hormona zudumu saistīts kaulu zudums, ar cistisko fibrozi saistīts kaulu zudums, fibrozā displāzija, ar ķīmijterapiju saistīts kaulu zudums, audzēja inducēts kaulu zudums, ar vēzi saistīts kaulu zudums, hormonu ablatīvs kaulu zudums, multiplā mieloma, zāļu inducēts kaulu zudums, *anorexia nervosa*, ar slimību saistīts sejas kaula zudums, ar slimību saistīts kraniālā kaula zudums, ar slimību saistīts žokļa kaulu zudums, ar slimību saistīts galvaskausa kaulu zudums vai ar lidojumiem kosmosā saistīts kaulu zudums.

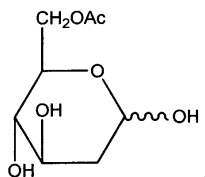
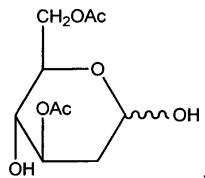
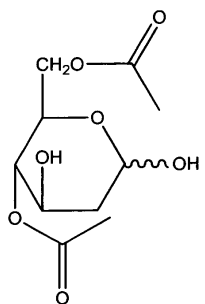
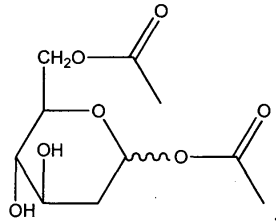
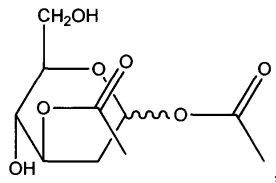
12. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 9. pretenzijai izmantošanai paņēmienā, kas uzlabo ortopēdisko procedūru, dentālo procedūru, implantāta ķirurģijas, locītavu aizstāšanas, kaulu transplantācijas, kaulu kosmētiskās ķirurģijas vai kaulu atjaunošanas, tādas kā lūzumu sadziedēšanas, nesaaugšanas ārstēšanas, aizturētas saaugšanas ārstēšanas vai sejas rekonstrukcijas, iznākumus.

- (51) **A61K 31/70**^(2006.01) (11) **2310020**
A61K 31/7012^(2006.01)
A61K 31/7024^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
C07H 5/02^(2006.01)
- (21) 09794965.5 (22) 25.06.2009
(43) 20.04.2011
(45) 15.03.2017
(31) 79968 P (32) 11.07.2008 (33) US
(86) PCT/US2009/048675 25.06.2009
(87) WO2010/005799 14.01.2010
(73) Board of Regents, The University of Texas System, 201 West 7th Street, Austin, TX 78701, US
(72) PRIEBE, Waldemar, US
CYBULSKI, Marcin, PL
FOKT, Izabela, US
SKORA, Stainslaw, US
CONRAD, Charles, US
MADDEN, Timothy, US
(74) Adam, Holger, Kraus & Weisert, Patent- und Rechtsanwälte, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München, DE
Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
(54) **JAUNI 2-DEZOKSIMONOSAHARĪDU ACETĀTI AR PRETVĒŽA IEDARBĪBU NOVEL ACETATES OF 2-DEOXY MONOSACCHARIDES WITH ANTICANCER ACTIVITY**
- (57) 1. Savienojums ar formulu (I) izmantošanai vēža ārstēšanā:

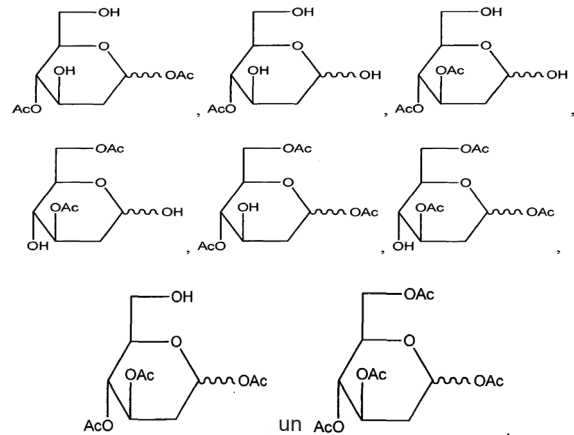
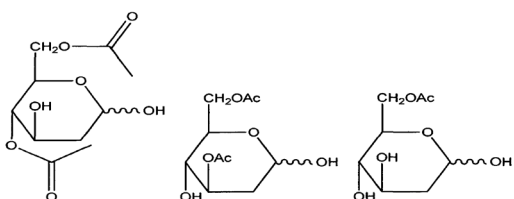
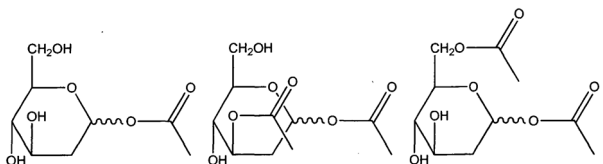


kur R₁, R₂, R₃ un R₄ katrs neatkarīgi ir H, COCH₃, COCH₂CH₃ vai COCH₂CH₂CH₃; R₅ un R₆ katrs neatkarīgi ir H vai F (¹⁸F vai ¹⁹F); un vismaz viens no R₁, R₂, R₃ un R₄ ir COCH₃, COCH₂CH₃ vai COCH₂CH₂CH₃.

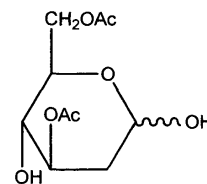
2. Savienojums ar struktūrformulu:



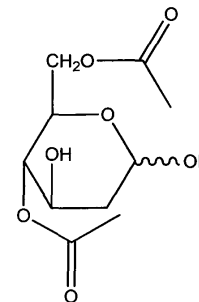
3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju izmantošanai saskaņā ar 1. pretenziju, izvēlēts no grupas, kas sastāv no:



4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju izmantošanai saskaņā ar 1. pretenziju ar struktūrformulu:



5. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju izmantošanai saskaņā ar 1. pretenziju ar struktūrformulu:



(51) **A23K 20/158**^(2016.01) (11) **2337857**
C12P 7/64^(2006.01)
C11B 1/10^(2006.01)
C12N 1/12^(2006.01)
A23L 33/115^(2016.01)
A61K 36/02^(2006.01)
A61K 8/92^(2006.01)

(21) 09737174.4 (22) 02.10.2009
(43) 29.06.2011
(45) 22.02.2017
(31) 08165766 (32) 02.10.2008 (33) EP
(86) PCT/NL2009/000192 02.10.2009
(87) WO2010/039030 08.04.2010
(73) Gonzalez Ramon, Nieves, Oude Delft 91C, 2611 BD Delft, NL
(72) WEBER, Andreas, DE
GONZALEZ RAMON, Nieves, NL
(74) Nederlandsch Octrooibureau, P.O. Box 29720, 2502 LS The Hague, NL
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Ipašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
(54) **MIKROALĢU EKSTRAKTS, KAS SATUR 3-POLINEPIESĀTINĀTĀS TĀUKSKĀBES, UN PAŅĒMIENS EĻĻAS EKSTRAKCIJAI NO MIKROORGANISMIEM**
MICROALGAE EXTRACT CONTAINING 3-POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND METHOD FOR EXTRACTING OIL FROM MICRO-ORGANISMS

(57) 1. Divfāžu mikroaļģu ekstrakts, kas ietver ūdens fāzi no 15 līdz 95 masas % un eļļas fāzi no 5 līdz 85 masas %, turklāt minētais ekstrakts vismaz 1 masas % no kopējās taukskābju masas ietver ω 3 taukskābes, kas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no eikozapentaēnskābes (EPA), dokozaheksaēnskābes (DHA), un to kombinācijas, turklāt minētais ekstrakts papildus ir raksturīgs ar to, ka tā:

- no 40 līdz 100 masas % eļļas fāzes satur lipīdus, kas izvēlēti no triglicerīdiem, diglicerīdiem, monoglicerīdiem, fosfatīdiem, brīvām taukskābēm un to kombinācijām;
 - no 0,01 līdz 10 masas % eļļas fāzes satur karotenoīdus;
 - no 0,5 līdz 10 masas % ūdens fāzes satur nātrija hlorīdu;
 - no 0 līdz 3 masas % neizšķīdināta materiāla, kas nav disperģēti ūdens fāzes vai eļļas fāzes pilieni; un
 - no 0 līdz 10 masas % ūdens fāzes satur C_{1-5} monospirtu.
2. Ekstrakts saskaņā ar 1. pretenziju, kurā vismaz 10 masas % ω 3 taukskābes ir polāros lipīdus, kas izvēlēti no fosfatīdiem, glikolipīdiem un to kombinācijām.

3. Ekstrakts saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt ekstrakta no 0,01 līdz 10 masas % ūdens fāzes satur C_{1-5} monospirtu.

4. Ekstrakts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt ekstrakts ir ekstrakts no mikroaļģu sugas, kas pieder mikroaļģu ģintij vai mikroaļģu klasei, kas izvēlēta no *Chysophyceae*, *Xantophyceae*, *Eustigmatophyceae*, *Baccilariophyceae*, *Dinophyceae*, *Rodophyceae*, *Phaeophyceae*, *Chlorophyceae*, *Prasinophyceae*, *Cryptophyceae*, *Botryococcus*, *Isochrysis*, *Tetraselmis*, *Neochloris*, *Scenedesmus*, *Chlorobotrys*, *Eustigmatos*, *Pseudostaurastrum*, *Vischeria*, *Monodopsis*, *Ellipsoidion*, *Pseudocharaciopsis* un to kombinācijām.

5. Ekstrakts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kurā 200 grami ekstrakta var būt pilnīgi izšķīdināti 1 litrā C_{1-5} monospirta.

6. Ekstrakts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt ekstrakts satur vismaz 1 masas % hidrolīzes celulozes aļģu šūnu sienīņu materiāla sausas vielas.

7. Paņēmiens eļļas fāzes ekstrakcijai no šūnu sienīņām, kas satur mikroaļģes, turklāt vismaz 1 masas % minētās eļļas fāzes no kopējās taukskābju masas satur ω 3 taukskābi, kas ir izvēlētas no EPA, DHA un to kombinācijām, turklāt paņēmiens ietver:

- mitrās mikroaļģu biomasas, kas satur ω 3 taukskābes, pievienošanu fermentu preparātam, kas sastāv no celulāzes, beta glikanāzes vai beta glikozidāzes;
- ļaujot fermenta preparātam noārdīt mikroaļģu šūnu sienīņas;
- no fermenta apstrādātās biomasas vismaz 20 masas % mitrās mikroaļģu biomasas šķīduma izolēšanu, turklāt minētais šķidrums ir divfāžu ekstrakts, kas satur ūdens fāzes no 50 līdz 95 masas % ūdens fāzes un no 5 līdz 50 masas % eļļas fāzes; un
- eļļas fāzes atdalīšanu no ūdens fāzes.

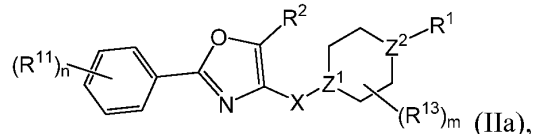
8. Paņēmiens saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt fermenta preparāts tiek pievienots biomasai pietiekamā daudzumā, lai nodrošinātu vismaz 1 SV uz gramu endoglikanāzes sausas masas un/vai vismaz 0,2 SV uz gramu beta glikanāzes sausas masas un/vai vismaz 0,8 SV uz gramu beta glikozidāzes sausas masas.

9. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 7. līdz 8. pretenzijai, turklāt eļļas fāze tiek atdalīta no ūdens fāzes ar centrifugēšanu vai dekantēšanu.

10. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 7. līdz 9. pretenzijai, turklāt divfāžu ekstrakts, kas tiek iegūts šajā procesā, ir divfāžu ekstrakts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai.

11. Divfāžu ekstrakts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai izmantošanai pārtikas produktu, barojošu dzērienu preparātu, farmaceitisko preparātu, dzīvnieku barības vai kosmētisku izstrādājumu ražošanā.

- (21) 09820030.6 (22) 12.10.2009
 (43) 17.08.2011
 (45) 07.12.2016
 (31) 104672 P (32) 10.10.2008 (33) US
 (86) PCT/US2009/060367 12.10.2009
 (87) WO2010/042925 15.04.2010
 (73) VM Discovery, Inc., 45535 Northport Loop East, Fremont CA 94538, US
 (72) WU, Jay Jie-Qiang, US
 (74) Wills, Andrew Jonathan, et al, Mewburn Ellis LLP, 33 Gutter Lane, London EC2V 8AS, GB
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **KOMPOZĪCIJAS UN METODES ALKOHOLA LIETOŠANAS IZRAISĪTU TRAUCĒJUMU, SĀPJU UN CITU SLIMĪBU ĀRSTĒŠANAI**
COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING ALCOHOL USE DISORDERS, PAIN AND OTHER DISEASES
 (57) 1. Savienojums ar struktūrformulu (IIa):



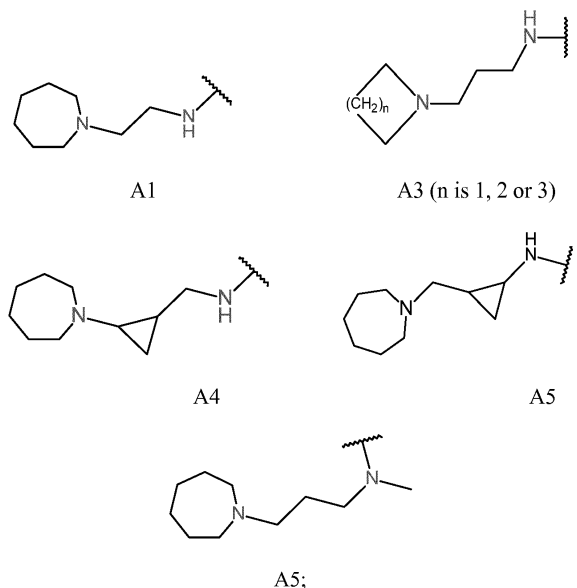
vai tā sāls vai solvāts, turklāt:

X ir $-CH_2-$ grupa,

R^1 ir $-C(O)NR^5R^6$,

R^2 ir H atoms vai alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} ,

$-NR^5R^6$ ir izvēlēts no rindas, kurā ietilpst:



Z^1 ir N atoms,

Z^2 ir CR^{12} vai N atoms, R^{12} ir izvēlēts no H atoma vai alkilgrupas, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , n ir vesels skaitlis no 0 līdz 5,

m ir nulle, un

katrs R^{11} ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kurā ietilpst acilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , alkoksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , ariloksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, etilgrupa, propilgrupa, butilgrupa, katra neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , arilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , arilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , cikloheteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , heteroarilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , heteroarilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , heteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , vai arī R^{11A} un R^{11B} kopā

- (51) C07D 401/14^(2006.01) (11) 2356109
 C07D 401/02^(2006.01)
 C07D 279/14^(2006.01)
 C07D 241/40^(2006.01)
 C07D 487/04^(2006.01)
 C07D 265/36^(2006.01)
 C07D 498/04^(2006.01)
 A61K 31/4162^(2006.01)
 A61P 35/00^(2006.01)

ar N atomu, pie kura tie pievienoti, veido 4-, 5-, 6- vai 7-locekļu cikloheteroarilgredzenu;

turklāt R^{11A} un R^{11B} ir neatkarīgi H atoms, alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, arilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁵, arilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, heteroarilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁵, heteroarilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, heteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, vai arī R^{11A} un R^{11B} kopā ar N atomu, pie kura tie pievienoti, veido 4-, 5-, 6- vai 7-locekļu cikloheteroarilgredzenu;

turklāt katra grupa R¹⁴ ir neatkarīgi izvēlēta no halogēna atoma, -R^a, -O-, =O, -OR^b, -SR^b, -S-, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalogēnmetilgrupas, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂O-, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O-, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O-, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O-, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b un -NR^bC(NR^b)NR^cR^c grupas,

katra grupa R¹⁵ ir neatkarīgi izvēlēta no halogēna atoma, -R^a, -O-, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^cR^c, trihalogēnmetilgrupas, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂O-, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O-, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O-, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O-, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b un -NR^bC(NR^b)NR^cR^c grupas;

kur R^a ir izvēlēts no rindas, kurā ietilpst alkilgrupa, arilalkilgrupa, alkildiilgrupa, arilgrupa, heteroalkilgrupa, heteroalkildiilgrupa, heteroarilgrupa, heteroarilalkilgrupa; katrs R^b ir neatkarīgi H atoms vai R^c; un katrs R^c ir neatkarīgi R^b vai arī divi R^c kopā ar N atomu, pie kura tie pievienoti, veido cikloheteroalkilgredzenu, kurš neobligāti var ietvert 1 līdz 4 tos pašus vai atšķirīgus papildu heteroatomus, izvēlēts no rindas, kurā ietilpst O, N un S atomi.

2. Savienojums, izvēlēts no rindas, kurā ietilpst:

ID IUPAC nosaukums

947 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

949 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

951 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-dimetoksifenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

953 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-benzilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

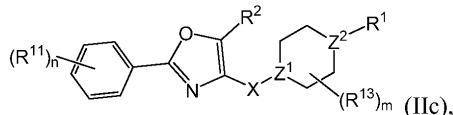
955 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-[4-(dimetilkarbamoil)fenil]-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

957 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

vai tā sāls vai solvāts.

3. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojuma vai tā sāls vai solvāta terapeitiski efektīvu daudzumu, un vismaz vienu farmaceitiski pieņemamu nesēju, turklāt savienojums ir:

(A) savienojums ar formulu (IIc):



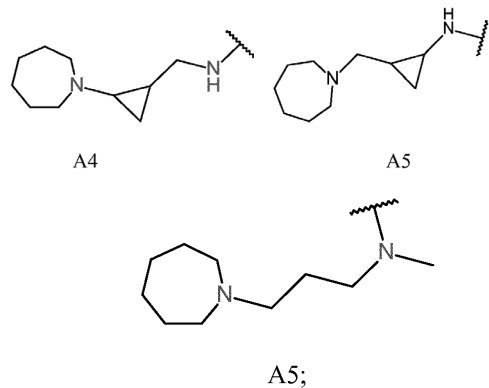
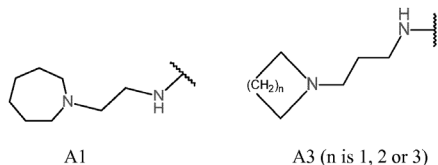
vai tā sāls vai solvāts, turklāt

X ir -CH₂- grupa,

R¹ ir -C(O)NR⁵R⁶,

R² ir H atoms vai alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴,

-NR⁵R⁶ ir izvēlēts no rindas, kurā ietilpst:



Z¹ ir N atoms,

Z² ir CR¹² grupa vai N atoms,

R¹² ir izvēlēts no H atoma vai alkilgrupas, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴,

n ir vesels skaitlis no nulles līdz 5,

m ir nulle, un

katrs R¹¹ ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kurā ietilpst halogēna atoms, acilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, alkoksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, ariloksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁵, -C(O)NR^{11A}R^{11B}, alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, arilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁵, arilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, cikloheteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, heteroarilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁵, heteroarilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, heteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R¹⁴, vai arī R^{11A} un R^{11B} kopā ar N atomu, pie kura tie pievienoti, veido 4-, 5-, 6- vai 7-locekļu cikloheteroarilgredzenu;

kur katra grupa R¹⁴ un R¹⁵ ir definēta 1. pretenzijā; vai (B) izvēlēts no grupas, kurā ietilpst sekojošas vielas:

ID IUPAC nosaukums

505 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;

507 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;

509 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;

511 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidīn-4-karboksamīds;

513 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[metil(fenil)amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds;

515 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidīn-4-karboksamīds;

517 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidīn-3-karboksamīds;

519 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidīn-3-karboksamīds;

521 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[metil(fenil)amino]propil]piperidīn-3-karboksamīds;

523 4-{5-etil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;

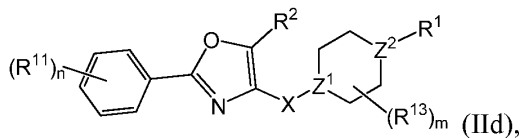
525 N-[3-[benzil(metil)amino]propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;

527 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;

529 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-[metil(2-feniletil)amino]etil]piperidīn-4-karboksamīds;

- 531 1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 533 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 535 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(cikloheksilsulfanil)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 537 N-[2-[etil(fenil)amino]etil]-1-[[2-(2-fluorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 539 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-[metil(2-feniletil)amino]etil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 541 1-[[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 543 N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-[[5-metil-4-((fenilsulfanil)metil)-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
- 545 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 547 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 549 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 551 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 553 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(3-pirolidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 555 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(3-pirolidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 557 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(3-pirolidin-1-il)propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 559 1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[metil(fenil)amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 561 1-[[2-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(cikloheksilsulfanil)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 563 4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 565 4-[[5-metil-4-((fenilsulfanil)metil)-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-propilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 567 1-[[5-metil-2-(4-propoksifenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(piridin-3-ilmetil)piperidīn-4-karboksamīds;
- 569 N-(2-azepan-1-iletīl)-4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
- 571 4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamīds;
- 573 N-(2-azepan-1-iletīl)-4-[[5-metil-4-((fenilsulfanil)metil)-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
- 575 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[[etil(3-metilfenil)amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 577 1-[[5-metil-2-(4-propoksifenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(piridin-2-ilmetil)piperidīn-4-karboksamīds;
- 579 N-[3-[[cikloheksil(metil)amino]propil]-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 581 N-[2-(4-hlorfenil)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 583 N-[2-[etil(fenil)amino]etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 585 N-[3-(cikloheksilsulfanil)propil]-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 587 N-[2-(4-hlorfenil)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 589 N-[2-(4-benzilpiperazin-1-il)etil]-2-[[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]sulfanil]acetamīds;
- 591 4-[[5-metil-4-(fenoksimetil)-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 593 N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
- 595 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(piridin-3-ilmetil)piperidīn-4-karboksamīds;
- 597 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(2-pirolidin-1-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds;
- 599 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(2-pirolidin-1-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds;
- 903 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 905 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 907 N-[3-(4-benzilpiperidin-1-il)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 909 N-[2-[4-(3-hlorfenil)piperazin-1-il]etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 911 N-[3-[4-(3-hlorbenzil)piperidin-1-il]propil]-1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 913 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 915 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[4-(2-fluorfenil)piperazin-1-il]propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 919 N-(2,4-difluorfenil)-4-[[5-metil-4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
- 931 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 935 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(morfolin-4-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 937 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 939 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(pipendin-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 941 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 945 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 961 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[[metil(4-(morfolin-4-il)benzil)amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds];
- 963 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[[4-metoksifenil]karbonil]amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 965 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 967 N-(2-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidin-4-il)-5-(piperidin-1-il)piridīn-2-amīns; un
- 969 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-4-[4-(piperidin-1-il)fenil]piperazīns,
- vai tā sāls vai solvāts.
4. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojuma, tā sāls vai solvāta terapeitiski efektīvu daudzumu un vismaz vienu farmaceutiski pieņemamu nesēju, turklāt savienojums ir savienojums, izvēlēts no grupas, kurā ietilpst:
- ID IUPAC nosaukums
- 901 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 929 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-metilpiperidīn-4-karboksamīds;
- 933 N-[[2-(azepan-1-il)ciklopropil]metil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 943 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 947 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds; un
- 503 N-(2-azepan-1-iletīl)-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- vai tā sāls vai solvāts.
5. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 3. vai 4. pretenziju, kompozīcija izveidota intradermālai, intramuskulārai, intraperitoneālai, intravenozai, subkutānai, intranazālai, epidurālai, perorālai, sublingvālai, intranazālai, intracerebrālai, intravaginālai, transdermālai, rektālai, lokālai ievadīšanai vai ievadīšanai ar inhalāciju.
6. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 3. vai 4. pretenziju, turklāt savienojums:
- (i) inhibē PKCε nekonkurējoši attiecībā pret ATF, vai
- (ii) inhibē PKCε apgriezeniski ar IC₅₀ mazāku par 1 μM.
7. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju vai tā sāls vai solvāts, vai farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 3. līdz 6. pretenzijai lietošanai ārstēšanā.
8. Savienojums ar formulu (IId) vai (IIb) lietošanai ārstēšanā, turklāt ārstējamā slimība, traucējums, simptoms vai stāvoklis ir izvēlēti no sekojošiem: akūtas sāpes, hroniskas sāpes, iekaisuma sāpes, neiropātiskas sāpes, diabētiska neiropātija, alkohola izraisīta polineuropātija, vēzis vai vēža vai ķīmijterapijas izsauktas sāpes, vispārējas sāpes kā traucējums, tonizējošas sāpes, pastāvīgas sāpes, pēcoperācijas sāpes, ķīmisku vielu izsauktas sāpes, medikamentu izsauktas sāpes, migrēna, nemiers, skeleta muskuļu spazmas, konvulsijas lēkmes, epilepsija, alkohola atkarība un ar alkoholismu

saisīta slimība, bezmiegs, alkohola ierosināta pastiprināta sāpju sajūta, 1. un 2. tipa diabēts, diabēta komplikācijas, aknu steatoze vai aknu ciroze, bipolārais traucējums, mēnija, miega traucējums, apdegums, posttraumatiskais stress kā traucējums, sirdsdarbības traucējums, iekaisīgi un ar imūnsistēmu saistīti traucējumi (ieskaitot mikrobu infekciju un orgānu transplantāciju), vēzis (ieskaitot krūts, galvas un kakla, prostatas un plaušu vēzi), nepiemērotu vielu lietošana, atkarība no vielām, narkomānija, alkohola vai citu vielu pārmērīga lietošana, ar narkotikām saistīta aizstājēja, nomierinošas, hipnotiskas vai koordināciju traucējošas iedarbības un to kombinācijas, turklāt savienojumam ir struktūrformula (IId):



vai tā sāls vai solvāts,

turklāt:

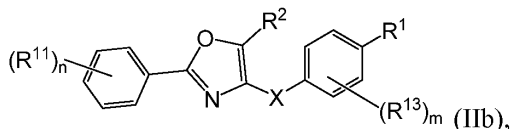
X ir $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{O}-$ vai $-\text{S}-$ grupa,

R^1 ir $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,

R^2 ir H vai halogēna atoms, acilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , alkoksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , ariloksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , arilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , arilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , cikloheteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , heteroarilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , heteroarilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , heteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , vai arī R^5 un R^6 kopā ar N atomu, pie kura tie pievienoti, veido 4-, 5-, 6- vai 7-locekļu cikloheteroarilgredzenu;

Z^1 un Z^2 ir neatkarīgi CR^{12} grupa un N atoms,

R^{12} ir izvēlēts no H atoma vai alkilgrupas, neobligāti aizvietotas ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , n ir vesels skaitlis no 0 līdz 5, m ir vesels skaitlis no 0 līdz 8, un R^{11} un R^{13} katrs ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kurā ietilpst halogēna atoms, acilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , alkoksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , ariloksikarbonilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, alkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , arilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , arilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , cikloheteroalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , heteroarilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{15} , heteroarilalkilgrupa, neobligāti aizvietota ar vienu vai ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem R^{14} , turklāt katra grupa R^{14} un R^{15} ir definēta 1. pretenzijā, vai savienojumam ir struktūrformula (IIb):



vai tā sāls vai solvāts,

turklāt X, R^1 un R^2 , n, R^{11} un R^{13} ir tādi, kā definēts atbilstoši savienojumam ar struktūrformulu (IIa), un m ir vesels skaitlis no 0 līdz 4.

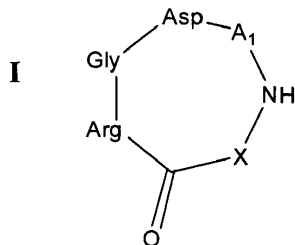
9. Savienojums ar formulu (IId) vai (IIb) lietošanai ārstēšanā saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt savienojums ir izvēlēts no rindas, kurā ietilpst:

ID IUPAC nosaukums

- 901 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 903 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3,5-dimetilpiperidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 905 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(2-metilpiperidīn-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
 907 N-[3-(4-benzilpiperidīn-1-il)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 909 N-[2-[4-(3-hlorfenil)piperazin-1-il]etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 911 N-[3-[4-(3-hlorbenzil)piperidīn-1-il]propil]-1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 913 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 919 N-(2,4-difluorfenil)-4-[[5-metil-4-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
 929 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-metilpiperidīn-4-karboksamīds;
 931 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[4-(piperidīn-4-il)piperidīn-1-il]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 933 N-[[2-(azepan-1-il)ciklopropil]metil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 935 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(morfolin-4-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 937 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 939 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(piperidīn-1-il)-2-(piperidīn-1-ilmetil)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 941 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 943 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 945 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(piperidīn-4-il)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 947 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 949 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 951 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-dimetoksifenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 953 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-benzilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 955 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-(dimetilkarbamoil)fenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 957 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(piperidīn-1-il)fenil]-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
 961 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[[4-(morfolin-4-il)benzil]amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 963 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-[[4-(metoksifenil)karbonil]amino]propil]piperidīn-4-karboksamīds;
 965 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piperidīn-4-karboksamīds;
 967 N-(1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-il)-5-(piperidīn-1-il)piperidīn-2-amīns; un
 969 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-4-[4-(piperidīn-1-il)fenil]piperazīns;
 543 N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-[[5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;
 523 4-[[5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
 563 4-[[5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
 565 4-[[5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-propilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
 569 N-(2-azepan-1-iletīl)-4-[[5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il]benzamīds;

- 571 4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamīds;
- 573 N-(2-azepan-1-iletīl)-4-{5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il}benzamīds;
- 591 4-[5-metil-4-(fenoksimetil)-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 593 N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il}benzamīds;
- 915 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-(2-fluorfenil)piperazin-1-il)propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 917 N-[3-(4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il)propil]-4-5-metil-4-[[4-metilfenoksi]metil]-1,3-oksazol-2-il}benzamīds; un
- 959 N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(naftalen-1-il)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 503 N-(2-azepan-1-iletīl)-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 505 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3-metilpiperidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 507 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(2-etilpiperidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 509 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(2-metilpiperidīn-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 511 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(etil(fenil)amino)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 513 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(metil(fenil)amino)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 515 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(etil(fenil)amino)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 517 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(etil(fenil)amino)etil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 519 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(etil(fenil)amino)etil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 521 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(metil(fenil)amino)propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 523 4-{5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 525 N-[3-(benzil(metil)amino)propil]-1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 527 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3,5-dimetilpiperidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 529 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(metil(2-feniletīl)amino)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 531 1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3-metilpiperidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 533 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(3,5-dimetilpiperidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 535 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(cikloheksilsulfanil)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 537 N-[2-(etil(fenil)amino)etil]-1-[[2-(2-fluorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 539 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(metil(2-feniletīl)amino)etil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 541 1-[[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(4-metilpiperidīn-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 543 N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-{5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il}benzamīds;
- 545 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 547 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 549 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 551 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 553 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(3-pirolidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 555 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(3-pirolidīn-1-il)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 557 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(3-pirolidīn-1-il)propil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 559 1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(metil(fenil)amino)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 561 1-[[2-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(cikloheksilsulfanil)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 563 4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il)-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 565 4-{5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il}-N-[3-(4-propilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 567 1-[[5-metil-2-(4-propoksifenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(piridīn-3-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds;
- 569 N-(2-azepan-1-iletīl)-4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il}benzamīds;
- 571 4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamīds;
- 573 N-(2-azepan-1-iletīl)-4-{5-metil-4-[[fenilsulfanil]metil]-1,3-oksazol-2-il}benzamīds;
- 575 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-[3-(etil(3-metilfenil)amino)propil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 577 1-[[5-metil-2-(4-propoksifenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(piridīn-2-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds;
- 579 N-[3-(cikloheksil(metil)amino)propil]-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 581 N-[2-(4-hlorfenil)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 583 N-[2-(etil(fenil)amino)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-4-karboksamīds;
- 585 N-[3-(cikloheksilsulfanil)propil]-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 587 N-[2-(4-hlorfenil)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]piperidīn-3-karboksamīds;
- 589 N-[2-(4-benzilpiperazin-1-il)etil]-2-[[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oksazol-4-il]metil]sulfanil]acetamīds;
- 591 4-[5-metil-4-(fenoksimetil)-1,3-oksazol-2-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamīds;
- 593 N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-(5-metil-4-[[4-metilfenil]sulfanil]metil)-1,3-oksazol-2-il}benzamīds;
- 595 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(piridīn-3-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds;
- 597 1-[[2-(4-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(2-pirolidīn-1-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds; un
- 599 1-[[2-(3-hlorfenil)-5-metil-1,3-oksazol-4-il]metil]-N-(2-pirolidīn-1-iletīl)piperidīn-4-karboksamīds, vai tā sāls vai solvāts.
10. Savienojums lietošanai ārstēšanā saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju, lietošanai vēža vai vēža izraisītu sāpju ārstēšanā.
11. Savienojums lietošanai ārstēšanā saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju, lietošanai ārstēšanā no nepiemērotu vielu lietošanas, atkarības no vielām, narkomānijas, alkohola vai citu vielu pārmērīgas lietošanas, ar narkotikām saistītām aizstājēja, nomierinošām, hipnotiskām vai koordināciju traucējošām iedarbībām un to kombinācijām.
12. Savienojums lietošanai ārstēšanā saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju vai tā sāls vai solvāts, lietošanai pacienta ārstēšanā, pacients ir smēķētājs, narkotiku, alkohola vai nepiemērotu vielu lietotājs.
13. Savienojums lietošanai ārstēšanā saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju, metode ietver savienojuma terapeitiski efektīvas devas ievadīšanu pacientam kombinācijā ar vismaz vienu papildu aktīvu līdzekli, kas izvēlēts no rindas, kurā ietilpst proteīnkināzes A (PKA) inhibitors, cAMF signāļceļa inhibitors, nesteroidu pretiekaisuma līdzeklis, prostaglandīnu sintēzes inhibitors, vietējas iedarbības anestētiķis, antikonvulsants, antidepresants, opioīdā receptora agonists, neiroleptiķis, GABAA receptora agonists, pretsāpju līdzeklis, kurš darbojas ar atšķirīgu no PKCε antagonista mehānismu, benzodiazepīns, barbiturāts, neirosteroīds un inhalācijas anestētiķis, anestētiķis, pretvēža līdzeklis, mGluR5 receptora modulators un to kombinācijas.
14. Farmaceitiskā kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 3. līdz 6. pretenzijai, kompozīcija ietver vismaz vienu papildu aktīvu līdzekli, kas izvēlēts no rindas, kurā ietilpst proteīnkināzes A (PKA) inhibitors, cAMF signāļceļa inhibitors, nesteroidu pretiekaisuma līdzeklis, prostaglandīnu sintēzes inhibitors, vietējas iedarbības anestētiķis, antikonvulsants, antidepresants, opioīdā receptora agonists, neiroleptiķis, GABAA receptora agonists, pretsāpju līdzeklis, kurš darbojas ar atšķirīgu no PKCε antagonista mehānismu, benzodiazepīns, barbiturāts, neirosteroīds un inhalācijas anestētiķis, anestētiķis, pretvēža līdzeklis, mGluR5 receptora modulators un to kombinācijas.

- (51) **C07K 5/10**^(2006.01) (11) **2358737**
C07K 7/54^(2006.01)
- (21) 09774982.4 (22) 22.10.2009
(43) 24.08.2011
(45) 01.03.2017
- (31) 107952 P (32) 23.10.2008 (33) US
(86) PCT/IL2009/000995 22.10.2009
(87) WO2010/046900 29.04.2010
(73) Steba Biotech S.A., 7 Place du Théâtre, 2613 Luxembourg, LU
- (72) EREN, Doron, IL
YECHZKEL, Tamar, IL
SALITRA, Yoseph, IL
KOUNDINOVA, Natalia, IL
- (74) Kalhammer, Georg, Lederer & Keller, Patentanwälte, Unsöldstrasse 2, 80538 München, DE
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Baroņa iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
- (54) **RGD-SATUROŠI PEPTIDOMIMĒTIKI UN TO IZMANTOŠANA**
RGD-CONTAINING PEPTIDOMIMETICS AND USES THEREOF
- (57) 1. Arginīnu-glicīnu-asparagīnskābi (RGD)-saturošs ciklisks peptidomimētiķis ar vispārīgu formulu (I):



kur:

arginīna atlikums caur tā α -aminogrupu ir savienots ar pamatcikla C=O grupu;

X ir -NH-R-, -O-R- vai -S-R- grupa, turklāt R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, etēna vai ciklopropāna; un

A₁ ir aminoskābes atlikums, kas satur aminogrupu pie tā sānu virknes, kas caur tās karboksilgrupu savienota ar pamatcikla NH grupu un caur tās sānu virknes aminogrupu savienota ar asparagīnskābes atlikuma α -karboksilgrupu, minētā aminoskābe ir izvēlēta no diamīnoproponskābes (Dap), ornīta (Orn) vai lizīna (Lys).

2. RGD-saturošs ciklisks peptidomimētiķis saskaņā ar 1. pretenziju, kur X ir -NH-R-, -O-R- vai -S-R- grupa un R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna.

3. RGD-saturošs ciklisks peptidomimētiķis saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur:

(i) X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap, Orn vai Lys; vai

(ii) X ir -O-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap vai Lys.

4. Konjugāts no RGD-saturoša cikliska peptidomimētiķa saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai un nesēja daļa, kas izvēlēta no fluorescējošas zondes, fotosensibilizējoša līdzekļa, helātus veidojoša līdzekļa vai citotoksiska līdzekļa, kas savienots ar peptidomimētiķa aminoskābes atlikuma A₁ α -aminogrupu, neobligāti caur starplocekli.

5. Konjugāts saskaņā ar 4. pretenziju, kur minētais starploceklis ir izvēlēts no dabiskas vai dabā nesastopamas aminoskābes daļas, maza peptīda daļas ar ne vairāk par 8 aminoskābēm, diamīna atlikuma, C₁₋₂₅-hidrokarbilēngrupas vai šķīstoša polimēra.

6. Konjugāts saskaņā ar 5. pretenziju, kur minētā aminoskābe ir glicīns (Gly), β -alanīns (β -Ala), fenilalanīns (Phe), D-fenilalanīns (D-Phe), 1-naftilalanīns (1-Nal), D-1-naftilalanīns (D-1-Nal), γ -aminosviestskābe (GABA) vai 3-(aminometil)benzoksābe; minētais diamīna atlikums ir -HN-(CH₂)₂-NH- vai -HN-(CH₂)₄-NH- grupa; minētā C₁₋₂₅-hidrokarbilēngrupa ir C₁₋₁₀-alkilēngrupa vai fenilēngrupa, kas aizvietota ar divām gala funkcionālajām grupām, tādām kā OH, COOH, SO₃H, COSH vai NH₂ grupas, tādā veidā veidojot ētera, estera, amīda, tioamīda vai sulfonamīda grupas; un minētais šķīstošais polimērs ir izvēlēts no lineāra vai sazarota poli-etilēnglikola (PEG) vai tā kopolimēriem, polilaktīda (PLA) vai tā

kopolimēriem, poliesteriem ar piemērotām funkcionālajām grupām, bāzētiem uz PLA, poliglikolīda (PGA), polikaprolaktona (PCL) vai to kopolimēriem, vai poliamīdiem, bāzētiem uz polimetakrilamīdu vai to kopolimēriem, turklāt minētajiem polimēriem ir piemērotas funkcionālās grupas.

7. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 6. pretenzijai, kur nesējs ir fluorescējoša zonde, fotosensibilizējošs līdzeklis, helātus veidojošs līdzeklis vai citotoksisks līdzeklis.

8. Konjugāts saskaņā ar 7. pretenziju, kur minētā fluorescējošā zonde ir BPheide taurīna amīds (BTA), fluorenilizociānāts (FITC), dansils, rodamīns, eozīns vai eritrozīns; minētais fotosensibilizējošs līdzeklis ir porfirīns, hlorofils vai bakteriohlorofils, labāk hlorofils vai bakteriohlorofils, vēl labāk bakteriohlorofila atvasinājums; minētais helātus veidojošais līdzeklis ir DTPA vai DOTA; un minētais citotoksiskais līdzeklis ir antraciklīna ķīmijterapietiskais līdzeklis, kas izvēlēts no doksorubicīna, daunorubicīna, epirubicīna, idarubicīna vai mitoksantrona, labāk doksorubicīna, mitotiska inhibitora, labāk paklitaksela, topoizomerāzes I inhibitora, labāk kamptotecīna vai topoisomerāzes II inhibitora, labāk elipticīna.

9. Konjugāts saskaņā ar 4. pretenziju, kur:

(i) nesējs ir BTA, kas savienots tieši ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap, Orn vai Lys;

(ii) nesējs ir dansils, kas savienots tieši ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap, Orn vai Lys;

(iii) nesējs ir BTA, kas savienots tieši ar A₁, X ir -O-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap vai Lys;

(iv) nesējs ir BTA, kas caur starplocekli savienots ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, A₁ ir Dap un starploceklis ir GABA vai D-Phe daļa vai 1,4-diaminobutāna atlikums;

(v) nesējs ir FITC, kas caur starplocekli savienots ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un:

(a) A₁ ir Dap, un starploceklis ir β -Ala daļa; vai

(b) A₁ ir Lys, un starploceklis ir β -Ala vai GABA daļa;

(vi) nesējs ir dansils, un starploceklis ir A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, A₁ ir Dap vai Lys un starploceklis ir Gly daļa;

(vii) nesējs ir bakteriohlorofila atvasinājums Pd-BTA, kas savienots tieši ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap;

(viii) nesējs ir DTPA vai DOTA, kas savienota tieši ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap;

(ix) nesējs ir aizvietots BTA, kurā taurīna atlikums ir aizvietots ar -NH-(CH₂)₂-NH₂ grupu, minētais aizvietotais BTA ir tieši savienots ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap vai Orn; vai

(x) nesējs ir aizvietots BTA, kurā taurīna atlikums ir aizvietots ar -NH-(CH₂)₂-NH-CH₃ grupu, minētais aizvietotais BTA ir tieši savienots ar A₁, X ir -NH-R- grupa, R ir hidrokarbilēngrupa, atvasināta no etāna, un A₁ ir Dap vai Orn.

10. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur konjugātu saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 9. pretenzijai vai farmaceutiski pieņemamu tā sāli un farmaceutiski pieņemamu nesējvielu.

11. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kur nesējs ir fluorescējoša zonde.

12. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 11. pretenziju diagnostikas mērķiem, labāk orgānu un audu vizualizēšanai, vai audzēju diagnosticēšanai, vēl labāk audzēja diagnosticēšanai ar dinamisko fluorescences attēlveidošanu, radiodiagnostisko paņēmieni, tādu kā pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) vai viena fotona emisijas tomogrāfija (SPET), vai molekulāro magnētiskās rezonanses attēlveidošanu (MRI).

13. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kur nesējs ir fotosensibilizējošs līdzeklis.

14. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 13. pretenziju fotodinamiskai terapijai (PDT), labāk audzēju vai ne-neoplastisko audu PDT, vēl labāk primāra audzēja metastāzes no melanomas, resnās zarnas, krūts dziedzera, plaušu, prostatas, smadzeņu vai galvas un kakla vēža PDT, vai ar vecumu saistītas makulas deģenerācijas ārstēšanai, vai tukluma ārstēšanai, limitējot vaskulāro piegādi taukaudiem.

15. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kur nesējs ir helātus veidojošs līdzeklis.
16. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 15. pretenziju izmantošanai radio attēlveidošanā vai radioterapijā.
17. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kur nesējs ir citotoksisks līdzeklis, labāk izmantošanai mērķētā ķīmijterapijā.
18. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 9. pretenzijai vai farmaceutiski pieņemams tā sāls diagnostiskiem mērķiem, fotodinamiskai terapijai (PDT), radio attēlveidošanai vai radioterapijai, vai mērķtiecīgai ķīmijterapijai.

- (51) **B32B 37/24**^(2006.01) (11) **2362831**
B32B 38/00^(2006.01)
B32B 38/06^(2006.01)
B32B 38/10^(2006.01)
B32B 37/02^(2006.01)
B29C 43/20^(2006.01)
B29C 43/34^(2006.01)
B27D 1/08^(2006.01)
B27N 3/06^(2006.01)
E04F 15/02^(2006.01)
E04D 1/26^(2006.01)
- (21) 09756778.8 (22) 20.10.2009
(43) 07.09.2011
(45) 29.03.2017
(31) 0819214 (32) 20.10.2008 (33) GB
0819212 20.10.2008 GB
0819213 20.10.2008 GB
0904912 23.03.2009 GB
(86) PCT/GB2009/051414 20.10.2009
(87) WO2010/046699 29.04.2010
(73) Acell Industries Limited, 21 Cook Street, 2nd Floor, Cork, Co Cork, IE
(72) ALBERTELLI, Aldino, GB
(74) Hamer, Christopher K., et al, Mathys & Squire LLP, 120 Holborn, London EC1N 2SQ, GB
Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **KOMPOZĪTMATERIĀLS AR VIRSMAS EFEKTU**
COMPOSITE PRODUCT WITH SURFACE EFFECT
- (57) 1. Metode kompozītmateriāla veidošanai ar apvalkslāni, kuram piemīt virsmas efekts, pie kam metode satur:
substrāta (44) sagādi, kurš ietver materiālu ar pārsvarā atvērtu šūnu tipa struktūru,
cietināma materiāla (40) sagādi plākšņu formā,
virsmas materiāla sagādi daļiņu formā (30) un
plākšņu formas cietināmā materiāla (40) un virsmas materiāla (30) iepresēšanu substrātā (44), lai izveidotu tādu kompozītmateriālu, ka materiāls plākšņu formā (40) piesaistās pie substrāta (44) un virsmas materiāls (30) tiek iekļauts plākšņu formas materiāla (40) neaizsargātajā virsmā.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt vismaz daļa no virsmas materiāla (30) tiek eksponēta uz apvalkslāņa virsmas, lai veidotu teksturētu virsmu.
3. Metode saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt virsmas efekts tiek piemērots substrāta (44) virsmas efekta rajonam un plākšņu formas materiāls (40) pirms presēšanas tiek izvietots virsmas efekta rajonā būtībā vienlaidus.
4. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt virsmas materiāls (30) ietver divus atšķirīgus materiālus, pie tam pirmais virsmas materiāls tiek uzņemts uz substrāta (44) pirmajā rajonā un otrs virsmas materiāls tiek uzņemts uz substrāta (44) otrajā rajonā.
5. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt virsmas materiāla (30) daļiņu izmērs ir tāds, ka vismaz 50 masas %, vēlams vismaz 70 masas % daļiņu ir ar diametru vismaz 0,5 mm, vēlams vismaz 1,0 mm.
6. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt, lai izveidotu kompozītmateriālu, presēšana tiek veikta vienā solī.
7. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt apvalkslānim ir akmeni imitējoša virsma.

8. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt metode papildus ietver profilētas substrāta virsmas (44) nodrošināšanu un plākšņu formas materiāls (40) tiek presēts uz profilētas virsmas.
9. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt virsmas materiāls (30) pirms presēšanas tiek karsēts.
10. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt substrāta (44) virsmai būtībā ir atvērtu šūnu tipa struktūra.
11. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt substrāts (44) ietver atvērtu šūnu tipa putas.
12. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, kura papildus satur šādus soļus: veidnes virsmas (20) sagādi; virsmas materiāla (30) sagādi graudainā formā; virsmas materiāla graudiņu izkļiedēšanu pa veidnes virsmu (20); plākšņu formas cietināma materiāla (40) uznešanu veidnē; graudiņu (30) pārklāšanu ar plākšņu formas materiālu (40) un plākšņu formas materiāla (40) presēšanu veidnē (20), lai izveidotu apvalkslāni ar graudiņiem (30), kas ir saistīti slāņa virsmā.
13. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt metode kā papildu soli ietver virsmas apstrādi, lai palielinātu graudiņu (30) parādīšanos uz virsmas.
14. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt metode kā papildu soli ietver virsmas, kas satur virsmas materiāla graudiņus (30), apstrādi ar smilšu strūklku.
15. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt graudiņi (30) ietver smiltis.
16. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt plākšņu formas materiāls (40) ietver plākšņu formēšanas kompaundu SMC (*Sheet Molding Compound*).
17. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt metode kā soli ietver otrā slāņa nodrošināšanu, kurš ietver plākšņu formas materiāla (52) uznešanu pāri substrātam (44) tā, ka substrāts izrādās ievietots starp plākšņu formas materiāla pirmo slāni (40) un otro slāni (52), un otrā slāņa (52) presēšanu kopā ar substrātu (44).
18. Metode saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt metode kā papildu soli ietver virsmas materiāla graudiņu (30) izkļiedēšanu pa plākšņu formas materiāla otro slāni (52).
19. Metode saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt substrāts (44) satur tādu sagraujamu materiālu, ka presēšanas soļa laikā tiek formēta substrāta (44) virsma.
20. Materiāls, kas izgatavots ar metodi saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām.

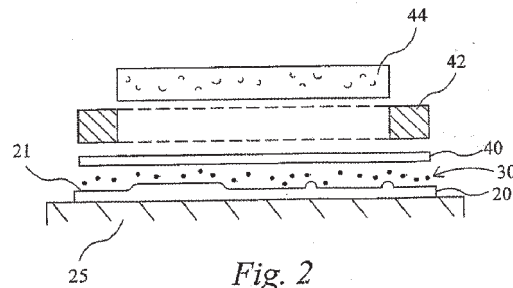


Fig. 2

- (51) **A61K 9/00**^(2006.01) (11) **2364137**
A61K 9/10^(2006.01)
A61K 47/10^(2017.01)
- (21) 09768284.3 (22) 03.12.2009
(43) 14.09.2011
(45) 29.03.2017
(31) 120081 P (32) 05.12.2008 (33) US
(86) PCT/US2009/066570 03.12.2009
(87) WO2010/065730 10.06.2010
(73) NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(72) KABRA, Bhagwati P., US
(74) Stierwald, Michael, et al, Novartis Pharma AG, Patent Department, Forum 1, Novartis Campus, 4056 Basel, CH
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

(54) **FARMACEITISKA SUSPENSĪJA**
PHARMACEUTICAL SUSPENSION

(57) 1. Farmaceutiska suspensija, kas ir suspensija acīm, ausīm vai degunam un satur:

ūdens šķīdumu, kurš ietver suspendējošu līdzekli, turklāt vismaz 93 masas % suspendējošā līdzekļa ir lielas molekulas polietilēnglikols, polietilēnoksiāds vai abi, turklāt lielas molekulas polietilēnglikola, kad tas ir iekļauts, molekulas ir vismaz 10000; un

terapeitisku līdzekli, kurš ir suspendēts šķīdumā ar lielas molekulas polietilēnglikolu, polietilēnoksiādu vai abiem.

2. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt terapeitiskais līdzeklis ir izvēlēts no roskoviīna, brinzolamīda, tandospirona, anekortavacetāta, deksametazona, nepafenaka un jebkuras to kombinācijas.

3. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas papildus satur otru terapeitisko līdzekli, kurš ir šķīstošs vai izšķīdināts kompozīcijā.

4. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt otrais terapeitiskais līdzeklis ir travoprosts, latanoprosts, bimatoprosts, dorzolamīds, timolols, brimonidīns, moksifloksacīns vai to kombinācija.

5. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt suspensijas flokulācijas pakāpe ir vismaz 10, turklāt flokulācijas pakāpe tiek mērīta saskaņā ar sekojošo:

10 ml farmaceutiskās suspensijas tiek iepildīti 10 ml graduētā cilindā un atstāti nostāties vismaz vienu nedēļu, augšējais nogulšņu līmenis pēc nostāšanās ir nogulšņu tilpums % no kopējā farmaceutiskās suspensijas tilpuma, un flokulācijas pakāpe tiek aprēķināta, galīgo nogulšņu tilpumu % dalot ar terapeitiskā līdzekļa koncentrāciju.

6. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt suspensija ir suspensija acīm.

7. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt suspensija faktiski ir brīva no jebkāda nepolimērizēta kvartārā amonija savienojuma, jo īpaši benzalkonija hlorīda.

8. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kas papildus satur pretmikrobu līdzekli.

9. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt pretmikrobu līdzeklis ietver polimerizētu kvartārā amonija savienojumu.

10. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kas papildus satur borātu, polioliu vai abus.

11. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt borāts ir borskābe.

12. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar 10. vai 11. pretenziju, turklāt poliols ir izvēlēts no glicerīna, propilēnglikola, mannīta, sorbīta vai jebkādas to kombinācijas, un poliols suspensijā veido borāta/poliola kompleksu.

13. Farmaceutiska suspensija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt suspensija satur vismaz 5 % (masa/tilpums) polietilēnglikola un/vai suspensija satur vismaz 0,1 % (masa/tilpums) polietilēnoksiāda.

14. Suspensija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai izmantošanai metodē, kas ietver suspensijas kontaktēšanu ar cilvēka ausi, degunu vai aci.

15. Suspensija izmantošanai saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt kontaktēšanas solis ietver suspensijas kontaktēšanu ar cilvēka aci.

16. Suspensija izmantošanai saskaņā ar 14. vai 15. pretenziju, turklāt suspensijas viskozitāte ir lielāka par 15 cP (mPa·s), bet ne lielāka par 1000 cP (mPa·s), turklāt suspensijas viskozitāte tiek mērīta ar *Brookfield LV* viskozimetru ar CP-42 vārpstu pie 12 apgriezieniem minūtē, pie liela bīdes ātruma 46 s^{-1} 23 °C temperatūrā.

17. Suspensija izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 14. līdz 16. pretenzijai, turklāt suspensijas blīvums ir lielāks par 1,015 g/ml.

18. Suspensija izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 14. līdz 17. pretenzijai, turklāt suspensija satur virsmaktīvo vielu.

19. Suspensija izmantošanai saskaņā ar 18. pretenziju, turklāt virsmaktīvā viela ir tiloksapols.

20. Suspensija izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 14. līdz 19. pretenzijai, turklāt jebkura suspendētā terapeitiskā līdzekļa minētā tilpuma daļiņu vidējais diametrs suspensijā parasti ir vismaz 0,1 μm, bet ne lielāks par 20 μm.

21. Farmaceutiska suspensija vai suspensija izmantošanai sa-

skaņā ar jebkuru no 1. līdz 20. pretenzijai, turklāt suspensija satur vismaz 10 % (masa/tilpums) polietilēnglikola un/vai suspensija satur vismaz 1 % (masa/tilpums) polietilēnoksiāda.

(51) **F27D 3/14**^(2006.01) (11) **2375206**
F27D 27/00^(2010.01)
C22B 21/00^(2006.01)
H02K 44/02^(2006.01)

(21) 11157760.7 (22) 10.03.2011

(43) 12.10.2011

(45) 03.05.2017

(31) 2010088793 (32) 07.04.2010 (33) JP
2010152816 05.07.2010 JP

(73) ZMAG, Ltd., 149, Rokkodai 9-chome, Matsudo-shi, Chiba, JP

(72) TAKAHASHI, Kenzo, JP

(74) Dossmann, Gérard, Casalonga & Partners, Bayerstrasse 71-73, 80335 München, DE

Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **KRĀSAINO METĀLU SAKAUSĒJUMA SŪKNIS UN KAUŠĒŠANAS KRĀSNIS SISTĒMA, IZMANTOJOT ŠO SŪKNI NON-FERROUS METAL MELT PUMP AND MELTING FURNACE SYSTEM USING THE SAME**

(57) 1. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis (1), kas satur:

konteina korpusu (11), kas ietver iekšējo telpu un krāsaino metālu sakausējuma eju (8), turklāt krāsaino metālu sakausējuma eja (8) satur spirālveida eju, kas veidota sānu sienā tādā veidā, lai apakšējā gala ieklūde (2) un augšējā gala atvērtā daļa (6), kas attiecīgi veidota sānu sienā, būtu atvērtas uz ārpusi, ir savienotas viena ar otru,

magnētiskā lauka ierīci (20), kas ir rotējama ap vertikālās ass līniju (AL), kas izvietota iekšējā telpā, turklāt magnētiskā lauka ierīcei magnētiskā lauka lielums ir tāds, lai magnētiskā spēka līnijas rotācijas laikā kustas, kamēr krāsaino metālu sakausējums iekļūst spirālveida ejā (8, 8a), un

piezīšanas ierīci (18), kas rotējoši piezīd magnētiskā lauka ierīci (20),

turklāt konteina korpusu (11) ir izgatavots no ugunsdroša materiāla,

kas raksturīgs ar to, ka konteina korpusu (11) ir izveidots kā dubultas struktūras konteiners ar cilindrisku konteineru, kas kalpo kā ārējais cilindrs (5), un iekšējo konteineru, kas kalpo kā iekšējais cilindrs (4), pie tam krāsaino metālu sakausējuma eja (8) ir izveidota cilindriskā konteina (11) sānu sienā.

2. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt spirālveida ejas (8) augšējais gals (6) ir savienots ar augšējā gala atvērtā daļu (6b) caur vertikāli augšupejošu eju (8b), kas izveidota konteina korpusa (11) sānu sienā.

3. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt magnētiskā lauka ierīce (20) ir konfigurēta kā pastāvīgs magnēts.

4. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt magnētiskā lauka ierīce (20) satur daudzus pastāvīgus magnētus (25), kas izvietoti ap ass līniju (AL); katrs pastāvīgais magnēts (25) tiek magnetizēts tā, lai iekšpuse un ārpusē attiecībā pret ass līniju (AL) kļūtu par magnētiskajiem poliēm; daudzie magnētiskie poli ir novietoti tādā veidā, ka atšķirīgi magnētiskie poli attiecīgi ir pamišus izvietoti gar ass līnijas ārējām perifērajām malām un gar iekšējām perifērajām malām.

5. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt magnētiskā lauka ierīce (20) satur vienu pastāvīgu magnētu (27), pie tam pastāvīgais magnēts (27) ir magnetizēts tā, ka abas puses, kas atrodas viena pret otru transversālā virzienā attiecībā pret ass līniju (AL), kas iestarpināta starp tām, kļūst par magnētiskajiem poliēm.

6. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis saskaņā ar jebkuru no 1 līdz 5. pretenzijai, kas papildus satur vāku (12), kas bloķē iekšējo telpu konteina korpusā (11), turklāt magnētiskā lauka ierīce (20) ir rotējami piestiprināta vākam (11) iekārtā stāvoklī.

7. Krāsaino metālu sakausējuma sūknis saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 6. pretenzijai, turklāt spirālveida eja (8) ir izveidota

konteineru korpusa (11) zemākās puses daļā virzienā uz augšu, un augšupejošā eja (8b) ir izveidota augšējās puses daļā.

8. Krāsaino metālu sakausējuma sūkņis saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt spirālveida eja (8) ir izveidota būtībā caur visu konteineru korpusu (11) virzienā uz augšu.

9. Krāsaino metālu sakausējuma sūkņis saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt kausējuma atvere ir izveidota vākā (12), notekcaurule (15), kas savienota ar kausējuma atveri, ir piestiprināta vākam, un kausējuma atvere noslēgtā stāvoklī ir savienota ar krāsaino metālu sakausējuma eju (8).

10. Krāsaino metālu sakausējuma sūkņis saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kas papildus satur vienu konteineru korpusu (11) un daudzas magnētiskā lauka ierīces (20), kas ģenerē dažāda lieluma magnētiskos laukus, turklāt daudzas magnētiskā lauka ierīces (20) lietošanas procesā patvaļīgi var tikt mainītas attiecībā pret konteineru korpusu.

11. Krāsaino metālu sakausējuma sūkņis saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turklāt notekcaurule (15) ir savienota ar augšējā gala atvērto daļu, lai savienotu vienu ar otru, un sakausējuma izplūde ir izveidota notekcaurules (15) priekšējā galā, lai izvadītu krāsaino metālu kausējumu ārpus tās.

12. Krāsaino metālu sakausējuma sūkņis saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt kausējuma izplūde ir izvietota augstākā pozīcijā nekā apakšējā gala ieplūde (2).

13. Kausēšanas krāsns sistēma, kas satur krāsaino metālu sakausējuma sūkni (1) saskaņā ar jebkuru no 1 līdz 12. pretenzijai un krāsni, kas satur saņemšanas telpu, kas saņem krāsaino metālu kausējumu, turklāt krāsaino metālu sakausējuma sūkņis var tikt uzņemts saņemšanas telpā, kamēr apakšējā gala ieplūde ir iegremdēta krāsaino metālu sakausējumā, kas uzņemts saņemšanas telpā.

14. Kausēšanas krāsns sistēma, kas satur krāsaino metālu sakausējuma sūkni (1) saskaņā ar 11. pretenziju un krāsni, kas satur saņemšanas telpu, kas uzņem krāsaino metālu sakausējumu, turklāt krāsaino metālu sakausējuma sūkņis var tikt uzņemts saņemšanas telpā, kamēr apakšējā gala ieplūde ir iegremdēta krāsaino metālu sakausējumā, kas uzņemts saņemšanas telpā, un sakausējuma izplūdes notekcaurules pozīcija ir konfigurēta tā, lai atrastos zemākā pozīcijā kā sakausējuma, kas uzņemts krāsni, virsma.

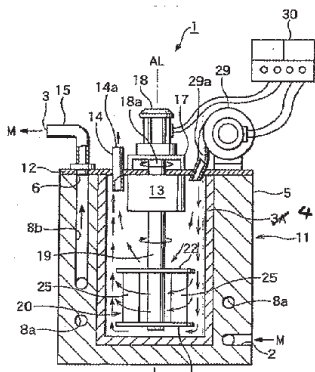


FIG. 1 (a)

- | | | |
|--|---------------------|---------|
| (51) A61K 31/195 ^(2006.01) | (11) 2376077 | |
| A61K 31/19 ^(2006.01) | | |
| A61K 9/22 ^(2006.01) | | |
| A61P 3/10 ^(2006.01) | | |
| A61P 3/00 ^(2006.01) | | |
| A61K 9/00 ^(2006.01) | | |
| A61K 9/20 ^(2006.01) | | |
| (21) 10729620.4 | (22) 11.01.2010 | |
| (43) 19.10.2011 | | |
| (45) 15.03.2017 | | |
| (31) 293773 P | (32) 11.01.2010 | (33) US |
| 143951 P | 12.01.2009 | US |
| (86) PCT/US2010/020629 | 11.01.2010 | |
| (87) WO2010/081079 | 15.07.2010 | |

(73) Biokier Inc., 105 Green Willow Ct., Chapel Hill, NC 27514, US

(72) SZEWCZYK, Jerzy, Ryszard, US

(74) Johnson, Yvonne Catherine, Barker Brettell LLP, 100 Hagley Road, Edgbaston, Birmingham B16 8QQ, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **KOMPOZĪCIJA UN METODE DIABĒTA ĀRSTĒŠANAI COMPOSITION AND METHOD FOR TREATMENT OF DIABETES**

(57) 1. Kompozīcija, kas satur savienojumu, izvēlētu no grupas, kas satur glutamīnu, tā farmaceitiski pieņemamus sāļus un to kombinācijas,

turklāt kompozīcija ir derīga lietošanai ar L šūnu sekretētā kuņģa un zarnu trakta hormona samazinātu atbrīvošanu vai neatbrīvošanu asociēta stāvokļa vai traucējuma ārstēšanas vai profilakses metodē, turklāt stāvoklis vai traucējums ir izvēlēts no diabēta, metaboliskā sindroma, hipertrigliceridēmijas, aptaukošanās un policistisko olnīcu sindroma, turklāt metode ietver kompozīcijas ievadīšanu individuāli, kas ir pietiekama, lai izraisītu kuņģa un zarnu trakta hormona atbrīvošanos no L šūnām lokzarnā, turklāt kompozīcija ir izstrādāta tā, ka savienojums netiek atbrīvots ne kuņģī, ne kuņģa un zarnu trakta augšdaļā, turklāt vai nu:

(a) minētā kompozīcija ir iestrādāta uz lokzarnu mērķētā zāļu līdzekļa piegādes sistēmā vai izstrādāta rektālai ievadīšanai, turklāt savienojuma piegādes sistēma ir izvēlēta no kompozīcijām ar kovalentām saitēm, ar polimēru pārklātām kompozīcijām, matricās iestrādātām kompozīcijām, lēnas atbrīvošanas kompozīcijām, redoks jutīgu polimēru kompozīcijām, bioadhezīvām kompozīcijām, ar mikrodaliņām pārklātām kompozīcijām, osmotiskas piegādes kompozīcijām, polisaharīdus saturošām kompozīcijām, kompozīcijām, kurās savienojums ir saistīts ar šķīstošu vai biodegradējamu polimēru, un retences mikroklizmām; vai

(b) minētā kompozīcija ir iestrādāta uz lokzarnu mērķētā zāļu līdzekļa piegādes sistēmā, turklāt uz lokzarnu mērķētā zāļu līdzekļa piegādes sistēma ir sistēma "matrica matricā", kas ir lipofilu fāzi un amfifilu fāzi saturošas hidrofilas pirmās matricas kontrolētas atbrīvošanas sastāvs, turklāt lipofilā fāze un amfifilā fāze ir kopā otrajā matricā, un minētā otrā matrica ir izkļiedēta pa visu hidrofilo pirmo matricu, un turklāt savienojums ir vismaz daļēji iekļauts amfifilajā fāzē.

2. Kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt kompozīcija ir iestrādāta uz lokzarnu mērķētā zāļu līdzekļa piegādes sistēmā.

3. Kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojuma piegādes sistēma ir:

(i) kompozīcijas, kas satur polisaharīdu, izvēlētu no hitozāna, pektīna, hondroitīna sulfāta, ciklodekstrīna, dekstrāniem, guāra sveķiem, inulīna, amilozes un baltās akācijas sveķiem; vai

(ii) kompozīcijas, kurās savienojums ir saistīts ar šķīstošiem polimēriem, izvēlētiem no polivinilpirolidona, pirāna kopolimēra, polihidroksipropilmetakrilamīdfenola, polihidroksietilspartamīdfenola un ar palmitoilgrupām aizvietota polietilēnoksidpolilizīna; vai

(iii) kompozīcijas, kurās savienojums ir saistīts ar biodegradējamiem polimēriem, izvēlētiem no polipienskābes, poliepsilokaprolaktona, polihidroksisviestskābes, poliortoesteriem, poliacetāliem, polidihidropirāniem, policianoakrilātiem un šķēršūtiem vai amfipātiskiem blokkopolimēriem vai hidrogēliem; vai

(iv) kompozīcijas, kurās savienojums ir iestrādāts sistēmā "matrica matricā".

4. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt uz lokzarnu mērķētā piegādes sistēma ir sistēma "matrica matricā", kas ir lipofilu fāzi un amfifilu fāzi saturošas hidrofilas pirmās matricas kontrolētas atbrīvošanas sastāvs, turklāt lipofilā fāze un amfifilā fāze ir kopā otrajā matricā, un minētā otrā matrica ir izkļiedēta pa visu hidrofilo pirmo matricu, un turklāt aģents ir vismaz daļēji iekļauts amfifilajā fāzē.

5. Kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt kompozīcija ir izstrādāta rektālai ievadīšanai.

6. Kompozīcija saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt savienojuma piegādes sistēma ir izvēlēta no retences mikroklizmām, kas satur supozitoriju bāzes, tādas kā kakao sviests vai citi glicerīdi, turklāt, papildus citiem rajoniem, kurus varētu skart rektāla ievadīšana, savienojuma efektīvā deva tiek nodrošināta lokzarnai.

7. Kompozīcijas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanā lietošanai ar L šūnu sekretētā kuņģa un zarnu trakta hormona samazinātu atbrīvošanu vai neatbrīvošanu asociēta stāvokļa vai traucējuma ārstēšanas vai profilakses metodē, turklāt stāvoklis vai traucējums ir izvēlēts no 1. tipa diabēta, 2. tipa diabēta, hipertrigliceridēmijas, aptaukošanās, metaboliskā sindroma un policistisko olnīcu sindroma.

8. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai lietošanai ar L šūnu sekretētā kuņģa un zarnu trakta hormona samazinātu atbrīvošanu vai neatbrīvošanu asociēta stāvokļa vai traucējuma ārstēšanas vai profilakses metodē, turklāt stāvoklis vai traucējums ir izvēlēts no 1. tipa diabēta, 2. tipa diabēta, hipertrigliceridēmijas, aptaukošanās, metaboliskā sindroma un policistisko olnīcu sindroma.

9. Kompozīcijas izmantošana saskaņā ar 7. pretenziju vai kompozīcija lietošanai metodē saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt indivīds ir cilvēks, kas cieš no diabēta vai liekas ķermeņa masas stāvokļa, un turklāt savienojums tiek ievadīts daudzumā no 0,01 līdz 100 mg/kg indivīda ķermeņa masas.

10. Kompozīcijas izmantošana saskaņā ar 7. vai 9. pretenziju vai kompozīcija lietošanai metodē saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju, turklāt savienojums tiek ievadīts zīdītājam.

11. Kompozīcijas izmantošana saskaņā ar 7. vai 9., vai 10. pretenziju vai kompozīcija lietošanai metodē saskaņā ar jebkuru no 8. līdz 10. pretenzijai, turklāt kompozīcija tiek sagatavota vienreizējas devas formā un satur no 0,5 mg līdz 1 g savienojuma.

vai tā sāls, turklāt:

R₁ ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₆alkilgrupa;

R₃ ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₆alkilgrupa;

R₅ ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms;

R₇ ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₆alkilgrupa;

X ir skābekļa atoms vai sēra atoms;

R₈ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un C₁₋₄alkilgrupas;

R₉ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no (CH₂)_nNHR₁₃ grupas, (CR₁₁R₁₂)_nheterocikla grupas, (CR₁₁R₁₂)_nOR₁₅, (CH₂)_nS(O)_mR₁₇ un (CH₂)_nS(O)_mN(R_{18/2}) grupas;

Ar₂ ir pieclocēkļu heteroarilgrupa ar 1 gredzena slāpekļa atomu un 0 vai 1 papildu gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no slāpekļa atoma un skābekļa atoma, un turklāt minētā heteroarilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 grupām, kas neatkarīgi izvēlētas no grupas, kas sastāv no C₁₋₄alkilgrupas, C₁₋₄halogēnalkilgrupas, C₁₋₄alkoksigrupas, C₁₋₄halogēnalkoksigrupas, halogēna atoma, aminogrupas, aminoC₁₋₄alkilgrupas, mono- un di-C₁₋₄alkilaminoC₁₋₄alkilgrupas, mono- un di-C₁₋₄alkilaminogrupas, hidroksilgrupas, CO₂C₁₋₄alkilgrupas, fenilC₀₋₄alkilgrupas, C₃₋₆cikloalkilC₀₋₂alkilgrupas, aminosulfonilgrupas un mono- un di-C₁₋₄alkilaminosulfonilgrupas;

m ir 0, 1 vai 2;

n ir 1 vai 2;

R₁₁ un R₁₂ ir vienādi vai atšķirīgi un katrā gadījumā neatkarīgi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un C₁₋₄alkilgrupas;

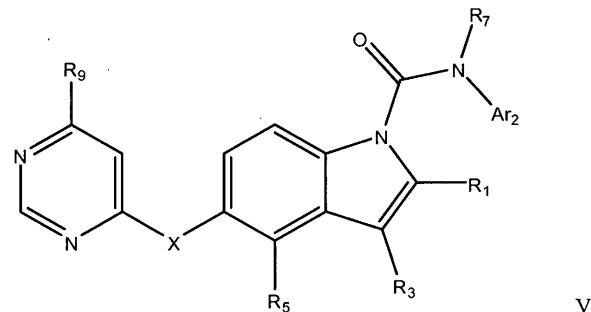
R₁₃ ir ūdeņraža atoms, C₁₋₄alkilgrupa, hidroksiC₁₋₄alkilgrupa vai C₃₋₆cikloalkilgrupa;

R₁₅ ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₄alkilgrupa;

R₁₇ ir C₁₋₄alkilgrupa; un

R₁₈ katrā gadījumā neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, metilgrupas vai etilgrupas.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (V):



un tā sāļi, turklāt:

R₉ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no CH₂NHR₁₃, CH₂OR₁₅ un CH₂S(O)₂N(R_{18/2}) grupas;

R₁₃ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, C₁₋₄alkilgrupas un hidroksiC₁₋₄alkilgrupas.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R₈ ir ūdeņraža atoms.

4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai tā sāls, turklāt:

R₁ ir ūdeņraža atoms, metilgrupa vai etilgrupa;

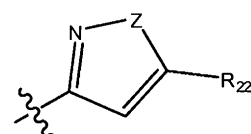
R₃ ir ūdeņraža atoms;

R₅ ir ūdeņraža atoms, fluora atoms vai hlora atoms;

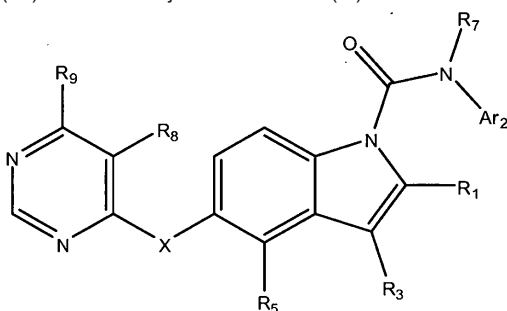
R₉ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no CH₂NHR₁₃, CH₂heterocikla, CH₂OR₁₅ un CH₂S(O)₂R₁₇ grupas; un

Ar₂ ir pieclocēkļu heteroarilgrupa ar 1 gredzena slāpekļa atomu un 0 vai 1 papildu gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no slāpekļa atoma un skābekļa atoma, un turklāt minētā heteroarilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 grupām, kas neatkarīgi izvēlētas no grupas, kas sastāv no C₁₋₄alkilgrupas, C₁₋₄halogēnalkilgrupas, halogēna atoma, hidroksilgrupas, fenilgrupas un C₃₋₆cikloalkilgrupas.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai vai tā sāls, turklāt Ar₂ ir grupa ar formulu:



- (51) **C07D 403/12**^(2006.01) (11) **2376478**
C07D 471/04^(2006.01)
C07D 487/04^(2006.01)
C07D 413/14^(2006.01)
C07D 487/08^(2006.01)
A61K 31/404^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 09774876.8 (22) 07.12.2009
(43) 19.10.2011
(45) 19.04.2017
(31) 201243 P (32) 09.12.2008 (33) US
233341 P 12.08.2009 US
(86) PCT/EP2009/066540 07.12.2009
(87) WO2010/066684 17.06.2010
(73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(72) ARTMAN III, Gerald David, US
ELLIOTT, Jason Matthew, US
JI, Nan, US
LIU, Donglei, US
MA, Fupeng, US
MAINOLFI, Nello, US
MEREDITH, Erik, US
MIRANDA, Karl, CA
POWERS, James J., US
RAO, Chang, US
- (74) von Sprecher, Georg, et al, Novartis AG, Corporate Intellectual Property, 4002 Basel, CH
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **VEGF-R2 PIRIDILOKSIINDOLU INHIBITORI UN TO IZMANTOŠANA SLIMĪBAS ĀRSTĒŠANAI PYRIDYLOXYINDOLES INHIBITORS OF VEGF-R2 AND USE THEREOF FOR TREATMENT OF DISEASE**
- (57) 1. Savienojums ar formulu (III):



III

kurā R_{22} ir izvēlēts no C_{1-4} alkilgrupas, C_{3-6} cikloalkilgrupas, C_{1-4} halogēnalkilgrupas, fenilgrupas; un Z ir skābekļa atoms, NH grupa vai $N(C_{1-4} \text{ alkil})$ grupa.

6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt R_{22} ir izvēlēts no C_{1-4} alkilgrupas, C_{3-6} cikloalkilgrupas, 1-metil- C_{3-6} cikloalkilgrupas un C_{1-2} halogēnalkilgrupas; un Z ir skābekļa atoms vai NH grupa.

7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R_{22} ir izvēlēts no izopropilgrupas, *tert*-butilgrupas, ciklopropilgrupas, ciklobutilgrupas, 1-metil-ciklopropilgrupas, 1-trifluormetil-ciklopropilgrupas, 1-etil-ciklopropilgrupas, 1-metilciklobutilgrupas, 1-etilciklobutilgrupas un trifluormetilgrupas; un Z ir skābekļa atoms.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt R_1 ir ūdeņraža atoms.

9. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai tā sāls, kas ir izvēlēts no:

5-(6-benziloksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-trifluormetil-2H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-trifluormetil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-trifluormetil-2H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (3-*tert*-butil-izoksazol-5-il)-amīda;
 4-fluor-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-izoksazol-3-il)-amīda;
 4-fluor-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-2H-pirazol-3-il)-amīda;
 4-fluor-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-trifluormetil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 {6-[1-(5-*tert*-butil-izoksazol-3-ilkarbamoil)-4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi]-pirimidin-4-ilmetil}-metilkarbamātskābes *tert*-butilestera;
 4-fluor-2-metil-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-4-metil-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-dimetilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (1-*tert*-butil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-ciklopropilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;

5-(6-etilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-propilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-[6-(izopropilamino-metil)-pirimidin-4-iloksi]-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-ciklobutilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-3-il]-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-1H-pirazol-3-il]-amīda;
 5-{6-[(2-metoksi-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloksi}-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-1H-pirazol-3-il]-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (1-izopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-aminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (1,5-dimetil-ciklopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-1-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [1-metil-5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-1H-pirazol-3-il]-amīda;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-[6-(2-metilamino-etil)-pirimidin-4-iloksi]-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-[6-(2-dimetilamino-etil)-pirimidin-4-iloksi]-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-[6-(2-metilamino-etil)-pirimidin-4-iloksi]-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-(6-[(acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
 5-{6-[(acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloksi}-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-izoksazol-3-il)-amīda;
 5-{6-[2-(acetil-metil-amino)-etil]-pirimidin-4-iloksi}-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda;
 5-[6-(2-metoksi-etoksietil)-pirimidin-4-iloksi]-indol-1-karbonskābes [5-(1-metil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīda;
tert-butil (4-(1-(5-ciklopropil-1-etil-1H-pirazol-3-ilkarbamoil)-1H-indol-5-iloksi)pirimidin-2-il)metil(metil)karbamāta;
 N-(5-ciklopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-((metilamino)metil)pirimidin-4-iloksi)-1H-indol-1-karbonskābes;
 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-izopropil-1H-pirazol-3-il)-amīda; vai
 4-fluor-2-metil-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-*tert*-butil-izoksazol-3-il)-amīda.

10. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir 5-(6-hidroksimetil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes [5-(1-trifluormetil-ciklopropil)-izoksazol-3-il]-amīds vai tā sāls.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (5-ciklopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amīds vai tā sāls.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir 5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloksi)-indol-1-karbonskābes (1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-3-il)-amīds vai tā sāls.

13. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur vismaz vienu savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai un vismaz vienu nesēju.

14. Kombinācija, it īpaši farmaceutiska kombinācija, kas satur terapeitiski iedarbīgu daudzumu savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai un vienu vai vairākus papildu terapeitiski aktīvus līdzekļus.

15. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai tā sāls izmantošanai par medikamentu.

16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai tā sāls izmantošanai, lai ārstētu VEGF-R receptora atkarīgas slimības, kas izvēlētas no sausās un mitrās vecuma izraisītas makulārās deģenerācijas, ģeogrāfiskas atrofijas, centrālās serozās retinopātijas, cistoīda makulāras tūskas, diabētiskas retinopātijas, proliferatīvās diabētiskās retinopātijas, diabētiskas makulas tūskas, acs varavīksnes apsārtuma, priekšlaicīgi dzimušo bērnu retinopātijas, tīklenes centrālās vai atzara vēnas nosprostojumiem, tīklenes iekaisuma/infekcijas neovaskularizācijas/tūskas, retinoblastomas, melanomas, acs audzējiem, tīklenes atslāpošanās, tuvredzības neovaskularizācijas, angioīdām strijām, īlsa slimības, išēmiskas retinopātijas, horoīda plīsuma, kontaktlēcu nodiluma, sausās acs sindroma, blefarīta, radzenes distrofijām, radzenes traumas un agrākas ķirurģiskas iejaukšanās radzenē, radzenes uztūkumiem, radzenes transplantāta atgrūšanas reakcijas, imunoloģiskas radzenes slimības un deģeneratīvām radzenes slimībām.

trisaharīdi saskaņā ar formulu XVI:



2. Process 1. pretenzijā, kur trisaharīdi ir izvēlēti no GlcNAc-IdoA-GlcNAc, GlcNAc-IdoA2S-GlcNAc, GlcNAc-IdoA-GlcNS, GlcNAc-IdoA2S-GlcNS, GlcNAc-IdoA-GlcNAc6S, GlcNAc-IdoA2S-GlcNAc6S, GlcNAc-IdoA-GlcNS6S, GlcNAc-IdoA2S-GlcNS6, GlcNAc-GlcA-GlcNAc, GlcNAc-GlcA-GlcNS, GlcNAc-GlcA-GlcNAc6S, un GlcNAc-GlcA-GlcNS6S.

3. Process 1. vai 2. pretenzijā, kur pārveidots bioloģiskais paraugs ir radīts, apstrādājot attīrītu heparāna sulfātu populāciju ar glikozaminoglikāna liāzes iztvaicēšanu 1. pretenzijas a) darbībā, un šajā procesā papildus ietilpst oligosaharīdu populācijas attīrīšana pārveidotajā bioloģiskajā paraugā.

4. Process 3. pretenzijā, kur oligosaharīdu populācija tiek attīrīta no pārveidotā bioloģiskā parauga, izmantojot hromatogrāfiju vai elektroforēzi.

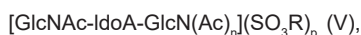
5. Process 3. vai 4. pretenzijā, kur process papildus ietver oligosaharīdu reprezentatīvās daļas reducējošā gala iezīmēšanu pārveidotajā bioloģiskajā paraugā ar nosakāmu marķieri.

6. Process 5. pretenzijā, kur oligosaharīdu reducējošais gals pārveidotajā bioloģiskajā paraugā ir iezīmēts ar nosakāmu marķieri.

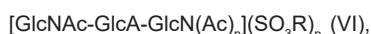
7. Process 5. vai 6. pretenzijā, kur nosakāmais marķieris ir masas marķieris, radioaktīvs marķieris, fluorescējošais marķieris, hromofora marķieris vai afinitātes marķieris.

8. Process jebkurā no 1. līdz 7. pretenzijai, kur process (MPS) IIIB traucējumu diagnosticēšanai personai ir personas kā heterozigota MPS IIIB traucējumu nesēja diagnostikas process.

- (51) **G01N 33/50**^(2006.01) (11) **2376915**
G01N 33/66^(2006.01)
- (21) 09837207.1 (22) 31.12.2009
 (43) 19.10.2011
 (45) 29.03.2017
 (31) 142291 P (32) 02.01.2009 (33) US
 164365 P 27.03.2009 US
 649094 29.12.2009 US
- (86) PCT/US2009/069941 31.12.2009
 (87) WO2010/078511 08.07.2010
 (73) BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, US
- (72) CRAWFORD, Brett E., US
 BROWN, Jillian R., US
 GLASS, Charles A., US
- (74) Bezzubova, Olga, Jones Day, Prinzregentenstraße 11, 80538 München, DE
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
- (54) **MPS IIIB TRAUCĒJUMA DIAGNOSTIKAS METODE
 METHOD FOR DIAGNOSING MPS IIIB DISORDER**
- (57) 1. Mukopolisaharidozes IIIB (MPS IIIB) traucējumu diagnosticēšanas process personai, process ietver šādas darbības:
- a) biomarkjera radīšana, kas sastāv no viena vai vairākiem nereducējošiem gala oligosaharīdiem, kur biomarkjieris ir piesātināts oligosaharīds un tiek radīts, apstrādājot attīrītas heparāna sulfātu populācijas, kas izolētas no personas bioloģiskā parauga, iztvaicējot glikozaminoglikāna liāzes, kur pirms apstrādes ar liāzēm nav sastopama biomarkjera pārpilnība paraugos no personām ar MPS IIIB traucējumiem salīdzinot ar personām bez MPS IIIB traucējumiem, un
- b) analītiska instrumenta izmantošana, lai atklātu izgatavotā biomarkjera klātbūtni un/vai mērītu tā apjomu, un biomarkjera klātbūtnes vai populācijas apjoma parādīšana un reģistrēšana, kur biomarkjera klātbūtni un/vai apjoms tiek izmantots, lai noteiktu MPS IIIB traucējumu klātbūtni, kur iztvaicētās glikozaminoglikāna liāzes sastāvā ir heparīna liāze I, heparīna liāze II un heparīna liāze III, un kur biomarkjieris ir izvēlēts no trisaharīdiem saskaņā ar formulu V:



kur n ir 0–1 un p ir 0–3;
 trisaharīdi saskaņā ar formulu VI:



kur n ir 0–1 un p ir 0–2; un

- (51) **F42C 17/00**^(2006.01) (11) **2390618**
 (21) 11166830.7 (22) 20.05.2011
 (43) 30.11.2011
 (45) 15.03.2017
 (31) TO20100439 (32) 26.05.2010 (33) IT
 (73) LEONARDO S.P.A., Piazza Monte Grappa, 4, 00195 Roma, IT
 (72) CHIAPPINI, Andrea, IT
 BISELLI, Gianluca, IT
 (74) Di Gennaro, Sergio, Barzanò & Zanardo Milano S.p.A., Corso Vittorio Emanuele II, 61, 10128 Torino, IT
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
- (54) **MEHĀNISMS DROŠINĀTĀJA NOVIEĻOŠANAI
 MECHANISM FOR SETTING A FUSE**

(57) 1. Mehānisms drošinātāja, kas piemērots šaujamočā (5) konstrukcijai, novietošanai, kas satur drošinātāja regulatoru (2) minētā drošinātāja ieprogrammēšanai, minētais drošinātāja regulatori (2) ir piestiprināts pie balsta konstrukcijas (13) un ietver nodāres daļu (21) un drošinātāja regulēšanas daļu (22), kas griežas ap drošinātāja garenvirziena asi un ir pielāgota patronas drošinātāja novietošanai, minētā drošinātāja novietošanas mehānisma atbalsta konstrukcija (13) ietver motora plāksni (11), pie kuras ir piestiprināti vismaz divi motori (33) drošinātāja regulatora (2) pagriešanai, minētā balsta konstrukcija atbalsta ierīci drošinātāja regulatora (2) stāvokļa vadībai, ko veido kustīga iekārta (31) ar vertikālās kustības (34) spēka pievadu un horizontālās kustības (35) spēka pievadu, minētie spēka pievadi ir pielāgoti kustībai pa balsta konstrukcijas horizontālo asi (X), pa pašas kustīgās iekārtas (31) vertikālo asi (Z) drošinātāja regulatora (2) pozicionēšanai attiecībā pret patronu, kas tiek turēta iepriekš noteiktā pozīcijā, minētais mehānisms drošinātāja novietošanai raksturīgs ar to, ka tas satur vismaz divas rotācijas kontroles ierīces (71) drošinātāja regulatora (2) rotācijas kontrolei, kas pielāgotas leņķiskās novirzes noteikšanai pārnesei no motoriem uz regulatoru (2).

2. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētā rotācijas kontroles ierīce (71) ir nodrošināta ar kodētāju.

3. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētais drošinātāja novietošanas mehānisms ietver kļūdas labošanas mehānismu pareizai drošinātāja regulatora (2) pozicionēšanai patronas nobīdes gadījumā no ideālas ass garenass (X) un šķērsass (Y) noteiktajā plaknē (XY).

4. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur drošinātāja novietošanas mehānisma balsta konstrukcija ietver atdures plāksni (12), kas pavērsta pret motora plāksni (11) un uzstādīta uz tās, starp kuru kustīgā iekārta (31) pārvietojas vertikāli, motora plāksne (11) un atdures plāksne (12) ir izvietotas atstātas un noturētas minētajā pozīcijā ar vairumu stabiņiem (14), kas nostiprināti attiecībā viens pret otru.

5. Mehānisms saskaņā ar 4. pretenziju, kur stabiņi (14) iziet cauri kustīgajai iekārtai (31), izpildot virzošās detaļas funkciju pašas kustīgās iekārtas (31) kustībā pa vertikālo asi.

6. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur horizontālās kustības (35) spēka pievads ir paredzēts drošinātāja novietošanas mehānisma pārvietošanai pa asi (X), kas liek tam slīdēt pa vismaz vienu garenisko virzošo detaļu (42), kas nostiprināta uz šaujamočā konstrukcijas (5) tā, ka drošinātāja novietošanas mehānisms ir ievilkts, tādējādi novēršot šaujamočā papildu mehānismu kustību kavēšanu.

7. Mehānisms saskaņā ar 3. pretenziju, kur pēckļūdu atkopšanas mehānisms ietver vismaz vienu piedziņas atsperi (41), kas pielāgota tā, ka ierobežo jebkuru brīvgājieniņu pa garenasi (X), daudzas slīdošās detaļas (44), kas slīd pa daudzām virzošām detaļām un ir pielāgotas, drošinātāja novietošanas mehānisma kustības aktivēšanai plaknē (XY).

8. Mehānisms saskaņā ar 7. pretenziju, kur virzošās detaļas ir vismaz viena gareniskā virzošā detaļa (42), kas pielāgota drošinātāja novietošanas mehānisma kustību aktivēšanai pa garenisko asi (X), un vismaz viena šķērsvirziena virzošā detaļa (43), kas pielāgota šķērseniskās kustības aktivēšanai pa šķērsasi (Y).

9. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur drošinātāja regulatori (2) ir novietoti balsta struktūras (13) spraugā (131).

10. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur drošinātāja regulatori (2) papildus satur drošības konusu (26), kas novietots atskaites daļas (21) tuvumā, piestiprināts pie balsta konstrukcijas (13) un pielāgots drošinātāja pareizas ievadīšanas aktivēšanai drošinātāja regulatorā (2) un atvieglotas iziešanas aktivēšanai no tā, minētais konuss (26) nosaka drošinātāja regulatora (2) pozīcijas korekciju, ko iespējo pēckļūdas atkopšanas mehānisms.

11. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur kustīgā iekārta (31) ietver atbalsta plāksni (310), pie kuras piestiprināta balsta konstrukcija (13), vismaz divi trīši (332), kas saistīti ar motoriem (33) un pielāgoti drošinātāja regulatora (2) rotēšanai, izmantojot tādu pašu siksnu (331) skaitu un vismaz divas siksnas spriegotājierīces (334), kas pielāgotas siksnu (331) nospriegošanai.

12. Mehānisms saskaņā ar 11. pretenziju, kur trīši (332) ir savienoti ar motoriem (33), izmantojot transmisijas vārpstas (333) ar gropēm, lai nodrošinātu transmisiju, kuru pārnes no minētajiem trīšiem (332).

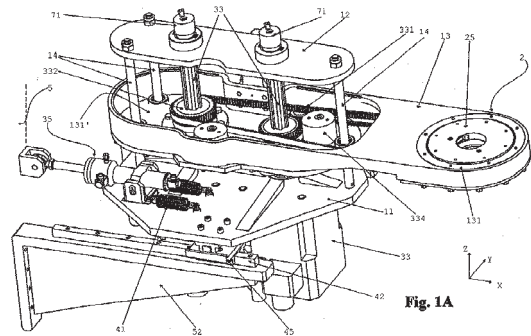
13. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur vertikālās kustības (34) spēka pievads satur hidrodinamisku ierīci (341), kas satur divus virzuļus, kas ir novietoti viens otram pretī un ietverti vienā konstrukcijā, un bremzēšanas ierīci, kas pielāgota minēto virzuļu izvīzīšanās palēnināšanai, minētais spēka pievads (34) virza drošinātāja regulatoru (2) pa asi (Z), nepieļaujot munīcijas pārvietošanas traucēšanu, pārejot uz citām šaujamočā funkciju darbībām.

14. Mehānisms saskaņā ar 13. pretenziju, kur bremzēšanas ierīce atrodas ar nolūku paredzētā gropē, kas ir izgatavota divus virzuļus aptverošas konstrukcijas cilindra konstrukcijā, viena virzuļa gals, pirms balsta konstrukcija (13) saduras ar mehānisko statni, ieiet minētajā gropē, piespiežot eļļai iziet caur plaisu, kas izveidota starp diviem savstarpēji saistītiem elementiem.

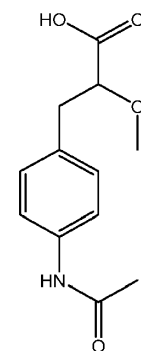
15. Mehānisms saskaņā ar 6. pretenziju, kur horizontālās kustības spēka pievads (35) ievieļ drošinātāja novietošanas mehānismu, kamēr iespējama patronas izšaušanas priekšlaicīga pārtraukšana un iespējams munīcijas atgriešanas glabātuvē solis, netraucējot minētās darbības.

16. Mehānisms saskaņā ar 1. pretenziju, kur patronas glabāšanas mehānisms (6) patronas notur iepriekš uzstādītā pozīcijā.

17. Mehānisms saskaņā ar 16. pretenziju, kur gadījumos, kad ir traucējumi glabāšanas mehānisma (6) darbībā, minētais drošinātāja novietošanas mehānisms izpilda mehāniskās drošības funkciju, darbojoties kā ierīce munīcijas kustības slāpēšanai.



- (51) **C07C 233/54**^(2006.01) (11) **2396081**
A61Q 19/00^(2006.01)
A61K 8/42^(2006.01)
A61Q 19/02^(2006.01)
A61Q 19/06^(2006.01)
A61Q 19/08^(2006.01)
C07D 319/08^(2006.01)
C07D 307/79^(2006.01)
A61K 31/196^(2006.01)
- (21) 10708105.1 (22) 16.02.2010
(43) 21.12.2011
(45) 05.04.2017
- (31) 09425056 (32) 16.02.2009 (33) EP
179062 P 18.05.2009 US
287461 P 17.12.2009 US
- (86) PCT/EP2010/000935 16.02.2010
(87) WO2010/091892 19.08.2010
- (73) Nogra Pharma Limited, 33 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, IE
- (72) BARONI, Sergio, IT
BELLIN VIA, Salvatore, IT
VITI, Francesca, IT
- (74) Harris, Jennifer Lucy, et al, Kilburn & Strode LLP, 20 Red Lion Street, London WC1R 4PJ, GB
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **ALKYLAMIDOGROUPAS SAVIENOJUMI UN TO IZMANTOŠANA**
ALKYLAMIDO COMPOUNDS AND USES THEREOF
- (57) 1. Savienojums ar formulu:



- kurai ir S konfigurācija, vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
2. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli saskaņā ar 1. pretenziju un farmaceutiski pieņemamu nesējvielu.
3. Savienojums vai farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar 1. pretenziju izmantošanai aknes ārstēšanā.
4. Savienojums vai farmaceutiski pieņemams sāls izmantošanai saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt akne ir vismaz viena no šādām: parastā akne, melnās pinnes, polimorfās pinnes, sarkanās pinnes (rozācija), nodulārās pinnes, mezglveida pinnes, vecuma izraisītas pinnes, sekundārās pinnes, insolācijas pinnes, akne, ko izraisījuši medikamenti, vai ar nodarbošanos izraisīta akne.

- (51) **C12N 15/12**^(2006.01) (11) **2396410**
C12N 15/13^(2006.01)
C12N 15/53^(2006.01)
C12N 9/02^(2006.01)
C07K 14/47^(2006.01)
C12P 21/02^(2006.01)
C07K 16/00^(2006.01)
- (21) 10703495.1 (22) 10.02.2010
(43) 21.12.2011
(45) 15.03.2017
(31) 0902180 (32) 10.02.2009 (33) GB
(86) PCT/GB2010/000234 10.02.2010
(87) WO2010/092335 19.08.2010
(73) UCB Biopharma SPRL, Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, BE
(72) CAIN, Katharine, Lacy, GB
PETERS, Shirley, Jane, GB
STEPHENS, Paul, Edward, GB
(74) Thompson, John, et al, UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **PROTEĪNA RAŽOŠANAS METODE
METHOD FOR PRODUCING PROTEIN**

(57) 1. Rekombinanta saimniekšūna, turklāt šūna ir modificēta tā, lai saturētu eksogēnu polinukleotīda sekvenci, kas kodē Ero1, kas satur SEQ ID NO: 3 doto polipeptīda sekvenci vai tās variantu, kas būtībā saglabā Ero1 funkciju, un eksogēnu polinukleotīda sekvenci, kas kodē XBP1, kas satur SEQ ID NO: 1 doto polipeptīda sekvenci vai tās variantu, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju, un minētajai modificētajai saimniekšūnai salīdzinājumā ar Ero1 un XBP1 ekspresijas līmeni nemodificētā šūnā ir paaugstināts Ero1 un XBP1 ekspresijas līmenis.

2. Šūna saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt šūna satur Ero1 un XBP1 polinukleotīdu, kas satur gan polinukleotīda sekvenci, kas kodē Ero1 vai tās variantu, kas būtībā saglabā Ero1 funkciju, gan polinukleotīda sekvenci, kas kodē XBP1 vai tās variantu, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju.

3. Šūna saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt šūna satur Ero1 polinukleotīdu, kas satur gan polinukleotīda sekvenci, kas kodē Ero1 vai tās variantu, kas būtībā saglabā Ero1 funkciju, un atsevišķu XBP1 polinukleotīdu, kas satur polinukleotīda sekvenci, kas kodē XBP1 vai tās variantu, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju.

4. Šūna saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē Ero1, kodē cilvēka, peles vai kāmjā XBP1.

5. Šūna saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē Ero1, kodē cilvēka Ero1 un ir Ero1 α vai Ero1 β .

6. Šūna saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē Ero1, kodē Ero1 α un satur SEQ ID NO: 4 doto sekvenci.

7. Šūna saskaņā ar 5. vai 6. pretenziju, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē Ero1, kodē SEQ ID NO: 3 doto polipeptīda sekvenci.

8. Šūna saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē XBP1, kodē cilvēka, peles vai kāmjā XBP1.

9. Šūna saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē XBP1, kodē cilvēka XBP1 un satur SEQ ID NO: 2 doto sekvenci.

10. Šūna saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju, turklāt polinukleotīda sekvence, kas kodē XBP1, kodē cilvēka XBP1 un kodē SEQ ID NO: 1 doto polipeptīda sekvenci.

11. Šūna saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūna papildus satur polinukleotīda sekvenci, kas kodē interesējošo proteīnu.

12. Šūna saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt interesējošais proteīns ir anti viela vai tās antigēnu saistošs fragments.

13. Šūna saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūna ir zīdītāja šūna.

14. Šūna saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt šūna ir CHO šūna.

15. CHOSXE šūnu līnija, kā deponēta 2010. gada 10. februārī (pilna depozitārija identifikācija: CHOS.Xbp1.Ero1a) Eiropas Šūnu kultūru kolekcijā (ECACC), HPA, Apvienotajā Karalistē, ar HPA

Kultūru kolekcijas atsaucē numuru Q8515 un piekļuves numuru 10021001 saskaņā ar Budapeštas līgumu.

16. Metode saimniekšūnas modificēšanai, lai palielinātu saimniekšūnas spēju ekspresēt proteīnu, kas ietver Ero1 polipeptīda vai tā varianta, kas būtībā saglabā Ero1 funkciju, un XBP1 polipeptīda vai tā varianta, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju, ekspresijas līmeņa paaugstināšanu saimniekšūnā, salīdzinot ar Ero1 un XBP1 ekspresijas līmeni nemodificētā šūnā, turklāt metode ietver šūnas transfektēšanu ar vienu vai vairākiem polinukleotīdiem, kā definēts jebkurā no 1. līdz 10. pretenzijai.

17. Metode saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt metode ietver papildu soli, kurā modificētā šūna tiek kultivēta vidē, lai tādējādi, salīdzinot ar nemodificētu šūnu, ekspresētu Ero1 polipeptīdu vai tā variantu, kas būtībā saglabā Ero1 funkciju, un XBP1 polipeptīdu vai tā variantu, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju, paaugstinātā līmenī.

18. Metode saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt metode papildus ietver šādus soļus:

- viena vai vairāku modificētu šūnu klonu izvēli,
- Ero1 mRNS un/vai proteīna daudzuma noteikšanu izvēlētajā(-os) vienā vai vairākos šūnu klonā(-os),
- XBP1 mRNS un/vai proteīna daudzuma noteikšanu izvēlētajā(-os) vienā vai vairākos šūnu klonā(-os),
- Ero1 mRNS un/vai proteīna un XBP1 mRNS un/vai proteīna daudzuma salīdzināšanu ar Ero1 mRNS un/vai proteīna un XBP1 mRNS un/vai proteīna daudzumu nemodificētā šūnu klonā, un
- viena vai vairāku modificētu šūnu klonu ar augstāku Ero1 mRNS un/vai proteīna un XBP1 mRNS un/vai proteīna daudzumu salīdzinājumā ar nemodificētu šūnu klonu atlasīšanu.

19. Metode saskaņā ar jebkuru no 16. līdz 18. pretenzijai, turklāt metode papildus ietver saimniekšūnas transfektēšanu ar polinukleotīda sekvenci, kas kodē un ekspresē interesējošo proteīnu.

20. Metode rekombinanta interesējošā proteīna ražošanai, kas ietver interesējošā rekombinantā proteīna ekspresēšanu modificētā saimniekšūnā, kurā XBP1 un Ero1 ekspresijas līmenis ir paaugstināts, salīdzinot ar Ero1 un XBP1 ekspresijas līmeni nemodificētā šūnā, turklāt saimniekšūna ir, kā definēts jebkurā no 11. līdz 15. pretenzijai.

21. Izolēts polinukleotīds, kas satur polinukleotīda sekvenci, kas kodē Ero1 vai tā variantu, kas pēc būtības saglabā Ero1 funkciju, un polinukleotīda sekvenci, kas kodē XBP1 vai tā variantu, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju, turklāt polinukleotīds ir, kā definēts jebkurā no 4. līdz 10. pretenzijai.

22. Izolētais polinukleotīds saskaņā ar 21. pretenziju, turklāt polinukleotīds papildus satur polinukleotīda sekvenci, kas kodē interesējošo proteīnu.

23. Ekspresijas kasete, kas satur polinukleotīdu, kā definēts 21. vai 22. pretenzijā.

24. Vektors, kas satur polinukleotīdu, kā definēts 21. vai 22. pretenzijā, vai ekspresijas kaseti, kā definēts 23. pretenzijā.

25. Ekspresijas sistēma, kas satur rekombinantu polinukleotīda sekvenci, kas kodē Ero1 vai tā variantu, kas būtībā saglabā Ero1 funkciju, rekombinantu polinukleotīda sekvenci, kas kodē XBP1 vai tā variantu, kas būtībā saglabā XBP1 funkciju, un vidi, turklāt ekspresijas sistēma satur polinukleotīdu, kā definēts 21. vai 22. pretenzijā, ekspresijas kaseti, kā definēts 23. pretenzijā, vai vektoru, kā definēts 24. pretenzijā.

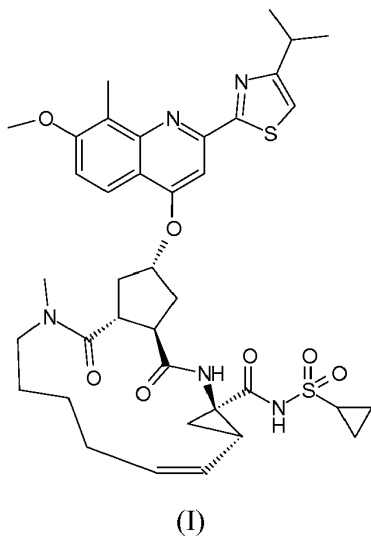
26. Ekspresijas sistēma saskaņā ar 25. pretenziju, turklāt ekspresijas sistēma satur Ero1 un XBP1 polinukleotīdus, kā definēts 3. pretenzijā

27. Ekspresijas sistēma saskaņā ar 25. vai 26. pretenziju, turklāt ekspresijas sistēma satur šūnu, kā definēts jebkurā no 1. līdz 15. pretenzijai.

28. Polinukleotīds, kā definēts 21. vai 22. pretenzijā, ekspresijas kasete, kā definēts 23. pretenzijā, vektors, kā definēts 24. pretenzijā, šūna, kā definēts jebkurā no 1. līdz 15. pretenzijai, vai ekspresijas sistēma, kā definēts 25. vai 26. pretenzijā, lietošanai par medikamentu.

29. Rekombinantas polinukleotīda sekvences, kas kodē Ero1, kas satur SEQ ID NO: 3 doto polipeptīda sekvenci, un rekombinantas polinukleotīda sekvences, kas kodē XBP1, kas satur SEQ ID NO: 1 doto polipeptīda sekvenci, lietošana interesējošā proteīna ekspresēšanai.

- (51) **C07D 417/04**^(2006.01) (11) **2401272**
A61K 9/14^(2006.01)
A61K 31/47^(2006.01)
A61K 31/4725^(2006.01)
A61P 31/14^(2006.01)
- (21) 10706539.3 (22) 26.02.2010
(43) 04.01.2012
(45) 11.01.2017
(31) 09153964 (32) 27.02.2009 (33) EP
(86) PCT/EP2010/001197 26.02.2010
(87) WO2010/097229 02.09.2010
(73) Janssen Pharmaceuticals, Inc., 1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, US
(72) VAN REMOORTERE, Peter, Jozef, Maria, US
VANDECRUYS, Roger, Petrus, Gerebern, BE
DE KOCK, Herman, BE
(74) Daelemans, Frank F.R., et al, J&J Patent Law Department, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
(54) **HCV MAKROCIKLISKA INHIBITORA AMORFA SĀLS**
AMORPHOUS SALT OF A MACROCYCLIC INHIBITOR OF HCV
(57) 1. Savienojuma ar formulu I nātrija sāls:



ciētā amorfā formā.

2. Paņēmiens sāls saskaņā ar 1. pretenziju iegūšanai, kas ietver:

(a) savienojuma ar formulu I maisījuma iegūšanu bezūdens šķīdinātājā un nātrija hidroksīda ūdens šķīdumā; un

(b) maisījuma no (a) stadijas žāvēšanu ar izsmidzināšanu izsmidzināšanas žāvētavā;

3. Paņēmiens saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt (a) stadijā ietver nātrija hidroksīda šķīduma ūdenī sajaukšanu ar minēto šķīdinātāju un pēc tam savienojuma ar formulu I pievienošanu.

4. Paņēmiens saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt (a) stadijā savienojums ar formulu I pieļauj šķīduma veidošanu.

5. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 4. pretenzijai, turklāt šķīdinātājs ir halogenēts ogļūdeņradis.

6. Paņēmiens saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt šķīdinātājs ir dihlormetāns un ūdens nātrija hidroksīds ir no aptuveni 7,5N līdz aptuveni 12,5N nātrija hidroksīda šķīdums ūdenī.

7. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojuma ar formulu I nātrija sāli amorfā formā, kā definēts 1. pretenzijā, un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

8. Savienojums, kā definēts 1. pretenzijā, izmantošanai par medikamentu.

9. Savienojums, kā definēts 1. pretenzijā, izmantošanai par HCV inhibitoru.

10. Savienojuma, kā definēts 1. pretenzijā, izmantošana medikamenta ražošanā HCV ārstēšanai.

11. Kombinācija, kas satur: (a) savienojumu, kā definēts 1. pretenzijā; un (b) citu antivirālu savienojumu kā kombinētu preparātu

vienlaicīgai, atsevišķai vai secīgai izmantošanai.

12. Kombinācija saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt antivirālais savienojums ir anti-HCV savienojums.

13. Kombinācija saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt anti-HCV savienojums ir HCV polimerāzes inhibitors, HCV proteāzes inhibitors, citu mērķu HCV dzīves ciklā inhibitors, imūnmodulējošs līdzeklis vai to kombinācija.

14. Kombinācija, kas satur (a) savienojumu, kā definēts 1. pretenzijā; un (b) ritonavīru, kā kombinētu preparātu vienlaicīgai, atsevišķai vai secīgai izmantošanai.

- (51) **A61K 9/08**^(2006.01) (11) **2432454**
A61K 9/10^(2006.01)
A61K 31/198^(2006.01)
A61P 25/16^(2006.01)
- (21) 10725880.8 (22) 17.05.2010
(43) 28.03.2012
(45) 01.03.2017
(31) 179511 P (32) 19.05.2009 (33) US
(86) PCT/IL2010/000400 17.05.2010
(87) WO2010/134074 25.11.2010
(73) Neuroderm Ltd, Weizmann Science Park, 3 Golda Meir Street, 74036 Ness Ziona, IL
(72) YACOBY-ZEEVI, Oron, IL
NEMAS, Mara, IL
(74) ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos 16D, Edificio Euromor, 28036 Madrid, ES
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
(54) **KOMPOZĪCIJAS DOPA DEKARBOKSILĀZES INHIBITORU NEPĀRTRAUKTAI IEVADĪŠANAI**
COMPOSITIONS FOR CONTINUOUS ADMINISTRATION OF DOPA DECARBOXYLASE INHIBITORS

(57) 1. Farmaceutiski pieņemama šķidruma kompozīcija, kas satur arginīnu, levodopu un karbidopu, turklāt minētā kompozīcija satur vismaz 4 masas % levodopa, levodopa:arginīna molārā attiecība ir izvēlēta no 1:1,5 līdz 1:2,5, pH ir no 8,5 līdz 10, un ir stabila pie 25 °C 48 stundas un ilgāk.

2. Farmaceutiski pieņemama šķidruma kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur farmaceutiski pieņemamu palīgvielu, labāk izvēlētu no N-metilpirolidona, polivinilpirolidona, propilēnglikola, antioksidantiem vai to kombinācijām.

3. Farmaceutiski pieņemama šķidruma kompozīcija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas papildus satur ūdeni.

4. Farmaceutiski pieņemama šķidruma kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas papildus satur entakaponu vai tolkaponu.

5. Farmaceutiski pieņemama šķidruma kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt šķidruma kompozīcijas pH ir no aptuveni 8,5 līdz aptuveni 9,5 pie 25 °C.

6. Komplekts, kas ietver: a) pirmo kompozīciju, kas piemērota nepārtrauktai ievadīšanai un kas satur šķidruma kompozīciju saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai; un b) otro kompozīciju, kas piemērota perorālai ievadīšanai un kas satur levodopu vai farmaceutiski pieņemamu tā sāli vai esteri.

7. Komplekts saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētā pirmā kompozīcija nepārtrauktai ievadīšanai ir ievadāma transdermāli, intradermāli, subkutāni, intravenozi vai intraduodenāli.

8. Komplekts saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt minētā nepārtrauktā ievadīšana ietver infūzijas sūkņa izmantošanu.

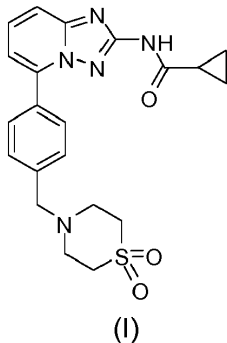
9. Komplekts saskaņā ar jebkuru no 6. līdz 8. pretenzijai, turklāt otrā kompozīcija papildus satur karbidopu, benserazīdu, entakaponu, tolkaponu vai to kombināciju.

10. Komplekts saskaņā ar jebkuru no 6. līdz 9. pretenzijai, turklāt otrā kompozīcija satur farmaceutiski pieņemamu levodopa sāli, labāk levodopa arginīna sāli.

11. Komplekts saskaņā ar jebkuru no 6. līdz 10. pretenzijai izmantošanai neiroloģiska traucējuma, kas izvēlēts no nemierīgo kāju sindroma, Pārkinsona slimības, sekundārā parkinsonisma, Hantingtona slimības, Pārkinsona slimībai līdzīga sindroma, ārstēšanā ar nepārtrauktu pirmās kompozīcijas ievadīšanu kopā ar otro kompozīciju.

12. Komplekts saskaņā ar 11. pretenziju izmantošanai Pārkinsona slimības ārstēšanā vai stāvokļa uzlabošanā.

- (51) **A61K 45/06**^(2006.01) (11) **2445911**
A61K 31/541^(2006.01)
C07D 471/04^(2006.01)
- (21) 10724881.7 (22) 25.06.2010
(43) 02.05.2012
(45) 01.03.2017
(31) 220688 P (32) 26.06.2009 (33) US
(86) PCT/EP2010/059064 25.06.2010
(87) WO2010/149769 29.12.2010
(73) Galapagos N.V., Generaal de Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen, BE
(72) MENET, Christel Jeanne Marie, BE
SMITS, Koen Kurt, BE
(74) Nichol, Maria Zenarosa, et al, Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, BE
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
(54) **5-FENIL-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIDIN-2-ILA KARBOKSAMĪDI KĀ JAK INHIBITORI**
5-PHENYL-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIDIN-2-YL CARBOXAMIDES AS JAK INHIBITORS
(57) 1. Savienojums ar formulu I:



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

2. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur farmaceitiski pieņemamu nesēju un savienojuma saskaņā ar 1. pretenziju farmaceitiski efektīvu daudzumu.

3. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju, kas satur papildu terapeitisku līdzekli.

4. Savienojuma saskaņā ar 1. pretenziju izmantošana medicamenta ražošanā.

5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai farmaceitiskā kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju izmantošanai par medikamentu.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju izmantošanai iekaisīgu stāvokļu, autoimūnu slimību, proliferatīvu slimību, transplantāta atgrūšanas, slimību, kas ietver skrimšļa atjaunošanās traucējumus, iedzimtu skrimšļa defektu, Kāslmena slimības, multiplās mielomas, psoriāzes, Kapoši sarkomas un/vai mezangiāli proliferatīva glomerulonefrīta ārstēšanā, novēršanā vai profilaksē.

7. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt iekaisīgais stāvoklis ir izvēlēts no reimatoīdā artrīta, osteoartrīta, alerģiskas elpošanas ceļu slimības un iekaisīgu zarnu slimības.

8. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. vai 7. pretenziju, turklāt iekaisīgais stāvoklis ir reimatoīdais artrīts.

9. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt iekaisīgais stāvoklis ir iekaisīgu zarnu slimība.

10. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt iekaisīgais stāvoklis ir kolīts un/vai Krona slimība.

11. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt slimība, kas ietver skrimšļa atjaunošanās traucējumu ir izvēlēta no ankilozējošā spondilīta un psoriātiskā artrīta.

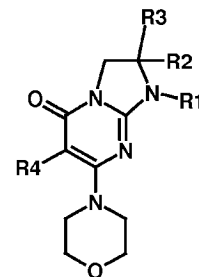
12. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt autoimūnā slimība ir atopiskais dermatīts.

13. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt transplantāta atgrūšanas slimība ir slimība „transplantāts pret saimnieku”.

14. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt savienojums saskaņā ar 1. pretenziju tiek ievadīts kombinācijā ar papildu terapeitisku līdzekli.

15. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt papildu terapeitiskais līdzeklis ir līdzeklis artrīta, iekaisīgu zarnu slimības, autoimūnu slimību vai transplantāta atgrūšanas ārstēšanai un/vai novēršanai.

- (51) **C07D 487/04**^(2006.01) (11) **2448939**
A61K 31/519^(2006.01)
- (21) 10742012.7 (22) 01.07.2010
(43) 09.05.2012
(45) 01.03.2017
(31) 0903236 (32) 02.07.2009 (33) FR
241097 P 10.09.2009 US
0957067 09.10.2009 FR
(86) PCT/FR2010/051373 01.07.2010
(87) WO2011/001112 06.01.2011
(73) SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, FR
(72) BROLLO, Maurice, FR
CLAUSS, Annie, FR
EL AHMAD, Youssef, FR
FILOCHE-ROMME, Bruno, FR
HALLEY, Frank, FR
KARLSSON, Karl Andreas, FR
MARCINIAK, Gilbert, FR
RONAN, Baptiste, FR
SCHIO, Laurent, FR
VIVET, Bertrand, FR
VIVIANI, Fabrice, FR
ZIMMERMANN, André, FR
(74) Nony, 11 rue Saint-Georges, 75009 Paris, FR
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
(54) **2,3-DIHDRO-1H-IMIDAZO{1,2-A}PIRIDIN-5-ONA ATVASINĀJUMI, TO IEGŪŠANA UN FARMACEITISKA IZMANTOŠANA**
2,3-DIHYDRO-1H-IMIDAZO{1,2-A}PYRIMIDIN-5-ONE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF
(57) 1. Produkti ar formulu (I):



kurā:

R1 apzīmē -L-arilatlikumu vai -L-heteroarilatlikumu, turklāt L apzīmē:

vai nu lineāru vai sazarotu alkilatlikumu, kas satur no 1 līdz 6 oglekļa atomiem un neobligāti ir aizvietots ar hidroksilatlikumu; vai CO grupu;

vai L'-X grupu, kurā L' apzīmē lineāru vai sazarotu alkilatlikumu, kas satur no 1 līdz 6 oglekļa atomiem, un X apzīmē skābekļa vai sēra atomu;

aril- un heteroarilatlikumi ir neobligāti aizvietoti ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas var būt identiski vai atšķirīgi, kas izvēlēti no halogēna atomiem un hidroksil-, CN-, nitro-, -COOH-, -COOalk-, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -NRxCO₂Rz, -CORy, alkoksi-, fenoksi-, alkiltio-, alkil-, cikloalkil- un heterocikloalkilatlikumiem; turklāt iepriekšminētie alkoksi-, fenoksi-, alkiltio-, alkil- un heterocikloalkilatlikumi savukārt ir neobligāti aizvietoti ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas var būt identiski vai atšķirīgi, kas izvēlēti no halogēna atomiem un NRvRw; turklāt heterocikloalkil- un heteroarilatlikumi var papildus saturēt oksotatlikumu;

R2 apzīmē ūdeņraža atomu vai alkilatlikumu;

R3 apzīmē alkilatlikumu, kas neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem;

R4 apzīmē ūdeņraža atomu vai halogēna atomu;

NRxRy grupa ir tāda, ka Rx apzīmē ūdeņraža atomu vai alkilatlikumu, un Ry apzīmē ūdeņraža atomu vai cikloalkilatlikumu, vai alkilatlikumu, kas neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas var būt identiski vai atšķirīgi, kas izvēlēti no hidroksil-, alkoksi-, NRvRw un heterocikloalkilatlikumiem; vai Rx un Ry kopā ar slāpekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, veido ciklisku atlikumu, kas satur no 3 līdz 10 gredzena locekļiem un neobligāti vienu vai vairākus citus heteroatomus, kas izvēlēti no O atoma, S atoma, NH grupas un N-alkilgrupas, turklāt šis cikliskais atlikums ir neobligāti aizvietots;

NRvRw grupa ir tāda, ka Rv apzīmē ūdeņraža atomu vai alkilatlikumu un Rw apzīmē ūdeņraža atomu vai cikloalkilatlikumu vai alkilatlikumu, kas neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas var būt identiski vai atšķirīgi, kas izvēlēti no hidroksil-, alkoksi- un heterocikloalkilatlikumiem; vai Rv un Rw kopā ar slāpekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, veido ciklisku atlikumu, kas satur no 3 līdz 10 gredzena locekļiem un neobligāti vienu vai vairākus heteroatomus, kas izvēlēti no O atoma, S atoma, NH grupas un N-alkilgrupas, turklāt šis cikliskais atlikums ir neobligāti aizvietots; cikliskie atlikumi, kurus Rx un Ry vai Rv un Rw attiecīgi var veidot ar slāpekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, ir neobligāti aizvietoti ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas var būt identiski vai atšķirīgi, kas izvēlēti no halogēna atomiem un alkil-, hidroksil-, okso-, alkoksi-, NH₂- NHalk- un N(alk)₂-atlikumiem; Rz apzīmē Ry nozīmes, izņemot ūdeņradi;

Rx, Ry un Rz atlikumos -NRxCORY, -CORY un NRxCO₂Rz ir izvēlēti no nozīmēm, kas ir iepriekš norādītas grupām Rx, Ry un Rz; visi iepriekšminētie alkil(alk)-, alkoksi- un alkiltoatlikumi ir lineāri vai sazaroti un satur no 1 līdz 6 oglekļa atomiem;

minētie produkti ar formulu (I) ir visās iespējamās racēmiskajās enantiomēru un diastereoizomēru izomērajās formās, kā arī minēto produktu ar formulu (I) pievienoto neorganisko un organisko skābju vai neorganisko un organisko bāzu sāļu formās.

2. Produkti ar formulu (I), kā definēts 1. pretenzijā, kurā:

R1 apzīmē -L-fenilatlikumu vai -L-heteroarilatlikumu, turklāt L apzīmē:

vai nu lineāru vai sazarotu alkilatlikumu, kas satur no 1 līdz 6 oglekļa atomiem un neobligāti ir aizvietots ar hidroksilatlikumu; vai CO grupu;

vai L'-X grupu, kurā L' apzīmē lineāru vai sazarotu alkilatlikumu, kas satur no 1 līdz 6 oglekļa atomiem, un X apzīmē skābekļa vai sēra atomu;

fenil- un heteroarilatlikumi ir neobligāti aizvietoti ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas var būt identiski vai atšķirīgi, kas izvēlēti no halogēna atomiem un -NRxRy, alkoksi- un alkilatlikumiem;

turklāt iepriekšminētie alkoksi- un alkilatlikumi savukārt ir neobligāti aizvietoti ar vienu vai vairākiem atlikumiem, kas izvēlēti no halogēna atomiem;

R2 apzīmē alkilatlikumu;

R3 apzīmē alkilatlikumu, kas neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem;

R4 apzīmē ūdeņraža atomu vai fluora atomu;

NRxRy grupa ir tāda, ka Rx apzīmē ūdeņraža atomu vai alkilatlikumu un Ry apzīmē ūdeņraža atomu vai alkilatlikumu vai Rx un Ry kopā ar slāpekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, veido morfolinoatlikumu;

visi iepriekšminētie alkil(alk)- vai alkoksilatlikumi ir lineāri vai sazaroti un satur no 1 līdz 6 oglekļa atomiem;

minētie produkti ar formulu (I) ir visās iespējamās racēmiskajās enantiomēru un diastereoizomēru izomērajās formās, kā arī minēto produktu ar formulu (I) pievienoto neorganisko un organisko skābju vai neorganisko un organisko bāzu sāļu formās.

3. Produkti ar formulu (I), kā definēts 1. vai 2. pretenzijā, kas atbilst šādām formulām:

- (2S)-1-[2-(4-metoksifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-benzil-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;

- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-feniletil)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(2-fenoksietil)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-(fenilsulfanil)etil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2R)-2-fenilpropil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R)-2-fenilpropil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[(2S)-2-hidroksi-2-feniletil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[(2R)-2-hidroksi-2-feniletil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(2S)-1-fenilpropan-2-il]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R)-1-fenilpropil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[2-(4-(morfolin-4-il)fenil)etil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(1-feniletil)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- 1-[2-(4-metoksifenil)etil]-2,2-dimetil-7-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-6-fluor-1-[2-(4-metoksifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-benzil-6-fluor-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[(5-hlor-1-benzotiofen-3-il)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-(fenilkarbonil)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[(1R vai 1S)-1-(3-fluorfenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[[4-hlor-2-(trifluormetil)hinolin-6-il]etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ona trifluoracetāts;
- (2S)-1-(3-brom-4-fluorbenzil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-(2,3-difluorbenzil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[2-(3-metoksifenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[2-(2-hlorfenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[2-(4-hlorfenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[2-(3-hlorfenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-(1,3-benzoksazol-2-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R vai 1S)-1-feniletil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-1-[(1R vai 1S)-1-feniletil]-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[(2-hlorfenil)karbonil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-2-metil-1-[(2-metilfenil)karbonil]-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (2S)-1-[(1R vai 1S)-1-(2-fluorfenil)etil]-2-metil-7-(morfolin-4-il)-2-(trifluormetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(1H)-ons;
- (S)-1-[2-(2-fluor-4,5-dimetoksifenil)-2-hidroksietil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ons;
- (S)-1-[(S)-2-hidroksi-2-(2-metoksifenil)etil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ons;

- (S)-1-[(S)-2-(4-hlor-2-metoksifenil)-2-hidroksietil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ons;

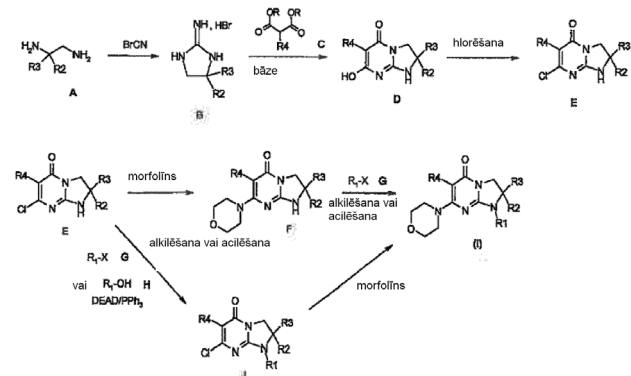
- (S)-1-[(S)-2-(4-fluor-2-metoksifenil)-2-hidroksietil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ons;

- (S)-1-[(S)-2-(2-hlor-4-metoksifenil)-2-hidroksietil]-2-metil-7-morfolin-4-il-2-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ons;

kā arī produktu ar formulu (I) pievienoto neorganisko un organisko skābju vai neorganisko un organisko bāzu sāļi.

4. Paņēmiens produktu ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, iegūšanai saskaņā ar shēmu (1), kā definēts zemāk:

Shēma 1:



kurā aizvietotājiem R1, R2, R3 un R4 ir tās nozīmes, kas norādītas 1. vai 2. pretenzijā, un kurā R apzīmē alkilgrupu un X apzīmē hlora, broma vai joda atomu vai sulfoniloksigrupu, tādu kā trifluorometilsulfoniloksigrupu.

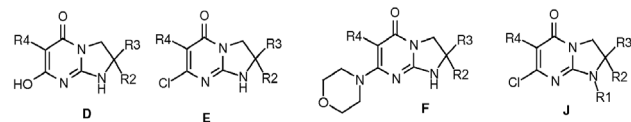
5. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, kā arī minēto produktu ar formulu (I) farmaceutiski pieņemami neorganisko un organisko skābju vai neorganisko un organisko bāzu sāļi kā medikamenti.

6. Produkti ar formulu (I), kā definēts 3. pretenzijā, kā arī minēto produktu ar formulu (I) farmaceutiski pieņemami neorganisko un organisko skābju vai neorganisko un organisko bāzu sāļi kā medikamenti.

7. Farmaceutiskas kompozīcijas, kas kā aktīvo vielu satur vismaz vienu no produktiem ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, vai šī produkta farmaceutiski pieņemamu sāli un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

8. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, kā AKT fosforilēšanas inhibitori.

9. Sintēzes starpprodukti ar formulām D, E, F un J, kā definēts 4. pretenzijā, kas ir zemāk norādītie:



kur R1, R2, R3 un R4 nozīmes ir norādītas 1. vai 2. pretenzijā, kā rūpnieciskie produkti.

10. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, izmantošanai vēža ārstēšanā.

11. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, izmantošanai cietu audzēju vai ķermeņa šķidruma audzēju ārstēšanā.

12. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, izmantošanai vēža veidu, kas ir rezistenti pret citotoksiskiem līdzekļiem, ārstēšanā.

13. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, izmantošanai primāro audzēju un/vai metastāžu ārstēšanā.

14. Produkti saskaņā ar iepriekšējo pretenziju to izmantošanai primāro audzēju un/vai to metastāžu ārstēšanā kuņģa, aknu, nieru, olnīcu, zarnu, prostatas, endometrija un plaušu vēža gadījumā, glioblastomas, vairogdziedzera, urīnpūšļa un krūts vēža gadījumu,

mā, melanomas, hematopoētisku audzēju ar limfoīdu vai mieloīdu izcelsmi, sarkomas, smadzeņu, balsenes un limfātiskās sistēmas vēža gadījumā, kaulu un aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā un hamartomu gadījumā.

15. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, izmantošanai vēža ķīmijterapijā.

16. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, to izmantošanai vēža ķīmijterapijā, atsevišķi vai kombinācijā.

17. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, lizosomālo slimību profilaksei vai ārstēšanai.

18. Produkti saskaņā ar iepriekšējo pretenziju II tipa glikogenozes vai Pompes slimības profilaksei vai ārstēšanai.

19. Produkti, kā definēts 17. pretenzijā, kas raksturīgi ar to, ka tie tiek izmantoti atsevišķi vai kombinācijā.

20. Produkti ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, parazitāro slimību ārstēšanai.

21. Produkti saskaņā ar iepriekšējo pretenziju malārijas, miega slimības, Čagasa slimības vai leišmaniozes profilaksei vai ārstēšanai.

- (51) **E04B 1/76**^(2006.01) (11) **2449185**
- E04F 13/08**^(2006.01)
- (21) 10727662.8 (22) 28.06.2010
- (43) 09.05.2012
- (45) 07.06.2017
- (31) 200970043 (32) 29.06.2009 (33) DK
- (86) PCT/DK2010/050168 28.06.2010
- (87) WO2011/000378 06.01.2011
- (73) Saint-Gobain Isover AB, Box 501, 267 82 Billesholm, SE
- (72) JESSEN, Erling, DK
- (74) Awapatent AB, P.O. Box 1066, 251 10 Helsingborg, SE
- Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **FASĀDES PAPILDU IZOLĀCIJAS SISTĒMA UN IZOLĒŠANAS PAŅĒMIENS**
- SUPPLEMENTARY INSULATION SYSTEM AND A METHOD FOR INSULATING A FAÇADE**
- (57) 1. Sistēma sākotnējās fasādes (101) papildu izolācijai, kura satur:

- divus vai vairāk blokus (112, 301, 512), pie kam: katrs no blokiem (112, 301, 512) satur pret spiedi noturīgu izolācijas materiālu (104), kas piestiprināts pie vismaz viena nesošā elementa (110), kas satur virspusi (105) un korpusu (106); katram no blokiem (112, 301, 512) ir iekšpuse, kas pielāgota novietošanai uz sākotnējās fasādes (101), un ārpusē, kas ir pielāgota novietošanai, to vēršot prom no sākotnējās fasādes (101),

- izolācijas materiāla (102) starpsplāni, kas ir pielāgots novietošanai vienā vai vairākās atstarpēs starp minētajiem blokiem (112, 301, 512),

- līdzekļi (103) sistēmas piestiprināšanai pie sākotnējās fasādes (101),

turklāt vismaz viena nesošā elementa (110) šķērsgrīzumam ir T-veida forma, kas balsta stiprināšanas līdzekļi (103),

kas raksturīga ar to, ka nesošā elementa (110) korpus (106) atrodas pret spiedi noturīgā izolācijas materiāla (104) rievā.

2. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka blokam (112) būtībā ir taisnstūrveida šķērsgrīzums.

3. Sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka nesošā elementa (110) korpus (106) būtībā ir novietots perpendikulāri sākotnējai fasādei (101).

4. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka bloki (112, 301, 512) satur divus nesošos elementus (110).

5. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka nesošais elements (110) atrodas bloku (112, 301, 512) ārpusē un ka nesošā elementa (110) korpus (106) ir vērsti uz bloku (112, 301, 512) iekšpusi.

6. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pret spiedi noturīgais izolācijas materiāls (104) ir izvēlēts no šādas virknes: minerālvate, stiklavate, porains vai ekstrudēts polimērs vai jebkura to kombinācija.

7. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pret spiedi noturīgais izolācijas materiāls (104) ir piestiprināts pie nesošā elementa (110), to pielīmējot vai izlejot veidnē, un satur vismaz vienu nesošo elementu (110).

8. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt līdzeklis sistēmas piestiprināšanai pie sākotnējās fasādes (101) ir izvēlēts no šādas virknes: skrūves, bultskrūves, enkuri, tapas, naglas vai jebkura to kombinācija.

9. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka nesošais elements (110) ir izgatavots no materiāla, kas ir izvēlēts no šādas virknes: koks, metāls, polimērs, betons, kompozītmateriāli, ar šķiedrām pastiprināti kompozītmateriāli vai jebkura to kombinācija.

10. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka sistēmas ārējā virsma ir mitrumizturīga.

11. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka izolācijas materiāla (102) starpslānis ir spējīgs pašpielāgoties.

12. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pret spiedi noturīgā izolācijas materiāla (104) spiedes stiprība pie 2 % deformācijas ir no 70 līdz 180 kPa, vēlams no 90 līdz 160 kPa, vēl labāk no 110 līdz 140 kPa.

13. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pret spiedi noturīgā izolācijas materiāla (104) siltuma caurlaidības koeficients ir mazāks par 0,042 W/mK.

14. Sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas papildus satur vienu vai vairākus apšuvuma elementus (111) un/vai vēja barjeru (107).

15. Sistēma saskaņā ar 14. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka izolācijas materiāla (102) starpslānis un viens vai vairāki apšuvuma elementi (111) un/vai vēja barjera (107) veido vienu elementu.

16. Sistēma sākotnējās fasādes (101) papildu izolācijai, kura satur:

- divus vai vairāk blokus (112, 301, 512), turklāt katrs no blokiem (112, 301, 512) satur pret spiedi noturīgu izolācijas materiālu (104), kas ir piestiprināts pie vismaz viena nesošā elementa (110), kurš satur virspusi (105), pirmo korpusu (106) un otro korpusu (506), pie kam katram no blokiem (112, 301, 512) ir iekšpuse, kas pielāgota novietošanai uz sākotnējās fasādes (101), un ārpusē, kas pielāgota novietošanai, to vēršot prom no sākotnējās fasādes (101),

- izolācijas materiāla (102) starpslāni, kas pielāgots novietošanai vienā vai vairākās atstarpēs starp minētajiem blokiem (112, 301, 512),

- līdzekli (103) sistēmas piestiprināšanai pie sākotnējās fasādes (101),

kas raksturīga ar to, ka vismaz viena nesošā elementa (110), kas balsta stiprināšanas līdzekli (103), šķēsgriezumam ir krustveida forma, bet nesošā elementa (110) pirmais korpus (106) atrodas pret spiedi noturīgā izolācijas materiāla (104) rievā.

17. Paņēmiens sākotnējās fasādes (103) papildu izolācijas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 16. pretenzijai izveidošanai, kurš satur:

- divu vai vairāk bloku (112, 301, 512) piestiprināšanu, kuriem ir iekšpuse novietošanai uz sākotnējās fasādes (101) un ārpusē novietošanai virzienā prom no sākotnējās fasādes (101), turklāt katrs bloks (112, 301, 512) satur pret spiedi noturīgu izolācijas materiālu (104), kas ir piestiprināts pie vismaz viena nesošā elementa (110), kuram papildu izolācijas gadījumā saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai ir T-veida šķēsgriezums vai papildu izolācijas gadījumā saskaņā ar 16. pretenziju ir krustveida šķēsgriezums,

- izolācijas materiāla (102) starpslāņa novietošanu vienā vai vairākās atstarpēs starp minētajiem blokiem (112, 301, 512) un

- sistēmas piestiprināšanu pie sākotnējās fasādes (101), novietojot stiprināšanas līdzekli (103) caur T-veida vai caur krustveida šķēsgriezumu.

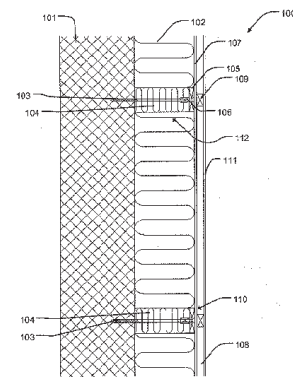


Fig. 1

- (51) **C12N 15/82**^(2006.01) (11) **2451959**
 (21) 10737815.0 (22) 09.07.2010
 (43) 16.05.2012
 (45) 11.01.2017
 (31) 09165164 (32) 10.07.2009 (33) EP
 (86) PCT/EP2010/059880 09.07.2010
 (87) WO2011/004003 13.01.2011
 (73) Schmülling, Thomas, Preussenallee 30, 14052 Berlin, DE
 Bartrina Y Manns, Isabel, Gustav-Müller-Str. 3, 10829 Berlin, DE
 Werner, Tomas, Gustav-Müller-Strasse 3, 10829 Berlin, DE
 (72) SCHMÜLLING, Thomas, DE
 BARTRINA Y MANNNS, Isabel, DE
 WERNER, Tomas, DE
 (74) Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider, Patentanwälte -
 Rechtsanwältin, Wallstrasse 58/59, 10179 Berlin, DE
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT,
 Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **CKX3 UN VISMZ Viena cita CKX gēna izmaiņa
 augā vai auga šūnās, kas noved pie uzlabotām
 īpašībām**
**DISRUPTION OF CKX3 AND AT LEAST ONE OTHER
 CKX GENE IN A PLANT OR PLANT CELL LEADS TO
 IMPROVED TRAITS**
 (57) 1. Izdalīta auga šūna, kas ietver izmaiņu vismaz:
 i) endogēnā CKX3 gēnā, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumā, un
 ii) vismaz vienā papildu endogēnā gēnā, kurš ir:
 a) CKX2 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 2 garumā,
 b) CKX4 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 3 garumā,
 c) CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā, vai
 d) CKX6 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 5 garumā,
 turklāt minētās izmaiņas inhibē vismaz divu izmainīto citokinīnoksidāzes/dehidrogenāzes gēnu produkta ekspresiju un/vai aktivitāti, salīdzinot ar kontroles auga šūnu, kurai nav tādu izmaiņu.
 2. Transgēns augs, kas ietver izmaiņu vismaz:
 i) endogēnā CKX3 gēnā, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumā, un
 ii) vismaz vienā papildu endogēnā gēnā, kurš ir:
 a) CKX2 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 2 garumā,
 b) CKX4 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 3 garumā,

c) CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā, vai

d) CKX6 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 5 garumā, turklāt minētās izmaiņas inhibē vismaz divu izmainīto citokinīnoksidāzes/dehidrogenāzes gēnu produkta ekspresiju un/vai aktivitāti, salīdzinot ar kontroles auga šūnu, kurai nav tādu izmaiņu.

3. Izdalīta auga šūna saskaņā ar 1. pretenziju vai transgēns augs saskaņā ar 2. pretenziju, kas ietver izmaiņas vismaz:

i) endogēnajā CKX3 gēnā, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 95 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumā, un

ii) vismaz vienā papildu endogēnajā gēnā, kurš ir:

a) CKX2 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 95 % identiskumu visā SEQ ID NO: 2 garumā,

b) CKX4 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 95 % identiskumu visā SEQ ID NO: 3 garumā,

c) CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 95 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā, vai

d) CKX6 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 95 % identiskumu visā SEQ ID NO: 5 garumā.

4. Izdalīta auga šūna saskaņā ar 1. vai 3. pretenziju vai transgēns augs saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, turklāt vismaz:

i) endogēnais CKX3 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 7 garumā, un

ii) vismaz viens papildu endogēns gēns, kurš ir:

a) CKX2 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 8 garumā,

b) CKX4 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 9 garumā,

c) CKX5 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 10 garumā, vai

d) CKX6 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 11 garumā, ir izmainīti.

5. Izdalīta auga šūna saskaņā ar 1. pretenziju vai transgēns augs saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt:

i) vismaz endogēnais CKX3 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumā, un

ii) endogēnais CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā, ir izmainīti.

6. Izdalīta auga šūna saskaņā ar 4. pretenziju vai transgēns augs saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt:

i) vismaz endogēnais CKX3 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 7 garumā, un

ii) endogēnais CKX5 gēns, kurš ietver nukleīnskābju sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 10 garumā, ir izmainīti.

7. Izdalīta auga šūna saskaņā ar jebkuru no 1., 3., 4., 5., 6. pretenzijas vai transgēns augs saskaņā ar jebkuru no 2., 3., 4., 5., 6. pretenzijas, turklāt viena, vairāk nekā viena vai visas izmaiņas tiek veicinātas ar strukturālu pārraušanu, antisensa polinukleotīda gēna supresiju, divpavedienu RNS ierosinātu gēnu "klusēšanu", ribozīma metodi, genoma pārrāvumiem, TILLING (*targeting induced local lesions in genomes* – mērķtiecīgi ierosinātiem lokāliem genoma bojājumiem) un/vai homologu rekombināciju.

8. Izdalīta auga šūna saskaņā ar jebkuru no 1., 3., 4., 5., 6., 7. pretenzijas vai transgēns augs saskaņā ar jebkuru no 2., 3., 4., 5., 6., 7. pretenzijas, turklāt viena, vairāk nekā viena vai visas izmaiņas ir homozigotas izmaiņas.

9. Transgēns augs saskaņā ar jebkuru no 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. pretenzijas, turklāt augs ir izvēlēts no *Brassicaceae* dzimtas, vēlams no *Brassica* vai *Arabidopsis* ģintīm.

10. Šūna, orgāns, audi vai transgēns pavairojamais materiāls, atvasināts no transgēnā auga saskaņā ar jebkuru no 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. pretenzijas, turklāt šūna, orgāns, audi vai transgēns pavairojamais materiāls ietver minētās izmaiņas minētajā endogēnajā CKX3 gēnā un minētajā vismaz vienā endogēnajā CKX2, CKX4, CKX5 vai CKX6 gēnā.

11. Metode auga sēklu ražas paaugstināšanai un/vai auga augstuma palielināšanai, un/vai stublāja diametra palielināšanai attiecībā pret atbilstošu kontroles augu, metode ietver izmaiņu ieviešanu augā vismaz:

i) endogēnajā CKX3 gēnā, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumā, un

ii) vismaz vienā papildu endogēnajā gēnā, kurš ir:

a) CKX2 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 2 garumā,

b) CKX4 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 3 garumā,

c) CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā, vai

d) CKX6 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 5 garumā,

turklāt minētās izmaiņas inhibē vismaz divu izmainīto citokinīnoksidāzes/dehidrogenāzes gēnu produkta ekspresiju un/vai aktivitāti, salīdzinot ar kontroles auga šūnu, kurai nav tādu izmaiņu.

12. Metode auga ar paaugstinātu sēklu ražu un/vai auga augstumu attiecībā pret atbilstošu kontroles augu iegūšanai, metode ietver izmaiņas augā vismaz:

i) endogēnajā CKX3 gēnā, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumu, un

ii) vismaz vienā papildu endogēnajā gēnā, kurš ir:

a) CKX2 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 2 garumā,

b) CKX4 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 3 garumā,

c) CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā, vai

d) CKX6 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 5 garumā, turklāt minētās izmaiņas inhibē vismaz divu izmainīto citokinīnoksidāzes/dehidrogenāzes gēnu produkta ekspresiju un/vai aktivitāti, salīdzinot ar kontroles auga šūnu, kurai nav tādu izmaiņu.

13. Metode saskaņā ar 11. pretenziju vai metode saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt vismaz:

i) endogēnais CKX3 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 1 garumā, un

ii) endogēnais CKX5 gēns, kurš kodē citokinīnoksidāzi/dehidrogenāzi, kas ietver polipeptīda sekvenci, identisku vai ar vismaz 80 % identiskumu visā SEQ ID NO: 4 garumā.

14. Metode saskaņā ar jebkuru no 11. līdz 13. pretenzijai, turklāt viena, vairāk nekā viena vai visas izmaiņas ir homozigotas izmaiņas.

(51) **A61K 39/35**^(2006.01)

A61K 39/36^(2006.01)

C07K 1/34^(2006.01)

A61K 36/00^(2006.01)

(21) 10724799.1

(43) 06.06.2012

(11) **2459217**

(22) 07.06.2010

- (45) 12.04.2017
 (31) 09305517 (32) 05.06.2009 (33) EP
 09174479 29.10.2009 EP
 (86) PCT/EP2010/057935 07.06.2010
 (87) WO2010/139809 09.12.2010
 (73) STALLERGENES, 6, rue Alexis de Tocqueville, 92160 Antony, FR
 (72) MOINGEON, Philippe, FR
 BATARD, Thierry, FR
 VILLET, Bertrand, FR
 (74) Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, 75441 Paris Cedex 09, FR
 Nīna DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
 (54) **ZIEDPUTEKŠŅU *IN VITRO* GENOTOKSICITĀTES SAMAZINĀŠANA, LIKVIDĒJOT FLAVONOĪDUS**
REDUCTION OF *IN VITRO* GENOTOXICITY OF POLLEN EXTRACTS BY REMOVAL OF FLAVONOIDS

(57) 1. Ziedputekšņu ekstrakta *in vitro* genotoksicitātes samazināšanas metode, kas ietver soli, kas sastāv no flavonoīdu daudzuma samazināšanas ziedputekšņu ekstraktā ar ziedputekšņu ekstrakta ultrafiltrēšanu, kas tiek veikta ar 1–10 kDa membrānu vismaz 5 tilpumos amonija bikarbonāta šķīduma, un sterilas filtrācijas soli, izmantojot 0,22 μm filtru.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais flavonoīds ir flavonoīda glikozīds.

3. Metode saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt minētais flavonoīds ir vismaz viens flavonoīda glikozīds, kas ir izvēlēts no grupas, kura sastāv no izorhamnētina diglikozīda, kvercetinā diglikozīda un kempferola diglikozīda.

4. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt minētais ziedputekšņu ekstrakts ir ekstrakts no maisījuma, kas sastāv no kamolzāles, plāvas skarenes, aīrenes, parastās smaržzāles un plāvas timotiņa ziedputekšņiem, vai satur tos.

5. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt minētā ziedputekšņu ekstrakta ultrafiltrēšanu veic ar 10 līdz 30 tilpumiem 0,4 g/l līdz 0,8 g/l amonija bikarbonāta šķīduma, izmantojot 5–10 kDa membrānu.

6. Attīrīta alergēna ekstrakta pagatavošanas metode, kas ietver ūdeni saturoša alergēna ekstrakta ultrafiltrēšanas ar vismaz 5 tilpumiem amonija bikarbonāta šķīduma, izmantojot 1–10 kDa membrānu, soli un sterilas filtrācijas, izmantojot 0,22 μm filtru, soli.

7. Metode saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētā ūdeni saturošā alergēna ekstrakta ultrafiltrēšana tiek veikta ar 10 līdz 30 tilpumiem 0,4 g/l līdz 0,8 g/l amonija bikarbonāta šķīduma, izmantojot 5–10 kDa membrānu.

8. Metode saskaņā ar 6. vai 7. pretenziju, turklāt minētais alergēns ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no koka ziedputekšņu alergēniem, zāles ziedputekšņu alergēniem, augu ziedputekšņu alergēniem, nezāļu ziedputekšņu alergēniem, ērcīšu alergēniem, indes alergēniem, dzīvnieku matu un blaugznu alergēniem, un pārtikas alergēniem.

9. Metode saskaņā ar jebkuru no 6. līdz 8. pretenzijai, kas papildus ietver soli minētā attīrītā ziedputekšņu ekstrakta pagatavošanai farmaceitiskā kompozīcijā.

- (51) **C12G 1/00^(2006.01)** (11) **2467465**
C12G 3/04^(2006.01)
C12C 12/00^(2006.01)
A61K 47/10^(2017.01)
A61K 9/00^(2006.01)
A61K 9/08^(2006.01)
A61K 31/045^(2006.01)

- (21) 10810684.0 (22) 20.08.2010
 (43) 27.06.2012
 (45) 07.06.2017
 (31) 274875 P (32) 21.08.2009 (33) US
 280860 P 09.11.2009 US
 283524 P 04.12.2009 US
 777238 10.05.2010 US
 (86) PCT/US2010/046211 20.08.2010
 (87) WO2011/022682 24.02.2011

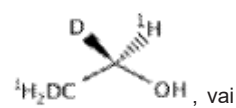
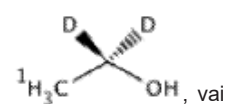
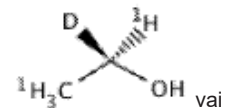
- (73) Deuteria Beverages LLC, 15025 Broili Dr., Reno NV 89511, US
 (72) CZARNIK, Anthony, US
 MCKINNEY, Jeffrey, US
 (74) Hart, Deborah Mary, et al, Kilburn & Strode LLP, 20 Red Lion Street, London WC1R 4PJ, GB
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Tprašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) **SPIRTA KOMPOZĪCIJAS AR SAMAZINĀTU RISKU IEGŪT ACETALDEHĪDĒMIJU**
ALCOHOLIC COMPOSITIONS HAVING A LOWERED RISK OF ACETALDEHYDEMIA

(57) 1. Alkoholisks dzēriens, kas satur ūdeni, etanolu un papildu sastāvdaļu, kas ir piemērota alkoholiskam dzērienam, kurā vismaz 5 molprocenti etanola ir deiterēts spirts ar formulu:



kurā katrs H neatkarīgi var būt ūdeņraža atoms vai deitērijs, turklāt minētā papildu sastāvdaļa ir saldinātājs, odorants, aromatizētājs vai tiem radniecīga sastāvdaļa, kas atvasināta no raudzētām vai fermentētām kompozīcijām, no kurām ražo dzērienu.

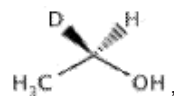
2. Alkoholisks dzēriens saskaņā ar 1. pretenziju, kurā vismaz 5 molprocenti etanola ir deiterēts spirts ar formulu:



ar formulu CD₃CD₂OH.

3. Alkoholisks dzēriens saskaņā ar 1. pretenziju, kurā vismaz 15 molprocenti etanola ir deiterēts spirts, vēlams vismaz 30 molprocenti etanola ir deiterēts spirts, vēlāmāk vismaz 50 molprocenti etanola ir deiterēts spirts, vēl vēlāmāk vismaz 75 molprocenti etanola ir deiterēts spirts, bet visvēlāmāk vismaz 95 molprocenti etanola ir deiterēts spirts.

4. Alkoholisks dzēriens izmantošanai paņēmiēnā etanola izraisītas acetaldehidēmijas novēršanā vai mazināšanā, kur minētais dzēriens satur ūdeni un etanolu, kurā vismaz 5 molprocenti etanola ir deiterēts spirts ar formulu:



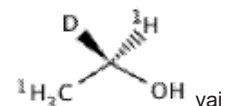
kurā H neatkarīgi var būt ūdeņraža atoms vai deitērijs.

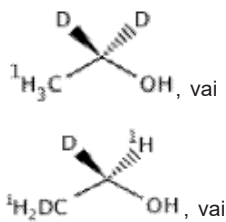
5. Alkoholiska dzēriena saskaņā ar 1. pretenziju ražošanas paņēmiēns, kas ietver stadiju, kurā dzērienam tiek pievienots deiterēts spirts ar formulu:



kurā katrs H neatkarīgi var būt ūdeņraža atoms vai deitērijs.

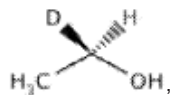
6. Paņēmiēns saskaņā ar 5. pretenziju, kur deiterētais spirts ir ar formulu:





ar formulu CD_3CD_2OH .

7. Farmaceitiska kompozīcija izmantošanai etanola izraisītas sejas pietūkuma novēršanas vai mazināšanas paņēmienā cilvēkam, kura satur aktīvu farmaceutisku sastāvdaļu un etanolu, turklāt vismaz 5 molprocenti etanola ir deiterēts spirts ar formulu:

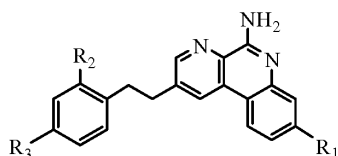


kurā katrs H neatkarīgi var būt ūdeņraža atoms vai deitērijs.

8. Alkoholisks dzēriens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kurā no 0,25 līdz 60 % kompozīcijas masas ir deiterēts etanols.

9. Alkoholisks dzēriens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. un 8. pretenziju, kurā no 1 līdz 40 % kompozīcijas masas ir etanols.

- (51) **C07D 471/04**^(2006.01) (11) **2473508**
A61K 31/395^(2006.01)
A61P 37/00^(2006.01)
- (21) 10807754.6 (22) 01.09.2010
(43) 11.07.2012
(45) 08.03.2017
(31) 239217 P (32) 02.09.2009 (33) US
(86) PCT/US2010/047587 01.09.2010
(87) WO2011/049677 28.04.2011
(73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(72) CORTEZ, Alex, US
LI, Yongkai, US
SINGH, Manmohan, US
SKIBINSKI, David, IT
WU, Tom Yao-Hsiang, US
YUE, Kathy, US
ZHANG, Xiaoyue, US
- (74) von Sprecher, Georg, et al, Novartis AG, Corporate Intellectual Property, 4002 Basel, CH
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **SAVIEŅOJUMI UN KOMPOZĪCIJAS KĀ TLR AKTIVĀTES MODULATORI**
COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS TLR ACTIVITY MODULATORS
- (57) 1. Savienojums ar formulu (I) vai farmaceutiski pieņemams tā sāls:



Formula (I)

kurā:

R^1 ir C_{1-4} alkilgrupa, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$ vai $-L^2R^6$;
 L^1 ir $-C(O)-$ vai $-O-$;
 L^2 ir C_{1-6} alkilēngrupa vai C_{2-6} alkenilēngrupa, turklāt L^2 C_{1-6} alkilēngrupa un C_{2-6} alkenilēngrupa neobligāti ir aizvietota ar 1 līdz 4 fluorgrupām;
katrs L^3 neatkarīgi ir izvēlēts no C_{1-6} alkilēngrupas un $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, turklāt L^3 C_{1-6} alkilēngrupa neobligāti ir aizvietota ar 1 līdz 4 fluorgrupām;
 L^4 ir arilēngrupa;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;

R^3 ir izvēlēts no $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$ un $-OL^3L^4R^5$;
katrs R^4 neatkarīgi ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un fluora atoma;
 R^5 ir $-P(O)(OH)_2$;
 R^6 ir $-C(O)OH$ vai $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 R^8 ir H vai C_{1-4} alkilgrupa;
katrs p neatkarīgi ir izvēlēts no 1, 2, 3, 4, 5 un 6, un q ir 1, 2, 3 vai 4,

ar nosacījumu, ka, ja R^3 ir $-OR^8$, R^1 ir $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$ vai $-L^2R^6$, turklāt R^6 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$ un R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

R^1 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^3 ir $-OL^3R^7$;
 R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$ un
 L^3 ir C_{1-6} alkilēngrupa.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

R^1 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^3 ir $-OL^3R^7$;
 R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 L^3 ir $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$;
 R^4 ir ūdeņraža atoms;
q ir 1 vai 2 un
p ir 2.

4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

R^1 ir $-L^2R^6$;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^3 ir $-OL^3R^7$;
 R^6 ir $-C(O)OH$;
 R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 L^2 ir C_{1-6} alkilēngrupa un
 L^3 ir C_{1-6} alkilēngrupa.

5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

R^1 ir $-L^2R^6$;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^3 ir $-OL^3R^7$;
 R^6 ir $-C(O)OH$;
 R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 L^2 ir C_{1-6} alkilēngrupa;
 L^3 ir $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$;
 R^4 ir ūdeņraža atoms;
q ir 1 vai 2 un
p ir 2.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

R^1 ir $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^2R^5$ vai $-L^1R^6$;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^3 ir $-OR^8$;
 R^8 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^6 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 L^1 ir $-C(O)-$ un
 L^2 ir C_{1-6} alkilēngrupa vai C_{2-6} alkenilēngrupa, katra neobligāti aizvietota ar 1 līdz 4 fluora grupām.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

R^1 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^2 ir C_{1-4} alkilgrupa;
 R^3 ir $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ vai $-OL^3L^4L^3R^7$;
 R^7 ir $-CF_2P(O)(OH)_2$;
katrs L^3 neatkarīgi ir C_{1-6} alkilēngrupa un
 L^4 ir fenilēngrupa

8. Savienojums saskaņā ar 1. vai 6. pretenziju, turklāt R^8 ir metilgrupa.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. vai no 7. līdz 8. pretenzijai, turklāt R^1 ir metilgrupa.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt R^2 ir metilgrupa.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir izvēlēts no:

4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)-1,1-difluorbutilfosfonskābes;
3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluor-4-fosfonbutoksi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;
3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluor-3-fosfonpropoksi)etoksi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;

5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)-1,1-difluorpentilfosfonskābes;
 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)etoksi)-1,1-difluorpropilfosfonskābes;
 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)metil)fenil)-1,1-difluoretilfosfonskābes;
 2-(5-amino-2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluor-2-oksoetilfosfonskābes;
 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)metil)fenilfosfonskābes;
 5-amino-2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-karbonilfosfonskābes;
 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluor-3-fosfonpropoksi)etoksi)etoksi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;
 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)-1,1-difluorheksilfosfonskābes un
 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)etoksi)etoksi)-1,1-difluorpropilfosfonskābes.

12. Savienojums, kas izvēlēts no:
 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonetoksi)etoksi)etoksi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;
 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonetoksi)etoksi)etoksi)etoksi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil-dihydrofosfāta;
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)metilfosfonskābes;
 (E)-2-(5-amino-2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfonskābes;
 2-(5-amino-2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfonskābes;
 (E)-2-(5-amino-2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorvinilfosfonskābes;
 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonpropoksi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;
 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonetoksi)etoksi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propānskābes;
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)etilfosfonskābes;
 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)heksilfosfonskābes;
 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)etoksi)etoksi)etilfosfonskābes;
 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)pentilfosfonskābes;
 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)metil)benzilfosfonskābes un
 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoksi)butilfosfonskābes.

13. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur terapeitiski efektīvu daudzumu savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

14. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt savienojums ar formulu (I) ir saistīts ar alumīniju saturošu palīgvielu.

15. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt alumīniju saturošā palīgviela ir izvēlēta no alumīnija hidroksīda, alumīnija oksihidroksīda un alumīnija hidroksifosfāta.

16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošanai terapijā.

17. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošanai paņēmienā tāda pacienta ārstēšanai, kuram ir slimība vai traucējums, kas saistīts ar TLR7 receptora aktivitāti, turklāt savienojums ar formulu (I) ir TLR7 receptora agonists.

18. Savienojums izmantošanai ārstēšanas paņēmienā saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt slimība vai traucējums ir infekciju slimība, iekaisuma slimība, respiratora slimība, dermatoloģiska slimība vai autoimūna slimība.

19. Savienojums izmantošanai ārstēšanas paņēmienā saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt slimība vai traucējums ir astma, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), pieaugušo respiratoriskā distresa sindroms (ARDS), čūlainais kolīts, Krona slimība, bronhīts, dermatīts, aktīniskā keratoze, bazālo šūnu karcinoma, alerģiskais rinīts, psoriāze, skleroderma, nātrene, reimatoīdais artrīts, multiplā skleroze, vēzis, krūts vēzis, HIV vai vilkēde.

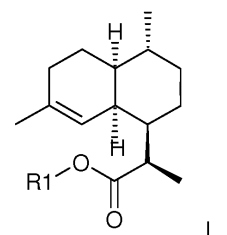
20. Savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana tāda medikamenta ražošanā, kas paredzēts slimības vai traucējuma ārstēšanai pacientam, kur ir iesaistīta TLR7 receptora modulācija.

21. Izmantošana saskaņā ar 20. pretenziju, turklāt slimība vai traucējums ir infekciju slimība, iekaisuma slimība, respiratora slimība, dermatoloģiska slimība vai autoimūna slimība.

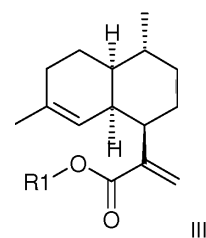
22. Izmantošana saskaņā ar 20. pretenziju, turklāt slimība vai traucējums ir astma, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), pieaugušo respiratorā distresa sindroms (ARDS), čūlainais kolīts, Krona slimība, bronhīts, dermatīts, aktīniskā keratoze, bazālo šūnu karcinoma, alerģiskais rinīts, psoriāze, skleroderma, nātrene, reimatoīdais artrīts, multiplā skleroze, vēzis, krūts vēzis, HIV vai vilkēde.

23. *In vitro* paņēmieni TLR7 receptora aktivēšanai, turklāt paņēmieni ietver terapeitiski efektīva daudzuma savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai ievadīšanu sistēmā vai pacientam.

- | | |
|--|---------------------|
| (51) C07C 51/36 ^(2006.01) | (11) 2475635 |
| C07C 57/26 ^(2006.01) | |
| C07C 67/303 ^(2006.01) | |
| C07C 69/608 ^(2006.01) | |
| C07D 493/18 ^(2006.01) | |
| C07D 493/20 ^(2006.01) | |
| (21) 10782673.7 | (22) 10.09.2010 |
| (43) 18.07.2012 | |
| (45) 26.04.2017 | |
| (31) 241744 P | (32) 11.09.2009 |
| (86) PCT/IB2010/002566 | 10.09.2010 |
| (87) WO2011/030223 | 17.03.2011 |
| (73) Huvepharma Italia S.r.l., Via R. Lepetit no. 142, 12075 Garessio (CN), IT | (33) US |
| (72) KRAFT, Volker, DE | |
| KRETZSCHMAR, Gerhard, DE | |
| ROSSEN, Kai, DE | |
| (74) Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, 75441 Paris Cedex 09, FR | |
| Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV | |
| (54) TEHNOĻĪSKAIS PROCESS ARTEMIZINĀNA STARP-PRODUKTU IEGŪŠANAI | |
| PROCESS FOR THE PRODUCTION OF ARTEMISININ INTERMEDIATES | |
| (57) 1. Tehnoloģiskais process savienojuma ar formulu (I) iegūšanai: | |

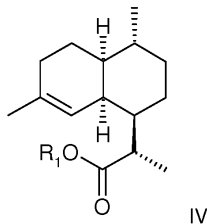


kur R1 ir ūdeņradis vai lineāra vai sazarota alkilgrupa ar 1, 2, 3, 4, 5 vai 6 oglekļa atomiem, vai cikloalkilgrupa ar 3, 4, 5, 6 vai 7 oglekļa atomiem, kas ietver savienojuma ar formulu (III):

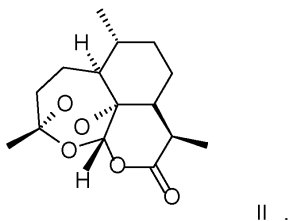


pakļaušanu reakcijai ar diimīnu, kur diimīns tiek ģenerēts no hidroksilamīna un hidroksilamīna O-sulfoskābes bāzes klātbūtnē,

no hidroksilamīna O-sulfoskābes bāzes klātbūtnē, no hidroksilamīna un no etiķskābes estera, no hidrazīna un ūdeņraža peroksīda, vai skābes katalizētā azodikarbonsilāta dekarboksilācijā, kas ir raksturīgs ar to, ka diastereomēra (I) līdz diastereomēra (IV):



- neapstrādātā produkta attiecība ir labāka nekā 90 līdz 10 %.
2. Tehnoloģiskais process saskaņā ar 1. pretenziju, kur diastereomēru attiecība ir līdz 99 % : 1 %.
 3. Tehnoloģiskais process saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur diastereomēru tīrība tiek uzlabota līdz 100 % ar kristalizāciju.
 4. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kur diimīns tiek iegūts *in situ*.
 5. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur diimīns tiek ģenerēts no hidroksilamīna un hidroksilamīna O-sulfoskābes bāzes klātbūtnē.
 6. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur diimīns tiek ģenerēts no hidroksilamīna O-sulfoskābes bāzes klātbūtnē.
 7. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur diimīns tiek ģenerēts no hidroksilamīna un etiķskābes estera.
 8. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur diimīns tiek ģenerēts no hidrazīna un ūdeņraža peroksīda.
 9. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur diimīns tiek ģenerēts skābes katalizētā azodikarbonsilāta dekarboksilācijā.
 10. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kas papildus ietver savienojuma ar formulu (I) oksidēšanu līdz artemizīnam (II):



(51) C23C 8/02 ^(2006.01)	(11) 2475797
C23C 8/06 ^(2006.01)	
C23C 8/20 ^(2006.01)	
C23C 8/22 ^(2006.01)	
C23C 8/24 ^(2006.01)	
C23C 8/26 ^(2006.01)	
C23C 8/80 ^(2006.01)	
(21) 10757156.4	(22) 06.09.2010
(43) 18.07.2012	
(45) 07.06.2017	
(31) 102009041041	(32) 10.09.2009 (33) DE
(86) PCT/EP2010/005456	06.09.2010
(87) WO2011/029565	17.03.2011
(73) Ald Vacuum Technologies GmbH, Otto-von-Guericke-Platz 1, 63457 Hanau, DE	
(72) HEUER, Volker, DE	
LÖSER, Klaus, DE	
SCHMITT, Gunther, DE	
WELZIG, Gerhard, DE	
(74) Plate, Jürgen, Plate Schweitzer Zounek, Patentanwälte, Rheingastrasse 196, 65203 Wiesbaden, DE	
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV	

(54) **METODE UN IERĪCE SAGATAVJU RŪDĪŠANAI**
METHOD AND DEVICE FOR HARDENING WORK PIECES

- (57) 1. Metode sagatavju (6) rūdīšanai, kas satur šādas darbības:
- a) sagataves (6) karsē, līdz ir sasniegta 950 līdz 1200 °C temperatūra, pie kam no 30 līdz 100 % katras sagataves (6) virsmas karsē, izmantojot tiešo siltuma starojumu no cementēšanas kameras (210, 220, 230, 240),
 - b) sagataves (6) apstrādā ar oglekli saturošu gāzi un/vai ar slāpekli saturošu gāzi temperatūrā no 950 līdz 1200 °C zem spiediena, kas zemāks par 100 mbar,
 - c) sagataves (6) tiek turētas atmosfērā zem spiediena, kas zemāks par 100 mbar, temperatūrā 950 līdz 1200 °C,
 - d) ja nepieciešams, vienu vai vairākas reizes atkārtu soļus b) un c) un
 - e) sagataves (6) atdzesē; turklāt:
 - tiek izmantota ierīce (200), kas satur: divas vai vairākas cementēšanas kameras (210, 220, 230, 240); vismaz vienu dzesēšanas kameru (290); slēgkameru (280), kas atrodas starp cementēšanas kamerām (210, 220, 230, 240) un dzesēšanas kameru (290); un transportēšanas sistēmu (260, 253), lai operētu ar sagatavju (6) pārvietošanas plauktiem (5), pie kam dzesēšanas kameru (290) var pievienot pie slēgkambēras (280) caur vakuuma slēgvārstu (292), katru cementēšanas kameru (210, 220, 230, 240) var pievienot pie slēgkambēras (280) caur siltumizolācijas slēgvārstiem (211, 221, 231, 241) un katrai no cementēšanas kamerām (210, 220, 230, 240) ir ietvars plauktam (5) un vismaz divi sildelementi (21, 22), un
 - viena cikla laiks soļos a) līdz e) minēto darbību veikšanai ar vienu sagatavi (6) ir 5 līdz 120 sekundes.
2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī a) katra sagatave (6) tiek karsēta, izmantojot siltuma starojumu no divām vai vairākām dažādām telpas vietām.
 3. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī a) zona katras sagataves (6) virsmas tuvumā tiek karsēta temperatūrā no 35 līdz 135 °C·min⁻¹, vēlams no 50 līdz 110 °C·min⁻¹, vislabāk no 50 līdz 75 °C·min⁻¹.
 4. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī a) katras sagataves (6) vidusdaļa tiek karsēta ar ātrumu no 18 līdz 120 °C·min⁻¹.
 5. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī e) sagataves (6) tiek dzesētas temperatūrā no 800 līdz 500 °C ar noteiktu dzesēšanas ātrumu 2 līdz 20 kJ·kg⁻¹·s⁻¹.
 6. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī b) sagataves (6) tiek apstrādātas ar acetilēnu un/vai amonjaku.
 7. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī e) sagataves (6) tiek dzesētas ar gāzi, vēlams ar slāpekli.
 8. Paņēmiens saskaņā ar 7. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka sagataves (6) tiek dzesētas ar slāpekli zem 2 līdz 20 bar spiediena, vēlams zem 4 līdz 8 bar spiediena, vēl labāk zem 5 līdz 7 bar spiediena.
 9. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī e) sagatavju (6) virsma 40 līdz 100 sekunžu laikā tiek atdzesēta no temperatūras, kuras amplitūda ir 900 līdz 1200 °C, līdz 300 °C temperatūrai.
 10. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka viena cikla laiks soļos a) līdz e) minēto darbību veikšanai ar vienu sagatavi (6) tiek izmantotas 5 līdz 60 sekundes, vēlams 5 līdz 40 sekundes.
 11. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīgs ar šādām darbībām:
 - i) sagataves (6) ieliek plauktā vai uzliek uz plaukta (5) vienā kārtā,
 - ii) plauktu (5) ar sagatavēm (6) ievieto dzesēšanas kamerā (290), vakuūmējot līdz spiedienam, kas mazāks par 100 mbar,
 - iii) plauktu (5) pārvieto uz cementēšanas kameru (210, 220, 230, 240), pie kam, ja nepieciešams, plauktu īslaicīgi tur gaidīšanas kamerā, pirms tas tiek ievietots cementēšanas kamerā (210, 220, 230, 240),
 - iv) sagataves (6) karsē, izmantojot siltuma starojumu, līdz tiek sasniegta temperatūra 950 līdz 1200 °C, pie kam 30 līdz 100 % katras sagataves (6) virsmas karsē, izmantojot tiešo siltuma starojumu no cementēšanas kameras (210, 220, 230, 240),

v) sagataves (6) apstrādā ar oglekli saturošu gāzi un/vai slāpekli saturošu gāzi temperatūrā no 950 līdz 1200 °C pie spiediena, kas zemāks par 100 mbar,

vi) sagataves (6) tiek turētas atmosfērā zem spiediena, kas zemāks par 100 mbar, un temperatūrā no 950 līdz 1200 °C,

vii) ja nepieciešams, vienu vai vairākas reizes atkārtoti soļus iv) un v),

viii) plauktu (5) ar sagatavēm (6) pārvieto dzesēšanas kamerā (290),

ix) sagataves (6) dzesē ar gāzi, vēlams ar slāpekli, un

x) plauktu (5) ar sagatavēm (6) izņem no dzesēšanas kameras (290).

12. Ierīce (200) sagatavju (6) rūdīšanai saskaņā ar paņēmieni, kas definēti jebkurā no no 1. līdz 11. pretenzijai, kura satur: divas vai vairākas cementēšanas kameras (210, 220, 230, 240); vismaz vienu dzesēšanas kameru (290); slēgkameru (280), kas atrodas starp cementēšanas kamerām (210, 220, 230, 240) un dzesēšanas kameru (290); un transportēšanas sistēmu (260, 253) operēšanai ar sagatavju (6) pārvietošanas plauktiem (5), pie kam dzesēšanas kameru (290) var pievienot pie slēgkameras (280) caur vakuuma sprostvārstu (292), katru cementēšanas kameru (210, 220, 230, 240) var pievienot pie slēgkameras (280) caur siltumizolācijas sprostvārstiem (211, 221, 231, 241) un katrai no cementēšanas kamerām (210, 220, 230, 240) ir ietvars plauktam (5) un vismaz divi sildelementi (21, 22), kas ir izvietoti tā, ka to izstarotais siltums skar katras sagataves (6) virsmu vidējā telpiskā leņķī no 0,5π līdz 2π.

13. Ierīce (200) saskaņā ar 12. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka siltumizolācijas sprostvārsti (211, 221, 231, 241) ir izveidoti kā vakuuma sprostvārsti.

14. Ierīce (200) saskaņā ar 12. vai 13. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka dzesēšanas kamerai (290) ir divi vakuuma sprostvārsti (291, 292) sagatavju (6) ievietošanai un izņemšanai.

15. Ierīce (200) saskaņā ar jebkuru no 12. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka sildelementi (21, 22) izstaro siltumu caur virsmu.

16. Ierīce (200) saskaņā ar jebkuru no 12. līdz 15. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka sildelementi (21, 22) ir no grafiņa vai no ar oglekļa šķiedru armēta oglekļa (Carbon-Fiber Reinforced Carbon, CFC).

17. Ierīce (200) saskaņā ar jebkuru no 12. līdz 16. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka plaukti (5) ir izveidoti režģotu paliktnu formā.

18. Ierīce (200) saskaņā ar jebkuru no 12. līdz 17. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka plaukti (5) ir no grafiņa vai no ar oglekļa šķiedru armēta oglekļa (CFC).

19. Ierīce (200) saskaņā ar 12. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka transportēšanas sistēma (260, 253) satur vertikāli novietotu ķēdes pārvadu ar augšējo un apakšējo vadotni (261, 263; 261', 263') un ar ķēdēm (262; 262'), kā arī horizontāli pārvietojamas teleskopiskas dakšas (255, 256) paliktnu (5) saņemšanai, pie kam teleskopiskās dakšas (255, 256) ar pārvades mehānismu (251) ir savienota ar vienu no ķēdēm (262).

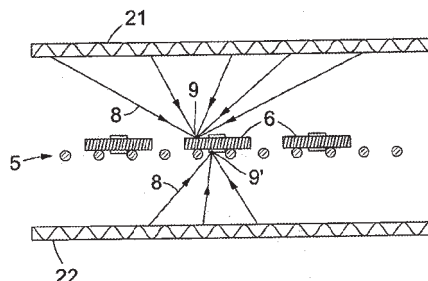


Fig. 1a

- (51) **A61K 31/165**^(2006.01) (11) **2480224**
A61K 31/366^(2006.01)
A61K 31/40^(2006.01)
A61K 31/30^(2006.01)
A61K 31/415^(2006.01)

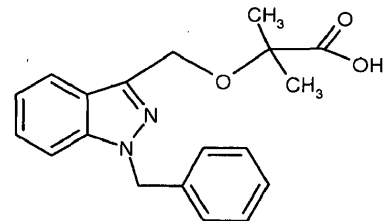
A61K 31/416^(2006.01)

A61K 31/417^(2006.01)

A61K 45/06^(2006.01)

A61P 29/00^(2006.01)

- (21) 10747897.6 (22) 03.09.2010
(43) 01.08.2012
(45) 24.05.2017
(31) 09425368 (32) 23.09.2009 (33) EP
(86) PCT/EP2010/062979 03.09.2010
(87) WO2011/036047 31.03.2011
(73) Aziende Chimiche Riunite Angelini, Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia, 70, 00181 Roma, IT
(72) GUGLIELMOTTI, Angelo, IT
GARRONE, Beatrice, IT
BLE', Alessandro, IT
BIONDI, Giuseppe, IT
(74) Allaix, Roberto, et al, Marchi & Partners Srl, Via Pirelli 19, 20124 Milano, IT
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Tpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
(54) **FARMACEITISKA KOMPOZĪCIJA MCP-1 IZRAISĪTU IEKAISUMA SLIMĪBU ĀRSTĒŠANAI**
PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF MCP-1 MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES
(57) 1. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver:
(a) 2-((1-benzil-3-indazolil)metoksi)-2-metilpropānskābi ar šādu struktūrformulu:



(b) vismaz vienu (i) spiedienu pazeminošu līdzekli, kas izvēlēts no AKE inhibitoriem, ARB un CCB, un/vai (ii) holesterīna līmeni samazinošu līdzekli, kas izvēlēts no statīna atvasinājumiem vai jebkura tā farmaceutiski pieņemama sāls un estera, un

(c) vismaz vienu farmaceutiski pieņemamu nesējvielu, turklāt:

minētais AKE inhibitors ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no alaceprila, altioprila kalcija, benzoilkaptoprila, kaptoprila, kaptoprila cisteīna, kaptoprila glutationa, keronaprila, konverstatīna, enalaprila, enalaprilāta, epikaptoprila, fosinoprila, fosinoprila nātrija, fosinoprilāta, hemorīna-4, indolaprila, indolaprilāta, lizinoprila, moveltiprila, pentoprila, perindoprila, perindoprilāta, kvinaprila, kvinaprila hidrohlorīda, hinaprila, ramiprila, ramiprila spiraprila, spiraprila hidrohlorīda, spiraprilāta, trandolaprila, trandolaprilāta, zabiciprila, zabiciprilāta, zofenoprila, zofenoprilāta, minētais ARB ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no kandesartāna, cileksetila, irbesartāna, losartāna, olmesartāna, telmisartāna, valsartāna un prazosartāna, minētais CCB ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no amlodipīna, aranidipīna, barnidipīna, benidipīna, cilnidipīna, efonidipīna, elgodipīna, felodipīna, isradipīna, lacidipīna, lerkandipīna, manidipīna, nikardipīna, nifedipīna, nilvadipīna, nimodipīna, nisoldipīna, nitrendipīna, diltiazēma, klentiazēma, bepredila, benciklana, etafena, flunarizīna, lidoflazīna, lomerizīna, mibefradila, fendilīna, prenilamīna, semotiadila, terodilīna, gallopamila un verapamila, minētais statīna atvasinājums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no lovastatīna, mevastatīna, pravastatīna un simvastatīna.

2. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais AKE inhibitors ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no kaptoprila, enalaprila, lizinoprila, ramiprila un perindoprila.

3. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais ARB ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no kandesartāna, irbesartāna, losartāna un valsartāna.

4. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais CCB ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no amlodipīna, barnidipīna, felodipīna, isradipīna, lacidipīna, lerkandipīna, manidipīna, nikardipīna, nifedipīna, nimodipīna, nisoldipīna, nitrendipīna, diltiazēma, gallopamila un verapamila.

5. Farmaceitiska kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais CCB ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no amlodipīna, verapamila un diltiazēma.

6. Farmaceitiska kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais statīna atvasinājums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no lovastatīna, pravastatīna un simvastatīna.

7. Farmaceitiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētā farmaceitiskā kompozīcija satur no 300 līdz 1200 mg bindarīta un vismaz vienu savienojumu, kas ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ramiprila, losartāna, irbesartāna, amlodipīna, verapamila, diltiazēma un simvastatīna daudzumā, kas uzrādīts sekojošajā tabulā A1:

TABULA A1

Savienojums	Minimālais daudzums, mg	Maksimālais daudzums, mg
ramiprils	2,5	10
losartāns	25	100
irbesartāns	75	300
amlodipīns	5	10
verapanils	120	480
diltiazēms	180	360
simvastatīns	10	40

8. Farmaceitiska kompozīcija saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt minētajai farmaceitiskajai kompozīcijai bindarīta masas attiecība pret vismaz vienu minēto savienojumu ir saskaņā ar sekojošo tabulu A2:

TABULA A2

Savienojums	Masas attiecība	
	Noderīgais diapazons	Vēlamais diapazons
ramiprils	30–480	100–150
losartāns	3–48	10–15
irbesartāns	1–6	2–8
amlodipīns	30–240	60–120
verapanils	0,5–10	1–5
diltiazēms	1,5–10	3–5
simvastatīns	7,5–120	10–50

- (51) **C08H 8/00**^(2010.01) (11) **2483331**
C13K 13/00^(2006.01)
C13K 1/02^(2006.01)
C10L 1/02^(2006.01)
- (21) 10784571.1 (22) 29.09.2010
(43) 08.08.2012
(45) 03.05.2017
(31) 246721 P (32) 29.09.2009 (33) US
(86) PCT/IB2010/002591 29.09.2010
(87) WO2011/039635 07.04.2011
(73) Nova Pangaea Technologies Limited, 92 South Mall, Cork, IE
(72) NORTH, Peter, Herbert, IE
(74) Howe, Steven, et al, Reddie & Grose LLP, 16 Theobalds Road, London WC1X 8PL, GB
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **PAŅĒMIENS UN SISTĒMA LIGNOCELULOZES BIOMASAS FRAKCIŅĒŠANAI**
METHOD AND SYSTEM FOR FRACTIONATION OF LIGNOCELLULOSIC BIOMASS

(57) 1. Paņēmiens lignocelulozes biomasas frakcionēšanai, kas satur:

biomasas padošanu tvaika sprādziena autohidrolīzes iekārtā, lai atdalītu gaistošās nelignocelulozes sastāvdaļas, apstrādājot biomasu ar pārkarsētu tvaiku temperatūrā no aptuveni 120 līdz aptuveni 220 °C pie spiediena no aptuveni 6 līdz aptuveni 16 bar, pēc tvaika sprādziena autohidrolīzes procesa biomasas padošanu hemicelulozes hidrolīzes reaktorā, lai atdalītu un hidrolizētu hemicelulozi,

biomasas sadalīšanu pirmajā cietajā komponentā un šķidrā komponentā, turklāt šķidrās komponents ietver hidrolizētu hemicelulozi ūdenī vai šķīdinātājā un atšķiras ar to, ka cietais komponents ietver celulozi un lignīnu un mazāk par apmēram 10 % hemicelulozes, cietā komponenta padošanu celulozes hidrolīzes reaktorā, kas satur nepārtrauktas darbības ar pārkarsētu tvaiku dzesējamu reaktoru, lai hidrolizētu un iztvaicētu celulozes komponentu, un hidrolizētās un iztvaicētās celulozes kondensēšanu.

2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka celulozes hidrolīzes reaktorā biomasu tiek apstrādāta ar pārkarsētu tvaiku temperatūrā vismaz 300 °C, labāk temperatūrā aptuveni no 350 līdz 550 °C.

3. Paņēmiens saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka celulozes hidrolīzes reaktorā biomasu tiek apstrādāta zem spiediena no 1 līdz 3 bar.

4. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka celulozes hidrolīzes reaktors veido tvaika un gāzes maisījumu ar cieto komponentu, turklāt ir vēlams, ka gāze ir slāpeklis, ūdeņradis, oglekļa dioksīds, oglekļa monoksīds vai to kombinācijas.

5. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur cietā komponenta apstrādi tieši pirms tas iekļūst celulozes hidrolīzes reaktorā un/vai kad tas iet cauri celulozes hidrolīzes reaktoram, apstrādei izmantojot piemērotu elektromagnētisko vai elektroakustisko (EM/EA) lauku, turklāt EM/EA apstrāde, vēlams, ietver pulsējošu elektrisko lauku, ultraskaņas enerģiju, mikroviļņu enerģiju un to kombinācijas..

6. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt degazēšanas reaktors satur nepārtrauktas darbības ar pārkarsētu tvaiku dzesējamu reaktoru.

7. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas pēc biomasas atdalīšanas hemicelulozes hidrolīzes reaktorā papildus satur cietā komponenta ievadīšanu žāvētavā, kas satur nepārtrauktas darbības ar pārkarsētu tvaiku dzesējamu reaktoru, lai cietajā komponentā pirms tā padošanas cieto komponentu celulozes hidrolīzes reaktorā samazinātu ūdens saturu.

8. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas pēc biomasas atdalīšanas hemicelulozes hidrolīzes reaktorā un pirms cietā komponenta padošanas celulozes hidrolīzes reaktorā papildus satur cietā komponenta pieslīpēšanu.

9. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt hemicelulozes hidrolīzes reaktors satur nepārtrauktas darbības ar pārkarsētu tvaiku dzesējamu reaktoru.

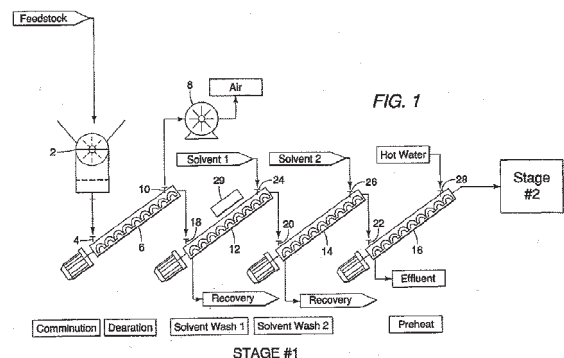
10. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt celulozes hidrolīzes reaktors ražo celulozes tvaiku un lignīna ogli.

11. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt celulozes hidrolīzes reaktors hidrolizē celulozi un ražo celulozes cukura tvaiku un otro cieto komponentu.

12. Paņēmiens saskaņā ar 11. pretenziju, kas papildus satur otrā cietā komponenta padošanu otrajā celulozes hidrolīzes reaktorā, kas satur nepārtrauktas darbības ar pārkarsētu tvaiku dzesējamu reaktoru.

13. Paņēmiens saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt pirmais celulozes reaktors daļēji hidrolizē celulozi un otrajā celulozes hidrolīzes reaktorā tiek veikta celulozes hidrolīze un iztvaicētās celulozes atdalīšana no lignīna.

14. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur otrā cietā komponenta padošanu ar pārkarsētu tvaiku dzesējamajā reaktorā, lai kondensējamā tvaikā samazinātu lignīnu.



- (51) **A61K 39/395**^(2006.01) (11) **2486941**
C07K 16/28^(2006.01)
 (21) 12155398.6 (22) 01.10.2007
 (43) 15.08.2012
 (45) 15.03.2017
 (31) 827851 P (32) 02.10.2006 (33) US
 (62) EP07867192.2 / EP20066351
 (73) E. R. Squibb & Sons, L.L.C., Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08540, US
 (72) KUHNE, Michelle, US
 BRAMS, Peter, US
 TANAMACHI, Dawn M., US
 KORMAN, Alan, US
 CARDARELLI, Josephine M., US
 (74) Reitstötter - Kinzebach, Patentanwälte, Sternwartstrasse 4, 81679 München, DE
 Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **CILVĒKA ANTIVIELAS, KAS SAISTĀS AR CXCR4, UN TO PIELIETOJUMI**
HUMAN ANTIBODIES THAT BIND CXCR4 AND USES THEREOF

(57) 1. Monoklonāla antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa, kas specifiski saistās ar uz šūnas virsmas ekspresētu cilvēka CXCR4 un satur smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar sekvenci, kas ir vismaz par 90 % identiska SEQ ID NO: 49 dotajai sekvencei, ko kodē cilvēka V_H 3-48 dīgļa līnijas imūnglobulīna gēns, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar sekvenci, kas ir vismaz par 90 % identiska SEQ ID NO: 50 dotajai sekvencei, ko kodē cilvēka V_K L15 dīgļa līnijas imūnglobulīna gēns, turklāt minētā monoklonālā antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa izraisa cilvēka CXCR4 ekspresējošu šūnu apoptozi un inhibē CXCR4⁺ audzēja šūnu augšanu un/vai izraisa to apoptozi *in vivo*.

2. Monoklonālā antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur:

(a) smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 1 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 5 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 9 doto sekvenci; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 13 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 17 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; un vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 21 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu;

(b) smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 2 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 6 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 10 doto sekvenci; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 14 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 18 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; un vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 22 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu;

(c) smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 3 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 7 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 11 doto sekvenci; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 15 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 19 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; un vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 23 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; vai

(d) smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 4 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 8 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; smagās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 12 doto sekvenci; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 16 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 20 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu; un vieglās ķēdes mainīgā apgabala CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 24 doto sekvenci vai tās vienu konservatīvu aminoskābes nomainiņu.

3. Monoklonālā antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa saskaņā ar 2. pretenziju, kas satur:

(a) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar sekvenci, kas ir vismaz par 80 % homologa SEQ ID NO: 25 vai 41 dotajai sekvencei, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar sekvenci, kas ir vismaz par 80 % homologa SEQ ID NO: 29 vai 45 dotajai sekvencei;

(b) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 26 vai 42 doto sekvenci vai vismaz par 80 % tai homologu sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 30 vai 46 doto sekvenci vai vismaz par 80 % tai homologu sekvenci;

(c) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 27 vai 43 doto sekvenci vai vismaz par 80 % tai homologu sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 31 vai 47 doto sekvenci vai vismaz par 80 % tai homologu sekvenci; vai

(d) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 28 vai 44 doto sekvenci vai vismaz par 80 % tai homologu sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 32 vai 48 doto sekvenci vai vismaz par 80 % tai homologu sekvenci.

4. Monoklonālā antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa saskaņā ar 2. pretenziju, kas satur:

(a) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas sastāv no aminoskābēm ar SEQ ID NO: 26 doto sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas sastāv no aminoskābēm ar SEQ ID NO: 30 doto sekvenci;

(b) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas sastāv no aminoskābēm ar SEQ ID NO: 27 doto sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas sastāv no aminoskābēm ar SEQ ID NO: 31 doto sekvenci; vai

(c) smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas sastāv no aminoskābēm ar SEQ ID NO: 28 doto sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas sastāv no aminoskābēm ar SEQ ID NO: 32.

5. Monoklonālā antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas:

(a) inhibē SDF-1 saistīšanos ar cilvēka CXCR4;

(b) inhibē SDF-1 izraisītu kalcija plūsmu šūnās, kas ekspresē cilvēka CXCR4;

(c) inhibē SDF-1 izraisītu cilvēka CXCR4 ekspresējošu šūnu migrāciju; un/vai

(d) inhibē kapilāru veidošanos no cilvēka nabassaites endotēlija šūnām;

(e) inhibē CXCR4⁺ audzēja šūnu metastazēšanos;

(f) pagarina dzīvildzi indivīdam ar CXCR4⁺ audzēju;

(g) ir IgG1 vai IgG4 izotipa vai tā antigēnu saistošā daļa; un/vai

(h) ir himēriskā, humanizēta vai cilvēka antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa.

6. Monoklonālā antivielā vai tās antigēnu saistošā daļa saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas:

(a) saistās ar cilvēka uz šūnas virsmas ekspresētu CXCR4 ar K_D 1 x 10⁻⁸ M vai mazāku;

(b) saistās ar cilvēka uz šūnas virsmas ekspresētu CXCR4 ar K_D 5 x 10⁻⁹ M vai mazāku;

(c) inhibē SDF-1 saistīšanos ar cilvēka CXCR4 ar EC₅₀ 50 nM vai mazāku;

(d) inhibē SDF-1 izraisīto kalcija plūsmu cilvēka CXCR4 ekspresējošās šūnās ar EC₅₀ 3 nM vai mazāku; un/vai

(e) inhibē SDF-1 izraisīto cilvēka CXCR4 ekspresējošo šūnu migrāciju ar EC₅₀ 50 nM vai mazāku.

7. Monoklonālā anti viela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt minētā monoklonālā anti viela ir pilna garuma anti viela.

8. Monoklonālās anti vielas anti gēnu saistošā daļa saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt minētā anti gēnu saistošā daļa ir divvalents $F(ab')_2$ fragments.

9. Imūnkonjugāts, kas satur monoklonālo anti vielu vai tās anti gēnu saistošo daļu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas ir saistīta ar terapeitisku aģentu, piemēram, citotoksīnu vai radioaktīvu izotopu.

10. Bispecifiska molekula, kas satur monoklonālo anti vielu vai tās anti gēnu saistošo daļu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas ir saistīta ar otru funkcionālu vienību ar citādu saistīšanās specifitāti nekā minētajai monoklonālajai anti vielai vai tās anti gēnu saistošajai daļai.

11. Kompozīcija, kas satur:

(a) monoklonālo anti vielu vai tās anti gēnu saistošo daļu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai,

(b) imūnkonjugātu saskaņā ar 9. pretenziju vai

(c) bispecifisko molekulu saskaņā ar 10. pretenziju un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

12. Izdalīta nukleīnskābe, kas kodē monoklonālo anti vielu vai tās anti gēnu saistošo daļu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, vai ekspresijas vektors, kas satur nukleīnskābi.

13. Saimniekšūna, kas satur ekspresijas vektoru saskaņā ar 12. pretenziju.

14. Metode anti-CXCR4 anti vielas vai tās anti gēnu saistošās daļas iegūšanai, kas ietver anti vielas vai tās anti gēnu saistošās daļas ekspresēšanu saimniekšūnā saskaņā ar 13. pretenziju un anti vielas vai tās anti gēnu saistošās daļas izdalīšanu no saimniekšūnas.

15. *In vitro* metode CXCR4 aktivitātes modulēšanai CXCR4 receptoru ekspresējošā šūnā, kas ietver šūnas kontaktēšanu ar monoklonālo anti vielu vai tās anti gēnu saistošo daļu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai tā, ka tiek modulēta CXCR4 aktivitāte šūnā.

16. Metode saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt:

(a) šūna ir CXCR4 ekspresējoša audzēja šūna un metode rezultējas minētās audzēja šūnas augšanas inhibīcijā vai

(b) šūna ir CXCR4 ekspresējoša T šūna un metode rezultējas HIV iekļūšanas šūnā inhibīcijā.

17. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai lietošanai terapeitiskā metodē:

(a) CXCR4 aktivitātes modulēšanai indivīda šūnā;

(b) audzēja šūnas augšanas vai metastazēšanās inhibīšanai indivīdam, turklāt eventuāli audzēja šūna ir izvēlēta no B šūnu leikozes, limfomas, akūtas limfoblastiskas leikozes, akūtas mielo-leikozes, sīkšūnu plaušu karcinomas, nesīkšūnu plaušu vēža, krūts vēža, olnīcu vēža, prostatas vēža, aizkuņģa dziedzera vēža, vairogdziedzera vēža, nazofaringeālas karcinomas, melanomas, nieru šūnu karcinomas, neiroblastomas, glioblastomas, rabdomyosarkomas, kolorektālā vēža, nieru vēža, osteosarkomas un metastātiska plaušu vēža šūnas;

(c) HIV iekļūšanas T šūnā inhibīšanai indivīdam, turklāt minētais HIV izmanto CXCR4 par koreceptoru iekļūšanai T šūnā;

(d) iekaisuma inhibīšanai indivīdam, kas sirgst ar iekaisīgu traucējumu;

(e) angioģenēzes inhibīšanai indivīdam vai

(f) CD34⁺ cilmes šūnu pārvietošanās no kaula smadzenēm uz perifērajām asinīm stimulēšanai indivīdam, turklāt eventuāli metode papildus ietver CD34⁺ cilmes šūnu savākšanu no perifērajām asinīm.

18. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai lietošanai kombinācijā ar citu terapeitisku līdzekli vēža ārstēšanas metodē indivīdam.

19. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 18. pretenziju, turklāt cits terapeitiskais līdzeklis ir anti viela, kas saistās ar CTLA-4, PD-1 vai PD-L1.

20. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 18. pretenziju, turklāt vēzis ir aizkuņģa dziedzera vēzis vai sīkšūnu plaušu karcinoma.

21. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 18. pretenziju, turklāt cits terapeitiskais līdzeklis ir anti viela, kas saistās ar PD-1.

22. Monoklonāla anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa, kas specifiski saistās ar uz šūnas virsmas ekspresētu cilvēka CXCR4,

lietošanai kombinācijā ar citu terapeitisku līdzekli vēža ārstēšanas metodē indivīdam, turklāt monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa satur smagās ķēdes CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 1 do to sekvenci; smagās ķēdes CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 5 do to sekvenci; smagās ķēdes CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 9 do to sekvenci; vieglās ķēdes CDR1, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 13 do to sekvenci; vieglās ķēdes CDR2, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 17 do to sekvenci; un vieglās ķēdes CDR3, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 21 do to sekvenci.

23. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa satur smagās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 25 do to sekvenci, un vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, kas satur aminoskābes ar SEQ ID NO: 29 do to sekvenci.

24. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 22. vai 23. pretenziju, turklāt cits terapeitiskais līdzeklis ir anti viela, kas saistās ar CTLA-4, PD-1 vai PD-L1.

25. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 22. vai 23. pretenziju, turklāt vēzis ir aizkuņģa dziedzera vēzis vai sīkšūnu plaušu karcinoma.

26. Monoklonālā anti viela vai tās anti gēnu saistošā daļa lietošanai saskaņā ar 22. vai 23. pretenziju, turklāt cits terapeitiskais līdzeklis ir anti viela, kas saistās ar PD-1.

- (51) **C07K 16/28**^(2006.01) (11) **2487188**
A61K 39/395^(2006.01)
A61P 37/02^(2006.01)
- (21) 12159091.3 (22) 01.10.2007
(43) 15.08.2012
(45) 08.03.2017
- (31) 827882 P (32) 02.10.2006 (33) US
873072 P 05.12.2006 US
969895 P 04.09.2007 US
- (62) EP07867194.8 / EP2076541
(73) Kirin-Amgen Inc., C/o Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
- (72) TOCKER, Joel, US
PESCHON, Jacques J., US
FITZPATRICK, David, AU
LIM, Ai Ching, US
MEHLIN, Christopher, US
SMOTHERS, James F., US
- (74) Wise, Daniel Joseph, Carpmaels & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **IL-17 RECEPTORA A ANTIGĒNU SAISTOŠI PROTEĪNI IL-17 RECEPTOR A ANTIGEN BINDING PROTEINS**
- (57) 1. Izdalīta monoklonāla anti viela, kas specifiski saistās pie cilvēka IL-17RA ar SEQ ID NO: 430 un par saistīšanos pie minētā IL-17RA konkurē ar izdalītu monoklonālu references anti vielu, turklāt minētā references anti viela satur vieglās ķēdes mainīgo domēnu ar SEQ ID NO: 40 un smagās ķēdes mainīgo domēnu ar SEQ ID NO: 14, un turklāt minētā anti viela vai fragments specifiski saistās pie polipeptīda, kas sastāv no SEQ ID NO: 431, ar saistīšanās afinitāti 10^{-8} līdz 10^{-10} M un specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kurā asparagīnskābes atlikums SEQ ID NO: 431 152. pozīcijā ir nomainīts ar arginīnu, specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kurā asparagīnskābes atlikums SEQ ID NO: 431 154. pozīcijā ir nomainīts ar arginīnu, specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kurā glutamīnskābes atlikums SEQ ID NO: 431 156. pozīcijā ir nomainīts ar arginīnu, specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kura SEQ ID NO: 431 184. pozīcija ir nomainīta ar arginīnu, specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kura SEQ ID NO: 431 186. pozīcija ir nomainīta ar arginīnu, specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kura SEQ ID NO: 431 297. pozīcija ir nomainīta ar arginīnu, un specifiski nesaista minēto polipeptīdu, kas sastāv no SEQ ID NO: 436.
2. Anti viela saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt monoklonālā anti viela ir cilvēka monoklonāla anti viela.

3. Antiviela saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt cilvēka monoklonālā antiViela ir IgG izoforma.

4. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur antiVielu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai.

5. Izdalīts polinukleotīds, turklāt minētais polinukleotīds kodē antiVielu saskaņā ar pretenziju no 1. līdz 3.

6. Plazmīda, kas satur minēto polinukleotīdu saskaņā ar 5. pretenziju.

7. Plazmīda saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētā plazmīda ir ekspresijas vektors.

8. Izdalīta šūna, kas satur minēto plazmīdu saskaņā ar 6. vai 7. pretenziju.

9. Izdalītā šūna saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt minētās šūnas hromosoma satur minēto polinukleotīdu saskaņā ar 4. pretenziju.

10. Izdalītā šūna saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt minētā šūna ir hibridoma.

11. Izdalītā šūna saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt minētā šūna satur ekspresijas vektoru saskaņā ar 7. pretenziju.

12. Izdalītā šūna saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt minētā šūna ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no:

- prokariotiskas šūnas,
- eikariotiskas šūnas,
- zīdītāja šūnas,
- insekta šūnas un
- CHO šūnas.

13. AntiVielas vai tās fragmenta saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju ražošanas metode, kas ietver minētās izdalītās šūnas saskaņā ar 8. pretenziju inkubēšanu apstākļos, kas ļauj tai ekspresēt minēto polipeptīdu.

14. AntiViela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai vai farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 4. pretenziju lietošanai juvenilā psoriātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, psoriāzes, papulozās psoriāzes, pilieneveida psoriāzes, inversās psoriāzes, pustulozās psoriāzes, eritrodermiskās psoriāzes, atopiskā dermatīta, astmas, HOPS ārstēšanā.

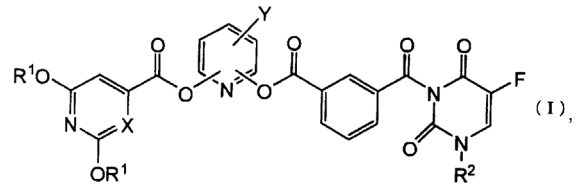
15. AntiViela lietošanai saskaņā ar 14. pretenziju, kas papildus ietverta kombinācijā ar otru ārstēšanas līdzekli, kas satur farmaceutisku kompozīciju.

16. AntiViela lietošanai saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt minētā otrā farmaceutiskā kompozīcija ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no TNF inhibitoriem, šķīstošiem TNF receptoriem, etanercepta, šķīstoša TNF I tipa receptora un šķīstoša TNF II tipa receptora, monomērām vai multimērām p75 un/vai p55 TNF receptoru molekulām un to fragmentiem, anti-TNF antiVielām, infliksimaba, adalimumaba, IL-1 inhibitoriem, IL-1 receptoru inhibitoriem, CD28 inhibitoriem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSAID), lēnas darbības pretreimatisma līdzekļiem (SAARD) un slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD).

- | | |
|--|-------------------------|
| (51) C07D 401/14 ^(2006.01) | (11) 2495243 |
| A61K 31/513 ^(2006.01) | |
| A61P 35/00 ^(2006.01) | |
| A61P 35/02 ^(2006.01) | |
| A61P 43/00 ^(2006.01) | |
| (21) 10826686.7 | (22) 26.10.2010 |
| (43) 05.09.2012 | |
| (45) 28.12.2016 | |
| (31) 2009246400 | (32) 27.10.2009 (33) JP |
| (86) PCT/JP2010/068895 | 26.10.2010 |
| (87) WO2011/052554 | 05.05.2011 |
| (73) Delta-Fly Pharma, Inc., 37-2, Nishikino, Miyajima, Kawachi-cho, Tokushima-shi, Tokushima 771-0116, JP | |
| (72) FUKUSHIMA, Masakazu, JP
YAMADA, Shozo, JP
OYAMA, Ryo, JP | |
| (74) Vossius & Partner, Siebertstrasse 4, 81675 München, DE
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV | |

(54) **JAUNS 5-FLUORURACILA ATVASINĀJUMS
NOVEL 5-FLUOROURACIL DERIVATIVE**

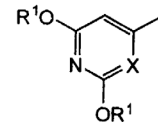
(57) 1. 5-fluoruracila atvasinājums, kas attēlots ar zemāk redzamo formulu (I), vai tā sāls:



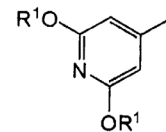
kurā

R¹ attēlo ūdeņraža atomu vai hidroksilgrupas aizsarggrupu, R² attēlo lineāru vai sazarotu C₁₋₆alkilgrupu, lineāru vai sazarotu alkoksi-C₁₋₆alkilgrupu vai tetrahidrofuranilgrupu, X attēlo oglekļa atomu vai slāpekļa atomu un Y attēlo halogēna atomu vai ciāngrupu; turklāt hidroksilgrupas aizsarggrupa ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no acilgrupām; lineārām vai sazarotām C₂₋₇alkoksikarbonilgrupām; karbamoilgrupām, mono- vai di-aizvietotām ar C₁₋₆alkilgrupu; aizvietotām vai neaizvietotām, lineārām vai sazarotām C₁₋₆alkilgrupām; lineārām vai sazarotām C₂₋₆alkenilgrupām; aizvietotas vai neaizvietotas benzilgrupas, benzhidrilgrupas vai tritilgrupas; sililaizsarggrupām; un aminoskābes atlikumiem; turklāt acilgrupas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no aizvietotām vai neaizvietotām, alifātiskām C₂₋₆acilgrupām, aizvietotas vai neaizvietotas benzoilgrupas, α-naftoilgrupas vai β-naftoilgrupas un C₃₋₆cikloalkilkarbonilgrupām, turklāt aizvietotās alifātiskās C₂₋₆acilgrupas vai aizvietotās benzoilgrupas, α-naftoilgrupas vai β-naftoilgrupas aizvietotāji ir 1 līdz 3 aizvietotāji, kas izvēlēti no lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkilgrupas, lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkoksigrupas, halogēna atoma, nitrogrupas un karboksilgrupas; turklāt aizvietotās lineārās vai sazarotās C₁₋₆alkilgrupas aizvietotāji ir 1 līdz 3 aizvietotāji, kas izvēlēti no grupas, kas sastāv no halogēna atoma un lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkoksigrupas; turklāt aizvietotās benzilgrupas, benzhidrilgrupas vai tritilgrupas aizvietotāji ir 1 līdz 5 aizvietotāji, kas izvēlēti no grupas, kas sastāv no lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkilgrupas, lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkoksigrupas, halogēna atoma, nitrogrupas un ciāngrupas; un turklāt sililaizsarggrupas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no trimetilsililgrupas, *tert*-butildimetilsililgrupas, metildiizopropilsililgrupas, triizopropilsililgrupas, tetraizopropilsiloksilgrupas (TIPDS) un difenilmetsililgrupas.

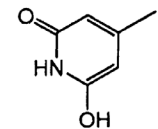
2. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt grupa, kas attēlota ar šādu formulu formulā (I):



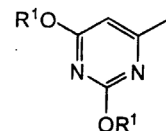
ir grupa, kas attēlota ar:



kurā R¹ attēlo ūdeņraža atomu, alilgrupu vai benzilgrupu, kas ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 līdz 5 aizvietotājiem, kas izvēlēti no grupas, kas sastāv no lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkilgrupas, lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkoksigrupas, halogēna atoma, nitrogrupas un ciāngrupas; grupa, kas attēlota ar:

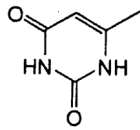


grupa, kas attēlota ar:



kurā R¹ attēlo ūdeņraža atomu, alilgrupu vai benzilgrupu, kas ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 līdz 5 aizvietotājiem, kas izvēlēti

no grupas, kas sastāv no lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkilgrupas, lineāras vai sazarotas C₁₋₆alkoksigrupas, halogēna atoma, nitrogrupas un ciāngrupas; vai grupa, kas attēlota ar:



3. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt R¹ attēlo ūdeņraža atomu, alilgrupu, benzilgrupu, alifātisku acilgrupu, aromātisku acilgrupu vai aliciklisku acilgrupu, R² attēlo zemāko alkoksimetilgrupu, turklāt zemākajai alkoksigrupas daļai ir 1 līdz 6 oglekļa atomi, vai tetrahidrofuranilgrupu, X attēlo oglekļa atomu vai slāpekļa atomu un Y attēlo fluora atomu vai hlora atomu.

4. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt R¹ attēlo ūdeņraža atomu, benzilgrupu, acetilgrupu, propionilgrupu, izobutirilgrupu, pivaloilgrupu, benzoilgrupu, p-hlorbenzoilgrupu vai ciklopentānkarbonilgrupu, R² attēlo zemāko alkoksimetilgrupu, turklāt zemākajai alkoksigrupas daļai ir 1 līdz 6 oglekļa atomi, vai tetrahidrofuranilgrupu, X attēlo oglekļa atomu vai slāpekļa atomu un Y attēlo fluora atomu vai hlora atomu.

5. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt R¹ attēlo ūdeņraža atomu vai acetilgrupu, R² attēlo zemāko alkoksimetilgrupu, turklāt zemākajai alkoksigrupas daļai ir 1 līdz 6 oglekļa atomi, X attēlo oglekļa atomu vai slāpekļa atomu un Y attēlo hlora atomu.

6. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt R¹ attēlo ūdeņraža atomu vai acetilgrupu, R² attēlo zemāko alkoksimetilgrupu, turklāt zemākajai alkoksigrupas daļai ir 1 līdz 6 oglekļa atomi, X attēlo oglekļa atomu un Y attēlo hlora atomu.

7. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R¹ attēlo ūdeņraža atomu vai acetilgrupu, R² attēlo etoksimetilgrupu, X attēlo oglekļa atomu un Y attēlo hlora atomu.

8. Medikaments, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur 5-fluoruracila atvasinājumu vai tā sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai.

9. Pretaudzēja līdzeklis, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur 5-fluoruracila atvasinājumu vai tā sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai.

10. Pretaudzēja līdzeklis saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt pretaudzēja līdzeklis tiek izmantots, lai ārstētu vismaz vienu vēža veidu, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no galvas un kakla vēžiem, barības vada vēžiem, kuņģa vēžiem, resnās zarnas vēžiem, taisnās zarnas vēžiem, aknu vēžiem, žultspūšļa un žultsvadu vēžiem, žults trakta vēžiem, aizkuņģa dziedzera vēžiem, plaušu vēžiem, krūts dziedzera vēžiem, dzemdes kakla vēžiem, endometrija vēžiem, nieru vēžiem, urīnpūšļa vēžiem, prostatas vēžiem, sēklinieku audzējiem, kaulu un mīksto audu sarkomas, leukēmijas, ļaundabīgām limfomām, multiplām mielomām, ādas vēžiem, smadzeņu audzējiem un mezoteliomām.

11. 5-fluoruracila atvasinājums vai tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai izmantošanai vēža ārstēšanā.

12. 5-fluoruracila atvasinājuma vai tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai izmantošana pretaudzēja līdzekļa ražošanā.

- (51) **C12N 9/16**^(2006.01) (11) **2496691**
C12N 9/22^(2006.01)
A61K 38/00^(2006.01)
- (21) 10827655.1 (22) 02.11.2010
(43) 12.09.2012
(45) 22.02.2017
- (31) 370752 P (32) 04.08.2010 (33) US
257458 P 02.11.2009 US
- (86) PCT/US2010/055131 02.11.2010
(87) WO2011/053982 05.05.2011
- (73) University of Washington, UW Center for Commercialization, 4311 11th Avenue N.E., Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, US

(72) LEDBETTER, Jeffrey, A., US
HAYDEN-LEDBETTER, Martha, US
ELKON, Keith, US
SUN, Xizhang, US

(74) Truscott, Glyn John, Elkington and Fife LLP, Thavies Inn House, 3-4 Holborn Circus, London EC1N 2HA, GB
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentų aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV

(54) **TERAPEITISKAS NUKLEĀZES KOMPOZĪCIJAS UN METODES**
THERAPEUTIC NUCLEASE COMPOSITIONS AND METHODS

(57) 1. Polipeptīds, kas satur RNāzi un atšķirīgu F_c domēnu, turklāt RNāze funkcionāli, neobligāti ar linkeri, ir piesaistīta atšķirīgajam F_c domēnam, turklāt atšķirīgais F_c domēns ir atšķirīgs cilvēka IgG1 Fc domēns, kas satur aminoskābju substitūciju, kas, salīdzinot ar savvaļas tipu, mazina saistīšanos pie Fcγ receptora vai komplementa proteīna, vai abiem, turklāt polipeptīdam ir samazināta efektorfunkcija, kas neobligāti izvēlēta no grupas, kas sastāv no opsonizēšanas, fagocitozes, komplementa atkarīgas citotoksicitātes un antivielu atkarīgas šūnu citotoksicitātes.

2. Polipeptīds saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

(a) RNāze ir cilvēka RNāze, tāda, kā cilvēka pankreatiskā RNāze 1; un/vai

(b) Fc domēns satur šarnīra domēnu, CH2 domēnu un CH3 domēnu; un/vai

(c) vadošā (*leader*) sekvence, tāda, kā cilvēka VK3LP peptīds, ir piesaistīta RNāzes N-galam.

3. Polipeptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt:

(a) Fc domēns satur modificētu šarnīra domēnu, kas satur vismaz vienu substitūciju, turklāt modificētais šarnīra domēns neobligāti satur mutāciju vienā vai vairākos no trim šarnīra cisteīniem, tādiem, kā SCC vai SSS; un/vai

(b) turklāt Fc domēns satur modificētu CH2 domēnu, kas satur vismaz vienu substitūciju, turklāt substitūcija ir neobligāti izvēlēta no grupas, kas sastāv no P238S, P331S, N297S vai to kombinācijas.

4. Polipeptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt:

(a) RNāze satur aminoskābju sekvenci, kas ir par vismaz 90 % identiska aminoskābju sekvencei, kas parādīta SEQ ID NO: 149, neobligāti bez tās vadošās sekvences, vai satur 100 vai vairāk blakusesošas aminoskābes no SEQ ID NO: 149; un/vai

(b) Fc domēns satur aminoskābju sekvenci, kas ir par vismaz 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % vai 98 % identiska aminoskābju sekvencei, kas parādīta SEQ ID NO: 145, kas neobligāti satur modificētu šarnīra domēnu, kas satur vismaz vienu substitūciju, turklāt modificētais šarnīra domēns satur mutāciju vienā vai vairākos no trim šarnīra cisteīniem, tādiem, kā SCC vai SSS; un/vai neobligāti satur vienu vai vairākas Fc mutācijas, kas izvēlētas no P238S, P331S, K322S un N297S.

5. Polipeptīds saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

polipeptīds satur aminoskābju sekvenci, kas ir par vismaz 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % vai 98 % identiska aminoskābju sekvencei, kas parādīta SEQ ID NO: 163, neobligāti bez tās vadošās sekvences; vai

polipeptīds satur aminoskābju sekvenci, kas ir par vismaz 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % vai 98 % identiska aminoskābju sekvencei, kas parādīta SEQ ID NO: 161, neobligāti bez tās vadošās sekvences;

turklāt neobligāti Fc domēns satur modificētu šarnīra domēnu, kas satur vismaz vienu substitūciju, turklāt modificētais šarnīra domēns neobligāti satur mutāciju vienā vai vairākos no trim šarnīra cisteīniem, tādiem, kā SCC vai SSS; un/vai modificētu CH2 domēnu, kas satur vismaz vienu substitūciju, kas izvēlēta no grupas, kas sastāv no P238S, P331S, N297S vai to kombinācijas.

6. Polipeptīds saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt: RNāze ir funkcionāli piesaistīta Fc domēnam caur linkera domēnu, turklāt neobligāti linkera domēns ir polipeptīda linkeris, tāds, kā Gly-Ser linkeris; un/vai

turklāt RNāze ir funkcionāli piesaistīta Fc domēna N-galam, neobligāti ar linkeri; un/vai

turklāt RNāze ir funkcionāli piesaistīta Fc domēna C-galam, neobligāti ar linkeri; un/vai

turklāt polipeptīds satur cilvēka VK3LP peptīda vadošo sekvenci, kas ir piesaistīta RNāzes N-galam.

7. Kompozīcija, kas satur polipeptīdu saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju un farmaceitiski pieņemamu nesēju.

8. Nukleīnskābes molekula, kas kodē polipeptīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai.

9. Rekombinants ekspresijas vektors, kas satur nukleīnskābes molekulu saskaņā ar 8. pretenziju.

10. Saimniekšūna, kas transformēta ar rekombinanto ekspresijas vektoru saskaņā ar 9. pretenziju.

11. Metode polipeptīda saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai iegūšanai, kas ietver saimniekšūnas, kas satur polipeptīdu kodējošu nukleīnskābju sekvenci, nodrošināšanu; un saimniekšūnas turēšanu apstākļos, kuros polipeptīds tiek ekspresēts.

12. Polipeptīds saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai izmantošanai ar anomālu imūnātbildi asociēta stāvokļa ārstēšanas vai novēršanas metodē;

neobligāti, kur stāvoklis ir autoimūna slimība, neobligāti sistēmiskā sarkanā vilkēde (SLE), vai neobligāti kur stāvoklis ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no insulīna atkarīga cukura diabēta, multiplās sklerozes, eksperimentāla autoimūna encefalomielīta, reimatoīdā artrīta, eksperimentāla autoimūna artrīta, myasthenia gravis, tireoidīta, eksperimentālas formas uveoretinīta, Hašimoto tireoidīta, primāras miksēdēmas, tireotoksikozes, ļaundabīgas anēmijas, autoimūna atrofiskā gastrīta, Adisona slimības, priekšlaicīgas menopauzes, vīriešu neauglības, juvenila diabēta, Gudpāšcera sindroma, vienkāršās pūšļēdes, pemfigoīda, simpātiskās oftalmijas, fakogēna uveīta, autoimūnas hemolītiskas anēmijas, idiopātiskas leukopēnijas, primāras biliāras cirozes, aktīva hroniska hepatīta Hbs-ve, kriptogēnas cirozes, čūlainā kolīta, Šēgrēna sindroma, sklerodermas, Vēgenera granulomatozes, polimiozīta, dermatomiozīta, diskoīda LE, sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SLE) un saistaudu slimības.

13. Dimērisks polipeptīds, kas satur polipeptīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, neobligāti homodimēru.

14. Kompozīcija, kas satur dimērisko polipeptīdu saskaņā ar 13. pretenziju un farmaceitiski pieņemamu palīgvielu.

15. Polipeptīds saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kompozīcija saskaņā ar 7. pretenziju, dimērisks polipeptīds saskaņā ar 13. pretenziju vai kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju izmantošanai sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SLE) ārstēšanas metodē.

ir novietots 120 grādu pozīcijā no gaisakuģa priekšgala un otrs enerģijas avots (534) ir novietots negatīvo 120 grādu pozīcijā no gaisa kuģa priekšgala; kontroleris ir konfigurēts tā, lai uztvertu izejas signālu no lūvēšanas vadības ierīces (241), kas atbilst vēlamajam lūvēšanas leņķim, un ģenerētu vadības signālu, kas tiek konfigurēts tā, lai mainītu stāvokli, saistītu ar vienu vai vairākām vertikālajām vadības virsmām (350), pirmo enerģijas avotu (533) un otro enerģijas avotu (534) tā, ka gaisakuģis būtībā sasniedz vēlamo lūvēšanas leņķi.

2. Lēcveida gaisakuģis saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam lūvēšanas vadības ierīce satur divus grozošos pedāļu aktuatorus (240, 242), kas novietoti pozīcijā ar gaisa kuģi saistītā gondolā (35) tā, lai būtu operatoram sasniedzami ar kājām.

3. Lēcveida gaisakuģis saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam viena vai vairākas vadības virsmas satur stūri (350), kas darbspējīgi ir savienota ar astes stabilizācijas virsmu (25), saistītu ar gaisa kuģi.

4. Lēcveida gaisakuģis saskaņā ar 3. pretenziju, pie kam stūre (350) ir konfigurēta tā, lai pagrieztos labajā virzienā vai kreisajā virzienā attiecībā pret gaisakuģa viduslīniju.

5. Lēcveida gaisakuģis saskaņā ar 4. pretenziju, pie kam vadības signāls tiek konfigurēts tā, lai izraisītu stūres pagriešanos kreisajā virzienā vai labajā virzienā.

6. Lēcveida gaisakuģis saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam vadības signāls tiek konfigurēts tā, lai palielinātu vilci no pirmā enerģijas avota un samazinātu vilci no otrā enerģijas avota vai lai palielinātu vilci no otrā enerģijas avota un samazinātu vilci no pirmā enerģijas avota.

7. Lēcveida gaisakuģis saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam kontroleris papildus ir konfigurēts tā, lai: uztvertu informāciju, kas norāda uz pašreizējiem parametriem, kas saistīti ar gaisakuģa pašreizējo lidojumu; salīdzinātu pašreizējos parametrus ar iepriekš uzdotu vēlamo parametru kopu un lai automātiski ģenerētu vadības signālu, kas balstīts uz salīdzināšanu.

8. Metode lūvēšanas vadīšanai, kas saistīta ar lēcveida gaisakuģi, kurš satur pirmo enerģijas avotu (533), otro enerģijas avotu (534) un vertikālu vadības virsmu (350), pie kam metode satur signāla, kas norāda uz vēlamu lūvēšanas leņķi gaisakuģim, uztveršanu no lūvēšanas vadības ierīces,

kas raksturīga ar to, ka: pirmais enerģijas avots (533) ir novietots 120 grādu pozīcijā no gaisakuģa priekšgala un otrs enerģijas avots (534) tiek novietots negatīvo 120 grādu pozīcijā no gaisakuģa priekšgala; metode ietver ar pirmo enerģijas avotu (533), otro enerģijas avotu (534) un ar vertikālo vadības virsmu (350) saistītā darba stāvokļa noteikšanu un ar pirmo enerģijas avotu, otro enerģijas avotu un vertikālo vadības virsmu saistītā darba stāvokļa modificēšanu, lai izraisītu to, ka gaisakuģis sasniedz vēlamo lūvēšanas leņķi.

9. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, kas papildus satur viena vai vairāku pedāļu (240, 242), kas saistīti ar lūvēšanas vadības ierīci, iedarbināšanu, lai uzdotu vēlamo lūvēšanas leņķi.

10. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, pie kam modificēšana satur vadības signāla nodrošināšanu, kas balstīts uz operacionālo stāvokli, kas saistīts ar pirmo enerģijas avotu (533), otro enerģijas avotu (534), vertikālo vadības virsmu (350) un vēlamo lūvēšanas leņķi.

11. Metode saskaņā ar 10. pretenziju, pie kam ar vertikālo vadības virsmu (350) saistītā operacionālā stāvokļa modificēšana ietver stūres pagriešanu, vēlams attiecībā pret astes stabilizācijas virsmu, kas saistīta ar gaisakuģi.

12. Metode saskaņā ar 11. pretenziju, pie kam pagriešana tiek veikta labajā virzienā vai kreisajā virzienā attiecībā pret gaisakuģa viduslīniju, balstoties uz vēlamo lūvēšanas leņķi.

13. Metode saskaņā ar 12. pretenziju, pie kam vadības signāls tiek konfigurēts tā, lai izraisītu to, ka stūre pagriežas kreisajā virzienā vai labajā virzienā.

14. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, pie kam modificēšana papildus satur ar pirmo enerģijas avotu (533) saistītās vilces modificēšanu un ar otro enerģijas avotu (534) saistītās vilces modificēšanu, piemēram, vilces no pirmā enerģijas avota palielināšanu un vilces no otrā enerģijas avota samazināšanu vai vilces no otrā enerģijas avota palielināšanu un vilces no pirmā enerģijas avota samazināšanu.

15. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, kas papildus satur: informācijas, kas norāda uz pašreizējiem parametriem, kas saistīti ar

- (51) **B64B 1/36**^(2006.01) (11) **2500261**
B64B 1/34^(2006.01)
B64C 13/04^(2006.01)
B64D 43/00^(2006.01)
B64B 1/00^(2006.01)
(21) 12171556.9 (22) 07.08.2008
(43) 19.09.2012
(45) 12.04.2017
(31) 935383 P (32) 09.08.2007 (33) US
(62) EP08827387.5 / EP2173613
(73) LTA Corporation, 425 Park Avenue, New York, NY 10022, US
(72) BALASKOVIC, Pierre, FR
(74) Finnegan Europe LLP, 16 Old Bailey, London EC4M 7EG, GB
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **LĒCVEIDA GAISAKUĢIS UN SAISTĪTAS VADĪBAS IERĪCES**
LENTICULAR AIRSHIP AND ASSOCIATED CONTROLS

(57) 1. Lēcveida gaisakuģis, kas satur lūvēšanas (*t.i.*, *priekšgala pagriešanas vajadzīgajā virzienā, piem., pa vējam*) kontrolinga sistēmu, pie kam sistēma satur: vienu vai vairākas vertikālas vadības virsmas (350), kuras, vēlams, satur stūri, kas ir saistīti ar gaisakuģi; pirmo enerģijas avotu (533) un otro enerģijas avotu (534), katrs no kuriem ir konfigurēts tā, lai nodrošinātu neatkarīgi mainīgu vilci, kas saistīta ar gaisakuģi; lūvēšanas vadības ierīci (241), piemēram, pedāļa tipa aktuatoru (240, 242), kas ir konfigurēta tā, lai uztvertu ievaddatus, kas norāda uz vēlamo lūvēšanas leņķi,

kas raksturīgs ar to, ka: kontroleris (600) ir komunikatīvi savienots ar lūvēšanas vadības ierīci (241), vienu vai vairākām vertikālajām vadības virsmām (350) un pirmo un otro enerģijas avotu (533, 534); pirmais un otrs enerģijas avots (533, 534) ir neatkarīgi grozāmi, lai mainītu to producētās vilces virzienu; pirmais enerģijas avots (533)

gaisakuģa pašreizējo lidojumu, uztveršanu; pašreizējo parametru salīdzināšanu ar iepriekš uzdotu vēlamu parametru kopu un vadības signāla automātisku ģenerēšanu, balstoties uz salīdzināšanu.

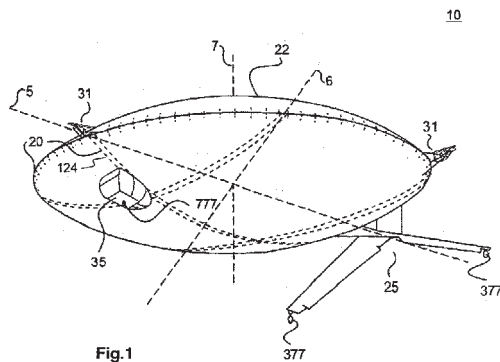


Fig.1

- (51) **A61K 39/00**^(2006.01) (11) **2502996**
C12N 15/09^(2006.01)
A61K 39/395^(2006.01)
A61P 3/00^(2006.01)
A61P 3/02^(2006.01)
A61P 5/18^(2006.01)
A61P 19/08^(2006.01)
A61P 19/10^(2006.01)
C07K 16/22^(2006.01)
C12N 1/15^(2006.01)
C12N 1/19^(2006.01)
C12N 1/21^(2006.01)
C07K 16/24^(2006.01)
- (21) 12170984.4 (22) 14.02.2008
(43) 26.09.2012
(45) 29.03.2017
(31) 2007034018 (32) 14.02.2007 (33) JP
(62) EP08711707.3 / EP2128253
(73) Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., 1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP
(72) YAMAZAKI, Yuji, JP
URAKAWA, Itaru, JP
YOSHIDA, Hitoshi, JP
AONO, Yukiko, JP
YAMASHITA, Takeyoshi, JP
SHIMADA, Takashi, JP
HASEGAWA, Hisashi, JP
(74) HOFFMANN EITL, Patent- und Rechtsanwältin, Arabellastraße 4, 81925 München, DE
Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
(54) **ANTI-FGF23 ANTIVIELA UN TO SATUROŠA FARMACEITISKA KOMPOZĪCIJA**
ANTI-FGF23 ANTIBODY AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME
(57) 1. Antiviela pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionāls fragments pret cilvēka FGF23,
a) turklāt antiiviela pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionāls fragments ietver smagās ķēdes mainīgo reģionu, kuram ir komplementaritāti nosakošais reģions (CDR) 1, kas attēlots ar aminoskābju sekvenci SEQ ID NO: 40, CDR2, kas attēlots ar aminoskābju sekvenci SEQ ID NO: 41, un CDR3, kas attēlots ar aminoskābju sekvenci SEQ ID NO: 42, un vieglās ķēdes mainīgais reģions, kuram ir komplementaritāti nosakošais reģions (CDR) 1, kas attēlots ar aminoskābju sekvenci SEQ ID NO: 43, CDR2, kas attēlots ar aminoskābju sekvenci SEQ ID NO: 44, un CDR3, kas attēlots ar aminoskābju sekvenci SEQ ID NO: 45, vai
b) turklāt antiivielu pret cilvēka FGF23 producē hibridoma FERM BP-10772, vai
c) kura antiiviela vai fragments ietver to pašu aminoskābju sekvenci kā antivielas, kuru producē hibridoma FERM BP-10772, smagās ķēdes mainīgais reģions un vieglās ķēdes mainīgais reģions.

2. Funkcionālais fragments saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais funkcionālais fragments ir peptīda fragments, kas izvēlēts no grupas, kura sastāv no Fab, Fab', F (ab')₂, ar disulfīdu stabilizēta Fv (dsFv), dimerizēta V reģiona (diaviela), vienas ķēdes Fv (scFv) un CDR.

3. Antiiviela pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionāls fragments saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas ietver smago ķēdi vai vieglo ķēdi, kurai ir aminoskābju sekvence, kurā viena vai vairākas aminoskābes ir deletētas, aizvietotas vai pievienotas.

4. Antiiviela pret cilvēka FGF23 saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt antiivielu klase ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no IgG, IgA, IgE un IgM.

5. Antiiviela pret cilvēka FGF23 saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt IgG antivielas apakšklase ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no IgG1, IgG2, IgG3 un IgG4.

6. Farmaceutiska kompozīcija, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur antiivielu pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionālo fragmentu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai.

7. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai slimības, kas ir saistīta ar minerālvielu vielmaiņas traucējumiem, profilakses vai ārstēšanas paņēmienā, minētā kompozīcija kā aktīvo sastāvdaļu ietver antiivielu pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionālo fragmentu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt slimība, kas ir saistīta ar minerālvielu vielmaiņas traucējumiem, ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no neoplastiskas osteomalācijas, ADHR, XLH, šķiedrainās displāzijas, Makjūna-Olbraitā sindroma un autosomāli recesīvas hipofosfatēmijas.

8. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai slimības, kas izvēlēta no grupas, kas sastāv no osteoporozes, rahīta, hiperkalcēmijas, hipokalcēmijas, heterotrofas pārkaļķošanās, osteoskleroze, Pedžeta slimības, hiperparatireoīdisma, hipoparatioreoīdisma un niezes, profilakses vai ārstēšanas paņēmienā, minētā kompozīcija kā aktīvo sastāvdaļu ietver antiivielu pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionālo fragmentu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai.

9. Hibridoma, kas deponēta ar pieejas numuru FERM BP-10772.

10. Nukleīnskābe, kas kodē smagās ķēdes mainīgo reģionu un vieglās ķēdes mainīgo reģionu, kas ietver sekvenci no SEQ ID NO: 11 nukleotīda 58. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 11 nukleotīdam 408. pozīcijā, un sekvenci no SEQ ID NO: 13 nukleotīda 67. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 13 nukleotīdam 384. pozīcijā.

11. Vektors, kas ietver nukleīnskābi saskaņā ar 10. pretenziju.

12. Saimniekšūna, kas ietver vektoru saskaņā ar 11. pretenziju.

13. Metode antivielas pret cilvēka FGF23 vai minētās antivielas funkcionāla fragmenta producēšanai, metode ietver saimniekšūnas kultivēšanas soli,

a) saimniekšūna, kas ietver nukleīnskābi, kura kodē smagās ķēdes mainīgā reģiona aminoskābju sekvenci, kuru kodē nukleotīdu sekvence no SEQ ID NO: 11 nukleotīda 58. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 11 nukleotīdam 408. pozīcijā, un kuru kodē vieglās ķēdes mainīgā reģiona aminoskābju sekvence, kuru kodē nukleotīdu sekvence no SEQ ID NO: 13 nukleotīda 67. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 13 nukleotīdam 384. pozīcijā, vai

b) saimniekšūna, kas ietver nukleīnskābi saskaņā ar 10. pretenziju, vai

c) saimniekšūna, kas ietver vektoru, kas ietver nukleīnskābju sekvenci, kura kodē smagās ķēdes mainīgā reģiona aminoskābju sekvenci, kuru kodē nukleotīdu sekvence no SEQ ID NO: 11 nukleotīda 58. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 11 nukleotīdam 408. pozīcijā, un vektors, kas ietver nukleīnskābes, kas kodē vieglās ķēdes mainīgā reģiona aminoskābju sekvenci, kuru kodē nukleotīdu sekvence no SEQ ID NO: 13 nukleotīda 67. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 13 nukleotīdam 384. pozīcijā, vai

d) saimniekšūna, kas ietver vektoru, kas ietver nukleīnskābi, kura kodē smagās ķēdes mainīgā reģiona un vieglās ķēdes mainīgā reģiona aminoskābju sekvenci, kuru kodē nukleotīdu sekvence no SEQ ID NO: 11 nukleotīda 58. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 11 nukleotīdam 408. pozīcijā, un nukleotīdu sekvence no SEQ ID NO: 13 nukleotīda 67. pozīcijā līdz SEQ ID NO: 13 nukleotīdam 384. pozīcijā attiecīgi.

- (51) **C07K 1/36**^(2006.01) (11) **2504350**
C07K 14/59^(2006.01)
- (21) 10788242.5 (22) 24.11.2010
(43) 03.10.2012
(45) 10.05.2017
- (31) 09014585 (32) 24.11.2009 (33) EP
263931 P 24.11.2009 US
- (86) PCT/EP2010/007115 24.11.2010
(87) WO2011/063943 03.06.2011
- (73) Glycotope GmbH, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, DE
- (72) GOLETZ, Steffen, DE
STÖCKL, Lars, DE
- (74) Roth, Carla, et al, König-Szynka-Tilmann-von Renesse, Patentanwälte Partnerschaft mbB, Mönchenwerther Straße 11, 40545 Düsseldorf, DE
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV
- (54) **PAŅĒMIENS GLIKOPROTEĪNU ATDALĪŠANAI
PROCESS FOR THE PURIFICATION OF GLYCO-
PROTEINS**
- (57) 1. Paņēmiens glikoproteīna atdalīšanai, kas ietver minēto glikoproteīnu saturoša šķidruma pakļaušanu šādiem soļiem:
a) reversās fāzes hromatogāfijai,
b) izmēru izslēgšanas hromatogāfijai un
c) hidrofobās mijiedarbības hromatogāfijai;
turklāt soļi tiek veikti šādā secībā: reversās fāzes hromatogāfija, izmēru izslēgšanas hromatogāfija un hidrofobās mijiedarbības hromatogāfija.
2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt reversās fāzes hromatogāfijas solī a) eluēšanas buferšķīdums satur organisku šķīdinātāju, vēlams izopropanolu.
3. Paņēmiens saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt izmēru izslēgšanas hromatogāfijas solī b) tiek veikta buferšķīduma apmaiņa.
4. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas papildus ietver vienu vai vairākus soļus, kas izvēlēti no grupas, kura sastāv no hromatogāfijas soļiem, filtrācijas soļiem un vīrusu inaktivācijas soļiem.
5. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt papildu soļi ir izvēlēti no grupas, kura sastāv no jonu apmaiņas hromatogāfijas, tādas kā anjonu apmaiņas hromatogāfija un katjonu apmaiņas hromatogāfija; afinitātes hromatogāfijas, tādas kā krāsvielu afinitātes hromatogāfija, imūnafinitātes hromatogāfija, lektīnu afinitātes hromatogāfija un perborātu afinitātes hromatogāfija; filtrācijas, tādas kā diafiltrācija, ultrafiltrācija un nanofiltrācija, un vīrusu inaktivācijas.
6. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas papildus ietver anjonu apmaiņas hromatogāfijas soli d) un/vai hromatofokusēšanas soli.
7. Paņēmiens saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt anjonu apmaiņas hromatogāfijas solis d) tiek izpildīts pēc izmēru izslēgšanas hromatogāfijas soļa b).
8. Paņēmiens saskaņā ar 6. vai 7. pretenziju, turklāt anjonu apmaiņas hromatogāfijas solī d) tiek izmantots vismaz viens sāļi saturošs eluēšanas buferšķīdums un/vai tiek atdalītas atšķirīgi lādētas glikoproteīna izoformas.
9. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt glikoproteīns ir izvēlēts no grupas, kura sastāv no FSH, CG, LH un TSH, vēlams FSH.
10. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt glikoproteīns tiek producēts rekombinanti.
11. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas ietver šādu soļu secīgu izpildi:
(0) ultrafiltrācijas;
(1) reversās fāzes hromatogāfijas;
(1a) neobligāti, ultrafiltrācijas;
(2) izmēru izslēgšanas hromatogāfijas;
(3) anjonu apmaiņas hromatogāfijas;
(4) hidrofobās mijiedarbības hromatogāfijas;
(5) ultrafiltrācija un/vai diafiltrācijas;
(6) nanofiltrācijas.
12. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt paņēmiens:

- (i) neietver buferšķīduma apmaiņas soli starp reversās fāzes hromatogāfiju un izmēru izslēgšanas hromatogāfiju; un/vai
- (ii) neietver buferšķīduma apmaiņas soli starp izmēru izslēgšanas hromatogāfiju un anjonu apmaiņas hromatogāfiju vai hidrofobo mijiedarbības hromatogāfiju; un/vai
- (iii) neietver imūnafinitātes hromatogāfiju un/vai katjonu apmaiņas hromatogāfiju;
- (iv) ietver tikai trīs hromatogāfijas soļus, t.i., reversās fāzes hromatogāfiju, izmēru izslēgšanas hromatogāfiju un hidrofobās mijiedarbības hromatogāfiju; vai tikai četrus hromatogāfijas soļus, t.i., reversās fāzes hromatogāfiju, izmēru izslēgšanas hromatogāfiju, anjonu apmaiņas hromatogāfiju vai hromatofokusēšanas soli, un hidrofobās mijiedarbības hromatogāfiju.
13. Paņēmiens interesējoša glikoproteīna iegūšanai, kas ietver šādus soļus:
i) interesējošā glikoproteīna rekombinanto ekspresēšanu;
ii) minētā interesējošā rekombinanti ekspresētā glikoproteīna atdalīšanu, pakļaujot minēto glikoproteīnu saturošu šķīdumu vismaz šādiem soļiem:
a) reversās fāzes hromatogāfijai,
b) izmēru izslēgšanas hromatogāfijai un
c) hidrofobās mijiedarbības hromatogāfijai;
turklāt soļi tiek veikti šādā secībā: reversās fāzes hromatogāfija, izmēru izslēgšanas hromatogāfija un hidrofobās mijiedarbības hromatogāfija.
14. Iegūšanas paņēmiens saskaņā ar 13. pretenziju, kas ietver vismaz vienu no šādiem soļiem:
i) vienu vai vairākus soļus, kā definēts 1. līdz 12. pretenzijā; un/vai
ii) soli interesējošā glikoproteīna iegūšanai zāļu formas veidā.
15. Iegūšanas paņēmiens saskaņā ar 13. vai 14. pretenziju, turklāt glikoproteīns ir izvēlēts no gonadotropīniem, vēlams izvēlēts no FSH, CG, LH un TSH.

- (51) **A61K 39/395**^(2006.01) (11) **2516466**
C07K 16/22^(2006.01)
A61K 39/00^(2006.01)
A61K 45/06^(2006.01)
A61K 31/216^(2006.01)
C07K 16/26^(2006.01)
- (21) 10798240.7 (22) 23.12.2010
(43) 31.10.2012
(45) 15.03.2017
- (31) 349273 P (32) 28.05.2010 (33) US
328316 P 27.04.2010 US
306359 P 19.02.2010 US
356126 P 18.06.2010 US
290092 P 24.12.2009 US
- (86) PCT/US2010/061987 23.12.2010
(87) WO2011/079257 30.06.2011
- (73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US
- (72) SLEEMAN, W., Mark, US
GUSAROVA, Viktoria, US
KIM, Jee, H., US
CHEN, Gang, US
- (74) Bentham, Andrew, et al, J A Kemp, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **CILVĒKA ANTIVIELAS PRET CILVĒKA ANGIOPOETĪNAM
LĪDZĪGO PROTEĪNU 4
HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN ANGIOPOIETIN-LIKE
PROTEIN 4**
- (57) 1. Izolēta cilvēka antivielas vai tās antigēnu saistošs fragments, kas specifiski saista cilvēka angiopoetīnam līdzīgo proteīnu 4, kas satur:
(a) smagās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu 1/ smagās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu 2/smagās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu 3 ar aminoskābju sekvenču kombināciju SEQ ID NO: 28/30/32; un

(b) vieglās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu 1/ vieglās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu 2/vieglās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu 3 ar aminoskābju sekvenču kombināciju SEQ ID NO: 36/38/40.

2. Izolētā cilvēka anti viela vai antigēnu saistošais anti vielas fragments saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur smagās ķēdes mainīgo apgabalu, izvēlētu no SEQ ID NO: 487, 26, 42 un 46.

3. Izolētā cilvēka anti viela vai antigēnu saistošais anti vielas fragments saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas satur vieglās ķēdes mainīgo apgabalu, izvēlētu no SEQ ID NO: 44, 34 un 48.

4. Anti viela vai antigēnu saistošais fragments saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas satur smagās ķēdes mainīgā apgabala/vieglās ķēdes mainīgā apgabala sekvenču pāri, izvēlētu no SEQ ID NO: 487/44, 26/34, 42/44 un 46/48.

5. Izolētā cilvēka anti viela vai tās antigēnu saistošs fragments, kas specifiski saista cilvēka angiopoētīnam līdzīgo proteīnu 4, kas satur smagās un vieglās ķēdes komplementaritāti nosakošo apgabalu sekvenču, ko satur anti vielas vai antigēnu saistošā fragmenta saskaņā ar 4. pretenziju smagās ķēdes mainīgā apgabala/vieglās ķēdes mainīgā apgabala sekvenču pāris.

6. Anti viela vai antigēnu saistošais fragments saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt anti viela vai antigēnu saistošais fragments krusteniski reaģē ar krabjēdājmakaka angiopoētīnam līdzīgo proteīnu 4 un Rēzus makaka angiopoētīnam līdzīgo proteīnu 4.

7. Izolētā nukleīnskābes molekula, kas kodē anti vielu vai anti gēnu saistošo fragmentu saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām.

8. Ekspresijas vektors, kas satur nukleīnskābes molekulu saskaņā ar 7. pretenziju, vai saimniekšūna, kas satur minēto ekspresijas vektoru.

9. Metode anti vielas pret cilvēka angiopoētīnam līdzīgo proteīnu 4 vai tās antigēnu saistošā fragmenta ražošanai, kas ietver saimniekšūnas saskaņā ar 8. pretenziju audzēšanu apstākļos, kas dara iespējamu anti vielas vai tās fragmenta producēšanu, un šādi producētas anti vielas vai tās fragmenta izdalīšanu.

10. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur anti vielu vai anti gēnu saistošo fragmentu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

11. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kas papildus satur:

(i) vienu vai vairākus papildu terapeitiskus līdzekļus, kas izvēlēti no HMG-CoA reduktāzes inhibitora un holesterīna uzsūkšanās vai žultskābes atpakaļuzsūkšanās inhibitora, vai abiem, līdzekļa, kas pastiprina lipoproteīnu katabolismu, līdzekļa, kas samazina neletālu sirdslēkmju skaitu, un aknu X receptoru (LXR) transkripcijas faktora aktivatora, vai

(ii) vienu vai vairākus papildu terapeitiskus līdzekļus, kas izvēlēti no statīna, niacīna, fibrāta un anti-PCSK9 anti vielas.

12. Anti viela vai antigēnu saistošais fragments saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai lietošanai angiopoētīnam līdzīgā proteīna 4 mediētās slimības vai traucējuma intensitātes mazināšanā, kavēšanā vai novēršanā, vai stāvokļa uzlabošanā to gadījumā, turklāt angiopoētīnam līdzīgā proteīna 4 mediētā slimība vai traucējums ir izvēlēts no hipertrigliceridēmijas, hiperholesterinēmijas, hilomikronēmijas, aterogēnās dislipidēmijas, kardiovaskulāras slimības vai traucējuma, akūta pankreatīta, nealkohola steatohepatīta, diabēta un aptaukošanās.

13. Anti vielas vai tās antigēnu saistošā fragmenta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai lietošanai, lai kavētu vai novērstu angiopoētīnam līdzīgā proteīna 4 mediētu slimību vai traucējumu, vai mazinātu to intensitāti, vai uzlabotu stāvokli to gadījumā, turklāt angiopoētīnam līdzīgā proteīna 4 mediētā slimība vai traucējums ir izvēlēts no hipertrigliceridēmijas, hiperholesterinēmijas, hilomikronēmijas, aterogēnās dislipidēmijas, kardiovaskulāras slimības vai traucējuma, akūta pankreatīta, nealkohola steatohepatīta, diabēta un aptaukošanās.

(51) **A24F 47/00**^(2006.01)
H05B 3/58^(2006.01)

(21) 10803240.0
(43) 07.11.2012
(45) 07.06.2017

(11) **2519121**

(22) 22.12.2010

(31) 09252923 (32) 30.12.2009 (33) EP

(86) PCT/EP2010/007875 22.12.2010

(87) WO2011/079932 07.07.2011

(73) Philip Morris Products S.A., Quai Jeanrenaud 3, 2000 Neuchâtel, CH

(72) THORENS, Michel, CH

FLICK, Jean-Marc, CH

COCHAND, Olivier, Yves, CH

DUBIEF, Flavien, CH

(74) Ponder, William Anthony John, Reddie & Grose LLP, 16 Theobalds Road, London WC1X 8PL, GB

Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **UZLABOTS SILDĪTĀJS ELEKTRISKI APSILDĀMAI AEROSOLA ĢENERĒŠANAS SISTĒMAI AN IMPROVED HEATER FOR AN ELECTRICALLY HEATED AEROSOL GENERATING SYSTEM**

(57) 1. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) aerosolu veidojoša substrāta (115) uzņemšanai, turklāt: sistēma satur vismaz vienu elektrisko sildītāju (201) aerosolu veidojošā substrāta sildīšanai, lai veidotu aerosolu; minētais sildītājs satur pirmā šķērsriezuma sildelementu (207), kas elektriski ir savienots ar vairākiem iegareniem balstelementiem (203, 205), pie kam katra balstelementa šķērsriezums ir lielāks nekā pirmais šķērsriezums, un vismaz viens no balstelementiem ir veidots kopā ar sildelementu; aerosolu veidojošais substrāts ir šķidrums aerosolu veidojošs substrāts (115); sistēma papildus satur šķidrums uzglabāšanas daļu (113) šķidrums noturēšanai un kapilāro dakti (117) komunikācijai ar šķidrums uzglabāšanas daļu, pie tam balstelementi ir nostiprināti blakus kapilārajai daktij un sildelements plešas starp balstelementiem un ap kapilāro dakti.

2. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt katrs no balstelementiem (203, 205) papildus satur elektriski pozitīvu savienotāju (203) vai elektriski negatīvu savienotāju (205).

3. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt sildelements (207) satur elastīgu sildelementu, kas plešas starp balstelementiem (203, 205).

4. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt sildelements (207) satur elektriskas pretestības materiāla loksnī.

5. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt sildelements (207) satur daļas (208), kas plešas būtībā paralēli balstelementiem (203, 205), un daļas (210), kas plešas būtībā perpendikulāri balstelementiem, savienojot daļas, kas plešas būtībā paralēli balstelementiem, ar balstelementu pretējo galu daļām, kas plešas paralēli balstelementiem.

6. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt sildelementa (207) daļu (208), kas plešas būtībā paralēli balstelementiem (203, 205), maksimālais šķērsriezums ir lielāks par sildelementa citu daļu (210) maksimālo šķērsriezumu.

7. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar 5. vai 6. pretenziju, turklāt daļām (210), kas plešas būtībā perpendikulāri balstelementiem (203, 205), ir būtībā pusapļa forma.

8. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt sildelements (707, 807) satur daļas (708, 808), kas stiepjas diagonāli vienā virzienā starp vienu balstelementu (703, 803) un otru balstelementu (705, 805), un daļas (710, 810), kas stiepjas diagonāli dažādos virzienos no pirmā virziena starp vienu balstelementu un otru balstelementu.

9. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt daļas (808), kas stiepjas diagonāli vienā virzienā, ar izliektām daļām ir savienotas ar daļām (810), kas stiepjas diagonāli otrā virzienā.

10. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt vismaz viens elektriskais sildītājs (901) papildus satur vismaz vienu pastiprinošo daļu (909), kas atrodas blakus vismaz vienam no balstelementiem (903, 905).

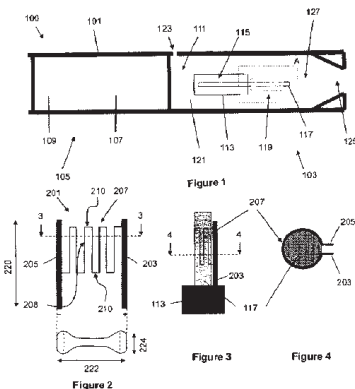
11. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt sildelements (1007) satur sildelementa pirmo daļu (1008) un sildelementa otro daļu (1008), un vismaz viens elektriskais sildītājs (1001) papildus satur vismaz vienu pastiprinošo daļu (1015) starp sildelementa pirmo daļu un sildelementa otro daļu.

12. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt elektriskais sildītājs (1101) satur vismaz vienu pastiprinošo balstu (1113, 1115), kas stiepjas būtībā perpendikulāri vismaz vienam no balstelementiem (1103, 1105).

13. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt balstelementi (203, 205) ir nostiprināti viens otram blakus.

14. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt sildelements (207) ir elastīgs.

15. Elektriski sildāma aerosola ģenerēšanas sistēma (100) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt balstelementi (203, 205) ir mazāk elastīgi nekā sildelementi (207).



5. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt minētās vairākas devas tiek ievadītas vismaz četras nedēļas.

6. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt minētais bortezomibs tiek ievadīts intravenozi, subkutāni, parenterāli, intramuskulāri, intradermāli vai transdermāli.

7. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt minētais vēzis ir solidā audzējs.

8. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt minētais solidā audzējs ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ādas, plaušu, bronhu, prostatas, krūts, aizkuņģa dziedzera, virsnieru, tievās zarnas, resnās zarnas, lokzarnas, taisnās zarnas, vairogdziedzera, kuņģa, aknu, žultsvadu, nieru, nierēs bļodiņas, urīnpūšļa, dzemdes, dzemdes kakla, olnīcu, barības vada, smadzeņu, galvas un kakla, mutes dobuma, rīkles gala un balsenes audzējiem.

9. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas papildus ietver otras pretvēža ārstēšanas pielietošanu minētajam pacientam.

10. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētā otrā pretvēža ārstēšana ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no anti vielu terapijas, hormonu terapijas, apstarošanas, ķīmijterapijas, ķirurģiskas iejaukšanās, gēnu terapijas, imūnterapijas vai citas terapijas vēžu profilaksei, ārstēšanai vai stāvokļa uzlabošanai to gadījumā.

11. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt minētā ķīmijterapija ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no antiangiogēna līdzekļa, pretaudzēju līdzekļa, citotoksiska līdzekļa un šūnu proliferācijas inhibitora.

12. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt minētais vēzis ir refraktārs vai recidivējošs vēzis.

(51) **A61K 31/69**^(2006.01) (11) **2519231**
A61K 45/06^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)

(21) 10807320.6 (22) 01.10.2010
(43) 07.11.2012
(45) 15.03.2017
(31) 247714 P (32) 01.10.2009 (33) US
(86) PCT/EP2010/005994 01.10.2010
(87) WO2011/038924 07.04.2011
(73) Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
(72) DE COSTER, Roland, BE
VAN DE VELDE, Helgi, BE
BAYSSAS, Martine, CH
(74) Warner, James Alexander, et al, Carpmaels & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **PROTEASOMU INHIBITORI VĒŽA ĀRSTĒŠANAI**
PROTEASOME INHIBITORS FOR TREATING CANCER

(57) 1. Bortezomibs lietošanai metodē vēža ārstēšanai pacientam, kas ietver vairāku minētā bortezomiba devu ievadīšanu minētajam pacientam, turklāt minētās vairākas devas tiek ievadītas vismaz četras dienas nedēļā vismaz divas nedēļas.
2. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais bortezomibs tiek ievadīts vismaz piecas dienas nedēļā vai turklāt minētais bortezomibs tiek ievadīts vismaz sešas dienas nedēļā, vai turklāt minētais bortezomibs tiek ievadīts vismaz reizi dienā.
3. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētās vairākas devas tiek ievadītas vismaz reizi katrās 48 stundās.
4. Bortezomibs lietošanai metodē saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt minētās vairākas devas tiek ievadītas vismaz reizi katrās 24 stundās.

(51) **A61K 31/195**^(2006.01) (11) **2523661**
A61K 31/135^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)
G01N 33/00^(2006.01)
A61K 31/196^(2006.01)
G01N 33/50^(2006.01)

(21) 11700533.0 (22) 13.01.2011
(43) 21.11.2012
(45) 10.05.2017
(31) 10305047 (32) 15.01.2010 (33) EP
(86) PCT/EP2011/050394 13.01.2011
(87) WO2011/086126 21.07.2011
(73) INSERM (Institut National de la Santé, et de la Recherche Médicale), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR
Université d'Aix Marseille, 58, boulevard Charles Livon, Marseille 7, 13284 Marseille Cedex 07, FR
CHU de Brest, 2 Avenue Foch, 29609 Brest Cedex, FR
(72) BEN-ARI, Yehzekel, FR
LEMONNIER, Eric, FR
(74) Icosa, 83 avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, FR
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **NKCC INHIBITORI AUTISMA ĀRSTĒŠANAI**
NKCC INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF AUTISM

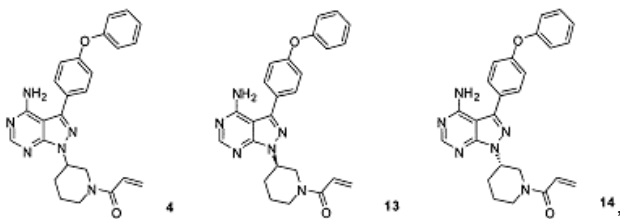
(57) 1. Savienojums, kas samazina hlorīda intracelulāro koncentrāciju neironos, izmantošanai autisma ārstēšanā, turklāt minētais savienojums inhibē Na-K-Cl (NKCC) kotransportieri.
2. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais savienojums ir NKCC1 inhibitors.
3. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt savienojums ir diurētiķis.
4. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt savienojums ir bumetanīds vai tā analogs, kas izvēlēts no: bumetanīda, bumetanīda aldehīda, bumetanīda dibenzilamīda, bumetanīda dietilamīda, bumetanīda morfolīnetilestera, bumetanīda 3-dimetilaminopropilestera, bumetanīda N,N-dietilglikolamīda estera, bumetanīda dimetilglikolamīda estera, bumetanīda pivaksetilestera, bumetanīda metoksi(polietilēnoksi)_{n-1}-etilestera,

bumetanīda benziltrimetilamonija sāls un bumetanīda cetiltrimetilamonija sāls.

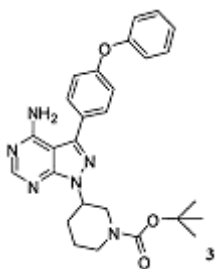
5. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt savienojums ir bumetanīds.

6. Farmaceutiska kompozīcija izmantošanai autisma ārstēšanā, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

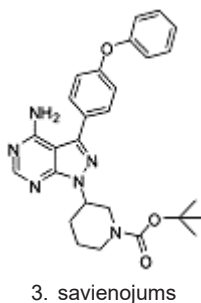
- (51) **A01N 43/90**^(2006.01) (11) **2526771**
A61K 31/519^(2006.01)
C07D 487/04^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 12166300.9 (22) 28.12.2006
(43) 28.11.2012
(45) 30.11.2016
(31) 826720 P (32) 22.09.2006 (33) US
828590 P 06.10.2006 US
- (62) EP06850039.6 / EP2081435
(73) Pharmacyclics LLC, 995 East Arques Avenue, Sunnyvale, CA 94085, US
(72) HONIGBERG, Lee, US
VERNER, Erik, US
PAN, Zhengying, US
(74) Cole, William Gwyn, et al, avidity IP, Kestrel House, Falconry Court, Baker's Lane, Epping, Essex CM16 5DQ, GB
Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
- (54) **BRUTONA TIROZĪNA KINĀZES INHIBITORI
INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE**
- (57) 1. Process 4., 13. vai 14. savienojuma pagatavošanai ar formulu



pārveidojot no 3. formulas savienojuma:



2. Process saskaņā ar 1. pretenziju, kurš satur 3. savienojuma apstrādi:



3. savienojums

ar skābi, un tad ar bāzi, kam seko savienojums ar skābes hlorīdu.

3. Process saskaņā ar 2. pretenziju, kur skābe ir sālsskābe.

4. Process saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, kur skābe ir sālsskābe dioksānā.

5. Process saskaņā ar 2. pretenziju, kur skābes hlorīds ir akrilolihlorīds.

6. Process saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 5. pretenzijai, kur process ietver 3. savienojuma apstrādi ar sālsskābi dioksānā, kam seko koncentrēšanas reakcijas līdz sausam stāvoklim un savienošana ar akrilolihlorīdu.

7. Process saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 6. pretenzijai, kur 4., 13. vai 14. savienojums ir mazgāts ar citronskābes ūdens šķīdumu un sālūdeni.

8. Process saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 7. pretenzijai, kur 4., 13. vai 14. savienojums tiek attīrīts ar *flash* hromatogrāfiju.

9. Process saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, kur 3. savienojums ir R konfigurācijā vai S konfigurācijā.

10. Process saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, kurā papildus ietverta 4., 13. vai 14. savienojuma farmaceutiski pieņemama sāls veidošana.

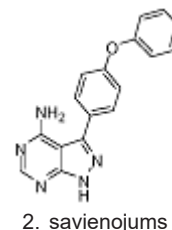
11. Process saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, kurā papildus ietverta 4., 13. vai 14. savienojuma reaģēšana ar neorganisku skābi, lai veidotu farmaceutiski pieņemamu sāli.

12. Process saskaņā ar 11. pretenziju, kur neorganiskā skābe ir sālsskābe, hidrobromskābe, sērskābe, slāpekļskābe, fosforskābe vai metafosforskābe.

13. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kurā papildus ietverta 4., 13. vai 14. savienojuma reaģēšana ar organisku skābi, lai veidotu farmaceutiski pieņemamu sāli.

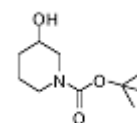
14. Process saskaņā ar 13. pretenziju, kur organiskā skābe ir etiķskābe, propionskābe, heksanoīskābe, ciklopentanpropionskābe, glikolskābe, pirovīnogskābe, pienskābe, malonskābe, sukciņskābe, ābolskābe, maleīnskābe, fumārskābe, trifluoretiķskābe, vīnskābe, citronskābe un benzoskābe, 3-(4-hidroksibenzoil)benzoskābe, kanēļskābe, mandeļskābe, metānsulfoskābe, etānsulfoskābe, 1,2-etāndisulfoskābe, 2-hidroksietānsulfoskābe, benzosulfoskābe, toluolsulfoskābe, 2-naftalīnsulfoskābe, 4-metilbiklo-[2.2.2]okt-2-ēn-1-karboksilskābe, glikoheptonskābe, 4,4'-metilēnbis-(3-hidroksi-2-ēn-1-karboksilskābe), 3-fenilpropionskābe, trimetiletiķskābe, terciārā butiletiķskābe, laurilsērskābe, glikonskābe, glutamīnskābe, hidroksinaftēnskābe, salicilskābe, stearīnskābe vai mukonskābe.

15. Process saskaņā ar 1. pretenziju, kur 3. savienojums tiek pagatavots, reaģējot 2. savienojumam:



2. savienojums

ar *terc*-butil-3-hidroksipiperidīna-1-karboksilātu:

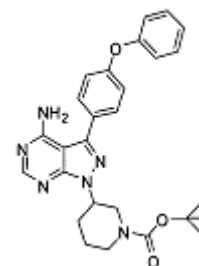


Mitsunobu reakcijas apstākļos.

16. Process saskaņā ar 15. pretenziju, kur *Mitsunobu* reakcijas apstākļi ietver ar polimēru saistīta trifenilfosfīna, diizopropilazodi-karboksilāta un tetraksidofurāna izmantošanu.

17. Process saskaņā ar 15. pretenziju, kur 3. savienojums tiek attīrīts ar *flash* hromatogrāfiju.

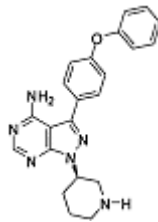
18. Savienojums, kura struktūra ir



3. savienojums,

kur 3. savienojums ir R vai S konfigurācijā vai to maisījums.

19. Savienojums, kura struktūra ir



vai tā sāls.

- (51) **A01P 13/00**^(2006.01) (11) **2544532**
A01N 25/04^(2006.01)
 (21) 11709307.0 (22) 14.03.2011
 (43) 16.01.2013
 (45) 03.05.2017
 (31) 313216 P (32) 12.03.2010 (33) US
 (86) PCT/US2011/028399 14.03.2011
 (87) WO2011/113061 15.09.2011
 (73) Monsanto Technology LLC, 800 North Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63167, US
- (72) WRIGHT, Daniel, R., US
 BELVAUX, Xavier, US
 MIDGLEY, Brian, US
 ABRAHAM, William, US
- (74) Bosch, Henry, et al, Office Hanssens Colens, Square Marie-Louise 40, bte 19, 1000 Bruxelles, BE
 Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **AGROĶĪMISKAS GELA KOMPOZĪCIJAS**
AGROCHEMICAL GEL COMPOSITIONS

(57) 1. Ūdenī saturoša agroķīmiska gela kompozīcija, kas satur:
 (1) no 0,1 līdz 5 masas % ūdenī šķīstoša agroķīmiska komponenta, kas satur glifosātu tā sāls formā, uz skābes ekvivalenta bāzes,

(2) no 0,1 līdz 5 masas % polimēru gelu veidojoša līdzekļa komponenta, kas satur vismaz vienu polimēru gelu veidojošu līdzekli, izvēlētu no grupas, kura sastāv no poliakriļskābēm un to kopolimēriem, un

(3) no 85 līdz 98 masas % ūdens,
 turklāt gela kompozīcijas tangenss delta ir mazāks par 0,7, mērot ar svārstību frekvences vēzienu reometrijas mērījumiem diapazonā no 0,1 līdz 600 rad/s pie 0,2 Pa un 1 Pa, mērot ar konuss-plakne viskozimetra metodi, izmantojot 60 mm un 2° akrila konusu un plakni pie 20 °C, un turklāt gela kompozīcijas tecēšanas robeža ir vismaz ap 50 dini/cm².

2. Gela kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt tecēšanas robeža ir vismaz ap 75 dini/cm².

3. Gela kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt gela kompozīcijas tecēšanas robeža ir no 50 līdz 400 dini/cm².

4. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt gela kompozīcijas tangenss delta ir no 0,05 līdz 0,7.

5. Gela kompozīcija saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt gela kompozīcijas tangenss delta ir no 0,05 līdz 0,3.

6. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt gela kompozīcijas tangenss delta ir mazāks par 0,3.

7. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt gela kompozīcijas nemainīgā viskozitāte ir no 500 līdz 150000 mPa sekundē, mērot saskaņā ar konuss-plakne viskozimetra metodi, izmantojot 60 mm 2° akrila konusu un plakni pie 20 °C, ar svārstību frekvenci 100 rad/s.

8. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt ūdens saturs ir no 90 līdz 98 masas %.

9. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt ūdenī šķīstošā agroķīmiskā produkta saturs ir no 0,5 līdz 5 masas % uz skābes ekvivalenta bāzes.

10. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt polimēru gelu veidojošā līdzekļa saturs ir no 1 līdz 5 masas %.

11. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kura papildus satur konservantu.

12. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kura papildus satur virsmaktīvās vielas komponentu, kas satur vismaz vienu virsmaktīvo vielu.

13. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, kas satur no 0,5 līdz 1,5 masas % ūdenī šķīstoša agroķīmiska produkta uz skābes ekvivalenta bāzes, no 2 līdz 4 masas % polimēru gelu veidojoša līdzekļa un no 94 līdz 97,5 masas % ūdens.

14. Gela kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, kas papildus satur vismaz vienu ūdenī šķīstošu agronomiski pieņemamu pelargonskābes sāli.

15. Metode agroķīmijas produkta ierobežotai pielietošanai uz augiem, metode ietver agroķīmiskās gela kompozīcijas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai pielietošanu uz augiem.

16. Metode saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt agroķīmiskā gela kompozīcija tiek pielietota uz augu lapām ar rokas smidzinātāju, rullīti vai otu.

- (51) **C07D 498/14**^(2006.01) (11) **2549870**
C07D 213/80^(2006.01)
C07D 213/68^(2006.01)
A61K 31/44^(2006.01)
A01N 43/42^(2006.01)
 (21) 11760040.3 (22) 22.03.2011
 (43) 30.01.2013
 (45) 19.04.2017
 (31) 316421 P (32) 23.03.2010 (33) US
 (86) PCT/US2011/029369 22.03.2011
 (87) WO2011/119566 29.09.2011
 (73) VIIV Healthcare Company, Corporation Service Company, 251 Little Falls Drive, Wilmington, DE 19808, US

(72) WANG, Huan, US
 GOODMAN, Steven N, US
 MANS, Douglas, US
 KOWALSKI, Matthew, US

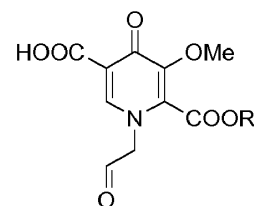
(74) Gladwin, Amanda Rachel, GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **PAŅĒMIENS KARBAMOILPIRIDONA ATVASINĀJUMU UN STARPPRODUKTU IEGŪŠANAI**
PROCESS FOR PREPARING CARBAMOYLPIRIDONE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES

(57) 1. Paņēmiens, kas ietver metil 3-[[2,2-bis(metiloksi)etil]amino]-2-[(metiloksi)acetil]-2-propenoāta (formula (I)) pakļaušanu reakcijai ar oksolāta esteru ar formulu (II), M⁺ ·OR klātbūtnē, kurā R ir alkilgrupa, arilgrupa vai benzilgrupa, bet M⁺ ir sārmmetāla katjons, lai iegūtu piridinonu ar formulu (III).

2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka M⁺ ·OR ir litija metoksīds vai litija etoksīds, bet oksolāta esteri ir dimetiletāndioāts vai dietiletāndioāts, kas raksturīgs ar to, ka savienojums ar formulu (III) hidrolizējas litija hidroksīda klātbūtnē, lai iegūtu piridinonkarbonskābi ar formulu (IV).

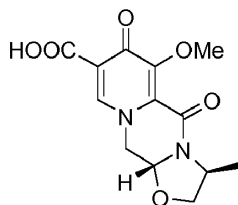
3. Paņēmiens saskaņā ar 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka piridinonkarbonskābe tiek pakļauta reakcijai ar etiķskābi un stipras protonas skābes katalītisku daudzumu, lai iegūtu piridinonkarbonskābes aldehīdu ar formulu (V):



V

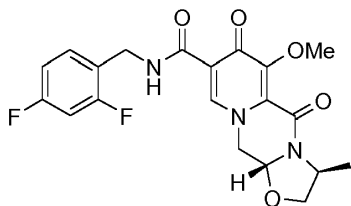
kas raksturīgs ar to, ka R ir alkilgrupa, arilgrupa vai benzilgrupa.

4. Paņēmiens saskaņā ar 3. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pīridinonkarbonskābes aldehīds ar formulu (V) tiek pakļauts reakcijai ar (2S)-2-amino-1-propanolu, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VI):



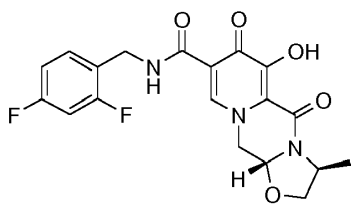
VI.

5. Paņēmiens saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka savienojums ar formulu (VI) tiek pakļauts reakcijai ar 2,4-diflorbenzilamīnu piemērotos apstākļos, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VII):



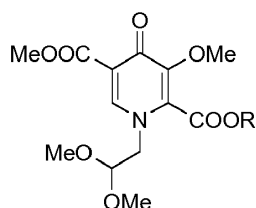
VII.

6. Paņēmiens saskaņā ar 5. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka savienojums ar formulu (VII) tiek pakļauts reakcijai ar magnija halogenīdu vai litija halogenīdu, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VIII):



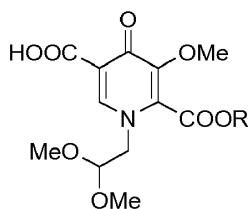
VIII.

7. Paņēmiens, kas ietver pīridinona ar formulu (III):



III

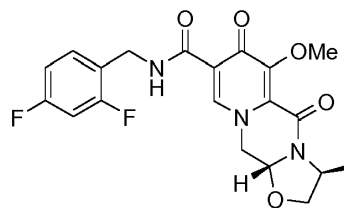
selektīvu hidrolīzi ar selektīvas hidrolīzes reaģentu, lai iegūtu pīridinona karbonskābi ar formulu (IV), kurā R ir alkilgrupa, arilgrupa vai benzilgrupa:



IV

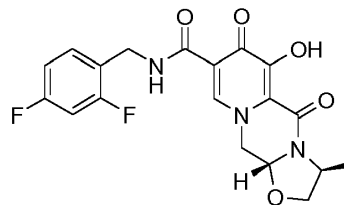
ar vairāk nekā 90 % selektivitāti.

8. Paņēmiens, kas ietver savienojuma ar formulu (VII):



VII

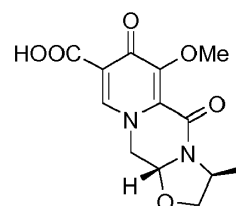
pakļaušanu reakcijai ar Lūisa skābi, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VIII):



VIII.

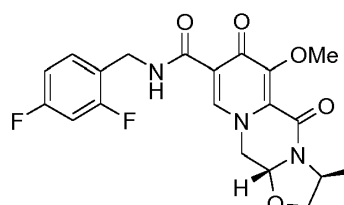
9. Paņēmiens saskaņā ar 8. pretenziju, kas ietver šādus soļus:

- metil-4-metoksiacetoacetāta pakļaušanu reakcijai ar N,N-dimetil-1,1-bis(metiloksi)metānamīnu piemērotos apstākļos, lai iegūtu metil 3-(dimetilamino)-2-[(metiloksi)acetil]-2-propenoātu;
- metil 3-(dimetilamino)-2-[(metiloksi)acetil]-2-propenoāta pakļaušanu reakcijai ar 2,2-bis(metiloksi)etānamīnu, lai iegūtu metil 3-[[2,2-bis(metiloksi)etil]amino]-2-[(metiloksi)acetil]-2-propenoātu;
- metil 3-[[2,2-bis(metiloksi)etil]amino]-2-[(metiloksi)acetil]-2-propenoāta pakļaušanu reakcijai ar dimetiletāndioātu, litija metoksīda klātbūtnē, lai iegūtu dimetil 1-[[2,2-bis(metiloksi)etil]-3-(metiloksi)-4-okso-1,4-dihidro-2,5-pīridīndikarboksilātu;
- dimetil 1-[[2,2-bis(metiloksi)etil]-3-(metiloksi)-4-okso-1,4-dihidro-2,5-pīridīndikarboksilāta hidrolīzi, litija hidroksīda klātbūtnē, lai iegūtu 1-[[2,2-bis(metiloksi)etil]-5-(metiloksi)-6-[(metiloksi)karbonil]-4-okso-1,4-dihidro-3-pīridīnkarbonskābi;
- 1-[[2,2-bis(metiloksi)etil]-5-(metiloksi)-6-[(metiloksi)karbonil]-4-okso-1,4-dihidro-3-pīridīnkarbonskābes pakļaušanu reakcijai ar (2S)-2-amino-1-propanolu, etiķskābes un katalītiska daudzuma metānsulfonskābes klātbūtnē, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VI):



VI

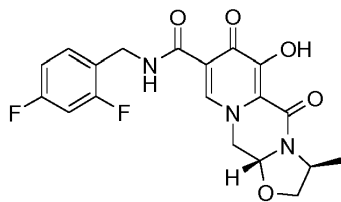
f) savienojuma ar formulu (VI) pakļaušanu reakcijai ar 2,4-diflorbenzilamīnu savienojuma iegūšanai piemērotos apstākļos, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VII):



VII;

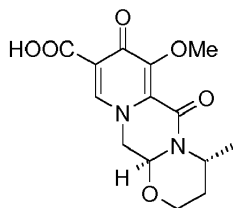
un

g) savienojuma ar formulu (VII) pakļaušanu reakcijai ar magnija bromīdu, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VIII):



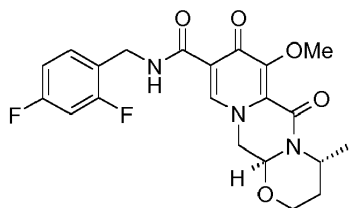
VIII.

10. Paņēmiens saskaņā ar 3. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka piridinonkarbonskābes aldehīds ar formulu (V) tiek pakļauts reakcijai ar (3R)-3-amino-1-butanolu, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VIa):



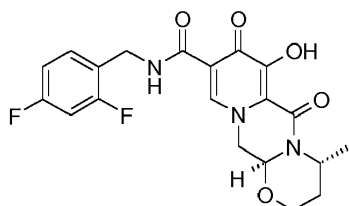
VIa.

11. Paņēmiens saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka savienojums (VIa) tiek pakļauts reakcijai ar 2,4-difluorbenzilamīnu piemērotos apstākļos, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VIIa):



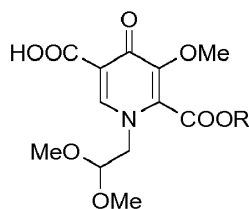
VIIa.

12. Paņēmiens saskaņā ar 11. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka savienojums ar formulu (VIIa) tiek pakļauts reakcijai ar Lūisa skābi, lai iegūtu savienojumu ar formulu (VIIIa):



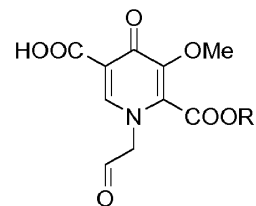
VIIIa.

13. Paņēmiens, kas ietver savienojuma ar formulu (IV), kurā R ir alkilgrupa, arilgrupa vai benzilgrupa:



IV

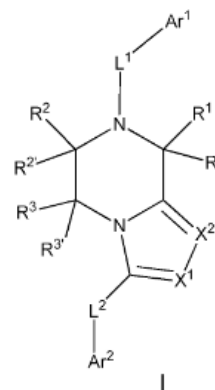
pakļaušanu reakcijai ar etiķskābi un stipras protonas skābes katalītisku daudzumu, lai iegūtu piridinonkarbonskābes aldehīdu ar formulu (V):



V

kas raksturīgs ar to, ka R ir izvēlēts no grupas, kura sastāv no alkilgrupas, arilgrupas, benzilgrupas.

- (51) **C07D 487/04**^(2006.01) (11) **2552920**
A61K 31/495^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
- (21) 11711922.2 (22) 04.04.2011
(43) 06.02.2013
(45) 15.03.2017
(31) 379028 P (32) 01.09.2010 (33) US
10305343 02.04.2010 EP
(86) PCT/EP2011/055218 04.04.2011
(87) WO2011/121137 06.10.2011
(73) OGEDA SA, Rue Adrienne Bolland 47, 6041 Charleroi, BE
(72) HOVEYDA, Hamid, BE
ROY, Marie-Odile, FR
FRASER, Graeme Lovat, BE
DUTHEUIL, Guillaume, BE
(74) Icosa, 83 avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, FR
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā
firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV
(54) **JAUNI NK-3 RECEPTORU SELEKTĪVI ANTAGONISTU SAVIENOJUMI, FARMACEITISKA KOMPOZĪCIJA UN METODES IZMANTOŠANAI NK-3 RECEPTORU MEDIĒTOS TRAUCĒJUMOS**
NOVEL NK-3 RECEPTOR SELECTIVE ANTAGONIST COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHODS FOR USE IN NK-3 RECEPTORS MEDIATED DISORDERS
- (57) 1. Savienojums ar formulu (I):



un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt:

Ar¹ ir 5- līdz 6-locekļu arilgrupa vai heteroarilgrupa, 3- līdz 6-locekļu cikloalkilgrupa, 3- līdz 6-locekļu heterociklilgrupa vai (C₃-C₆)alkilgrupa, katra no arilgrupas, heteroarilgrupas, cikloalkilgrupas vai heterociklilgrupas neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, aralkilgrupas, heteroarilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, alkoksialkoksigrupas, alkilamino-grupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksi-grupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas,

sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, vai divi aizvietotāji veido alkilēndioksigrupu vai halogēnalkilēndioksigrupu, vai divi aizvietotāji kopā ar cikloalkilgrupu vai heterocikloalkilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, veido cikloalkilgrupas vai heterocikloalkilgrupas fragmentu, vai viens vai vairāki arilgrupas fragmenti var tikt kondensēti kopā ar arilgrupu, heteroarilgrupu, cikloalkilgrupu vai heterocikloalkilgrupu, katrs no minētajiem aizvietotājiem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem papildu aizvietotājiem, kas izvēlēti no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, ariloksigrupas, heteroariloksigrupas;

L¹ ir karbonilgrupa;

R¹ ir H atoms, (C₁-C₄)alkilgrupa, arilgrupa vai aralkilgrupa, katra no minētajām alkilgrupām, arilgrupām vai aralkilgrupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākiem grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma vai hidroksilgrupas;

R^{1'} ir H atoms vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

R² ir H atoms vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

R^{2'} ir H atoms vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

R³ ir H atoms vai (C₁-C₄)alkilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu hidroksilgrupu;

R^{3'} ir H atoms vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

X¹ un X² ir N atoms;

L² ir vienkāršā saite vai karbonilgrupa,

Ar² ir 5- līdz 6-locekļu arilgrupa vai heteroarilgrupa, katra no arilgrupām vai heteroarilgrupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākiem grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, hidroksilalkilgrupas, halogēnalkilgrupas, cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, aralkilgrupas, heteroarilalkilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, alkilaminogrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksigrupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, acilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilalkilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas, arilsulfonilalkilgrupas, sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, vai divi aizvietotāji veido alkilēndioksigrupu vai halogēnalkilēndioksigrupu, vai viens vai vairāki cikloalkilgrupas, arilgrupas, heterociklilgrupas vai heteroarilgrupas fragmenti var tikt kondensēti ar arilgrupu vai heteroarilgrupu, katrs no minētajiem aizvietotājiem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem papildu aizvietotājiem, kas izvēlēti no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, cikloalkilgrupas, heterociklilgrupas, neobligāti aizvietotas ar alkilgrupu, arilgrupu, heteroarilgrupu, hidroksilgrupu, alkoksialkilgrupu, hidroksialkoksigrupu, alkilaminogrupu, alkilsulfonilaminogrupu, alkoksikarbonilaminogrupu, aminoalkoksigrupu vai alkoksikarbonilaminoalkoksigrupu; un turklāt, kad:

R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ ir H atoms un

L² ir vienkāršā saite, un

Ar¹ ir 6-locekļu arilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, C₁halogēnalkilgrupas, un

Ar² ir 5- līdz 6-locekļu arilgrupa vai heteroarilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, hidroksilgrupas, metoksigrupas, vai kondensēta ar arilgrupu vai heteroarilgrupu, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem papildu halogēnu atomiem, (C₁-C₃)alkilgrupām, hidroksilgrupām, metoksigrupām, tad:

Ar¹ ir fenilgrupa, 3-halogēnfenilgrupa, 4-halogēnfenilgrupa, 2,3-dihlorfenilgrupa, 2,4-difluorfenilgrupa, 2,5-dihalogēnfenilgrupa, 2,6-difluorfenilgrupa, 2,6-dihlorfenilgrupa, 3,4-dihalogēnfenilgrupa, 3,5-dihalogēnfenilgrupa, 3,4,5-trihalogēnfenilgrupa, 2-ciānfenilgrupa, 3-ciānfenilgrupa, 4-ciānfenilgrupa, 2,3-diciānfenilgrupa, 2,4-diciānfenilgrupa, 3,5-diciānfenilgrupa, 3-ciān-4-halogēnfenilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 3,4-di((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 3,5-di((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 4-(C₁halogēnalkil)fenilgrupa, un

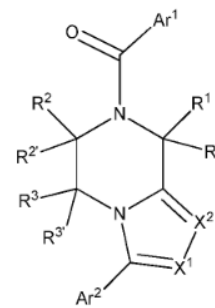
Ar² ir 2-((C₁-C₃)alkil)tiazol-4-ilgrupa, 5-((C₁-C₃)alkil)tiazol-4-ilgrupa, piridin-2-ilgrupa, 4-halogēnpiridin-2-ilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, 5-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, 6-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, hinolin-2-ilgrupa, izohinolin-3-ilgrupa, 8-halogēnhinolin-2-ilgrupa, benzo[tiazol-2-ilgrupa, 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzo[tiazol-2-ilgrupa;

ar šādiem nosacījumiem:

- Ar¹ nav nedz aizvietota vai neaizvietota pirazol[1,5-a]piridin-2-ilgrupa, nedz aizvietots vai neaizvietots pirazol[1,5-a]pirimidin-2-ilgrupas fragments; un

savienojums ar formulu (I) nav neviens no:
 (2,4-difluorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-hlorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 2-(3-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-karbonil)benzonitrila;
 (2,6-dihlorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona,
 (2,3-dihlorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona,
 (2,3-dihlorfenil)(3-(5-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona,
 (2,3-dihlorfenil)(3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona.

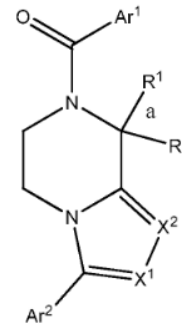
2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (Ib):



Ib

un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt Ar¹, Ar², R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, X¹, X² ir, kā definēts 1. pretenzijā.

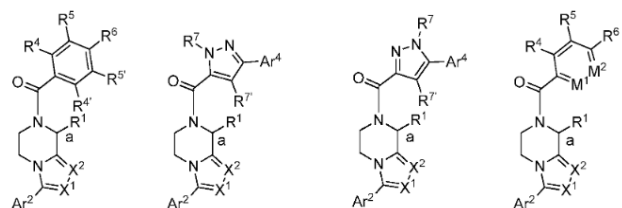
3. Savienojums saskaņā ar 2. pretenziju ar formulu (Ic):



Ic

un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu, bet Ar¹, Ar², R¹, R^{1'}, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā.

4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (Id-1), (Id-2), (Id-3) un (Id-4):



Id-1

Id-2

Id-3

Id-4

un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un Ar², R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} un R⁶ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, alkoksialkoksigrupas, alkilaminogrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksigrupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas, sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, vai R⁵ kopā ar R⁴ vai R⁶, vai R^{5'} kopā ar R^{4'} vai R^{6'} veido alkilēndioksigrupu vai halogēnalkilēndioksigrupu, vai R⁵ kopā ar R⁴ vai R⁶, vai R^{5'} kopā ar R^{4'} vai R^{6'} veido arilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar fenilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, katrs no minētajiem aizvietotājiem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem papildu aizvietotājiem, kas izvēlēti no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas; un R⁷ ir H atoms vai metilgrupa; un R^{7'} ir H atoms vai metilgrupa; un

Ar⁴ ir cikloalkilgrupa vai arilgrupa, katra no minētajām cikloalkilgrupām vai arilgrupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, halogēnalkoksigrupas, ariloksigrupas; un

M¹ ir N atoms vai C-R^{4'}, kur R^{4'} ir izvēlēts no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, alkoksialkoksigrupas, alkilaminogrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksigrupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas, sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, katrs no minētajiem aizvietotājiem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem papildu aizvietotājiem, kas izvēlēti no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas; un

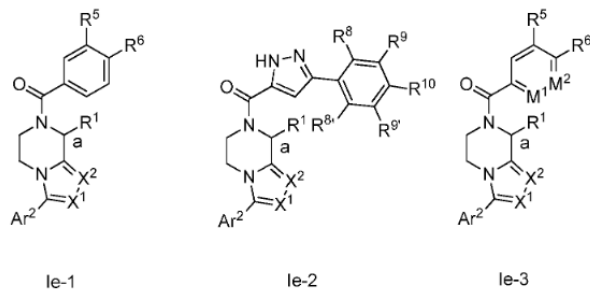
M² ir N atoms vai M² ir C-R^{5'} ar nosacījumu, ka M¹ ir N atoms, turklāt R⁵ ir izvēlēts no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, alkoksialkoksigrupas, alkilaminogrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksigrupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas, sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, vai R^{5'} kopā ar R⁶ veido alkilēndioksigrupu vai halogēnalkilēndioksigrupu, vai arilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar piridinilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, katrs no minētajiem aizvietotājiem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākiem papildu aizvietotājiem, kas izvēlēti no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas; un turklāt formulā (Ie-1), kad:

R¹ ir H atoms un R⁴, R^{4'}, R⁵ un R⁶ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, C₁halogēnalkilgrupas, un Ar² ir 5- līdz 6-locekļu arilgrupa vai heteroarilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, vai kondensēta ar arilgrupu, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem papildu halogēna atomiem, (C₁-C₃)alkilgrupām, hidroksilgrupām, metoksigrupām, tad:

R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} un R⁶ ir H atoms, vai R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶ ir H atoms un R⁵ ir halogēna atoms, vai R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} ir H atoms un R⁶ ir halogēna atoms, ciāngrupa, (C₁-C₃)alkilgrupa, C₁halogēnalkilgrupa, vai R⁴, R⁵, R⁶ ir H atoms un R^{4'}, R^{5'} ir halogēna atoms, vai R⁴, R^{4'}, R⁵ ir H atoms un R⁵, R⁶ neatkarīgi ir halogēna atoms, vai R⁴, R^{4'} ir H atoms un R⁵, R⁶ ir halogēna atoms, un

Ar² ir 2-((C₁-C₃)alkil)tiazol-4-ilgrupa, 5-((C₁-C₃)alkil)tiazol-4-ilgrupa, piridin-2-ilgrupa, 4-halogēnpiridin-2-ilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, 5-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, 6-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, hinolin-2-ilgrupa, izohinolin-3-ilgrupa, 8-halogēnhinolin-2-ilgrupa, benzotiazol-2-ilgrupa, 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-ilgrupa.

5. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (Ie-1), (Ie-2) un (Ie-3):



un farmaceitiski pieņemami tā sāji un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un Ar², R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un

R⁵ un R⁶ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, ciklopropilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, katra no minētajām arilgrupām un heteroarilgrupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, alkilgrupas, ciklopropilgrupas, vai R⁵ un R⁶ kopā veido fenilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar fenilgrupas gredzenu, pie kura tie ir piesaistīti; un

R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ un R¹⁰ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas vai halogēnalkoksigrupas, vai R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ ir H atoms un R¹⁰ ir fenoksigrupa;

M¹ un M² ir, kā definēts 4. pretenzijā; un

turklāt formulā (Ie-1), kad:

R¹ ir H atoms un

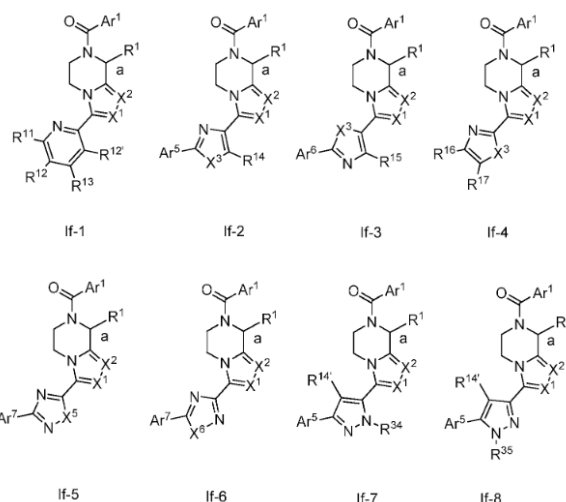
R⁵ un R⁶ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, un

Ar² ir 5- līdz 6-locekļu arilgrupa vai heteroarilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, vai kondensēta ar arilgrupu, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem papildu halogēna atomiem, (C₁-C₃)alkilgrupām, hidroksilgrupām, metoksigrupām, tad:

R⁵ ir H atoms un R⁵ ir H atoms, halogēna atoms, vai R⁵ ir H atoms un R⁶ ir halogēna atoms, ciāngrupa, (C₁-C₃)alkilgrupa, C₁halogēnalkilgrupa, vai R⁵ un R⁶ neatkarīgi ir halogēna atoms, un

Ar² ir 2-((C₁-C₃)alkil)tiazol-4-ilgrupa, 5-((C₁-C₃)alkil)tiazol-4-ilgrupa, piridin-2-ilgrupa, 4-halogēnpiridin-2-ilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, 5-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, 6-((C₁-C₃)alkil)piridin-2-ilgrupa, hinolin-2-ilgrupa, izohinolin-3-ilgrupa, 8-halogēnhinolin-2-ilgrupa, benzotiazol-2-ilgrupa, 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-ilgrupa.

6. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (If-1), (If-2), (If-3), (If-4), (If-5), (If-6), (If-7) un (If-8):



un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un

Ar¹, R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un

R¹¹, R¹², R^{12'} un R¹³ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, hidroksilalkilgrupas, halogēnalkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, heterociklilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, alkilaminogrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksigrupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, acilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilalkilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas, sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, vai R¹² kopā ar R¹¹ vai R¹³, vai R¹³ kopā ar R^{12'} veido alkilēndioksigrupu vai halogēnalkilēndioksigrupu, vai R¹² kopā ar R¹¹ vai R¹³ veido cikloalkilgrupas, arilgrupas, heterociklilgrupas vai heteroarilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar pīridilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, katra no minētajām grupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas vai hidroksilgrupas; un

Ar⁵ ir heterociklilgrupa, arilgrupa, heteroarilgrupa, aralkilgrupa, heteroarilalkilgrupa vai arilsulfonilalkilgrupa, katra no tām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, heterociklilgrupas, kas neobligāti aizvietota ar alkilgrupu, arilgrupu, hidroksilgrupu, alkoksigrupu, alkoksialkilgrupu, hidroksialkoksigrupu, alkilamino-grupu, alkilsulfonilaminogrupu, aminoalkoksigrupu vai alkoksikarbonilaminoalkoksigrupu; un

X³ ir O vai S atoms; un

R¹⁴ ir H atoms vai metilgrupa; un

Ar⁶ ir heterociklilgrupa, arilgrupa vai heteroarilgrupa, katra no tām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, arilgrupas vai hidroksilgrupas; un

R¹⁵ ir H atoms vai metilgrupa; un

R¹⁶ ir heterociklilgrupa, arilgrupa vai heteroarilgrupa, katra no minētajām grupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas vai hidroksilgrupas; un

R¹⁷ ir H atoms, metilgrupa, vai R¹⁷ kopā ar R¹⁶ veido cikloalkilgrupas vai arilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar tiazolilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, tādējādi veidojot kondensētu gredzenu sistēmu, minētā kondensētā gredzenu sistēma neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas vai hidroksilgrupas; un

X⁵ ir O vai S atoms, vai N-R³⁶, kur R³⁶ ir H atoms vai (C₁-C₃)alkilgrupa; un

Ar⁷ ir heterociklilgrupa, arilgrupa vai heteroarilgrupa, katra no tām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, arilgrupas vai hidroksilgrupas; un

X₆ ir O, S atoms vai N-R^{36'}, kur R^{36'} ir H atoms vai (C₁-C₃)alkilgrupa; un

R^{14'} ir H atoms vai metilgrupa; un

R³⁴ ir H atoms, alkilgrupa, alkoksialkilgrupa, hidroksialkilgrupa, alkoksikarbonilaminoalkilgrupa; un

R³⁵ ir H atoms, alkilgrupa, alkoksialkilgrupa, hidroksialkilgrupa, alkoksikarbonilaminoalkilgrupa; un

turklāt:

- formulā (If-1), kad:

R¹ ir H atoms un

Ar¹ ir 6-locekļu arilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, C₁-halogēnalkilgrupas, un

R¹¹, R¹², R^{12'} un R¹³ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, hidroksilgrupas, metoksigrupas, vai R¹² kopā ar R¹¹ vai R¹³ veido arilgrupas vai heterociklilgrupas, vai

heteroarilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar pīridilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, un neobligāti ir aizvietots ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, metoksigrupas vai hidroksilgrupas, tad:

Ar¹ ir fenilgrupa, 3-halogēnfenilgrupa, 4-halogēnfenilgrupa, 2,3-dihlorfenilgrupa, 3,4-dihalogēnfenilgrupa, 3,4,5-trihalogēnfenilgrupa, 4-ciānfenilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 4-(C₁halogēnalkil)fenilgrupa un

R¹¹, R¹², R^{12'} un R¹³ ir H atoms, vai R¹¹, R¹², R^{12'} ir H atoms un R¹³ ir halogēna atoms, (C₁-C₃)alkilgrupa, vai R¹¹, R¹², R¹³ ir H atoms un R¹² ir (C₁-C₃)alkilgrupa, vai R¹², R^{12'}, R¹³ ir H atoms un R¹¹ ir (C₁-C₃)alkilgrupa, vai R¹¹, R¹², R^{12'} un R¹³ kopā ar pīridilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, veido hinolin-2-ilgrupas, izohinolin-3-ilgrupas vai 8-halogēnhinolin-2-ilgrupas fragmentu; un

- formulā (If-4), kad:

R¹ ir H atoms un

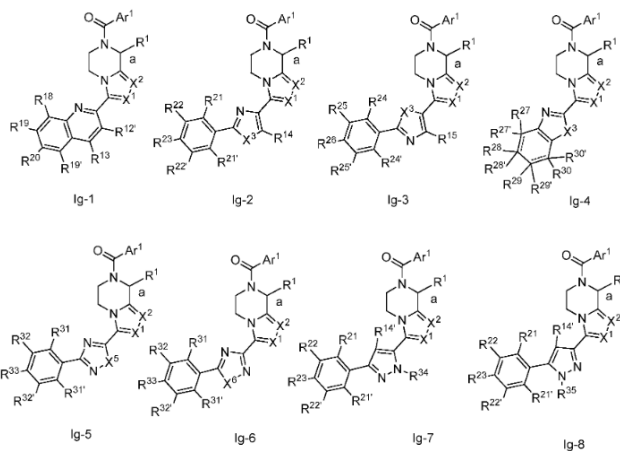
Ar¹ ir 6-locekļu arilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, C₁halogēnalkilgrupas, un

R¹⁷ kopā ar R¹⁶ veido cikloalkilgrupas vai arilgrupas fragmentu, kas kondensēts ar tiazolilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, tādējādi veidojot kondensētu gredzenu sistēmu, minētā kondensētā gredzenu sistēma neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, metoksigrupas vai hidroksilgrupas, tad:

Ar¹ ir fenilgrupa, 3-halogēnfenilgrupa, 4-halogēnfenilgrupa, 2,3-dihlorfenilgrupa, 3,4-dihalogēnfenilgrupa, 3,4,5-trihalogēnfenilgrupa, 4-ciānfenilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 4-(C₁halogēnalkil)fenilgrupa un

R¹⁷ un R¹⁶ kopā ar tiazolilgrupu, pie kuras tie ir piesaistīti, veido benzotiazol-2-ilgrupas vai 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-ilgrupas fragmentu.

7. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (Ig-1), (Ig-2), (Ig-3), (Ig-4), (Ig-5), (Ig-6), (Ig-7) un (Ig-8):



un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un

Ar¹, R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un

R¹⁴, R^{14'}, R¹⁵, R³⁴, R³⁵, X³, X⁵ un X⁶ ir, kā definēts 6. pretenzijā;

R¹² un R¹³ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, hidroksialkilgrupas, halogēnalkilgrupas, cikloalkilgrupas, heteroalkilgrupas, hidroksilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, alkilkarboniloksigrupas, alkilkarbonilaminogrupas, halogēnalkilkarbonilaminogrupas, acilaminogrupas, karbamoilgrupas, alkilkarbamoilgrupas, karbamoilalkilgrupas, karbamoilaminogrupas, alkilkarbamoilaminogrupas, alkilsulfonilgrupas, halogēnalkilsulfonilgrupas, sulfamoilgrupas, alkilsulfamoilgrupas, alkilsulfonilaminogrupas, halogēnalkilsulfonilaminogrupas, vai R¹³ kopā ar R¹² veido alkilēndioksigrupu vai halogēnalkilēndioksigrupu, katra no minētajām grupām neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas vai oksogrupas; un

R¹⁸, R¹⁹, un R²⁰ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas; un

R²¹, R²¹, R²², R²² un R²³ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, heterociklilgrupas, kas neobligāti aizvietota ar alkilgrupu, hidroksilgrupu, alkoksigrupu, halogēnalkoksigrupu, hidroksialkoksigrupu, alkilaminogrupu, alkilsulfonilaminogrupu, aminoalkoksigrupu, alkoksikarbonilaminoalkoksigrupu; un

R²⁴, R²⁴, R²⁵, un R²⁶ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas; un

R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas; un

R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ nav klātesoši vai R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ ir H atoms ar nosacījumu, ka R²⁸, R²⁹ un R³⁰ ir H atoms un ka R²⁷ ir izvēlēts no H atoma, hlora vai fluora atoma; un

divas saites, kuras formulā (Ig-4) apzīmē punktētās līnijas, abas nav klātesošas vai abas ir klāt ar nosacījumu, ka R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ nav klātesoši; un

R³¹, R³¹, R³², R³² un R³³ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, ciāngrupas, alkilgrupas, halogēnalkilgrupas, ciklopropilgrupas, alkoksigrupas, halogēnalkoksigrupas; un turklāt:

- formulā (Ig-1), kad:

R¹ ir H atoms un

Ar¹ ir 6-locekļu arilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, C₁halogēnalkilgrupas, un

R¹², R¹³, R¹⁸, R¹⁹, R¹⁹ un R²⁰ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, hidroksilgrupas, metoksigrupas, tad:

Ar¹ ir fenilgrupa, 3-halogēnfenilgrupa, 4-halogēnfenilgrupa, 2,3-dihlorfenilgrupa, 3,4-dihalogēnfenilgrupa, 3,4,5-trihalogēnfenilgrupa, 4-ciānfenilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 4-(C₁halogēnalkil)fenilgrupa un

R¹², R¹³, R¹⁸, R¹⁹, R¹⁹ un R²⁰ ir H atoms vai R¹², R¹³, R¹⁹, R¹⁹, R²⁰ ir H atoms un R¹⁸ ir fluora, hlora atoms, un

- formulā (Ig-4), kad:

R¹ ir H atoms un

Ar¹ ir 6-locekļu arilgrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākām grupām, kas izvēlētas no halogēna atoma, ciāngrupas, (C₁-C₃)alkilgrupas, C₁halogēnalkilgrupas, un

R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, halogēna atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, metoksigrupas, un

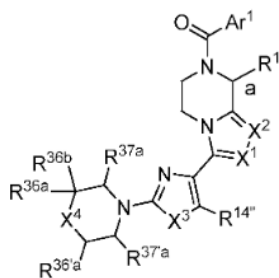
R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ nav klātesoši vai ir H atoms ar nosacījumu, ka R²⁸, R²⁹ un R³⁰ ir H atoms un R²⁷ ir izvēlēts no H atoma, hlora vai fluora atoma, tad:

Ar¹ ir fenilgrupa, 3-halogēnfenilgrupa, 4-halogēnfenilgrupa, 2,3-dihlorfenilgrupa, 3,4-dihalogēnfenilgrupa, 3,4,5-trihalogēnfenilgrupa, 4-ciānfenilgrupa, 4-((C₁-C₃)alkil)fenilgrupa, 4-(C₁halogēnalkil)fenilgrupa un

R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ ir H atoms, un

R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ nav klātesoši vai ir H atoms ar nosacījumu, ka R²⁷, R²⁸, R²⁹ un R³⁰ ir H atoms.

8. Savienojums ar formulu (Ih-2) saskaņā ar 6. pretenziju ar formulu (Ih-2):



Ih-2

un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un

Ar¹, R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā;

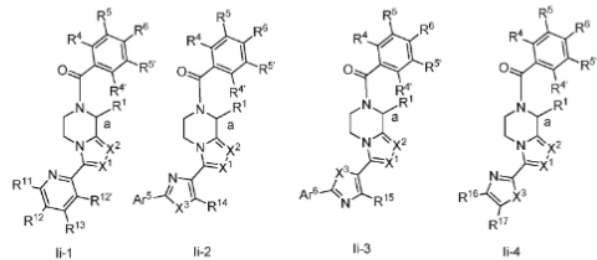
X³ ir, kā definēts 6. pretenzijā; un

R¹⁴ ir H atoms vai metilgrupa; un

X⁴ ir O atoms, CH₂, CF₂, C(CH₃)₂ grupa, N-((C₁-C₃)alkil)-N-fenilgrupa; un

R^{36a}, R^{36b}, R^{36a}, R^{37a} un R^{37a} neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, (C₁-C₃)alkilgrupas, alkoksi(C₁-C₃)alkilgrupas.

9. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (Ii-1), (Ii-2), (Ii-3), (Ii-4), (Ii-5), (Ii-6), (Ii-7), (Ii-8), (Ij-1), (Ij-2), (Ij-3), (Ij-4), (Ij-5), (Ij-6), (Ij-7), (Ij-8), (Ik-1), (Ik-2), (Ik-3), (Ik-4), (Ik-5), (Ik-6), (Ik-7), (Ik-8), (Ii'-1), (Ii'-2), (Ii'-3), (Ii'-4), (Ii'-5), (Ii'-6), (Ii'-7) un (Ii'-8):

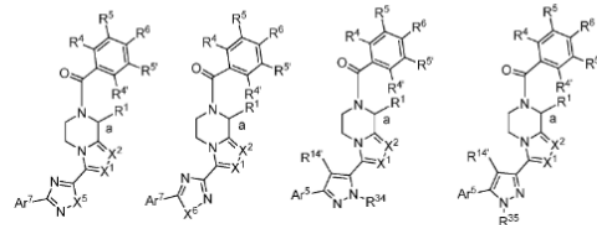


Ii-1

Ii-2

Ii-3

Ii-4

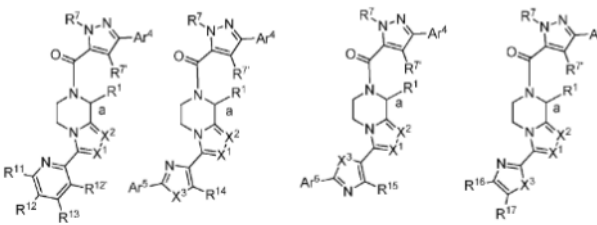


Ii-5

Ii-6

Ii-7

Ii-8

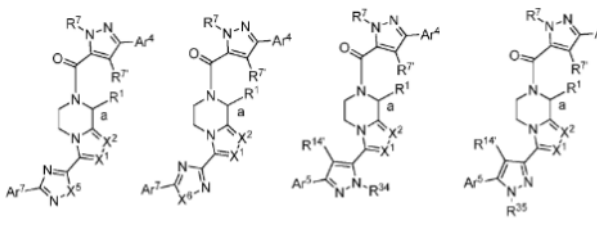


Ij-1

Ij-2

Ij-3

Ij-4

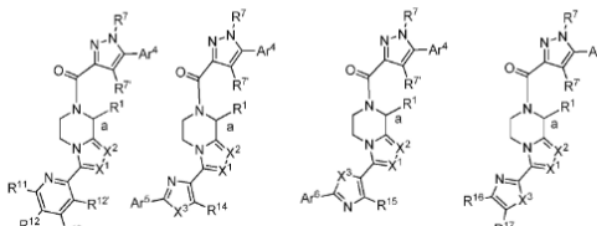


Ij-5

Ij-6

Ij-7

Ij-8

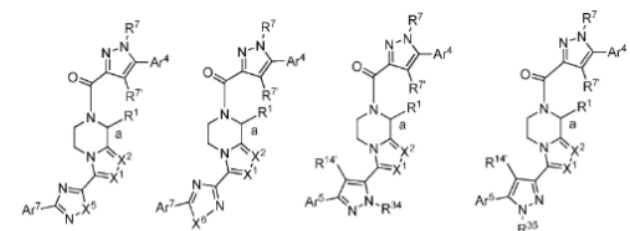


Ik-1

Ik-2

Ik-3

Ik-4

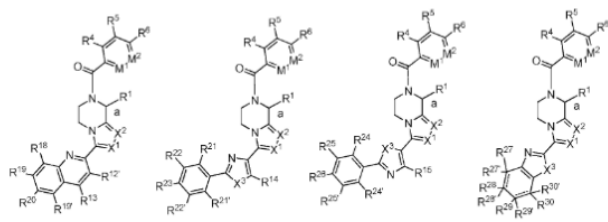


II-5

II-6

II-7

II-8

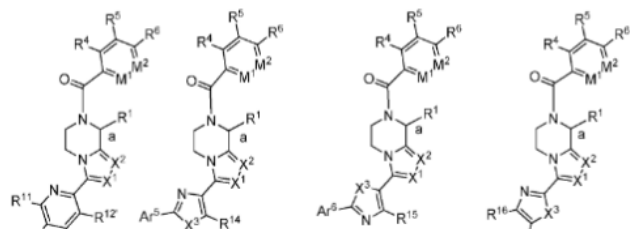


II-1

II-2

II-3

II-4

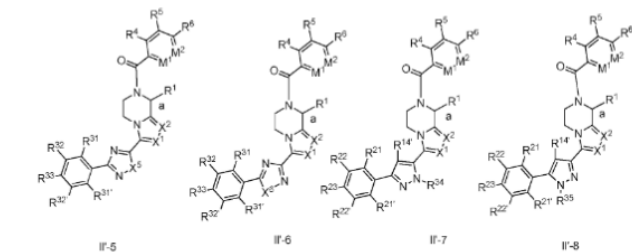


II-1

II-2

II-3

II-4

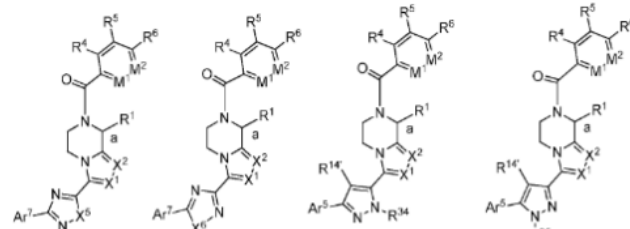


II-5

II-6

II-7

II-8

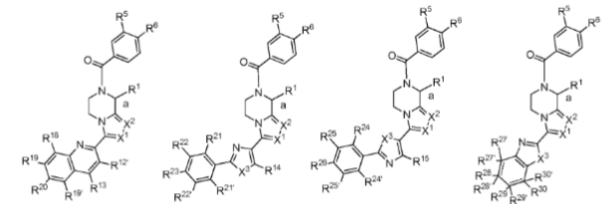


II-5

II-6

II-7

II-8



Im-1

Im-2

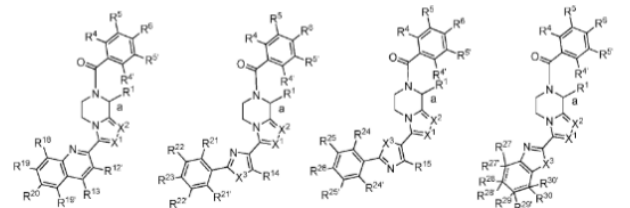
Im-3

Im-4

un farmaceitiski pieņemami tā sāji un solvāti, turklāt: a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un Ar⁴, R⁴, R⁵, R⁶, M¹, M² ir, kā definēts 4. pretenzijā; un

Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R³⁴, R³⁵, X³, X⁵, X⁶ ir, kā definēts 6. pretenzijā.

10. Savienojums saskaņā ar 9. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (II-6), (II-7), (II-8), (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (II-6), (II-7), (II-8):

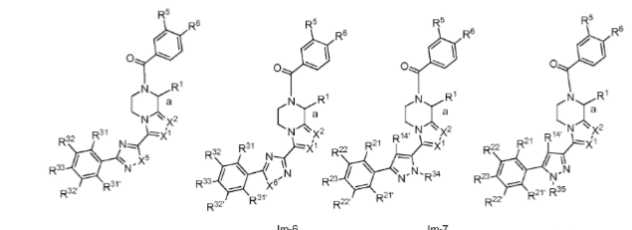


II-1

II-2

II-3

II-4

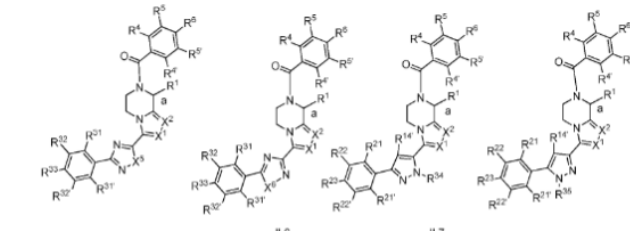


Im-5

Im-6

Im-7

Im-8

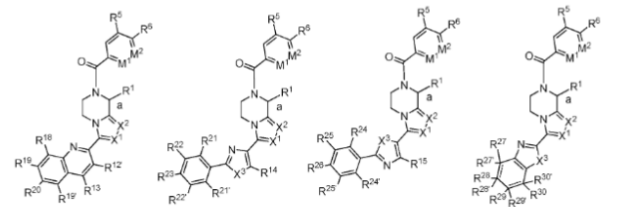


II-5

II-6

II-7

II-8

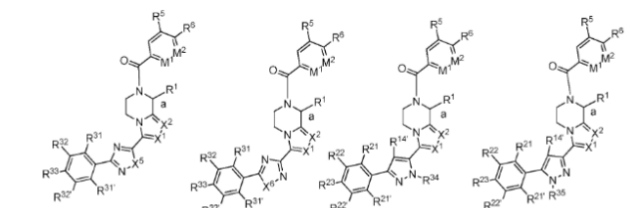


Im-1

Im-2

Im-3

Im-4



Im-5

Im-6

Im-7

Im-8

un farmaceitiski pieņemami tā sāji un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un R⁴, R⁵, R⁶, M¹ un M² ir, kā definēts 4. pretenzijā; un R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, X³, X⁵, X⁶ ir divas saites, kuras apzīmē punktētās līnijas, ir, kā definēts 7. pretenzijā.

11. Savienojums saskaņā ar 10. pretenziju, kas izvēlēts no formulām (Im-1), (Im-2), (Im-3), (Im-4), (Im-5), (Im-6), (Im-7), (Im-8), (Im'-1), (Im'-2), (Im'-3), (Im'-4), (Im'-5), (Im'-6), (Im'-7) un (Im'-8):

un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti, turklāt:

a apzīmē saiti, kas savieno R¹ ar piperazīna fragmentu; un
R¹, X¹ un X² ir, kā definēts 2. pretenzijā; un
R⁵, R⁶, M¹ un M² ir, kā definēts 5. pretenzijā; un
R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, X³, X⁴, X⁵, X⁶ un divas saites, kuras apzīmē punktētās līnijas, ir, kā definēts 7. pretenzijā.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas izvēlēts no grupas, kura sastāv no:

(4-fluorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-hlorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(4-hlorfenil)-1H-pirazol-5-il)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(3,4-dihlorfenil)-1H-pirazol-5-il)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3,4-dihlorfenil)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(hinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(5-hlorpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(8-metil-3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2,4-dihlorfenil)-1H-pirazol-5-il)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(3,4-dihlorfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(izohinolin-3-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3-(4-(trifluormetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)metanona;
(3-(4-fenoksifenil)-1H-pirazol-5-il)(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(3-(hinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(8-fluorhinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(8-hlorhinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-(4-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(6-fenilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-(3-(trifluormetil)fenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2-(2,4-difluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(3-(2-(2,3-dihlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(3-(2-(4-hlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;

(4-fluorfenil)(3-(2-(piperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2-(2,4-dihlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(3-(2-(3,5-dihlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(6-(pirolidin-1-il)piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(6-morfolinpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2-(3,4-dimetoksifenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(8-(4-fluorfenil)-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2-(3-hlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(8-izopropil-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(R)-(4-fluorfenil)(8-metil-3-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(R)-(4-fluorfenil)(8-metil-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(2-feniloksazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(8-metil-3-(2-feniloksazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-feniloksazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-feniloksazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(8-(2-hidroksietil)-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4-fluorfenil)(8-metil-3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)(8-metil-3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
(3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
(8-metil-3-(2-morfolintiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
(4-fluorfenil)(3-(4-feniltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(3-(2-(2-hlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(3-(benzof[d]tiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(8,8-dimetil-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(4-fluorfenil)(8-metil-3-(hinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(8-metil-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
(3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-3-il)fenil)metanona;
(8-metil-3-(2-feniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-3-il)fenil)metanona;
(8-metil-3-(hinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
(3-(2-(2-hlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-(2-hlorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(R)-(3-(2-(4-hlorfenil)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
(3-(hinolin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;

(4-(dimetilamino)fenil)(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-(1-(2-metoksietil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (4-fluorfenil)(3-(1-(2-metoksietil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-(2-izobutiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2-(2-metoksietil)morfolīn)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
 (4-fluorfenil)(3-(2-izobutiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-(2-(2,5-dimetilmorfolīn)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2-hidroksifenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2,6-dimetilmorfolīn)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2,2-dimetilmorfolīn)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(3-metiltiofen-2-il)fenil)metanona;
 (4-fluorfenil)(3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (R)-(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(3-metiltiofen-2-il)fenil)metanona;
 (4-fluorfenil)(3-(2-(2-hidroksifenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (S)-(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(3-metiltiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2-metilmorfolīn)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(5-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
 (4-fluorfenil)(3-(2-(2-metoksietil)piperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (4-fluorfenil)(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-(2-(2-(metoksietil)piperidin-1-il)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
tert-butil(2-(2-(4-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)fenoksi)etil)karbamāta;
 (3-(2-(2-(2-hidroksietoksi)fenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2-(2-aminoetoksi)fenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 N-(4-(4-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)fenil)metānsulfonamīda;
 (3-(1-(2-hidroksietil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(1-(2-hidroksietil)-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 [1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(2,4-difluorfenil)-5-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(3-(dimetilamino)fenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(3-(dimetilamino)fenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorfenil)metanona;
 N-(3-(4-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)fenil)metānsulfonamīda;

N-(2-(4-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)fenil)metānsulfonamīda;
 (3-(4-hlorfenil)-1H-pirazol-5-il)(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-(4-hlorfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (3-(3,4-dihlorfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
 (5-(4-hlorfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)(3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
tert-butil(2-(3-fenil-5-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)karbamāta;
tert-butil(2-(5-fenil-3-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)karbamāta;
 (3-(2-(2-bromfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 (3-(2-(3-bromfenil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
 2-(4-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)benzonitrila;
 3-(4-(7-(4-(tiofen-2-il)benzoiil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)benzonitrila;
 (3-(2-(4-fluorfenil)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(2-metiltiofen-3-il)fenil)metanona;
 un farmaceitiski pieņemami tā sāļi un solvāti.

13. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai farmaceitiski pieņemamu tā sāļi vai solvātu un vismaz vienu farmaceitiski pieņemamu nesēju, atšķaidītāju, palīgvielu un/vai adjuvantu.

14. Medikaments, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai farmaceitiski pieņemamu tā sāļi vai solvātu.

15. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai farmaceitiski pieņemams tā sāļi vai solvāts izmantošanai depresijas, trauksmes, psihozes, šizofrēnijas, psihisku traucējumu, bipolāru traucējumu, kognitīvu traucējumu, Pārkinsona slimības, Alzheimeras slimības, uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS), sāpju, krampju, aptaukošanās, iekaisuma slimību, ieskaitot kairinātu zarnu sindromu un iekaisīgus zarnu traucējumus, vemšanas, preeklampsijas, ar elpošanas ceļiem saistītu slimību, ieskaitot hronisku obstruktīvu plaušu slimību, astmu, elpošanas ceļu paaugstinātu jutīgumu, bronhu konstrikciju un klepu, reproduktīvo traucējumu un dzimumhormonu atkarīgu slimību, ieskaitot, bet neaprobežojoties ar labdabīgu priekšdziedzera hiperplāziju (LPH), metastatisku priekšdziedzera karcinomu, sēklinieku vēzi, krūts vēzi, androgēnu atkarīgu akni, vīrišķā tipa plikpaurību, endometriozī, anomālu pubertāti, dzemdes fibrozi, hormonu atkarīgiem vēžiem, hiperandrogēnismu, hirsūtismu, virilizāciju, policistisku olnīcu sindromu (PCOS), HAIRAN sindromu (hiperandrogēnisms, insulīna rezistence un *acanthosis nigricans*), olnīcu hipertekozī (HAIRAN ar luteinizētu teka-sūnu hiperplāziju olnīcu stromā), citām augstas androgēnu koncentrācijas izpausmēm olnīcās (piemēram, folikulu nobriešanas aizture, atrēzija, anovulācija, dismenoreja, disfunkcionāla dzemdes asiņošana, neauglība), ginekoloģiskiem traucējumiem, neauglību un androgēnos hormonus veidojošu audzēju (virilizējošs olnīcu vai virsnieru audzējs), ārstēšanā un/vai profilaksē.

16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai farmaceitiski pieņemams tā sāļi vai solvāts izmantošanai LH pārsnieguma novēršanā pacientēs mākslīgās apaugļošanas laikā.

17. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai farmaceitiski pieņemams tā sāļi vai solvāts izmantošanai tēviņu kastrēšanā un vīriešu dzimumdzīņas nomākšanā.

(51) **A61K 31/7076**^(2006.01) (11) **2555775**

A61K 31/433^(2006.01)

A61P 27/02^(2006.01)

A61K 31/382^(2006.01)

A61K 31/542^(2006.01)

A61P 27/06^(2006.01)

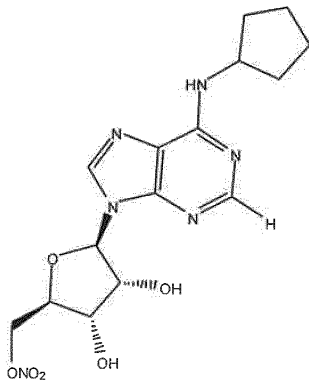
(21) 11757063.0

(22) 18.03.2011

(43) 13.02.2013

(45) 07.12.2016

- (31) 315721 P (32) 19.03.2010 (33) US
 (86) PCT/US2011/029010 18.03.2011
 (87) WO2011/116290 22.09.2011
 (73) Inotek Pharmaceuticals Corporation, 91 Hartwell Avenue, Second Floor, Lexington, MA 02421, US
 (72) KIM, Norman, N., US
 MCVICAR, William, K., US
 MCCAULEY, Thomas, G., US
 (74) Maiwald Patentanwalts GmbH, Elisenhof, Elisenstrasse 3, 80335 München, DE
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
 (54) **ADENOZĪNA A1 AGONISTU UN OGLEKĻA ANHIDRĀZES KOMPOZĪCIJU KOMBINĀCIJAS ACS IEKŠĒJĀ SPIEDIENA SAMAZINĀŠANAI**
COMBINATION COMPOSITIONS OF ADENOSINE A1 AGONISTS AND CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS FOR REDUCING INTRAOCULAR PRESSURE
 (57) 1. Oftalmoloģiska kombinācija, kuras sastāvā ir i)



((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)methyl nitrāts vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, un

ii) karboanhidrāzes inhibitors, kas izvēlēts no dorzolamīda, brinzolamīda vai acetazolamīda lietošanai paaugstināta acs iekšējā spiediena samazināšanai cilvēka acī.

2. Kombinācija izmantošanai, kā definēts 1. pretenzijā, turklāt karboanhidrāzes inhibitors ir dorzolamīds.

3. Kombinācija izmantošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)methyl nitrāts tiek ievadīts cilvēka acī vienlaicīgi, atsevišķi vai secīgi ar karboanhidrāzes inhibitora lietošanu cilvēka acī.

4. Kombinācija izmantošanai, kā definēts jebkurā no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt apmēram 0,05 mg/ml līdz 7,0 mg/ml ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)methyl nitrāta tiek ievadīti cilvēka acī ar apmēram 2 % karboanhidrāzes inhibitoru no 1 līdz 4 reizes dienā.

5. Kombinācija izmantošanai, kā definēts 4. pretenzijā, turklāt apmēram 20–700 µg vai 20–350 µg ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)methyl nitrāta tiek ievadīti cilvēka acī no 1 līdz 2 reizēm dienā.

6. Kombinācija izmantošanai, kā definēts jebkurā no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)methyl nitrāts un karboanhidrāzes inhibitors tiek ievadīti lokāli, kā viens vai vairāki acu pilieni cilvēka acī.

7. Kombinācija izmantošanai, kā definēts jebkurā no 1. līdz 6. pretenzijai izmantošanai paaugstināta acs iekšējā spiediena izraisīto slimību un veselības stāvokļu ārstēšanai cilvēkam, turklāt cilvēkam paaugstināta acs iekšējā spiediena izraisītās slimības un veselības stāvokļi tiek izvēlēti no grupas, kas sastāv no okulāras hipertensijas un primārā atvērtā leņķa glaukomas.

8. Komplekts, kas ietver kombināciju saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai izmantošanai, lai samazinātu paaugstinātu acs iekšējo spiedienu cilvēka acī.

9. Kombinācija, kas ietver i) ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)methyl nitrātu vai

tā farmaceutiski pieņemamu sāli un ii) karboanhidrāzes inhibitoru, kas izvēlēts no dorzolamīda, brinzolamīda vai acetazolamīda, izmantošanai par medikamentu.

- (51) **C12N 15/113**^(2010.01) (11) **2563920**
A61K 31/712^(2006.01)
A61P 25/28^(2006.01)
- (21) 11778071.8 (22) 29.04.2011
 (43) 06.03.2013
 (45) 15.03.2017
 (31) 405163 P (32) 20.10.2010 (33) US
 329538 P 29.04.2010 US
 (86) PCT/US2011/034661 29.04.2011
 (87) WO2011/139917 10.11.2011
 (73) Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US
 (72) MONIA, Brett, P., US
 FREIER, Susan, M., US
 SIWKOWSKI, Andrew, M., US
 (74) Carpmaels & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
 Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **TRANSTIRETĪNA EKSPRESIJAS MODULĒŠANA**
MODULATION OF TRANSTHYRETIN EXPRESSION
 (57) 1. Savienojums, kas satur modificētu oligonukleotīdu ar nukleobāzu sekvenci, kas sastāv no 20 saistītiem nukleozīdiem, kas uzskaitīti SEQ ID NO: 80.
 2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums sastāv no modificēta oligonukleotīda ar nukleobāzu sekvenci, kas sastāv no 20 saistītiem nukleozīdiem, kas uzskaitīti SEQ ID NO: 80.
 3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt modificētais oligonukleotīds ir vienpavediena oligonukleotīds.
 4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt vismaz viena starpnukleozīdu saite ir modificēta starpnukleozīdu saite.
 5. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt katra starpnukleozīdu saite ir starpnukleozīdu fosfortioātsaite.
 6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt vismaz viens modificētais oligonukleotīda nukleozīds satur modificētu cukuru.
 7. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt vismaz viens modificētais cukurs ir bicikliskais cukurs.
 8. Savienojums saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt katrs no vismaz viena bicikliskā cukura satur 4'-(CH₂)-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' vai 4'-CH(CH₃)-O-2' tiltiņu.
 9. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt vismaz viens modificētais cukurs satur 2'-O-metoksietilgrupu.
 10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt vismaz viens nukleozīds satur modificētu nukleobāzi.
 11. Savienojums saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt modificētais nukleobāze ir 5-metilcitozīns.
 12. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt modificētais oligonukleotīds satur: iekšējo (*gap*) segmentu, kas sastāv no saistītiem dezoksīnukleozīdiem, 5'-gala (*wing*) segmentu, kas sastāv no saistītiem nukleozīdiem, un 3'-gala segmentu, kas sastāv no saistītiem nukleozīdiem, turklāt iekšējais segments atrodas starp 5'-gala segmentu un 3'-gala segmentu, un turklāt katra gala segmenta katrs nukleozīds satur modificētu cukuru.
 13. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, turklāt modificētais oligonukleotīds satur: iekšējo segmentu, kas sastāv no desmit saistītiem dezoksīnukleozīdiem, 5'-gala segmentu, kas sastāv no pieciem saistītiem nukleozīdiem, un 3'-gala segmentu, kas sastāv no pieciem saistītiem nukleozīdiem, turklāt iekšējais segments atrodas starp 5'-gala segmentu un 3'-gala segmentu, turklāt katra gala segmenta katrs nukleozīds satur 2'-O-metoksietilcukuru, turklāt katrs modificētais oligonukleotīda citozīns ir 5-metilcitozīns, un turklāt katra modificētais oligonukleotīda starpnukleozīdu saite ir fosfortioātsaite.

14. Kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai vai tā sāli un vismaz vienu no farmaceutiski pieņemama nesēja vai atšķaidītāja.

15. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju lietošanai transtiretīna amiloidozes ārstēšanā cilvēkam.

16. Savienojums vai kompozīcija lietošanai saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt savienojuma vai kompozīcijas lietošana cilvēkam mazina vismaz vienu no šādiem traucējumiem: nemiers, koordinācijas trūkums, nistagms, spastiska paraparēze, muskuļu koordinācijas trūkums, pavājināta redze, bezmiegs, neparastas sajūtas, mioklonija, akllums, runas spēju zudums, karpālā kanāla sindroms, lēkmes, subarahnoidāli asinsizplūdumi, insults un asiņošana smadzenēs, hidrocefālija, ataksija un spastiska paralīze, koma, sensorā neiropātija, parestēzija, hipestēzija, motorā neiropātija, autonoma neiropātija, ortostatiska hipotensija, ciklisks vēdera aizcietējums jeb obstipācija, cikliska diareja, nelabums, vemšana, samazināta sviedru izdala, impotence, aizkavēta barības evakuācija no kuņģa, urīna aizture, urīna nesaturēšana, progresējoša kardiopātija, nogurums, elpas trūkums, ķermeņa masas zudums, apetītes trūkums, nejutīgums, durstīšanas sajūta, nespēks, palielināta mēle, nefrotiskais sindroms, sastrēguma sirds mazspēja, piepūles izraisīta dispnoja, perifēra tūska, aritmijas, sirdsklauves, pirmsbezsamaņas stāvoklis, bezsamaņa, posturāla hipotensija, perifēro nervu problēmas, sensomotoro spēju pasliktināšanās, apakšējo ekstremitāšu neiropātija, augšējo ekstremitāšu neiropātija, hiperalgēzija, izmainīta temperatūras sajūta, apakšējo ekstremitāšu vājums, kaheksija, perifēra tūska, hepatomegālija, purpura, diastoliska disfunkcija, priekšlaicīgas ventrikulāras kontrakcijas, kraniālā neiropātija, pavājināti dzīlo cīpslu refleksi, amiloīdu nogulsņņūmi stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa apduļķošanās, sausas acis, glaukoma, acu zīlītes ar robainām malām vai pēdu pietūkums dēļ šķidrums aiztures organismā.

17. Savienojums vai kompozīcija lietošanai saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt transtiretīna amiloidoze ir ģimenes amiloīdā polineiropātija (FAP).

18. Savienojums vai kompozīcija lietošanai saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt transtiretīna amiloidoze ir ģimenes amiloīdā kardiomiopātija (FAC).

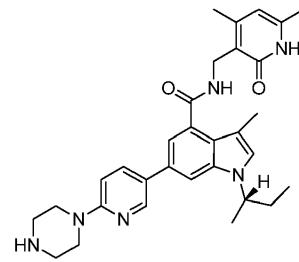
LaFRANCE, Louis, US
MILLER, William, H., US
NEWLANDER, Kenneth, US
ROMERIL, Stuart, US
ROUSE, Meagan, B., US
TIAN, Xinrong, US
VERMA, Sharad, Kumar, US

(74) Reed, Michael Antony, GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Ipašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

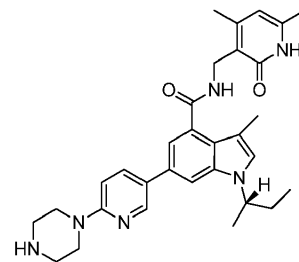
(54) **INDOLI
INDOLES**

(57) 1. Savienojums, kas ir N-[(4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-karboksamīds, kas attēlots ar formulu:



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

2. Savienojums, kas ir N-[(4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-karboksamīds, kas attēlots ar formulu:



3. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver N-[(4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-karboksamīdu vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli un farmaceutiski pieņemamu palīgvielu.

4. N-[(4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-karboksamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 3. pretenziju izmantošanai terapijā.

5. N-[(4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-karboksamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 3. pretenziju izmantošanai vēža ārstēšanā.

6. N-[(4,6-dimetil-2-okso-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indol-4-karboksamīda vai tā farmaceutiski pieņemama sāls izmantošana medikamenta iegūšanā, kas paredzēts vēža ārstēšanai.

7. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 5. pretenziju vai izmantošanai saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētais vēzis ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no: galvas smadzeņu vēža (gliomas), glioblastomas, leikēmijas, limfomas, Bannajana-Zonana sindroma, Kaudenas sindroma, Lermīta-Diklo slimības, krūts, iekaisīga krūts vēža, Vilmsa audzēja, Jūinga sarkomas, rabdomiosarkomas, endimomas, meduloblastomas, resnās zarnas, kuņģa, urīnpūšļa, galvas un kakla, nieru, plaušu, aknu vēža, melanomas, nieru, olnīcu, aizkuņģa dziedzera, prostatas vēža, sarkomas, osteosarkomas, kaulu un vairogdziedzera gigantisko šūnu audzēja.

- (51) **C07D 401/14**^(2006.01) (11) **2566327**
C07D 405/14^(2006.01)
A61K 31/405^(2006.01)
C07D 401/12^(2006.01)
C07D 471/04^(2006.01)
C07D 487/04^(2006.01)
C07D 487/08^(2006.01)
C07D 498/04^(2006.01)
C07D 409/14^(2006.01)
C07D 417/14^(2006.01)
A61K 31/496^(2006.01)
A61K 31/4439^(2006.01)
A61K 31/44^(2006.01)
A61K 31/4545^(2006.01)
A61K 31/501^(2006.01)
A61K 31/5383^(2006.01)
A61K 31/541^(2006.01)
A61K 31/551^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 11778334.0 (22) 05.05.2011
(43) 13.03.2013
(45) 29.03.2017
(31) 332309 P (32) 07.05.2010 (33) US
(86) PCT/US2011/035336 05.05.2011
(87) WO2011/140324 10.11.2011
(73) GlaxoSmithKline LLC, Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington DE 19808, US
(72) BRACKLEY, James, US
BURGESS, Joelle, Lorraine, US
GRANT, Seth, US
JOHNSON, Neil, US
KNIGHT, Steven, D., US

(51) **A61K 39/395**^(2006.01) (11) **2569010**
A61K 47/12^(2006.01)

C07K 16/22^(2006.01)

- (21) 11720278.8 (22) 11.05.2011
 (43) 20.03.2013
 (45) 12.04.2017
 (31) 334986 P (32) 14.05.2010 (33) US
 (86) PCT/US2011/036062 11.05.2011
 (87) WO2011/143307 17.11.2011
 (73) Amgen, Inc, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
 (72) OSSLUND, Timothy, D., US
 (74) Campbell, Patrick John Henry, J A Kemp, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB
 Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **AUGSTAS KONCENTRĀCIJAS ANTIVIELAS KOMPOZĪCIJAS**
HIGH CONCENTRATION ANTIBODY FORMULATIONS
- (57) 1. Sterila šķidra kompozīcija, kuras absolūtā viskozitāte ir 10 cP vai mazāka un kura satur: (a) anti-sklerostīna imūnglobulīnu koncentrācijā vismaz 70 mg/ml; un (b) kalcija acetātu koncentrācijas diapazonā no 1 līdz 20 mM, turklāt anti-sklerostīna imūnglobulīns satur aminoskābes sekvences SEQ ID NO: 86 un SEQ ID NO: 84.
2. Kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt acetāta kopējā koncentrācija kompozīcijā ir no 10 līdz 90 mM.
3. Kompozīcija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt acetāta kopējā koncentrācija kompozīcijā ir no 30 līdz 90 mM vai no 30 līdz 75 mM.
4. Kompozīcija saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, turklāt kalcija sāls koncentrācija ir vismaz 5 mM un ne lielāka par 15 mM un acetāta koncentrācija ir vismaz 50 mM.
5. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt imūnglobulīns ir koncentrācijā no 70 līdz 200 mg/ml.
6. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kuras kopējā osmolalitāte ir mazāka par 350 mOsm/l.
7. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt imūnglobulīns ir koncentrācijā vismaz 120 mg/ml.
8. Kompozīcija saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt imūnglobulīns ir koncentrācijā 140 mg/ml.
9. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt imūnglobulīns ir koncentrācijā 90 mg/ml.
10. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt kompozīcijas absolūtā viskozitāte ir 8 cP vai mazāka.
11. Kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt kompozīcijas absolūtā viskozitāte ir 6 cP vai mazāka.
12. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt kompozīcija papildus satur polioli daudzumā no 4 līdz 6 % (masa/tilpums).
13. Kompozīcija saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt poliols ir saharoze.
14. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, turklāt kompozīcijas pH ir no 4,5 līdz 6.
15. Kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt kompozīcijas pH ir no 5 līdz 5,5.
16. Metode proteīna kompozīcijas viskozitātes samazināšanai, kas ietver kalcija acetāta koncentrācijā no 1 līdz 20 mM pievienošanu anti-sklerostīna imūnglobulīna kompozīcijai, turklāt kompozīcija satur imūnglobulīnu koncentrācijā no 70 līdz 200 mg/ml, turklāt anti-sklerostīna imūnglobulīns satur aminoskābes sekvences SEQ ID NO: 86 un SEQ ID NO: 84 un kompozīcijas ar kalcija acetātu viskozitāte ir samazināta, salīdzinot ar kalcija acetātu nesaturošās antivielas kompozīcijas viskozitāti.
17. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, turklāt imūnglobulīnam ir SEQ ID NO: 90 smagās ķēdes un SEQ ID NO: 88 vieglās ķēdes.
18. Kompozīcija saskaņā ar 17. pretenziju, kas papildus satur virsmaktīvo vielu.
19. Kompozīcija saskaņā ar 18. pretenziju, turklāt virsmaktīvās vielas koncentrācija ir no 0,004 līdz 0,2 % (masa/tilpums).
20. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai un 17. pretenziju, turklāt kalcija acetāts samazina kompozīcijas absolūto viskozitāti vismaz par 10 %, salīdzinot ar kalcija acetātu nesaturošās antivielas kompozīcijas viskozitāti.
21. Kompozīcija saskaņā ar 19. pretenziju, turklāt virsmaktīvā viela ir polisorbāts 20.

22. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai un no 17. līdz 12. pretenzijai izmantošanai paņēmiemā, kas uzlabo ortopēdisko procedūru, stomatoloģisko dentālo procedūru, implantāta ķirurģijas, locītavu aizstāšanas, kaulu transplantācijas, kaulu kosmētiskās ķirurģijas vai kaulu atjaunošanas rezultātus, vai izmantošanai osteoporozes vai osteopēnijas ārstēšanas paņēmiemā.

23. Kompozīcija izmantošanai paņēmiemā saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt kaulu atjaunošana ir lūzumu sadziedēšana, nesaauģšanas ārstēšana, aizturētas saauģšanas ārstēšana vai sejas rekonstrukcija.

- (51) **A01B 15/06**^(2006.01) (11) **2571343**
 (21) 11725314.6 (22) 16.05.2011
 (43) 27.03.2013
 (45) 22.03.2017
 (31) 201070209 (32) 19.05.2010 (33) DK
 (86) PCT/DK2011/050163 16.05.2011
 (87) WO2011/144211 24.11.2011
 (73) Mollsoir Aps, Brobyvej 92, 4180 Sorø, DK
 (72) MØLLER, Per H., DK
 (74) Zacco Denmark A/S, Arne Jacobsens Allé 15, 2300 Copenhagen S, DK
 Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
- (54) **UZGALIS AUGSNES APSTRĀDES RĪKIEM**
AN END BIT FOR A SOIL-WORKING TOOL
- (57) 1. Nomaināms uzgalis augsnē darbarīkam, pie kam uzgali vietā notur berze un uzgalis tā aizmugurējā malā (5) ir aprīkots ar vienu vai vairākām atverēm (6), kas ir vērsta(-s) atpakaļ attiecībā pret uzgali, un ar savienošanas līdzekļiem (21, 41) no turētāja puses (20, 40), pie kam atveres(-u) (6) skaldnes ir noapaļotas (8),
- kas raksturīgs ar to, ka satur divas uz aizmuguri vērstas atveres (6) ar noapaļotām skaldnēm (8), kuras ir vērstas viena pret otru, un attālums starp minētajām skaldnēm (8) ir palielināts ar attālumu no uzgaļa (1) aizmugurējās malas (5).
2. Uzgalis saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka noapaļotās skaldnes (8), kas ir izvietotas atpakaļ vērstajā uzgaļa (1) atverē (6), atrodas būtībā centrālajā plaknē, ja skatās uzgaļa (1) longitudinālā virzienā.
3. Uzgalis saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pie uzgaļa aizmugurējās malas (5) ir izveidota sprauga (7) vai iegarens caurums, kurā ievietot rīku uzgaļa (1) demontāžai no turētāja mezgla (20, 40).
4. Uzgalis saskaņā ar 1., 2. vai 3. pretenziju ar turētāju, kas raksturīgs ar to, ka turētāja mezgls (20, 40) satur uz āru izvīrītu savienošanas līdzekļu pāri (21, 41) uz turētāja, pie kam: minētie uz āru izvīrītie savienošanas līdzekļi (21, 41) ir nodrošināti ar telpu, kurā attālums starp diviem izvīrītajiem savienošanas līdzekļiem ir samazināts ar attālumu no to gala skaldnēm; turētāja mezgla (20, 40) savienošanas līdzekļus (21, 41) aizsargā uzgaļa (1) atpakaļ vērstās atveres (6) priekš savienošanas līdzekļu (21, 41) uzņemšanas no turētāja mezgla (20, 40).
5. Uzgalis ar turētāju saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka turētāja mezgla (20, 40) uz āru izvīrītie savienošanas līdzekļi (21, 41) ir izveidoti ar noapaļotām skaldnēm (22, 42), kas vērstas viena pret otru.
6. Uzgalis ar turētāju saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka turētāja mezgla (20, 40) uz āru izvīrītie savienošanas līdzekļi (21, 41) apakšējā daļā starp noapaļotajām skaldnēm (22, 42) ir aprīkoti ar balstu (29, 49) rīkam, kas paredzēts lietošanai uzgaļa (1) demontēšanai, kad darbarīks tiek ievietots uzgaļa (1) longitudināli izvīrstajā caurumā vai spraugā (7).
7. Uzgalis ar turētāju saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka gar turētāja mezgla (20, 40) vismaz viena uz āru izvīrītā savienošanas līdzekļa (21) longitudinālā izvērsuma daļu stieņas materiāla pacēlums (25).
8. Uzgalis ar turētāja mezglu saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka turētāja mezgls (20, 40) satur malu (24), distancētu no uz āru izvīrītā savienošanas līdzekļa (21, 41), kur materiāla augstums ir relatīvi lielāks attiecībā pret uz āru izvīrītā savienošanas līdzekļa (21, 41) materiāla augstumu.

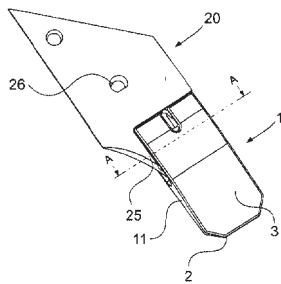
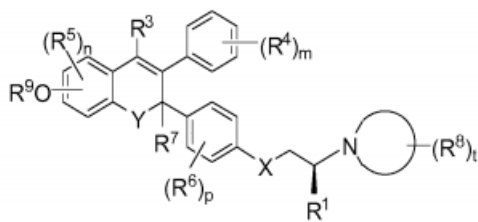


Fig. 6

- (51) **C07D 405/12**^(2006.01) (11) **2580210**
C07D 405/10^(2006.01)
C07D 311/04^(2006.01)
A61K 31/453^(2006.01)
A61K 31/352^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
A61P 25/28^(2006.01)
- (21) 11793115.4 (22) 08.06.2011
(43) 17.04.2013
(45) 01.03.2017
(31) 353531 P (32) 10.06.2010 (33) US
(86) PCT/US2011/039669 08.06.2011
(87) WO2011/156518 15.12.2011
(73) Seragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite No. 301, San Diego, CA 92130, US
- (72) KAHRAMAN, Mehmet, US
GOVEK, Steven, P., US
NAGASAWA, Johnny, Y., US
SMITH, Nicholas, D., US
- (74) Cole, William Gwyn, et al, avidity IP, Kestrel House, Falconry Court, Baker's Lane, Epping, Essex CM16 5DQ, GB
Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
- (54) **ESTROĢĒNA RECEPTORU MODULATORI UN TO IZMANTOŠANA**
ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF
- (57) 1. Savienojums ar formulu (VI) vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts:

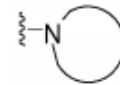


Formula (VI)

kur:

- R¹ ir H, F, (C₁-C₄)alkilgrupa vai (C₁-C₄)fluoralkilgrupa;
R³ ir H, halogēna atoms, (C₁-C₄)alkilgrupa, (C₃-C₆)cikloalkilgrupa vai (C₁-C₄)fluoralkilgrupa;
katrs R⁴ ir neatkarīgi izvēlēts no H, halogēna atoma, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)₂, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkoksigrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkoksigrupas un aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)heteroalkilgrupas;
katrs R⁵ ir neatkarīgi izvēlēts no H, halogēna atoma, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkoksigrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkoksigrupas un aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)heteroalkilgrupas;

katrs R⁶ ir neatkarīgi izvēlēts no H, halogēna atoma, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkoksigrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkoksigrupas un aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)heteroalkilgrupas;



ir azetidilgrupa vai pirolidilgrupa;

R⁷ ir H vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

katrs R⁸ ir neatkarīgi izvēlēts no F, Cl, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkoksigrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkoksigrupas un aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)heteroalkilgrupas; vai 1 R⁸ tiek ņemts kopā ar R¹ un starp R⁸ un R¹ esošajiem atomiem, lai veidotu 5-, 6-, vai 7-locekļu gredzenu;

katrs R⁹ ir neatkarīgi izvēlēts no H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)heteroalkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₃-C₁₀)cikloalkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₂-C₁₀)heterocikloalkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas heteroarilgrupas, -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas (C₃-C₁₀)cikloalkilgrupas), -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas (C₂-C₁₀)heterocikloalkilgrupas), -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas) un -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas heteroarilgrupas); vai

katrs R¹⁰ ir neatkarīgi izvēlēts no aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)heteroalkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₁-C₆)fluoralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₃-C₁₀)cikloalkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas (C₂-C₁₀)heterocikloalkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas, -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas (C₃-C₁₀)cikloalkilgrupas), -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas (C₂-C₁₀)heterocikloalkilgrupas), -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas) un -(C₁-C₂)alkilēn-(aizvietotas vai neaizvietotas heteroarilgrupas);

Y ir -O-, -S- vai -NR¹¹; R¹¹ ir H, -C(=O)R¹⁰, aizvietota vai neaizvietota (C₁-C₆)alkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota (C₁-C₆)fluoralkilgrupa vai aizvietota vai neaizvietota (C₁-C₆)heteroalkilgrupa;

X ir -O-, -S-, -CH₂-, -NH- vai -N((C₁-C₆)alkilgrupa)-;

m ir 0, 1, 2, 3 vai 4;

n ir 0, 1, 2, vai 3;

p ir 0, 1, 2, 3 vai 4;

t ir 1, 2, 3 vai 4.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur:

R¹ ir H vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

R³ ir (C₁-C₄)alkilgrupa vai (C₁-C₄)fluoralkilgrupa;

katrs R⁴ ir neatkarīgi izvēlēts no H, halogēna atoma, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)fluoralkilgrupas, (C₁-C₄)fluoralkoksigrupas, (C₁-C₄)alkoksigrupas un (C₁-C₄)heteroalkilgrupas;

katrs R⁵ ir neatkarīgi izvēlēts no H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ un -OCH₃;

katrs R⁶ ir neatkarīgi izvēlēts no H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ un -OCH₃;

R⁷ ir H;

katrs R⁸ ir neatkarīgi izvēlēts no F, Cl, -OH, (C₁-C₂)alkilgrupas, (C₁-C₂)fluoralkilgrupas, (C₁-C₄)fluoralkoksigrupas, (C₁-C₄)alkoksigrupas un (C₁-C₄)heteroalkilgrupas;

Y ir -O- vai -S-;

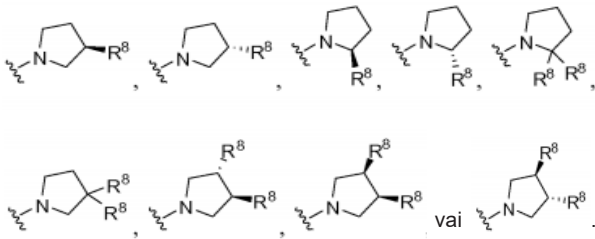
X ir -O-, -S-, -CH₂-, -NH- vai -N(CH₃)₂;

p ir 0, 1, vai 2.

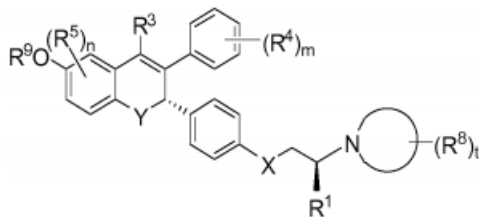
3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur:



ir:

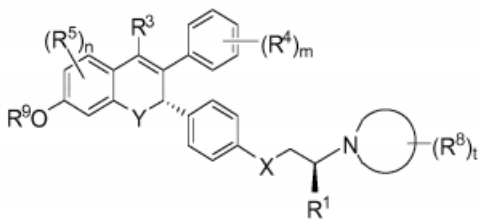


4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur savienojumam ar formulu (VI) ir struktūra ar formulu (VIII):



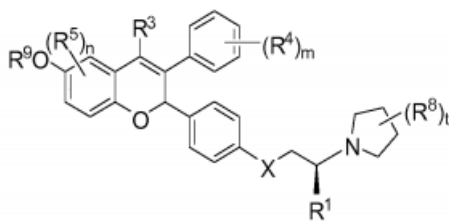
Formula (VIII).

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur savienojumam ar formulu (VI) ir struktūra ar formulu (IX):



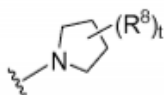
Formula (IX).

6. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur savienojumam ar formulu (VI) ir struktūra ar formulu (X):

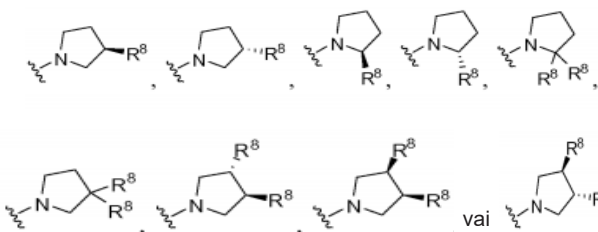


Formula (X)

kur:



ir:



katrs R⁸ ir neatkarīgi izvēlēts no F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃,

-CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃ un -CH₂OH.

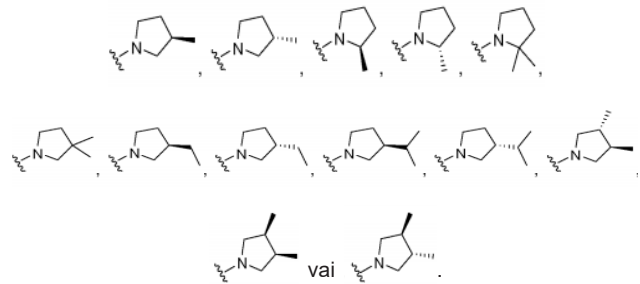
7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur:

R¹ ir H vai -CH₃;
R³ ir -CH vai -CF₃;
R⁹ ir H;
X ir -O-.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, kur:



ir:



9. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir:
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
(S)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
(R)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-(2-((S)-3-metilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((S)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
2-(4-((S)-2-(3,3-dimetilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-hromen-6-ols;
2-(4-(2-(3,3-dimetilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-2-metilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-2-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-7-ols;
3-(4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-7-ols;
4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-fenil-2H-hromen-6-ols;
3-(4-fluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
(S)-3-(4-fluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
(R)-3-(4-fluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-fluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
3-(3-fluor-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
2-(2-fluor-4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-hromen-6-ols;

3-(3-hidroksi-4-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3-hidroksi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-hidroksi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-hlorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(2-fluor-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3,4-difluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3,5-difluor-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(2,4-difluor-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3,4-difluor-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(2-hlor-4-fluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(2,4-difluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-bromfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(o-tolil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-fluor-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-01;
 3-(4-etinilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(2-fluor-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 5-fluor-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(2-fluor-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-fluorfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 2-(4-((S)-2-((R)-3-fluorpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-hidroksifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3-hidroksifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(3-hidroksi-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;
 3-(4-hidroksi-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-hromen-6-ols;

vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.
 10. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemamu sāli.

11. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt farmaceitiskā kompozīcija ir formā, kas paredzēta intravenozai injekcijai, zemādas injekcijai, perorālai ievadīšanai vai vietējai ievadīšanai.

12. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt farmaceitiskā kompozīcija ir tabletes, zāļu graudiņa, kapsulas, šķidrums, suspensijas, gela, dispersijas, šķīdums, emulsijas, ziedes vai losjona formā.

13. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemams sāls lietošanai estrogēna receptoru atkarīgas vai estrogēna receptoru mediētas slimības vai stāvokļa ārstēšanā zīdītājam.

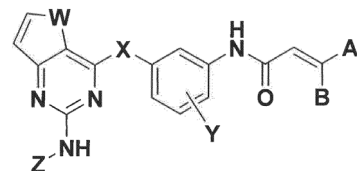
14. Savienojums lietošanai saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt estrogēna receptoru atkarīgā vai estrogēna receptoru mediētā slimība vai stāvoklis ir izvēlēts no vēža, centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumiem, sirds un asinsvadu sistēmas bojājumiem,

hematoloģiskās sistēmas bojājumiem, imūnsistēmas un iekaisuma slimībām, uzņēmības pret infekcijām, vielmaiņas traucējumiem, neiroloģiskiem traucējumiem, psihiskiem traucējumiem un reproduktīvās sistēmas traucējumiem.

15. Savienojums lietošanai saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt estrogēna receptoru atkarīgā vai estrogēna receptoru mediētā slimība vai stāvoklis ir izvēlēts no kaulu vēža, krūts vēža, plaušu vēža, kolorektālā vēža, endometrija vēža, prostatas vēža, olnīcu vēža, dzemdes vēža, alkoholisma, migrēnas, aortas aneirismas, uzņēmības pret miokarda infarktu, aortas vārstuļa sklerozes, sirds un asinsvadu slimības, koronāro artēriju slimības, hipertonijas, dzijās vēnu trombozes, Greivsa slimības, artrīta, multiplās sklerozes, cirozes, B hepatīta, hroniskas aknu slimības, kaulu blīvuma, holestāzes, hipospādiņas, aptaukošanās, osteoartrīta, osteopēnijas, osteoporozes, Alcheimera slimības, Pārkinsona slimības, migrēnas, reiboņa, nervu anoreksijas, uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS), demences, depresijas, psihozes, vēlīnas menarhes, endometriozes un neauglības.

16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemams sāls izmantošanai vēža ārstēšanā zīdītājam.

- (51) **C07D 495/04**^(2006.01) (11) **2585470**
C07D 409/12^(2006.01)
A61K 31/4365^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 11798350.2 (22) 20.06.2011
 (43) 01.05.2013
 (45) 25.01.2017
 (31) 20100059686 (32) 23.06.2010 (33) KR
 (86) PCT/KR2011/004482 20.06.2011
 (87) WO2011/162515 29.12.2011
 (73) Hanmi Science Co., Ltd., 550 Dongtangiheung-ro, Dongtanmyeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR
- (72) CHA, Mi Young, KR
 KANG, Seok Jong, KR
 KIM, Mi Ra, KR
 LEE, Ju Yeon, KR
 JEON, Ji Young, KR
 JO, Myoung Gi, KR
 KWAK, Eun Joo, KR
 LEE, Kwang Ok, KR
 HA, Tae Hee, KR
 SUH, Kwee Hyun, KR
 KIM, Maeng Sup, KR
- (74) Suarez-Miles, Ana Sanchiz, Eli Lilly and Company Limited, Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Sunninghill Road, Windlesham, Surrey GU20 6PH, GB
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **JAUNI KONDENSĒTI PIRIMIDĪNA ATVASINĀJUMI TIROZĪNKINĀZES AKTIVITĀTES INHIBĪCIJAI NOVEL FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR INHIBITION OF TYROSINE KINASE ACTIVITY**
- (57) 1. Savienojums ar formulu (I) vai farmaceitiski pieņemams tā sāls:



(I),

turklāt:

- W ir O atoms,
- X ir O, S atoms vai NH, SO vai SO₂ grupa,
- Y ir H vai halogēna atoms, C₁₋₆ alkilgrupa vai C₁₋₆ alkoksigrupa,
- A un B katrs neatkarīgi ir H vai halogēna atoms, vai di(C₁₋₆alkil)aminometilgrupa,
- Z ir arilgrupa vai heteroarilgrupa ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, izvēlētiem no rindas, kura sastāv no H un halogēna

atoma, hidroksilgrupas, nitrogrupas, ciāngrupas, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆alkilkarbonilgrupas, C₁₋₆alkoksikarbonilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₂₋₆alkoksikarbonilgrupas, aminogrupas, C₁₋₆alkilaminogrupas, di(C₁₋₆alkil)aminogrupas, karbamoilgrupas, C₁₋₆alkilkarbamoilgrupas, di(C₁₋₆alkil)karbamoilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₂₋₆alkilkarbamoilgrupas, sulfamoilgrupas, C₁₋₆alkilsulfamoilgrupas, di(C₁₋₆alkil)sulfamoilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₂₋₆alkilsulfamoilgrupas, C₁₋₆alkilsulfonilgrupas, C₁₋₆alkilsulfonilgrupas, di(C₁₋₆alkil)fosfonilgrupas, hidroksiC₁₋₆alkilgrupas, hidroksikarbonilC₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkilsulfonilC₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkilsulfonilC₁₋₆alkilgrupas, di(C₁₋₆alkil)fosfonilC₁₋₆alkilgrupas, hidroksiC₂₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆alkoksiC₂₋₆alkoksigrupas, aminoC₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkilaminoC₁₋₆alkilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₁₋₆alkilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoacetilgrupas, aminoC₂₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆alkilaminoC₂₋₆alkoksigrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₂₋₆alkoksigrupas, hidroksiC₂₋₆alkilaminogrupas, C₁₋₆alkoksiC₂₋₆alkilaminogrupas, aminoC₂₋₆alkilaminogrupas, C₁₋₆alkilaminoC₂₋₆alkilaminogrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₂₋₆alkilaminogrupas, heteroarilgrupas, heterocikla, heterocikliska oksisavienojuma, heterocikliska tiosavienojuma, heterocikliska sulfonilsavienojuma, heterocikliska sulfonilsavienojuma, heterocikliska sulfamilsavienojuma, heterocikliskas C₁₋₆alkilgrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkoksigrupas, heterocikliskas aminogrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkilaminogrupas, heterocikliskas aminoC₁₋₆alkilgrupas, heterocikliskas karbonilgrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkilkarbonilgrupas, heterocikliskas karbonilC₁₋₆alkilgrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkiltiogrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkilsulfonilgrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkilsulfonilgrupas, heterocikliskas aminokarbonilgrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkilaminokarbonilgrupas, heterocikliskas aminokarbonilC₁₋₆alkilgrupas, heterocikliskas karboksamidogrupas un heterocikliskas C₁₋₆alkilkarboksamidogrupas;

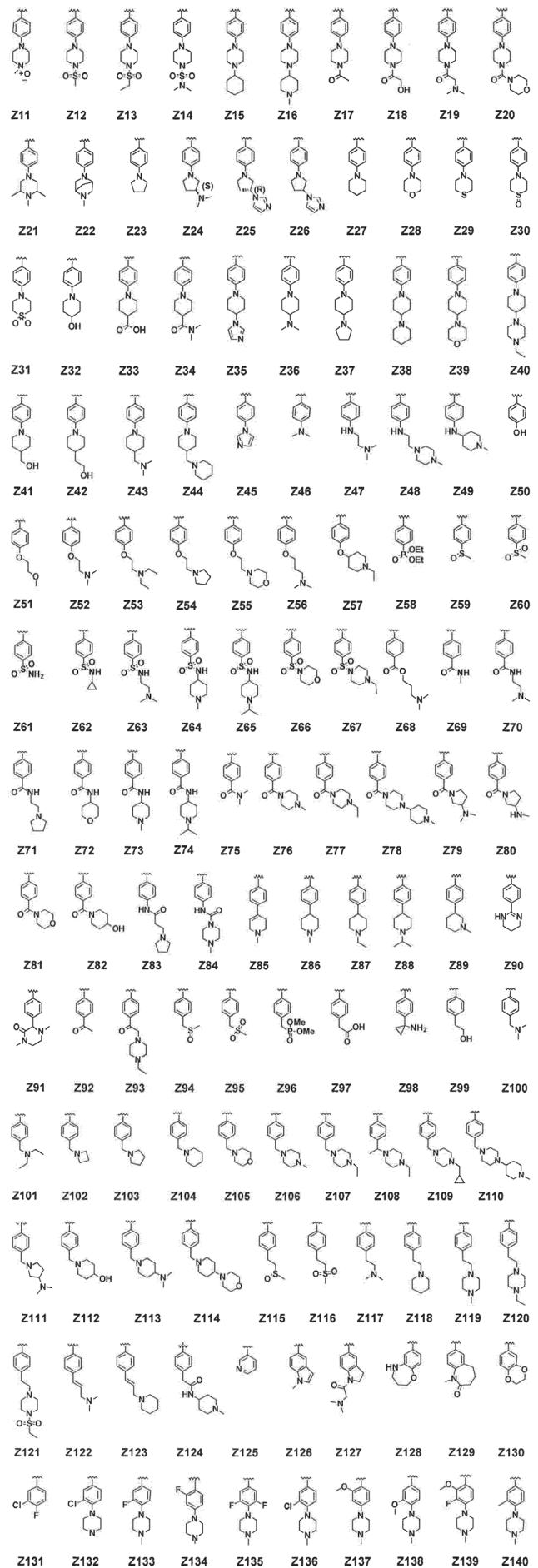
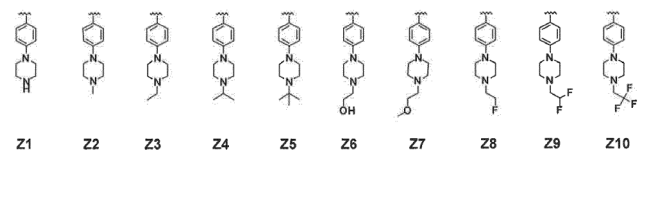
arilgrupa attiecas uz C₆₋₁₂ ciklisku vai biciklisku aromātisku gredzenu,

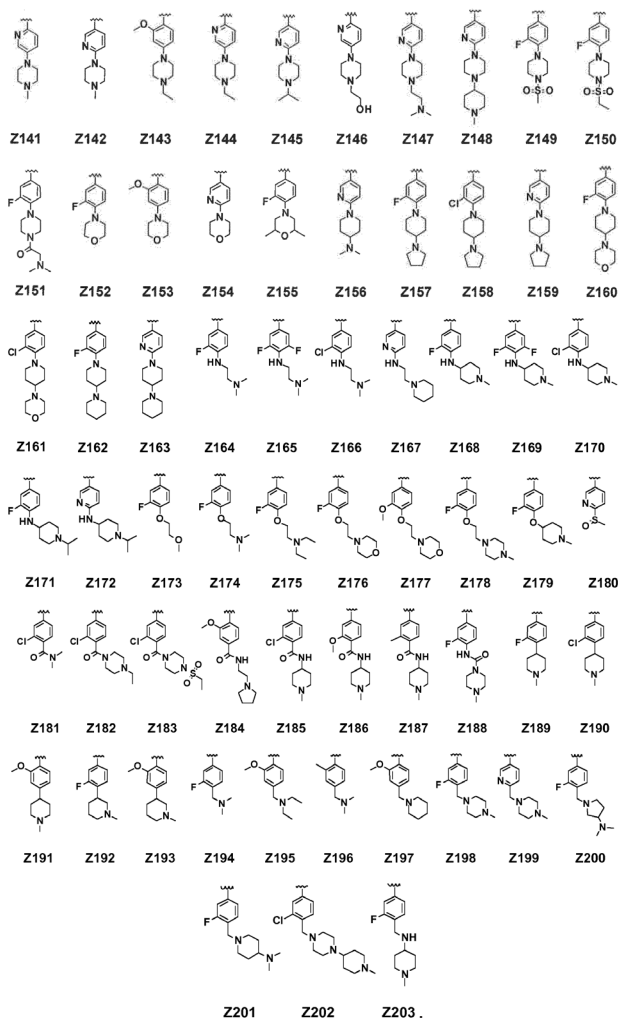
heteroarilgrupas katra neatkarīgi attiecas uz 5- līdz 12-locekļu ciklisku vai biciklisku heteroaromātisku gredzenu ar vienu vai vairākiem N, O vai S atomiem;

heterocikli katrs neatkarīgi attiecas uz piesātinātu vai daļēji nepiesātinātu 3- līdz 12-locekļu ciklisku vai biciklisku heterogredzenu ar vienu vai vairākiem N, O, S atomiem vai SO vai SO₂ grupām, gredzenā heterociklu veidojošam C atomam neobligāti ir viens vai vairāki aizvietotāji, izvēlēti no rindas, kura sastāv no C₁₋₆alkilgrupas, hidroksilgrupas, hidroksiC₁₋₆alkilgrupas, hidroksikarbonilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, aminogrupas, C₁₋₆alkilaminogrupas, di(C₁₋₆alkil)aminogrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₁₋₆alkilgrupas, di(C₁₋₆alkil)amino-karbonilgrupas, heterocikla, heterocikliskas C₁₋₆alkilgrupas un heteroarilgrupas, un kurā, ja heterocikls neobligāti ietver N atomu, N atomam neobligāti ir aizvietotājs, izvēlēts no rindas, kura sastāv no H atoma, C₁₋₆alkilgrupas, monohalogēn-C₁₋₆alkilgrupas, dihalogēn-C₁₋₆alkilgrupas, trihalogēn-C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₆cikloalkilgrupas, hidroksiC₂₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkoksiC₂₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkilkarbonilgrupas, hidroksiC₁₋₆alkilkarbonilgrupas, C₁₋₆alkoksikarbonilgrupas, karbamoilgrupas, C₁₋₆alkilkarbamoilgrupas, di(C₁₋₆alkil)karbamoilgrupas, sulfamoilgrupas, C₁₋₆alkilsulfamoilgrupas, di(C₁₋₆alkil)sulfamoilgrupas, C₁₋₆alkilsulfonilgrupas, aminoC₂₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkilaminoC₂₋₆alkilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₂₋₆alkilgrupas, di(C₁₋₆alkil)aminoC₁₋₆alkilkarbonilgrupas, heterocikla, heterocikliska oksisavienojuma, heterocikliska tiosavienojuma, heterocikliska sulfonilsavienojuma, heterocikliska sulfonilsavienojuma, heterocikliskas C₁₋₆alkilgrupas, heterocikliska karbonilsavienojuma, heterocikliskas C₁₋₆alkilkarbonilgrupas, heterocikliskas C₁₋₆alkilsulfonilgrupas un heterocikliskas C₁₋₆alkilsulfonilgrupas (turklāt, ja N atoms veido trešējo amīnu, tas neobligāti ir N-oksīda formā), un

neobligāti C₁₋₆alkilgrupa ir daļēji nepiesātināta vai satur C₃₋₆cikloalkilfragmentu, un heterocikla C atoms pastāv karbonila formā.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt Z ir izvēlēts no rindas, kura sastāv no formulas Z1 līdz Z203:





3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ar formulu (I) ir izvēlēts no rindas, kura sastāv no:

N-3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-morfolinofenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((3-fluor-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-(2-dimetilamino)etil)amino)-3-fluorfenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((3-fluor-4-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)-furo[3,2-d]pirimidin-4-iloksi)-fenil)-akrilamīda; un
 N-3-((2-((4-sulfamoilfenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda.

4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, izvēlēts no rindas, kura sastāv no:

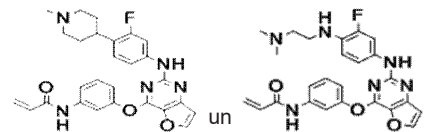
N-3-((2-((4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-morfolinofenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((3-fluor-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;

N-3-((2-((4-(2-dimetilamino)etil)amino)-3-fluorfenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((3-fluor-4-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda;
 N-3-((2-((3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)-furo[3,2-d]pirimidin-4-iloksi)-fenil)-akrilamīda; un
 N-3-((2-((4-sulfamoilfenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda,
 vai farmaceitiski pieņemams tā sāls.

5. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt savienojums ir N-3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds vai farmaceitiski pieņemams tā sāls.

6. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt savienojums ir N-3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ar formulu (I) ir izvēlēts no rindas, kura sastāv no:



8. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu ar formulu (I) vai farmaceitiski pieņemamu tā sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai kā aktīvo vielu.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai lietošanai terapijā.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai lietošanai vēža, audzēju, iekaisīgu slimību, autoimūnu slimību vai imunoloģiski mediētu slimību profilaksē vai ārstēšanā.

11. Savienojums lietošanai saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt vēzis vai audzēji tiek ierosināti ar epidermālā augšanas faktora receptora (EGFR) tirozīnkināzi vai tās mutantu.

12. Savienojums lietošanai saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt vēzis, audzēji, iekaisīgas slimības, autoimūnas slimības vai imunoloģiski mediētas slimības tiek mediētas ar vismaz vienu kināzi, izvēlētu no rindas, kura sastāv no Brutona tirozīnkināzes (BTK), Janus kināzes 3 (JAK3), interleikīnu-2 inducējošas T-šūnu kināzes (ITK), mierīgo limfocītu kināzes (RLK) un kaulu smadzeņu tirozīnkināzes (BMX).

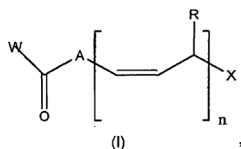
13. Savienojums lietošanai saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt vēzis, audzēji, iekaisīgas slimības, autoimūnas slimības vai imunoloģiski mediētas slimības tiek mediētas ar pārmērīgi aktivētiem B-limfocītiem, T-limfocītiem vai abiem minētajiem.

14. Savienojums lietošanai saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt vēzis, audzēji, iekaisīgas slimības, autoimūnas slimības vai imunoloģiski mediētas slimības ir artrīts, reimatoīdais artrīts, spondilartropātija, podagras artrīts, osteoartrīts, juvenlais artrīts, citi artrītišķi stāvokļi, vilkēde, sistēmiskā sarkanā vilkēde (SLE), ar ādu saistīta slimība, psoriāze, ekzēma, dermatīts, atopiskais dermatīts, sāpes, plaušu slimība, plaušu iekaisums, pieaugušo respiratorais distresa sindroms (ARDS), plaušu sarkoidoze, hronisks plaušu iekaisums, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), sirds un asinsvadu slimība, arteroskleroze, miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, sirds bojājums reperfūzijas dēļ, iekaisīga zarnu slimība, Krona slimība, čūlainais kolīts, kairinātu zarnu sindroms, astma, Šēgrēna sindroms, autoimūnais tiroidīts, nātrene, izkaisītā skleroze, skleroderma, transplantāta atgrūšana, heteroplastisks transplantāts, idiopātiskā trombocitopēniskā purpura (ITP), Pārkinsona slimība, Alcheimera slimība, ar diabētu saistīta slimība, iekaisums, iegurnā iekaisīga slimība, alerģisks rinīts, alerģisks bronhīts, alerģisks sinusīts, leikēmija, limfoma, B-šūnu limfoma, T-šūnu limfoma, mieloma, akūta limfoidā leikēmija (ALL), hroniska limfoidā leikēmija (CLL), akūta mieloīdā leikēmija (AML), hroniska limfoidā leikēmija (CML), maitaino šūnu leikēmija, Hodžkina slimība, ne-Hodžkina limfoma, multiplā mieloma, mielodisplastiskais sindroms (MDS), mieloproliferatīvas neoplazmas (MPN), difūzā lielo B-šūnu limfoma vai folikulārā limfoma.

15. Savienojums lietošanai saskaņā ar 10. pretenziju iekaisīgu slimību, autoimūnu slimību vai imunoloģiski mediētu slimību profilaksē vai ārstēšanā, slimība izvēlēta no sekojošām: artrīts, reimatoīdais artrīts, spondilartropātija, podagras artrīts, osteoartrīts, juvenlais artrīts, citi artrītišķi stāvokļi, vilkēde, sistēmiskā

sarkanā vilkēde (SLE), ar ādu saistīta slimība, psoriāze, ekzēma, dermatīts, atopiskais dermatīts, sāpes, plaušu slimība, plaušu iekaisums, pieaugušo respiratorais distresa sindroms (ARDS), plaušu sarkoidoze, hronisks plaušu iekaisums, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), sirds un asinsvadu slimība, arteroskleroze, miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, sirds bojājums reperfūzijas dēļ, iekaisīga zarnu slimība, Krona slimība, čūlainais kolīts, kairinātu zarnu sindroms, astma, Šēgrēna sindroms, autoimūnais tiroidīts, nātrene, izkaisītā skleroze, skleroderma, transplantāta atgrūšana, heteroplastisks transplantāts, idiopātiskā trombocitopēniskā purpura (ITP), Pārkinsona slimība, Alcheimera slimība, ar diabētu saistīta slimība, iekaisums, iegurņa iekaisīga slimība, alerģisks rinīts, alerģisks bronhīts, alerģisks sinusīts, leukēmija, limfoma, B-šūnu limfoma, T-šūnu limfoma, mieloma, akūta limfoīdā leukēmija (ALL), hroniska limfoīdā leukēmija (CLL), akūta mieloīdā leukēmija (AML), hroniska limfoīdā leukēmija (CML), mataino šūnu leukēmija, Hodžkina slimība, ne-Hodžkina limfoma, multiplā mieloma, mielodisplastiskais sindroms (MDS), mieloproliferatīvas neoplazmas (MPN), difūzā lielo B-šūnu limfoma vai folikulārā limfoma, turklāt savienojums ir N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds vai farmaceutiski pieņemams tā sāls.

- (51) **C12P 7/64**^(2006.01) (11) **2586869**
A61K 31/201^(2006.01)
A61K 31/202^(2006.01)
A61K 45/06^(2006.01)
- (21) 10737087.6 (22) 23.06.2010
(43) 01.05.2013
(45) 16.11.2016
(86) PCT/ES2010/070424 23.06.2010
(87) WO2011/161274 29.12.2011
(73) Strozio-Mougin, Bernard A. J., c/ Josep Poveda Verdú 4F, 03560 El Campello (Alicante), ES
(72) STROZIO-MOUGIN, Bernard A. J., ES
(74) Ponti Sales, Adelaida, Oficina Ponti, C. Consell de Cent 322, 08007 Barcelona, ES
Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **POLINEPIĀTINĀTO TĀUKSKĀBJU IEGŪŠANAS PROCESS, IZMANTOJOT MIKROALĢES PROCESS FOR PRODUCING (POLY)UNSATURATED FATTY ACIDS EMPLOYING MICROALGAE**
- (57) 1. Farmakoloģijai un uzturam nozīmīgu taukskābju iegūšanas process, kas ietver sekojošus soļus:
a) CO₂ saturošas gāzes vai gāzu maisījuma ievadīšana reaktorā, kur atrodas kultūra, kas ietver vismaz vienu mikroalģu sugu, spējīgu uz fotosintēzi,
b) mikroalģu sugas realizēta fotosintēze, izmantojot pievadīto CO₂, ražojot biomasu, kas satur savienojumu ar vispārēju formulu (I):



turklāt:

A un X ir neatkarīgi vienādi vai atšķirīgi un ir izvēlēti no alkilgrupas C₃-C₁₀, alkenilgrupas C₁-C₁₀, cikloalkilgrupas C₁-C₇ vai jebkuras aizvietotas, vai neaizvietotas arilgrupas,
n ir vesels skaitlis no 1 līdz 10,
R ir izvēlēts no H atoma, hidroksilgrupas, alkilgrupas C₁-C₄, alkenilgrupas C₁-C₃, cikloalkilgrupas C₃-C₇ vai jebkuras aizvietotas, vai neaizvietotas arilgrupas,
W ir izvēlēts no rindas, kurā ietilpst hidroksilgrupa, glicerīna molekula, savienota ar papildu savienojumu ar vispārējo formulu (I), veidojot diglicerīdu, vai glicerīna molekula, savienota ar papildu diviem savienojumiem ar vispārējo formulu (I), veidojot triglicerīdu, un to sāļus un solvātus,
c) savienojuma ar vispārējo formulu (I) ekstrakcija no solī b) iegūtās biomasas, un
d) savienojuma ar vispārējo formulu (I) koncentrēšana un/vai attīrīšana no solī c) iegūtā ekstrakta,

process atšķirīgs ar to, ka pēc fotosintēzes soļa no 5 līdz 100 % kultūras tiek izņemti no reaktora,
izņemtā masa tiek sadalīta cietajā frakcijā ar biomasu, kurā biomasas tiek pakļauta savienojuma ar vispārēju formulu (I) ekstrakcijai, un šķidrās fāzes frakcijā, kas satur karbonātus un/vai bikarbonātus, kuri tiek atdalīti no šķidrās frakcijas, pēc tam faktiski brīva no karbonātiem un/vai bikarbonātiem šķidrā frakcija tiek vismaz daļēji atgriezta reaktorā.

2. Process saskaņā ar 1. pretenziju, kurā tajā solī, kad kultūra vismaz daļēji tiek izņemta no reaktora, tiek izņemti no 5 līdz 50 % kultūras.

3. Process saskaņā ar 2. pretenziju, kurā tajā solī, kad kultūra vismaz daļēji tiek izņemta no reaktora, tiek izņemti aptuveni 10 % kultūras.

4. Process saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā pirms soļa a) tiek veikta CO₂ saturošas gāzes vai gāzu maisījuma priekšapstrāde, priekšapstrādē ietilpst vismaz viens no diviem elementiem:

būtiska SO_x, NO_x un mitruma atdalīšana, un gāzes temperatūras izmaiņa diapazonā no 30 līdz 40 °C.

5. Process saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā mikroalģe ir izvēlēta no rindas, kurā ietilpst *Chlorophyceae*, *Bacillariophyceae*, *Dinophyceae*, *Cryptophyceae*, *Chrysophyceae*, *Haptophyceae*, *Prasinophyceae*, *Raphidophyceae*, *Eustigmatophyceae* vai jebkura to kombinācija.

6. Process saskaņā ar 5. pretenziju, kurā mikroalģe ir izvēlēta no rindas, kurā ietilpst *Dunaliella salina*, *Tetraselmis galvana*, *Tetraselmis suecica*, *Isochrysis galbana*, *Nannochloropsis gaditana* vai *Nannochloris* jebkurā to kombinācijā.

7. Process saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā solī a) reaktorā ievadāmā gāze vai gāzu maisījums ir eksogēnas izcelsmes, tas ir, nāk no atmosfēras vai jebkāda rūpniecības procesa, vai endogēnas izcelsmes, tas ir, no gāzēm, kas veidojas pašā procesā, jebkurā to kombinācijā.

8. Process saskaņā ar 7. pretenziju, kurā solī a) reaktorā ievadāmās gāzes vai gāzu maisījuma eksogēnā frakcija nāk no cementa rūpnīcas.

9. Process taukskābju iegūšanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā solī b) kultūra tiek pakļauta turbulencei un tiek eksponēta dabiskā un/vai mākslīgā gaismā jebkurā kombinācijā.

10. Process saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā pēc tā soļa, kad kultūra vismaz daļēji tiek izņemta no reaktora, izņemtā kultūras porcija tiek paskābināta līdz pH starp 3,5 un 8.

11. Process saskaņā ar 10. pretenziju, kurā izņemtā kultūras porcija tiek paskābināta līdz pH starp 6 un 8.

12. Process saskaņā ar 10. vai 11. pretenziju, kurā paskābināšana notiek, pievienojot kultūrai vismaz vienu paskābinošu līdzekli, izvēlētu no rindas, kurā ietilpst CO₂, CO₂ maisījums ar gaisu, stipras vai vājas skābes un jebkura to kombinācija.

13. Process saskaņā ar 12. pretenziju, kurā paskābināšana tiek veikta, pievienojot kultūrai CO₂ un gaisa maisījumu.

14. Process saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā pēc tā soļa, kad kultūra vismaz daļēji tiek izņemta no reaktora, tiek veikta biomasas saturošās cietās frakcijas atdalīšana no karbonātus un/vai bikarbonātus saturošās šķidrās frakcijas, izmantojot vismaz vienu metodi, izvēlētu no rindas, kurā ietilpst filtrēšana, centrifugēšana, flokulācija jeb agregācija, elektrokoagulācija, ultraskaņa, iztvaicēšana, dekantācija vai jebkura to kombinācija.

15. Process saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, kurā karbonātu un/vai bikarbonātu atdalīšana no šķidrās frakcijas, kura izveidojās pēc tam, kad kultūra vismaz daļēji tika izņemta no reaktora, tiek veikta, izgulsnējot atbilstošos karbonāta sāļus ar vismaz vienu sārna pievienošanu.

- (51) **B01D 53/22**^(2006.01) (11) **2588217**
C10L 3/10^(2006.01)
- (21) 11722404.8 (22) 26.05.2011
(43) 08.05.2013
(45) 22.02.2017
(31) 10168121 (32) 01.07.2010 (33) EP
(86) PCT/EP2011/058636 26.05.2011
(87) WO2012/000727 05.01.2012

- (73) Evonik Fibres GmbH, Gewerbepark 4, 4861 Schörling am Attersee, AT
 (72) UNGERANK, Markus, AT
 BAUMGARTEN, Goetz, DE
 PRISKE, Markus, DE
 ROEGL, Harald, AT
 (74) Wolf, Oliver, Evonik Industries AG, CI-IPM-PAT, Postcode 84/339, Rodenbacher Chaussee 4, 63457 Hanau, DE
 Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV

(54) **PAŅĒMIENS GĀZU SADALIŠANAI
 PROCESS FOR SEPARATION OF GASES**

(57) 1. Paņēmiens jēlgāzes plūsmas (17) sadalīšanai, kurš tiek veikts iekārtā, kas ietver iepļūstošās jēlgāzes plūsmas sadalīšanas stadiju (1), retentāta sadalīšanas stadiju (2) un permeāta sadalīšanas stadiju (3), katrā gadījumā kā sadalīšanas stadiju caur membrānu, kā arī vismaz vienu kompresoru (4) un/vai vismaz vienu, vēlams, vienu vai divus, vakuumsūkni/vakuumsūkņus, turklāt iepļūstošās jēlgāzes plūsmas sadalīšanas stadijā (1) iepļūstošās jēlgāzes plūsma (5), kas sastāv no vismaz diviem komponentiem A un B, kur A ir komponents, kas spēj vieglāk iesūkties, tiek sadalīta permeāta pirmajā plūsmā (6) un retentāta pirmajā plūsmā (7); retentāta sadalīšanas stadijā (2) retentāta pirmā plūsma (7) tiek sadalīta permeāta otrajā plūsmā (9), kura tiek ievadīta jēlgāzes plūsmā (17), un retentāta otrajā plūsmā (8), kura tiek noņemta kā pirmais ar komponentu B bagātināts produkts; permeāta sadalīšanas stadijā (3) permeāta pirmā plūsma (6) tiek sadalīta retentāta trešajā plūsmā (10), kura tiek ievadīta jēlgāzes plūsmā (17), un permeāta trešajā plūsmā (11), kura tiek noņemta kā otrais ar komponentu A bagātināts produkts; turklāt permeāta pirmā plūsma (6) netiek pakļauta nekādai atkārtotai saspiešanai, gāzes apjoms, kas atgriežas permeāta otrajā plūsmā (9) un retentāta trešajā plūsmā (10), kopumā sastāda mazāk par 60 % (pēc apjoma) no jēlgāzes (17) plūsmas apjoma; komponenta A koncentrācija, pēc permeāta otrās plūsmas (9) un retentāta trešās plūsmas (10) recirkulācijas, tiek palielināta iepļūstošās jēlgāzes plūsmā (5), labāk, vismaz par 2 %, vēl labāk vismaz par 3 %, un vislabāk no 3 līdz 40 %, katrā gadījumā salīdzinot ar tās koncentrāciju jēlgāzes plūsmā (17), un

- vismaz iepļūstošās jēlgāzes plūsmas sadalīšanas stadijā (1), bet labāk visās trijās sadalīšanas stadijās caur membrānu no stadijas (1) līdz stadijai (3), tiek izmantoti gāzes sadalīšanas membrānas moduļi ar selektivitātes rādītāju attiecībā uz komponentiem A un B gāzu maisījumā, kas sastāda vismaz 30.

2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka permeāta otrā plūsma (9) un retentāta trešā plūsma (10) tiek virzīta gar kompresora (4) iesūkšanas pusi atkārtotajai pārstrādei.

3. Paņēmiens saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka tiek izmantots daudzpakāpju kompresors (4).

4. Paņēmiens saskaņā ar 3. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka permeāta otrā plūsma (9) un/vai retentāta trešā plūsma (10) tiek ievadīta/ievadītas kompresorā (4) starp divām saspiešanas stadijām.

5. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka retentāta pirmā plūsma (7) un/vai retentāta otrā plūsma (8) un/vai retentāta trešā plūsma (10) tiek virzīta/virzītas caur spiediena pazemināšanas vārstu.

6. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka vismaz vienā no sadalīšanas stadijām caur membrānu no (1) līdz (3) tiek izmantots gāzes sadalīšanas membrānas modulis ar selektivitātes rādītāju attiecībā uz komponentiem A un B gāzu maisījumā, kas sastāda vismaz 35, labāk vismaz 40, vēl labāk vismaz 45.

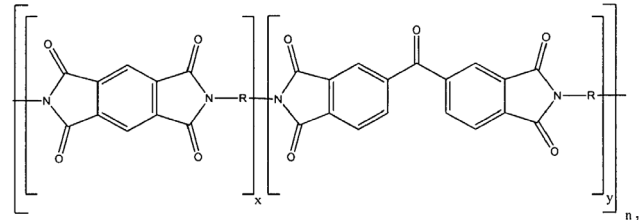
7. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka vismaz viena no sadalīšanas stadijām caur membrānu no (1) līdz (3) satur vairāk nekā vienu gāzes sadalīšanas membrānas moduli, kuri ir savienoti paralēli un/vai secīgi.

8. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka gāzes sadalīšanas membrānas modulis/moduļi sastāv no dobu šķiedru membrānām un/vai plakanām membrānām.

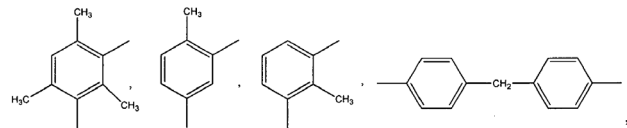
9. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka par materiāliem membrānu aktīvās sadalīšanas slānim tiek izmantoti amorfi vai puskrīstāliki plastmasas materiāli,

piemēram, bet ne vienīgi tikai: poliimīdi, poliamīdi, polisulfoni, celulozes acetāti un atvasinājumi, polifenilēnoksiīdi, polisiloksāni, polimēri ar iekšējo mikroporainību, jaukto matricu membrānas, membrānas ar atvieglotu transportēšanu caur tām, polietilēnoksiīdi, polipropilēnoksiīdi vai to maisījumi.

10. Paņēmiens saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka materiāls, kas tiek izmantots membrānu aktīvās sadalīšanas slānim, ir poliimīds ar vispārējo formulu:



R ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:



x, y: molu daļa ar $0 < x < 0,5$ un $1 > y > 0,5$.

11. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka komponenti A un B ir oglekļa dioksīds un metāns, vai ūdeņradis un metāns, vai oglekļa monoksīds un ūdeņradis.

12. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka par gāzu maisījumu tiek izmantota jēla biogāze vai jēla dabasgāze, vai maisījums, kas satur galvenokārt, bet ne vienīgi tikai komponentus A un B.

13. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka permeāta puses (6) spiediens iepļūstošās jēlgāzes plūsmas sadalīšanas stadijā (1) tiek regulēts galvenokārt ar spiediena redukcijas vārstu (14) permeāta sadalīšanas stadijas (3) retentāta pusē diapazonā no 1 līdz 30 bāriem, labāk, no 2 līdz 20 bāriem un vēl labāk no 3 līdz 10 bāriem.

14. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka retentāta pirmās plūsmas (7) un otrās plūsmas (8) spiediens tiek regulēts galvenokārt ar spiediena redukcijas vārstu (13) retentāta otrajā plūsmā (8) diapazonā no 1 līdz 100 bāriem, labāk no 5 līdz 80 bāriem un vēl labāk no 10 līdz 70 bāriem.

15. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka dzinējspēks, kas tiek izmantots sadalīšanas nolūkam ir parciālā spiediena atšķirība starp retentāta pusi un permeāta pusi attiecīgajās membrānas sadalīšanas stadijās, turklāt parciālā spiediena starpība tiek radīta ar kompresoru iepļūstošās jēlgāzes plūsmā (5) un/vai ar vakuumsūkni (15) otrajā un/vai trešajā permeāta plūsmā (9), un/vai (11) un/vai ar izpūšanu ar gāzes plūsmu permeāta pusē.

16. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka permeāta spiediens iepļūstošās jēlgāzes plūsmas sadalīšanas stadijā (1) ir vienāds ar apkārtējās vides spiedienu vai augstāks par to, līdz ar to joprojām ir parciālā spiediena atšķirība starp retentātu un permeātu permeāta sadalīšanas stadijā (3), un tādējādi ir dzinējspēks gadījumā, ja permeāta sadalīšanas stadijas (3) permeāts atrodas zem apkārtējās vides spiediena vai ir pielikts pazemināts spiediens.

(51) **A61K 38/24**^(2006.01)
C07K 14/59^(2006.01)
A61K 9/08^(2006.01)
A61K 47/02^(2006.01)
A61K 47/12^(2006.01)
A61K 47/10^(2017.01)

(11) **2598160**

(21) 11736111.3

(22) 28.07.2011

(43) 05.06.2013

(45) 22.02.2017

- (31) 10171428 (32) 30.07.2010 (33) EP
 (86) PCT/EP2011/062986 28.07.2011
 (87) WO2012/013742 02.02.2012
 (73) Ferring BV, Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL
 (72) SJÖGREN, Helen Ulrika, SE
 BAGGER, Heidi Louise, DK
 (74) HOFFMANN EITLÉ, Patent- und Rechtsanwälté, Arabella-
 straÙe 4, 81925 München, DE
 Nīna DOLGICERE, Patentu aÙentūra KDK, a/k 185, Rīga,
 LV-1084, LV
 (54) **FOLIKULU STIMULĒJOŠU HORMONU STABILIZĀCIJA**
STABILIZATION OF FSH
 (57) 1. Sāļu, kuru sastāvā ir farmaceitiski pieņemami sārnu
 metālu katjoni, izmantošana, lai ierobežotu folikulu stimulējošu
 hormonu (FSH) tendenci disociēt šķidrā FSH sastāvā, turklāt sāls ir
 Na_2SO_4 vai NaCl un Na_2SO_4 kombinācija.
 2. Izmantošana saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt sāls saturs ir
 20–500 mM vai 30–300 mM, vai 50–200 mM.
 3. Izmantošana saskaņā ar 1. un/vai 2. pretenziju, turklāt FSH
 sastāvs ir rFSH sastāvs.
 4. Izmantošana saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai,
 turklāt sastāvs papildus satur konservantu.
 5. Izmantošana saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt sastāvs satur
 benzilspirtu, fenolu un/vai *m*-krezolu.
 6. Izmantošana saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai,
 turklāt sastāvs ir injicējams sastāvs.
 7. Metode, lai ierobežotu FSH tendenci disociēt šķidrā FSH
 sastāvā, turklāt šī metode ietver soli sāļu, kas ietver farmaceitiski
 pieņemamus sārnu metālu katjonus, pievienošanu minētajam
 sastāvam, turklāt minētais sāls ir Na_2SO_4 vai NaCl un Na_2SO_4
 kombinācija.
 8. Metode saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt FSH ir rFSH.
 9. Metode saskaņā ar 7. un/vai 8. pretenziju, turklāt sastāvs
 papildus satur konservantu.
 10. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt konservants ir izvēlēts
 no grupas, kas sastāv no benzilspirta, fenola un *m*-krezola.

(51) **C07D 207/12**^(2006.01) (11) **2607351**
C07D 209/94^(2006.01)
C07D 491/04^(2006.01)

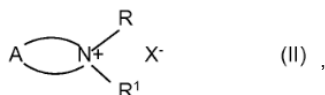
(21) 11195419.4 (22) 22.12.2011
 (43) 26.06.2013
 (45) 15.03.2017

(73) Cerbios-Pharma S.A., Via Figino 6, 6917 Barbengo/Lugano,
 CH
 (72) MEREU, Andrea, IT
 MOROSOLI, Moreno, CH
 PERSEGHINI, Mauro, CH
 SPREAFICO, Alessandro, IT

(74) Longoni, Alessandra, AL & Partners Srl, Via C. Colombo ang.
 Via Appiani, (Corte del Colone), 20831 Seregno (MB), IT
 Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā
 firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **NEPĀRTRAUKTS PROCESS CIKLISKO TERCIĀRO**
AMĪNU ALKILĒŠANAI
CONTINUOUS PROCESS FOR THE ALKYLATION OF
CYCLIC TERTIARY AMINES

- (57) 1. Metode ciklisko terciāro amīnu nepārtrauktai alkilēšanai,
 kas ietver:
 - cikliskā terciārā amīna šķīduma piemērotā šķīdinātājā vai
 šķīdinātāju maisījumā un alkilēšanas reaģenta, kas izšķīdināts
 piemērotā šķīdinātājā vai šķīdinātāju maisījumā, kuri ir aprotoni
 šķīdinātāji, izvēlēti no amīdiem, nitriliem un sulfoksīdiem, nepār-
 trauktu padēvi nepārtrauktas plūsmas reaktorā;
 - temperatūras uzturēšanu diapazonā no 20 līdz 200 °C;
 - tīru kvartāro ciklisko amonija savienojumu saturošā šķīduma
 savākšanu;
 - tīrā kvartārā cikliskā amonija savienojuma izdalīšanu;
 turklāt minētie cikliskie terciārie amīni un kvartārie cikliskie amonija
 savienojumi ir savienojumi ar vispārīgo formulu:



attiecīgi,

kur:

R ir lineāra vai sazarota C_{1-12} alkilgrupa;

R' ir lineāras vai sazarotas C_{1-3} alkilgrupas;

X ir halogēna atoms vai karbonāts, sulfāts vai triflāts;

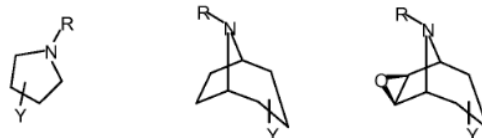
un A ir aizvietotājs, kas ar slāpekļa atomu veido neobligāti aizvietotu
 monociklisku, biciklisku vai triciklisku gredzenu, minētais gredzens
 ir izvēlēts no neobligāti aizvietotiem monocikliskiem gredzeniem
 ar 4 līdz 7 atomiem, kuri neobligāti satur 1 vai 2 heteroatomus,
 izvēlēts no N, O un S atoma, papildus slāpekļa atomam, ar kuru
 tie ir savienoti; neobligāti aizvietotiem bicikliskiem gredzeniem ar
 6 līdz 9 atomiem, kas neobligāti satur 1 vai 2 heteroatomus, iz-
 vēlēts no N, O un S atoma, papildus slāpekļa atomam, ar kuru tie ir
 savienoti; un neobligāti aizvietota tricikliska gredzēna ar 8 līdz
 12 atomiem, kas neobligāti satur 1 vai 2 heteroatomus, izvēlēts no
 N, O un S atoma, papildus slāpekļa atomam, ar kuru tie ir savienoti.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R ir C_{1-4} alkilgrupa.

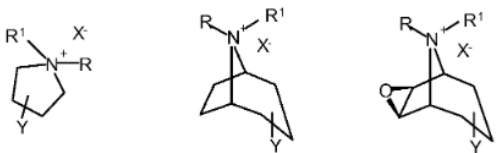
3. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt R ir metilgrupa
 vai izopropilgrupa.

4. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R' ir metilgrupa.

5. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētie monocikliskie,
 bicikliskie un tricikliskie gredzeni ir gredzeni ar formulu:



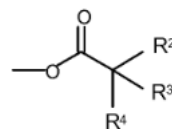
un attiecīgie kvartārie amonija sāļi ir:



kur R, R' un X ir ar iepriekš norādīto nozīmi, bet Y ir aizvietotājs,
 kas izvēlēts no (ciklo)alkilgrupas, arilgrupas, heteroarilgrupas, aril-
 alkilgrupas, heteroarilalkilgrupas, (ciklo)alkoksigrupas, ariloksigrupas,
 heteroariloksigrupas, (ciklo)alkilkarbonilgrupas, arilkarbonilgrupas,
 heteroarilkarbonilgrupas, (ciklo)alkilkarboniloksigrupas, arilkarbonil-
 oksigrupas, heteroarilkarboniloksigrupas, arilalkilkarboniloksigrupas
 un heteroarilalkilkarboniloksigrupas.

6. Metode saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt Y ir izvēlēts no
 (ciklo)alkilkarboniloksigrupas, arilalkilkarboniloksigrupas un hetero-
 arilalkilkarboniloksigrupas.

7. Metode saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt Y ir grupa ar
 formulu:



turklāt R², R³ un R⁴, vienādi vai atšķirīgi, ir ūdeņraža atoms,
 hidroksilgrupa, hidroksialkilgrupa, vēlams hidroksimetilgrupa, fenil-
 grupa, cikloalkilgrupa, vēlams ciklopentilgrupa, un heteroarilgrupa,
 vēlams tienilgrupa.

8. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt alkilēšanas reaģents
 ir savienojums ar formulu R'X, kur R' un X ir ar iepriekš norādīto
 nozīmi.

9. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt alkilēšanas reaģents
 ir savienojums ar formulu R'X, kur X ir halogēna atoms, izvēlēts
 no Cl, Br un I atoma.

10. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt alkilēšanas reaģents ir izvēlēts no metilhlorīda, metilbromīda, metiljodīda, etilchlorīda, etilbromīda, etiljodīda, *n*-propilchlorīda, *n*-propilbromīda, *n*-propiljodīda, izopropilchlorīda, izopropilbromīda un izopropiljodīda.

11. Metode saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt alkilēšanas reaģents ir metilbromīds.

12. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais polārais aprotonais šķīdinātājs ir izvēlēts no acetonitrila, dimetilformamīda, dimetilacetamīda, N-metilpirolidona un dimetilsulfoksīda.

13. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt alkilēšanas reaģents tiek ievadīts nepārtrauktas plūsmas reaktorā neatšķaidīts.

14. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt alkilēšanas reaģents tiek ievadīts nepārtrauktas plūsmas reaktorā kā šķīdums, neobligāti iepriekš sajaukts ar cikliskā terciārā amīna šķīdumu.

15. Metode saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt šķīdinātājs alkilēšanas reaģenta šķīduma pagatavošanai ir acetonitrils.

16. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt šķīdinātājs cikliskā terciārā amīna šķīdināšanai ir izvēlēts no dimetilacetamīda, dimetilsulfoksīda un N-metilpirolidona.

17. Metode saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt šķīdinātājs ir N-metilpirolidons.

18. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt temperatūra ir diapazonā no 20 līdz 200 °C, vēlams no 40 līdz 85 °C.

19. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām tiotropija bromīda, glikopironija bromīda un ipratropija bromīda iegūšanai.

4. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt gestodēna daudzums zāles saturošajā slānī ir no 0,9 līdz 1,5 masas %.

5. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur, pēc kārtas:

- amatnes slāni;
- lipīgo slāni, kas satur UV starojuma absorbētāju;
- starpplāni, kas ir necaurļaidīgs UV starojuma absorbētājiem un/vai ir aktīvo vielu gestodēna un etinilestradiola necaurļaidīgs;
- vismaz vienu polizobutilēnu saturošu lipīgo slāni, kas satur aktīvās vielas gestodēnu un etinilestradiolu un farmaceitiski pieņemamus ingredientus;
- noņemamu aizsargslāni.

6. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur mazāk nekā 5 % penetrācijas pastiprinātāju.

7. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur dimetilizosorbīdu daudzumā, kas ir mazāks par 0,5 masas % zāles saturošā slāņā.

8. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 1. pretenziju kā ārstnieciskā deva nepārtrauktai ievadīšanai 7 dienām.

9. Komplekts, kas satur no 1 līdz 52 devām saskaņā ar 8. pretenziju.

10. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt ārstnieciskā deva satur 0,525 mg vai 1,05 mg gestodēna devas vienībā kopā ar 0,55 mg etinilestradiola poliizobutilēnu saturošā matricā ar lielumu 11 cm².

11. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt ārstnieciskā deva satur 1,05 mg gestodēna.

- (51) **A61K 9/70**^(2006.01) (11) **2613772**
A61K 31/565^(2006.01)
A61K 31/57^(2006.01)
- (21) 11757811.2 (22) 05.09.2011
(43) 17.07.2013
(45) 14.12.2016
- (31) 11155469 (32) 22.02.2011 (33) EP
10175498 06.09.2010 EP
- (86) PCT/EP2011/065261 05.09.2011
(87) WO2012/031999 15.03.2012
- (73) Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, DE
- (72) TEREBSI, Ildiko, DE
ZURTH, Christian, DE
ULBRICH, Hannes-Friedrich, DE
- (74) BIP Patents, c/o Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Straße 10, 40789 Monheim am Rhein, DE
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
- (54) **NELIELAS DEVAS TRANSDERMĀLIE PLĀKSTERI AR AUGSTU MEDIKAMENTA IZDALĪŠANĀS PAKĀPI LOW-DOSE TRANSDERMAL PATCHES WITH HIGH DRUG RELEASE**

(57) 1. Transdermāla terapeitiska sistēma, kas satur, pēc kārtas:

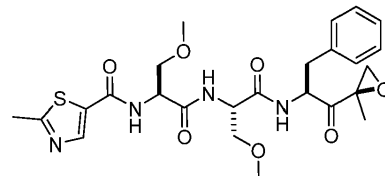
- amatnes slāni;
- vismaz vienu zāles saturošu lipīgo slāni, kas satur aktīvos ingredientus gestodēnu un etinilestradiolu poliizobutilēnu saturošā matricā un neobligāti citus farmaceitiski pieņemamus ingredientus; un
- noņemamu aizsargslāni;

turklāt gestodēna daudzums ir no 0,4 līdz 1,95 masas % zāles saturošā slāņā un etinilestradiola daudzums ir aptuveni 0,5 masas % zāles saturošā slāņā; un turklāt gestodēna daudzums ir 1,05 mg kopā ar 0,55 mg etinilestradiola vai 0,525 mg gestodēna kopā ar 0,55 mg etinilestradiola ar lielumu 11 cm².

2. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt transdermālā terapeitiskā sistēma satur papildu slāni ar UV starojuma absorbētāju starp amatnes slāni un zāles saturošo lipīgo slāni.

3. Transdermālā terapeitiskā sistēma saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt transdermālā terapeitiskā sistēma satur papildu starpslāni vai atdalošu slāni starp papildu slāni ar UV starojuma absorbētāju un zāles saturošo lipīgo slāni.

- (51) **C07K 5/062**^(2006.01) (11) **2623113**
A61K 38/55^(2006.01)
C07K 5/08^(2006.01)
C07K 5/10^(2006.01)
C07K 5/065^(2006.01)
C07K 5/078^(2006.01)
C07K 5/083^(2006.01)
C07K 5/087^(2006.01)
C07K 5/097^(2006.01)
C07K 5/117^(2006.01)
- (21) 13157801.5 (22) 09.11.2006
(43) 07.08.2013
(45) 31.05.2017
- (31) 736118 P (32) 09.11.2005 (33) US
842582 P 05.09.2006 US
- (62) EP06837164.0 / EP1948678
(73) Onyx Therapeutics, Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
- (72) ZHOU, Han-Jie, US
SUN, Congcong M., US
SHENK, Kevin D., US
LAIDIG, Guy J., US
- (74) Carlisle, Julie, Mewburn Ellis LLP, 33 Gutter Lane, London EC2V 8AS, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **SAVINOJUMS FERMENTU INHIBĒŠANAI COMPOUND FOR ENZYME INHIBITION**
- (57) 1. Savienojums ar formulu:



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls lietošanai iekaisuma, neirodeģeneratīvas slimības, muskuļu vājumu izraisošu slimību, vēža, hronisku infekcijas slimību, hiperproliferatīvas saslimšanas, muskuļu atrofijas to neizmantošanas dēļ, ar imūno sistēmu saistītu saslimšanu ārstēšanā; lietošanai HIV infekcijas kavēšanā vai mazināšanā; lietošanai vīrusa gēnu ekspresijas līmeņa ietekmēšanā indivīdam;

vai lietošanai organismā proteasomu producētu antigēnu peptīdu varietātes mainīšanā.

2. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar 1. pretenziju vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli un farmaceutiski pieņemamu atšķaidītāju vai nesēju lietošanai iekaisuma, neirodeģeneratīvas slimības, muskuļu vājumu izraisītu slimību, vēža, hronisku infekcijas slimību, hiperproliferatīvas saslimšanas, muskuļu atrofijas to neizmantošanas dēļ, ar imūno sistēmu saistītu saslimšanu ārstēšanā; lietošanai HIV infekcijas kavēšanā vai mazināšanā; lietošanai vīrusa gēnu ekspresijas līmeņa ietekmēšanā indivīdam; vai lietošanai organismā proteasomu producētu antigēnu peptīdu varietātes mainīšanā.

3. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, turklāt vēzis ir ar hēmu saistīta malignizācija.

4. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, turklāt vēzis ir multiplā mieloma.

5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, turklāt vēzis ir ar hēmu saistīta malignizācija.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, turklāt vēzis ir multiplā mieloma.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, turklāt vēzis ir solīds audzējs.

8. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, turklāt vēzis ir solīds audzējs.

9. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 2., 3., 4. vai 8. pretenzijas, kas ir perorāli pieejama zāļu forma, izvēlēta no tabletes, kapsulas, granulas, pulvera vai sīrupa.

10. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt savienojums vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls ir daudzumā, kas ir diapazonā no 0,01 līdz 2000 mg.

11. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt savienojums vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls ir daudzumā, kas ir diapazonā no 0,01 līdz apmēram 50 mg/kg.

- (51) **C02F 1/52**^(2006.01) (11) **2623466**
C02F 1/66^(2006.01)
C02F 1/68^(2006.01)
C01F 5/24^(2006.01)
C01F 11/18^(2006.01)
C02F 1/44^(2006.01)
C02F 103/08^(2006.01)

(21) 12153898.7 (22) 03.02.2012

(43) 07.08.2013

(45) 29.03.2017

(73) Omya International AG, Baslerstrasse 42, 4665 Oftringen, CH

(72) BURI, Matthias, CH

RENTSCH, Samuel, CH

GANE, Patrick A. C., CH

BLUM, René Vinzenz, CH

(74) Glas, Holger, et al, Maiwald Patentanwalts GmbH, Elisenhof, Elisenstrasse 3, 80335 München, DE

Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV

(54) **TEHNOĻĪSKAIS PROCESS ŪDENI SATUROŠA ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI, KURA SASTĀVĀ IR VISMZ VIENS SĀRMZEMJU METĀLA HIDROĢĒNKARBONĀTS, UN TĀ IZMANTOŠANA PROCESS FOR THE PREPARATION OF AN AQUEOUS SOLUTION COMPRISING AT LEAST ONE EARTH ALKALI HYDROGEN CARBONATE AND ITS USE**

(57) 1. Tehnoloģiskais process ūdeni saturoša šķīduma pagatavošanai, kura sastāvā ir vismaz viens sārmezju metāla hidroģēnkarbonāts, tehnoloģiskais process ietver šādus soļus:

a) ūdens sagatavošanu,

b) vismaz vienas vielas sagatavošanu, kas satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu mazākā daudzumā salīdzinājumā ar sārmezju metāla karbonātu, minētā vismaz viena viela ir sausā veidā vai ūdeni saturošā veidā,

c) CO₂ sagatavošanu,

d) apvienojot vai nu:

(i) solī a) minēto ūdeni, solī b) minēto vismaz vienu vielu, kura satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles minēto vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, un solī c) minēto CO₂, vai

(ii) solī a) minēto ūdeni, solī b) minēto vismaz vienu vielu, kura satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles minēto vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, lai iegūtu sārmainu ūdeni saturošu suspensiju no vismaz vienas vielas, kura satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles minēto vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, un pēc tam apvienojot sārmaino ūdeni saturošu suspensiju ar solī c) minēto CO₂,

lai rezultātā iegūtu suspensiju S ar pH no 6 līdz 9, rezultātā iegūtā suspensija S satur daļiņas,

e) vismaz daļas no rezultātā iegūtās suspensijas S filtrēšanu, vismaz daļu no rezultātā iegūtās suspensijas S laižot caur filtrēšanas ierīci, lai iegūtu ūdeni saturošu šķīdumu, kas satur vismaz vienu sārmezju metāla hidroģēnkarbonātu, turklāt ūdeni saturošā šķīduma, kas iegūts pēc filtrēšanas, duļķainība ir mazāka nekā 1 NTU vienība un kalcija koncentrācija, kalcija karbonāta formā, ir no 50 līdz 650 mg/l,

f) vismaz daļas vai visu daļiņu no rezultātā iegūtās suspensijas S pakļaušanu daļiņu smalcināšanas solim, turklāt solis f) tiek veikts pirms un/vai paralēli, un/vai pēc soļa e) un solī f) samaltās daļiņas tiek recirkulētas solī d), turklāt rezultātā iegūtās suspensijas S, kas iegūta solī d), kopējais daļiņu virsmas laukums (SSA_{kopējais}) ir vismaz 1000 m² uz tonnu rezultātā iegūtās suspensijas S, un

turklāt rezultātā iegūtās suspensijas S, kas iegūta solī d), cietvielu saturs ir robežās no 1 līdz 35 masas %, pamatojoties uz rezultātā iegūtās suspensijas S kopējo masu,

ar nosacījumu, ka CO₂ pievienošanu solī c) neveic pirms solī b) minētās vismaz vienas vielas pievienošanas, kura satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, turklāt solī b) minētās vismaz vienas vielas, kura satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, vidējās masas daļiņu izmērs (d₅₀) ir diapazonā no 0,1 μm līdz 1 mm, un turklāt daļiņu smalcināšanas solis f) ir malšanas un/vai drupināšanas solis, un raksturīgs ar to, ka solī b) minētā vismaz viena viela, kura satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, ir izvēlēta no grupas, kas ietver marmoru, kaļķakmeni, krītu, daļēji dedzinātus kaļķus, dedzinātus kaļķus, dolomīta kaļķakmeni, kaļķainu dolomītu, daļēji dedzinātu dolomītu, dedzinātu dolomītu un izgulsnētu kalcija karbonātu.

2. Tehnoloģiskais process saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka rezultātā iegūtās suspensijas S kopējais daļiņu virsmas laukums (SSA_{kopējais}) ir diapazonā no 5000 līdz 5000000 m² uz tonnu rezultātā iegūtās suspensijas S, vēlams diapazonā no 10000 līdz 5000000 m² uz tonnu rezultātā iegūtās suspensijas S, vēlāmāk diapazonā no 70000 līdz 500000 m² uz tonnu rezultātā iegūtās suspensijas S.

3. Tehnoloģiskais process saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī b) minētās vismaz vienas vielas, kas satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, vidējās masas daļiņu izmērs (d₅₀) ir diapazonā no 0,7 līdz 100 μm.

4. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī b) minētās vismaz vienas vielas, kas satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, īpatnējais virsmas laukums (SSA) ir diapazonā no 0,01 līdz 200 m²/g, un vēlams diapazonā no 1 līdz 100 m²/g.

5. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī b) minētās vismaz vienas vielas, kas satur vismaz vienu sārmezju metāla karbonātu un pēc izvēles vismaz vienu sārmezju metāla hidroksīdu, sālskābes (HCl) nešķīstošais saturs ir no 0,02 līdz 90 masas %, vēlams no 0,05 līdz 15 masas %, pamatojoties uz sausās vielas kopējo masu.

6. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka rezultātā iegūtās suspensijas S, kas ir iegūta solī d), cietvielu saturs ir diapazonā no 3 līdz 35 masas %, vēlāmāk diapazonā no 5 līdz 35 masas %, pamatojoties uz rezultātā iegūtās suspensijas S kopējo masu.

7. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī a) minētais ūdens ir izvēlēts no destilēta ūdens, ūdensvada ūdens, atsāļota ūdens, sālsūdens, attīrīta notekūdens vai dabīgā ūdens, piemēram, gruntsūdens, virszemes ūdens vai lietusūdens.

8. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī c) minētais CO₂ ir izvēlēts no gāzveida oglekļa dioksīda, šķīdri oglekļa dioksīda, cieta oglekļa dioksīda vai oglekļa dioksīda un vismaz vienas citas gāzes gāzveida maisījuma, un vēlams ir gāzveida oglekļa dioksīds.

9. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka izmantotā CO₂ daudzums molos, lai iegūtu 1 mol vismaz viena sārmzemju metāla hidroģēnkarbonāta ūdeni saturošā šķīdumā, ir diapazonā no 0,5 līdz 4 mol, vēlams diapazonā no 0,5 līdz 2,5 mol, vēlāmāk diapazonā no 0,5 līdz 1,0 mol, visvēlāmāk diapazonā no 0,5 līdz 0,65 mol.

10. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka daļiņu smalcināšanas solis f) ir malšanas solis.

11. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī e) iegūtā ūdeni saturošā šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, cietība ir no 5 līdz 130 °dH, vēlams no 10 līdz 60 °dH, visvēlāmāk no 15 līdz 50 °dH.

12. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī e) iegūtā ūdeni saturošā šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, pH ir diapazonā no 6,5 līdz 9, vēlams diapazonā no 6,7 līdz 7,9 un visvēlāmāk diapazonā no 6,9 līdz 7,7, pie 20 °C.

13. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī e) iegūtā ūdeni saturošā šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, kalcija koncentrācija, kalcija karbonāta formā, ir no 70 līdz 630 mg/l.

14. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī e) iegūtā ūdeni saturošā šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, magnija koncentrācija, magnija karbonāta formā, ir no 1 līdz 200 mg/l, vēlams no 2 līdz 150 mg/l, visvēlāmāk no 3 līdz 125 mg/l.

15. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī e) iegūtā ūdeni saturošā šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, duļķainība ir mazāka nekā 0,5 NTU vienības, vēlams mazāka nekā 0,3 NTU vienības.

16. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka vismaz solis d) tiek veikts temperatūrā diapazonā no 5 līdz 55 °C, vēlams diapazonā no 20 līdz 45 °C.

17. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 16. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka tas ir nepārtraukts process.

18. Tehnoloģiskais process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 16. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka solī e) minētā filtrēšanas ierīce ir membrānas filtrs, un vēlams caurules membrānas filtrs, ar poru izmēru no 0,02 līdz 0,2 μm.

19. Ūdeni saturoša šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, kas iegūts ar tehnoloģisko procesu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 18. pretenzijai, izmantošana izgulsnēta sārmzemju metāla karbonāta un/vai hidromagnezīta iegūšanai, un jo īpaši izgulsnēta kalcija karbonāta un/vai hidromagnezīta iegūšanai.

20. Ūdeni saturoša šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonāta, kas iegūts ar tehnoloģisko procesu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 18. pretenzijai, izmantošana ūdens mineralizācijai.

21. Ūdens mineralizācijas process, kas ietver šādus soļus:

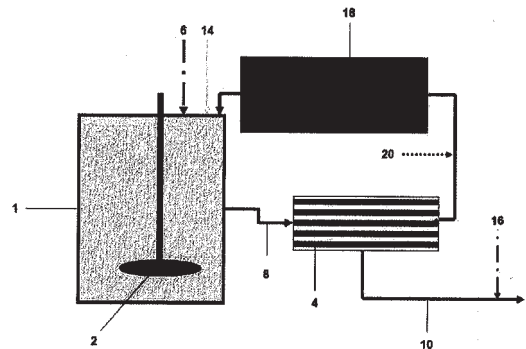
I) barošanas ūdens sagatavošanu,
II) ūdeni saturoša šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, kas iegūts ar tehnoloģisko procesu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 18. pretenzijai, sagatavošanu un

III) solī I) minētā barošanas ūdens apvienošanu ar solī II) minēto ūdeni saturošo šķīdumu, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, lai iegūtu mineralizētu ūdeni.

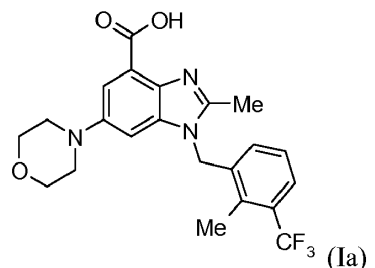
22. Tehnoloģiskais process saskaņā ar 21. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī II) minētā ūdeni saturošā šķīduma, kas

satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, cietība ir vismaz par 3 °dH, un vēlams vismaz par 5 °dH, augstāka nekā solī I) minētā barošanas ūdens cietība.

23. Tehnoloģiskais process saskaņā ar 21. vai 22. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka solī II) minētā ūdeni saturošā šķīduma, kas satur vismaz vienu sārmzemju metāla hidroģēnkarbonātu, cietība ir vismaz 15 °dH.

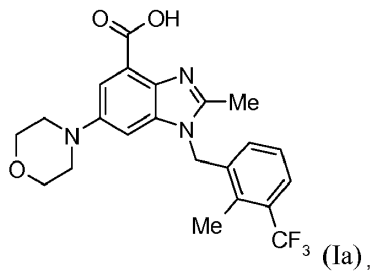


- (51) **C07D 235/10**^(2006.01) (11) **2624696**
- C07D 401/10**^(2006.01)
- C07D 235/24**^(2006.01)
- C07D 403/04**^(2006.01)
- C07D 403/10**^(2006.01)
- C07D 405/04**^(2006.01)
- C07D 405/10**^(2006.01)
- C07D 409/10**^(2006.01)
- C07D 513/04**^(2006.01)
- C07D 417/04**^(2006.01)
- C07D 417/10**^(2006.01)
- A61K 31/4164**^(2006.01)
- A01N 43/52**^(2006.01)
- C07D 235/08**^(2006.01)
- C07D 413/04**^(2006.01)
- C07D 413/10**^(2006.01)
- (21) 11831214.9 (22) 23.09.2011
- (43) 14.08.2013
- (45) 21.12.2016
- (31) 201161528397 P (32) 29.08.2011 (33) US
- 390314 P 06.10.2010 US
- (86) PCT/US2011/052857 23.09.2011
- (87) WO2012/047538 12.04.2012
- (73) GlaxoSmithKline LLC, Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington DE 19808, US
- QU, Junya, US
- RIVERO, Ralph, US
- SANCHEZ, Robert, US
- TEDESCO, Rosanna, US
- (74) Goff, Dawn Caroline, et al, GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB
- Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Ipašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **BENZIMIDAZOLA ATVASINĀJUMI KĀ PI3 KINĀZES INHIBITORI**
- BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PI3 KINASE INHIBITORS**
- (57) 1. Savienojums ar formulu (Ia)



kas ir 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluormetil)fenil]metil]-6-(4-morfolinil) 1H-benzimidazol-4- karbonskābe vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (Ia)



kas ir 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluormetil)fenil]metil]-6-(4-morfolinil) 1H-benzimidazol-4- karbonskābe.

3. Savienojuma ar formulu (Ia) saskaņā ar 1. pretenziju farmaceitiski pieņemams sāls.

4. Savienojuma ar formulu (Ia) saskaņā ar 3. pretenziju farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt sāls ir 1:1 trīs sāls.

5. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu ar formulu (Ia) vai tā farmaceitiski pieņemamu sāli saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām un farmaceitiski pieņemamu nesējvielu.

6. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 5. pretenziju zīdītājiem jutīgu audzēju ārstēšanā, kam tas ir nepieciešams.

7. Savienojums ar formulu (Ia) vai tā farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām izmantošanai terapijā.

8. (a) 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluormetil)fenil]metil]-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-karbonskābes vai tās farmaceitiski pieņemama sāls un (b) vismaz viena pretaudzēju līdzekļa kombinācija izmantošanai ārstēšanā.

9. Savienojums ar formulu (Ia) vai tā farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām vai farmaceitiska kompozīcija saskaņā ar 5. pretenziju, vai kombinācija saskaņā ar 8. pretenziju izmantošanai PTEN gēna deficīta izraisīts audzējs, kas ir izvēlēts no smadzeņu audzēja (gliomas), glioblastomas, leukēmijas, Bannajana-Zonana sindroma, Koudena slimības, Lermīta-Duklo slimības, krūts vēža, iekaisuma krūts vēža, resnās un taisnās zarnas vēža, Vilmsa audzēja, Jūinga sarkomas, rabdomiosarkomas, ependimomas, meduloblastomas, resnās zarnas vēža, galvas un kakla vēža, nieru vēža, plaušu vēža, aknu vēža, melanomas, plakanšūnu karcinomas, olnīcu vēža, aizkuņģa dziedzera vēža, prostatas vēža, sarkomas, vēža, osteosarkomas, milzu šūnu kaulu audzēja, vairogdziedzera vēža, T šūnu limfoblastiskas leukēmijas, hroniskas mielogēnas leukēmijas, hroniskas limfocītiskās leukēmijas, mataino šūnu leukēmijas, akūtas limfoblastiskas leukēmijas, akūtas mielogēnas leukēmijas, hroniskas neitrofilas leukēmijas, akūtas limfoblastiskas T šūnu leukēmijas, plazmocīta, imūnblastikas lielšūnu leukēmijas, mantijas šūnu leukēmijas, multiplās mielomas, megakarioblastiskas leukēmijas, akūtas megakariocitiskas leukēmijas, promielocitāras leukēmijas, eritroleikēmijas, ļaundabīgas limfomas, Hodžkina limfomas, ne-Hodžkina limfomas, limfoblastiskas T šūnu limfomas, Bērķita limfomas, folikulu limfomas, neiroblastomas, urīnpūšļa vēža, uroteliāla vēža, vulvas vēža, dzemdes kakla vēža, endometrija vēža, nieru vēža, mezoteliomas, barības vada vēža, siekalu dziedzera vēža, aknu šūnu vēža, kuņģa vēža, nazofaringeāla vēža, vaiga vēža, mutes vēža, GIST (kuņģa-zarnu trakta stromas audzēja) un sēklinieku vēža, ārstēšanā.

10. Savienojums ar formulu (Ia) vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, vai farmaceitiska kompozīcija, vai kombinācija izmantošanai saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētais PTEN gēna deficīta audzējs ir izvēlēts no prostatas vēža, ne-sīkšūnu plaušu vēža, endometrija vēža, kuņģa vēža, melanomas, galvas un kakla vēža, krūts vēža, ieskaitot trīskārši negatīvo krūts vēzi, un gliomas.

11. Savienojums ar formulu (Ia) vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, vai farmaceitiska kompozīcija, vai kombinācija izmantošanai saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt minētais prostatas vēzis ir hormonu rezistentais prostatas vēzis.

12. Savienojuma ar formulu (Ia) vai tā farmaceitiski pieņemama sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām izmantošana medikamenta ražošanā, kas paredzēts PTEN gēna deficīta izraisīta audzēja, kas ir izvēlēts no smadzeņu audzēja (gliomas), glioblastomas, leukēmijas, Bannajana-Zonana sindroma, Koudena

slimības, Lermīta-Duklo slimības, krūts vēža, iekaisuma krūts vēža, resnās un taisnās zarnas vēža, Vilmsa audzēja, Jūinga sarkomas, rabdomiosarkomas, ependimomas, meduloblastomas, resnās zarnas vēža, galvas un kakla vēža, nieru vēža, plaušu vēža, aknu vēža, melanomas, plakanšūnu karcinomas, olnīcu vēža, aizkuņģa dziedzera vēža, prostatas vēža, sarkomas, vēža, osteosarkomas, milzu šūnu kaulu audzēja, vairogdziedzera vēža, T šūnu limfoblastiskas leukēmijas, hroniskas mielogēnas leukēmijas, hroniskas limfocītiskās leukēmijas, mataino šūnu leukēmijas, akūtas limfoblastiskas leukēmijas, akūtas mielogēnas leukēmijas, hroniskas neitrofilas leukēmijas, akūtas limfoblastiskas T šūnu leukēmijas, plazmocīta, imūnblastikas lielšūnu leukēmijas, mantijas šūnu leukēmijas, multiplās mielomas, megakarioblastiskas leukēmijas, akūtas megakariocitiskas leukēmijas, promielocitāras leukēmijas, eritroleikēmijas, ļaundabīgas limfomas, Hodžkina limfomas, ne-Hodžkina limfomas, limfoblastiskas T šūnu limfomas, Bērķita limfomas, folikulu limfomas, neiroblastomas, urīnpūšļa vēža, uroteliāla vēža, vulvas vēža, dzemdes kakla vēža, endometrija vēža, nieru vēža, mezoteliomas, barības vada vēža, siekalu dziedzera vēža, aknu šūnu vēža, kuņģa vēža, nazofaringeāla vēža, vaiga vēža, mutes vēža, GIST (kuņģa-zarnu trakta stromas audzēja) un sēklinieku vēža, ārstēšanā.

13. Izmantošana saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt minētais PTEN gēna deficīta izraisītais audzējs ir izvēlēts no prostatas vēža, ne-sīkšūnu plaušu vēža, endometrija vēža, kuņģa vēža, melanomas, galvas un kakla vēža, krūts vēža, ieskaitot trīskārši negatīvo krūts vēzi, un gliomas.

14. Izmantošana saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt minētais prostatas vēzis ir hormonu rezistentais prostatas vēzis.

- | | | | |
|------|---|------|----------------|
| (51) | C07D 489/12 ^(2006.01) | (11) | 2635586 |
| | C07D 489/08 ^(2006.01) | (21) | 11785301.0 |
| (43) | 11.09.2013 | (43) | 11.09.2013 |
| (45) | 08.02.2017 | (45) | 08.02.2017 |
| (31) | 201100396 | (32) | 25.05.2011 |
| | 201161489701 P | | 25.05.2011 |
| | 410405 P | | 05.11.2010 |
| | 201001007 | | 05.11.2010 |
| (86) | PCT/DK2011/000128 | | 04.11.2011 |
| (87) | WO2012/059103 | | 10.05.2012 |
| (73) | H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK | (33) | DK |
| (72) | DE FAVERI, Carla, IT | | US |
| | HUBER, Florian, Anton, Martin, IT | | US |
| | STIVANELLO, Mariano, IT | | DK |
| (74) | Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV | | |
| (54) | NALTREKSONA RAŽOŠANAS METODE | | |
| | METHOD FOR THE MANUFACTURING OF NALTREXONE | | |
| (57) | 1. Naltreksona ražošanas process, kas ietver noroksimorфона pakļaušanu reakcijai ar ciklopropilmetilhalogenīdu N-etil-2-pirolidona klātbūtnē. | | |
| | 2. Process saskaņā ar 1. pretenziju, kurā reakcija notiek skābes akceptora klātbūtnē. | | |
| | 3. Process saskaņā ar 2. pretenziju, kurā skābes akceptors ir neorganiska vai organiska bāze vai tās maisījums. | | |
| | 4. Process saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, kur skābes akceptors ir N-diizopropiletilamīns. | | |
| | 5. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur ciklopropilmetilhalogenīds ir ciklopropilmetilbromīds. | | |
| | 6. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kur pirms reakcijas ar ciklopropilmetilhalogenīdu noroksimorфона sauc ar N-etil-2-pirolidonu un neprotisku šķīdinātāju, pēc kā noroksimorфона, N-etil-2-pirolidona un neprotiskā šķīdinātāja maisījums tiek koncentrēts. | | |
| | 7. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kur N-etil-2-pirolidons tiek izmantots masas attiecībā no 0,5:1 līdz 10:1 attiecībā pret noroksimorфона. | | |
| | 8. Process saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 7. pretenzijai, turklāt noroksimorфона un skābes akceptora molārā attiecība ir aptuveni no 1:0,5 līdz 1:2. | | |
| | 9. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt noroksimorфона un ciklopropilmetilhalogenīda molārā attiecība ir aptuveni no 1:1 līdz aptuveni 1:2. | | |

10. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kur reakcijas temperatūra ir diapazonā apmēram 30–100 °C.

11. Process saskaņā ar 10. pretenziju, kur reakcijas temperatūra ir diapazonā apmēram 50–70 °C, piemēram, diapazonā 50–55 °C vai 55–60 °C, vai 60–65 °C, vai 65–70 °C.

12. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kur iegūtais naltreksons tiek izolēts, izmantojot metodi, kas ietver šādus soļus:

- a) reakcijas maisījuma sajaukšanu ar skābi;
- b) reakcijas maisījuma koncentrēšanu;
- c) iegūtā maisījuma sajaukšanu ar ūdeni;
- d) pēc izvēles, iegūtā maisījuma sajaukšanu ar skābi;
- e) pēc izvēles, maisījuma apstrādi ar kokogli;
- f) iegūtā maisījuma sajaukšanu ar bāzi;
- g) iegūtās cietvielas izdalīšanu;
- h) pēc izvēles, cietvielas suspendēšanu ūdenī, sajaucot ar skābi, kam seko sajaukšana ar bāzi un pēc tam iegūtās cietvielas izdalīšana;
- i) cietvielas žāvēšanu.

13. Nalmefēna ražošanas process, kurš ietver šādus soļus:

- i) naltreksona ražošanu procesā saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai;

ii) solī i) iegūtā naltreksona papildu apstrādi, līdz tiek iegūts nalmefēns, pēc izvēles izmantojot Vitīga reakciju.

14. Process saskaņā ar 13. pretenziju, kas ietver šādus secīgus soļus:

- iii) nalmefēna kā farmaceitiski pieņemama sāls izgulsnēšanu;
- iv) pēc izvēles, iegūtā nalmefēna sāls attīrīšanu.

11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69) un vismaz viens vibrāciju sensors (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) ir piemērots minētās uzraudzības vietas vibrāciju uztveršanai, un minētais vismaz viens vibrāciju sensors ir pielāgots minēto vibrācijas datu pārraidīšanai uz datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) kā vibrāciju funkciju, atkarīgu no laika datiem, vai arī dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ir pielāgots vibrāciju kā no laika atkarīgas funkcijas ģenerēšanai no minētajiem vibrācijas datiem, kam raksturīgs tas, ka dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) satur aparāturu un ir ieprogrammēts vibrāciju kā no laika atkarīgas funkcijas salīdzināšanai ar novietojumu, kā ar no laika atkarīgu funkciju, kas korelē laikā, vēlams, lai stacionārā struktūra (1, 11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69) ir būtībā nostiprināta struktūra, šī struktūra (1, 11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69) vēlams ir stacionāra struktūra, tai esot zemūdens struktūrai (11, 21b, 31b), kas noguldīta jūras dibenā vai aprakta un/vai ir tranšejā ieguldīta zemūdens struktūra (31b, 51).

2. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kur stacionārā struktūra (1, 11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69) ir kabelis, cauruļvads un/vai optiskā šķiedra vai ietver to, stacionārā struktūra, pēc izvēles, ir kabeļu rullis vai ietver to.

3. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur vibrāciju sensors (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) ir akustiskais sensors, piemēram, mikrofons, hidrofons, seismometrs un/vai optisko šķiedru akustiskais sensors.

4. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur vibrāciju sensors (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) ir dalīto vibrāciju sensors, vēlams, lai vibrāciju sensors ietver optisko šķiedru sensoru, optisko šķiedru sensors ir piemērots, lai darbotos ar atstarošanas, piemēram, Briļjuēna (*Brillouin*) izkliede, Ramana izkliede vai Reileja (*Rayleigh*) izkliede.

5. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur kustīgā objekta (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b) atrašanās vietas datu, kā funkcijas atkarīgas no laika, iegūšanas un pārraidīšanas līdzekļi ietver uztvērēju (20a), kas var saņemt atrašanās vietas datus kā funkciju, atkarīgu no laika, tieši no kustīgā objekta raidītāja (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b), izmantojot interneta pārraidi, izmantojot satelītu un/vai izmantojot ārējo antenu, uztvērējs pēc izvēles ir datora sastāvdaļa (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) vai ir bezvadu vai optisko šķiedru savienojumā ar datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33).

6. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) satur aparāturu un programmatūru, kas ietver vismaz procesoru atrašanās vietas kā funkcijas, atkarīgas no laika datiem, salīdzināšanai ar vibrācijas datiem, kas korelētas laikā tā, ka var vismaz novērtēt, vai vibrācijas, kas uztvertas ar vibrāciju sensoru (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) dotajā laika momentā, bija vai ietvēra kustīgā objekta (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b), piemēram, kuģa radītās vibrācijas.

7. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur sistēma ir pielāgota vibrācijas virziena noteikšanai attiecībā pret vibrāciju sensoru (32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c,) un/vai attiecībā pret stacionāro struktūru (31a, 31b, 41, 49a, 49b).

8. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kas satur vismaz vienu optisko šķiedru vibrāciju sensoru (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62), kur vibrāciju sensors (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) ir dalīts vai kvazi-dalīts sensors, kur optiskās šķiedras vibrāciju sensors un/vai dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ir pielāgoti tam, lai iegūtu un pēc izvēles apstrādātu izvades signālus no dažādiem izvēlēta garuma optisko šķiedru vibrāciju sensora posmiem N, vēlams, sistēma ir pielāgota vibrāciju datu staru kūļa funkcijas veidošanai no sensoru masīva, vai dalīta vai kvazi-dalīta sensora.

9. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur sistēma satur sensoru masīvu, piemēram, atsevišķu sensoru masīva formā (42a, 42b, 42c) vai dalīta vai kvazi-dalīta šķiedras sensora formā (32a, 32b, 32c), dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ir pielāgots, lai iegūtu un

(51) G01H 9/00 ^(2006.01) G01M 3/00 ^(2006.01) G01M 5/00 ^(2006.01) G01M 7/00 ^(2006.01) G01M 3/24 ^(2006.01)	(11) 2635875		
(21) 11837602.9	(22) 03.11.2011		
(43) 11.09.2013			
(45) 22.02.2017			
(31) 201001005	(32) 05.11.2010	(33) DK	
(86) PCT/DK2011/050415	03.11.2011		
(87) WO2012/059108	10.05.2012		
(73) NKT Cables Group A/S, Vibeholms Allé 25, 2605 Brøndby, DK Energinet.dk, Tonne Kjærvej 65, 7000 Fredericia, DK			
(72) HANSEN, Henrik Roland, DK HØJSGAARD, Lars, DK MAIWALD, Dirk, DE			
(74) Hegner & Partners A/S, Banemarksvej 50, 2605 Brøndby, DK Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV			
(54) INTEGRITĀTES UZRAUDZĪBAS SISTĒMA UN STACIONĀRAS STRUKTŪRAS INTEGRITĀTES UZRAUDZĪBAS METODE AN INTEGRITY MONITORING SYSTEM AND A METHOD OF MONITORING INTEGRITY OF A STATIONARY STRUCTURE			
(57) 1. Integritātes uzraudzības sistēma vismaz daļas no stacionāras struktūras integritātes uzraudzībai (1, 11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69), šī sistēma satur vismaz vienu vibrāciju sensoru (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62), kas pielāgots vibrāciju kā funkcijas, atkarīgas no laika, uztveršanai, datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33), pārraides līdzekļus, kas pielāgoti vibrācijas datu pārraidīšanai no vismaz viena vibrāciju sensora (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) uz datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33), līdzekļus, kas pielāgoti kustīga objekta (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b) atrašanās vietas datu iegūšanai un pārraidīšanai kā funkcijas, atkarīgas no laika, uz minēto datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33), ja minētais kustīgais objekts (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b) satur raidītāju (5, 25a, 25b, 35, 55) un atrodas izvēlēta attālumā (6a, 6b, SD) no uzraudzības vietas, kur uzraudzības vieta satur vismaz daļu no stacionāras struktūras (1,			

apstrādātu vibrācijas datus no sensoru masīva, dators (3, 13, 15, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ietver programmatūru vibrāciju emitējoša objekta virziena, attāluma un/vai ātruma noteikšanai, vibrāciju emitējošs objekts pēc izvēles ir kustīgais objekts (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b).

10. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur integritātes uzraudzības sistēma ir jūras piekrastes zonas integritātes uzraudzības sistēma, stacionārā struktūra (1, 11, 21, 21b, 31a, 31b, 49a, 49b, 51, 61, 69) ir zemūdens struktūra un kustīgais objekts (4a, 4b, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b) ir kuģis.

11. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajām pretenzijām, kur līdzekļi atrašanās vietas iegūšanai un nosūtīšanai kā funkcijas, atkarīgas no laika, uz datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ietver datu iegūšanu no automatiskās identifikācijas sistēmas (AIS), kur dati tiek iegūti tieši no kuģa raidītāja, izmantojot interneta pārraidi, izmantojot kuģu satiksmes dienestu (VTS) un/vai izmantojot ārējo antenu, kuģa raidītājs ir retranslators.

12. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no 10. līdz 11. pretenzijai, kur izvēlētais attālums līdz uzraudzības vietai nodrošina izvēlētu horizontālu apgabalu, sistēma ir pielāgota tam, ka dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) iegūst atrašanās vietas funkciju, atkarīgu no laika, no kuģiem ar raidītāju (5, 25b, 35, 55) minētajā izvēlētajā horizontālajā apgabalā.

13. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no 10. līdz 12. pretenzijai, kur līdzekļi atrašanās vietas noteikšanai un pārraidīšanai kā funkciju, atkarīgu no laika, uz datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ietver datu iegūšanu no automatiskās identifikācijas sistēmas (AIS), dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ir pielāgots tam, lai iegūtu papildu datus no AIS vai no cita avota, papildu dati ietver vismaz vienu no sekojošajiem: unikālu identifikatoru, kursu, ātrumu, kustības virzienu, brīdinājumus, laika apstākļus un minēto datu paredzējumus/prognozes, vēlams, lai papildu dati ietver vismaz unikālu identifikatoru.

14. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no 10. līdz 13. pretenzijai, kur sistēma papildus satur avārijsignalizācijas ierīci, kas pielāgota aktivēšanai pie iespējamām vai faktiskām briesmām sabojāt zemūdens struktūru (1, 11, 21, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69), dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) ir pielāgots tam, lai aprēķinātu iespējamo vai reālo apdraudējumu sabojāt zemūdens struktūru (1, 11, 21, 21b, 31a, 31b, 49a, 49b, 41, 51, 61, 69), kura pamatā, vēlams, ir vismaz daži vibrāciju dati un atrašanās vietas datu funkcija, atkarīga no laika, vēlams, lai sistēma ir noregulēta avārijsignalizācijas ierīces aktivēšanai, uztverot iepriekšnoteikta parauga vibrāciju datus un/vai vibrāciju līmenis pārsniedz maksimālo iestatīto vibrāciju līmeni viltus trauksmes samazināšanai.

15. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no 10. līdz 14. pretenzijai, kur zemūdens struktūra (1, 11, 21, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69) satur apraktu vai tranšējā ievietotu zemūdens struktūru, sistēma satur datu bāzes atmiņu datu komunikācijai ar datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33), datu bāzes atmiņa satur kalibrācijas līkni vibrāciju paraugam attiecībā pret kuģa attālumu vienam vai vairākiem kuģiem, vai kuģu veidiem, dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) satur programmatūru segmateriāla līmeņa maiņas aprēķināšanai virs zemūdens struktūras (1, 11, 21, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69).

16. Integritātes uzraudzības sistēma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kur integritātes uzraudzības sistēma ir sauszemes integritātes uzraudzības sistēma, stacionārā struktūra (21a) ir struktūra, kas nav zemūdens struktūra, vēlams, kuras sastāvā ir kabelis un/vai caurule, vēlams, kustīgais objekts (24a) ir kuģis, gaisa kuģis vai motorizēts darbarīks, kas satur pozicionēšanas sistēmu, piemēram, GPS (Globālā pozicionēšanas sistēma) atrašanās vietas un pēc izvēles detalizētas informācijas par kustību iegūšanai, un raidītājs, kas pielāgots datu pārsūtīšanai uz datoru (23(1), 23(2), 23(3)), vēlams kopā ar kustīgā objekta (24a) unikālo identifikatoru.

17. Metode vismaz daļas no stacionārās struktūras (1, 11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69) integritātes uzraudzīšanai, šī metode ietver:

(i) nodrošināšanu ar vismaz vienu vibrāciju sensoru (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62), vibrāciju, kā funkcijas, atkarīgas no laika, uztveršanu;

(ii) nodrošināšanu ar datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33);
(iii) nodrošināšanu ar pārraidīšanas līdzekļiem vibrācijas datu pārsūtīšanai no vibrāciju sensora (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) uz datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33),

kur minētos vibrācijas datus pārsūtīta uz datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) kā vibrāciju funkciju, atkarīgu no laika, vai arī dators (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) no minētajiem vibrāciju datiem ģenerē vibrāciju funkciju, atkarīgu no laika datiem;

(iv) minētā vibrāciju sensora (2, 12, 22, 22a, 22b, 32a, 32b, 32c, 42a, 42b, 42c, 52, 62) pielāgošanu vibrāciju uztveršanai uzraudzības vietā, kas ietver vismaz daļu no stacionārās struktūras (1, 11, 21, 21a, 21b, 31a, 31b, 41, 49a, 49b, 51, 61, 69);

(v) atrašanās vietas funkcijas, atkarīgas no laika, iegūšanu no kustīgā objekta (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b), kas satur raidītāju, kad minētais kustīgais objekts (4a, 4b, 24a, 24b, 34, 44, 54, 64a, 64b) ir izvēlēta attāluma robežās no minētās uzraudzības vietas;

(vi) nodrošināšanu ar minēto datoru (3, 13, 23(1), 23(2), 23(3), 33) vibrācijas datu un atrašanās vietas funkcijas, atkarīgas no laika, saīdzināšanai, kas korelē laikā,

kur šī metode ietver integritātes uzraudzības sistēmas izmantošanu atbilstoši jebkurai no 1. līdz 16. pretenzijai.

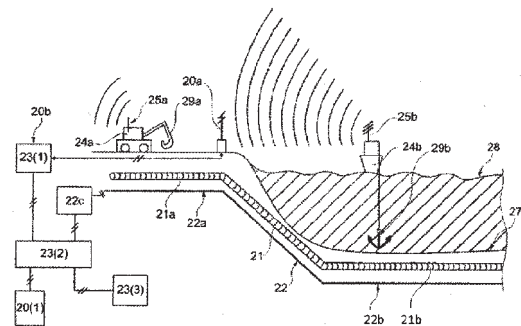


Fig. 3

- (51) **A61K 31/505**^(2006.01) (11) **2637664**
A61K 31/4985^(2006.01)
A61K 9/20^(2006.01)
A61K 9/48^(2006.01)
A61K 9/00^(2006.01)
A61P 9/00^(2006.01)
A61P 9/10^(2006.01)
A61P 9/12^(2006.01)
A61P 11/00^(2006.01)
A61P 11/06^(2006.01)
A61P 13/12^(2006.01)
A61K 31/519^(2006.01)
A61K 31/422^(2006.01)
A61K 31/53^(2006.01)
A61K 45/06^(2006.01)
- (21) 11833507.4 (22) 14.10.2011
(43) 18.09.2013
(45) 29.03.2017
(31) 201161490454 P (32) 26.05.2011 (33) US
201161497475 P 15.06.2011 US
393529 P 15.10.2010 US
(86) PCT/US2011/056404 14.10.2011
(87) WO2012/051559 19.04.2012
(73) Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
(72) BELARDINELLI, Luiz, US
GILLIES, Hunter, Campbell, US
LIANG, Faquan, US
SHRYOCK, John, US
YANG, Suyu, US
(74) Wallace, Sheila Jane, Marks & Clerk LLP, 90 Long Acre, London WC2E 9RA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **KOMPOZĪCIJAS UN METODES PULMONĀLĀS HIPERTENSIJAS ĀRSTĒŠANAI**
COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING PULMONARY HYPERTENSION

- (57) 1. Kompozīcija lietošanai pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanā pacientam, kas ir cilvēks, neregulējot vienu vai vairākus hemodinamiskos parametrus normālākā līmenī, salīdzinot ar izejas līmeni, turklāt kompozīcija satur ambrisentāna vai tā sāls terapeitiski efektīvu daudzumu kombinācijā ar tadalafile vai tā sāls terapeitiski efektīvu daudzumu, turklāt ambrisentāna vai tā sāls masas attiecība pret tadalafile vai tā sāli ir diapazonā no 1:1 līdz 1:10, un turklāt ambrisentāna vai tā sāls terapeitiski efektīvā daudzuma un tadalafile vai tā sāls terapeitiski efektīvā daudzuma kombinācijas ievadīšanas efektivitāte ir augstāka nekā katra līdzekļa atsevišķu ievadīšanu summārā efektivitāte.
2. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt ambrisentāna vai tā sāls masas attiecība pret tadalafile vai tā sāli ir diapazonā no 1:2 līdz 1:5.
3. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt kompozīcija tiek ievadīta perorāli vai parenterāli.
4. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt kompozīcija ir tablete vai kapsula.
5. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt ambrisentāna vai tā sāls terapeitiski efektīvais daudzums ir no 1 līdz 100 mg dienā.
6. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt ambrisentāna vai tā sāls terapeitiski efektīvais daudzums ir no 2 līdz 20 mg dienā.
7. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt tadalafile vai tā sāls terapeitiski efektīvais daudzums ir no 5 līdz 500 mg dienā.
8. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt tadalafile vai tā sāls terapeitiski efektīvais daudzums ir no 10 līdz 100 mg dienā.
9. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt kompozīcija tiek ievadīta reizi dienā.
10. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt PAH ir idiopātiska PAH, ģimenes PAH vai ar citu slimību vai patoloģisku stāvokli asociēta PAH.
11. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt PAH pie izejas līmeņa pēc PVO klasifikācijas ir II, III vai IV funkcionālās klases PAH.

- (51) **G02B 3/14**^(2006.01) (11) **2638417**
 (21) 11839709.0 (22) 10.11.2011
 (43) 18.09.2013
 (45) 17.05.2017
 (31) 411978 P (32) 10.11.2010 (33) US
 (86) PCT/US2011/060186 10.11.2011
 (87) WO2012/064955 18.05.2012
 (73) Adlens Beacon, Inc., 2755 SW 32nd Avenue, Pembroke Park, FL 33023, US
 (72) EGAN, William, US
 HAROLD, Karim, CH
 NIBAUER, Lisa, US
 PETERSON, Matthew Wallace, US
 SCHNELL, Urban, CH
 SENATORE, Daniel, CH
 (74) Johnson, Richard Alan, Mewburn Ellis LLP, 33 Gutter Lane, London EC2V 8AS, GB
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV

(54) **AR FLŪĪDU PILDĪTA LĒCA UN TĀS DARBINĀŠANAS SISTĒMA**
FLUID-FILLED LENSES AND ACTUATION SYSTEMS THEREOF

- (57) 1. Aktuatora mezgls (60) regulējamai, ar flūīdu pildītai lēcai (66), turklāt aktuatora mezgls satur:
 briļļu kājiņas deniņu daļu (64) ar dobu vidu (68), kas fluidāli ir savienota ar regulējamo, ar flūīdu pildīto lēcu, flūīdu (70), kas atrodas dobajā vidū ievietotā rezervuārā, un

bīdītāju, kas ir pārbīdāms attiecībā pret minēto deniņu daļu, raksturīgs ar to, ka bīdītājs ir magnētisks aktuatora mezgls (61), kas satur:

magnētisku slīdni (62), kas pārbīdāmā veidā piestiprināts pie deniņu daļas,

magnētisku elementu (72), kas ievietots dobajā vidū tā, ka ir bīdāms un ir magnētiski saistīts ar magnētisko slīdni, un bīdītāja sviru (75), pie kam magnētiskais aktuatora mezgls ir konfigurēts tā, ka bīdītāja svira magnētiskā aktuatora mezgla darbības laikā rada aksiālu spēku;

turklāt magnētiskais elements ir konfigurēts tā, ka magnētiskā elementa pārvietošana attiecībā pret deniņu daļu izmaina regulējamās, ar flūīdu pildītās lēcas optisko stiprumu, palielinot vai samazinot flūīda daudzumu regulējamajā, ar flūīdu pildītajā lēcā.

2. Aktuatora mezgls atbilstoši 1. pretenzijai, turklāt magnētiskais elements ir konfigurēts tā, ka magnētiskā elementa pārvietošana pirmajā virzienā spiež flūīdu regulējamajā, ar šķidrums pildītajā lēcā un magnētiskā elementa pārvietošana otrajā virzienā velk flūīdu ārā no regulējamās, ar flūīdu pildītās lēcas.

3. Aktuatora mezgls atbilstoši 1. pretenzijai, turklāt magnētiskais elements ir konfigurēts tā, lai radītu flūīda hermetizāciju starp magnētisko elementu un deniņu daļu.

4. Aktuatora mezgls atbilstoši 1. pretenzijai, turklāt deniņu daļu ir konfigurēta tā, lai pilnīgi apņemtu un hermetizētu dobo vidu.

5. Aktuatora mezgls atbilstoši 1. pretenzijai, turklāt magnētiskais elements ir feromagnētisks flūīds.

6. Aktuatora mezgls atbilstoši 1. pretenzijai, turklāt bīdītāja svira ir fiziski piestiprināta pie magnētiskā slīdņa un magnētiskā elementa.

7. Aktuatora mezgls (80, 104) regulējamai, ar flūīdu pildītai lēcai (78), turklāt aktuatora mezgls satur deniņu daļu (86), kam ir dobs vidus, pie kam dobajā vidū ir rezervuārs, un aktuatoru (82, 106), kas ir piestiprināts pie deniņu daļas grozāmā veidā,

- kas vai nu ir raksturīgs ar to, ka:

(i) dobais vidus papildus satur: ar aktuatoru saistītu pamatu (96), kabeli (90) ar pirmo galu, kas savienots ar pamatu, un otro galu, kas savienots ar dobajā vidū pārbīdāmi ievietotu virzuli (88), turklāt:

aktuators (82) ir konfigurēts tā, ka griešana pirmajā virzienā attiecībā pret deniņu daļu izsauc kabeļa tīšanas ap pamatu un virzuļa vilkšanu pirmajā virzienā, un virzuļa pārvietošanās izmaina ar flūīdu pildītās lēcas optisko stiprumu;

- vai ir raksturīgs ar to, ka:

(ii) aktuators (106) ir magnētiski saistīts ar virzuli (114), kam ir ar vītņi aprīkota ārējā virsma (112), kas konfigurēta tā, lai sakabinātos ar deniņu daļas ar vītņi aprīkoto iekšējo virsmu (110), lai būtu iespējama aksiāla pārvietošanās deniņu daļas iekšienē,

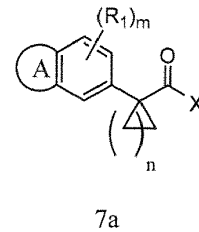
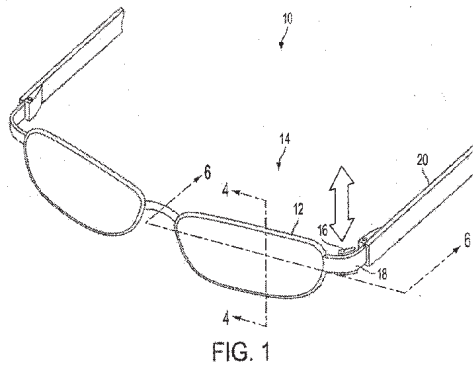
turklāt aktuators ir konfigurēts tā, ka aktuatora griešana attiecībā pret deniņu daļu izraisa virzuļa griešanos attiecībā pret deniņu daļu magnētiskā spēka iespaidā, pie tam virzuļa pārvietošanās izmaina ar flūīdu pildītās lēcas optisko stiprumu.

8. Aktuatora mezgls atbilstoši 7. pretenzijai, turklāt, kad dobais vidus apņem ar aktuatoru saistīto pamatu, aktuatora mezgls papildus satur atspere (92, 94), kas ir ievietota deniņu daļā un ir piestiprināta pie virzuļa,

turklāt aktuators ir konfigurēts tā, ka aktuatora griešana otrajā virzienā attiecībā pret deniņu daļu izraisa kabeļa notīšanas no pamata, un atspere ir konfigurēta tā, lai atgrieztu virzuli iepriekšējā pozīcijā, kad ap pamatu aptītais kabelis ir notīsts.

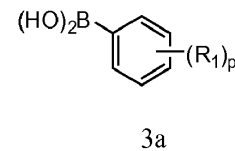
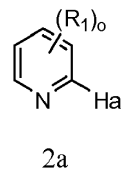
9. Aktuatora mezgls atbilstoši 7. pretenzijai, turklāt, kad dobais vidus apņem ar aktuatoru saistīto pamatu, aktuators ir konfigurēts tā, lai būtu magnētiski saistīts ar pamatu.

10. Aktuatora mezgls atbilstoši 7. pretenzijai, turklāt rezervuārs ir deformējams un virzuļa pārvietošana deformē rezervuāru, lai izmainītu ar flūīdu pildītās lēcas optisko stiprumu, kad aktuators ir magnētiski saistīts ar virzuli, kuram ir ar vītņi aprīkota ārējā virsma, kas ir konfigurēta tā, ka sakabinās ar deniņu daļas ar vītņi aprīkoto iekšējo virsmu, lai padarītu iespējamu aksiālu pārvietošanos iekšā deniņu daļā.

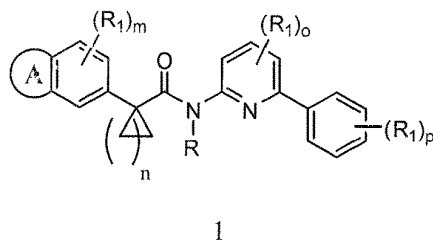


turklāt:

A ir kondensēts heterocikloalkilgredzens;
 R_1 ir neatkarīgi izvēlēts no $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogēna atoma, $-CN$, $-C_{1-4}$ halogēnalkilgrupas, $-C_{1-4}$ halogēnalkoksigrupas, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;
 R^j ir ūdeņraža atoms vai C_{1-6} alifātiska grupa;
 m ir vesels skaitlis no 0 līdz 3, ieskaitot;
 n ir vesels skaitlis no 1 līdz 4, ieskaitot, un
 X ir halogēnīdgrupa vai OH;
 organiskā šķīdinātājā bāzes klātbūtnē;
 turklāt savienojums ar formulu (6a) tiek iegūts, veicot šādus soļus:
 ib) savienojuma (2a) un savienojuma (3a):

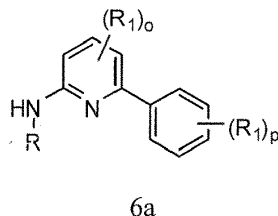


- (51) **C07D 213/73**^(2006.01) (11) **2639223**
C07D 405/12^(2006.01)
 (21) 12196511.5 (22) 04.12.2008
 (43) 18.09.2013
 (45) 29.03.2017
 (31) 12181 P (32) 07.12.2007 (33) US
 109573 P 30.10.2008 US
 (62) EP08859582.2 / EP2231606
 (73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US
 (72) SIESEL, David, US
 (74) Oates, Edward Christopher, et al, Carpmals & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
 Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **METODE CIKLOALKILKARBOKSIAMIDOPIRIDĪNBENZO-SKĀBJU IEGŪŠANAI**
PROCESS FOR PRODUCING CYCLOALKYL CARBOXYAMIDO-PYRIDINE BENZOIC ACIDS
 (57) 1. Metode savienojuma ar formulu (1):



iegūšanai, kas ietver šādus soļus:

ia) savienojuma ar formulu (6a):

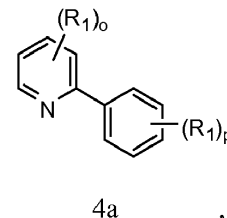


turklāt:

R ir H, C_{1-6} alifātiska grupa, arilgrupa, aralkilgrupa, heteroarilgrupa, cikloalkilgrupa vai heterocikloalkilgrupa;
 R_1 ir neatkarīgi izvēlēts no $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogēna atoma, $-CN$, $-C_{1-4}$ halogēnalkilgrupas, $-C_{1-4}$ halogēnalkoksigrupas, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;
 R^j ir ūdeņraža atoms vai C_{1-6} alifātiska grupa;
 o ir vesels skaitlis no 0 līdz 3, ieskaitot, un
 p ir vesels skaitlis no 0 līdz 5, ieskaitot;
 pakļaušanu reakcijai ar savienojumu ar formulu (7a):

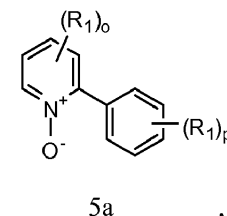
sagatavošanu, turklāt:

R_1 ir neatkarīgi izvēlēts no $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogēna atoma, $-CN$, $-C_{1-4}$ halogēnalkilgrupas, $-C_{1-4}$ halogēnalkoksigrupas, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;
 R^j ir ūdeņraža atoms vai C_{1-6} alifātiska grupa;
 o ir vesels skaitlis no 0 līdz 4, ieskaitot, un
 p ir vesels skaitlis no 0 līdz 5, ieskaitot;
 ii) savienojuma (2a) un savienojuma (3a) šķērssaistīšanu divfāzu maisījumā, kas satur ūdeni, organisku šķīdinātāju, bāzi un pārejas metāla katalizatoru, lai iegūtu savienojumu (4a):



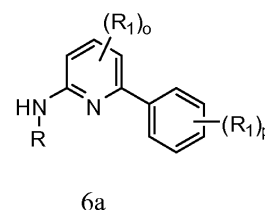
turklāt R_1 , o un p ir, kā iepriekš definēts savienojumiem (2a) un (3a);

iiib) savienojuma (4a) oksidēšanu, lai iegūtu savienojumu (5a):



turklāt R_1 , o un p ir, kā iepriekš definēts savienojumiem (2a) un (3a);

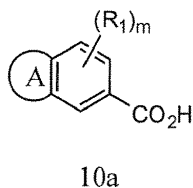
ivb) aminogrupas pievienošanu piridilgrupas 6. pozīcijā, lai iegūtu savienojumu (6a):



turklāt aminēšanas reakcija tiek veikta sulfonilsavienojuma klātbūtnē, un turklāt R ir H, C₁₋₆ alifātiska grupa, arilgrupa, aralkilgrupa, heteroarilgrupa, cikloalkilgrupa vai heterocikloalkilgrupa un R₁, o un p ir, kā iepriekš definēts savienojumiem (2a) un (3a).

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums (7a) tiek iegūts, veicot šādus soļus:

ic) savienojuma (10a):



turklāt:

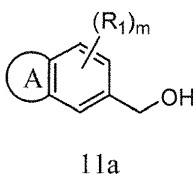
A ir kondensēta heterocikloalkilgrupa;

R₁ ir neatkarīgi izvēlēts no -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halogēna atoma, -CN, -C₁₋₄ halogēnalkilgrupas, -C₁₋₄ halogēnalkoksigrupas, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₆ alifātiska grupa un

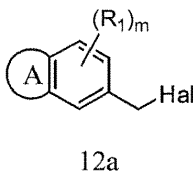
m ir vesels skaitlis no 0 līdz 3, ieskaitot;

organiskā šķīdinātājā reducēšanu ar reducējošu reaģentu, lai iegūtu savienojumu (11a):



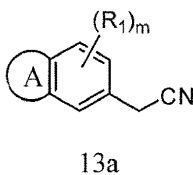
turklāt gredzens A, R₁ un m ir, kā iepriekš definēts savienojumam (10a);

iic) savienojuma (11a) pakļaušanu reakcijai ar pirmo halogenējošo reaģentu organiskā šķīdinātājā, lai iegūtu savienojumu (12a):



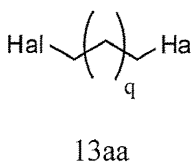
turklāt gredzens A, R₁ un m ir, kā iepriekš definēts savienojumam (10a), un Hal ir halogenīdgrupa;

iiic) savienojuma (12a) pakļaušanu reakcijai ar cianīdu, lai iegūtu savienojumu (13a):



turklāt gredzens A, R₁ un m ir, kā iepriekš definēts savienojumam (10a);

ivc) savienojuma (13a) pakļaušanu reakcijai ar savienojumu ar formulu (13aa):

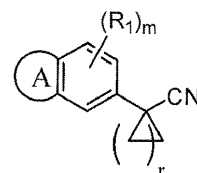


bāzes klātbūtnē, turklāt:

Hal ir halogenīdgrupa un

q ir vesels skaitlis no 0 līdz 3, ieskaitot;

lai iegūtu savienojumu ar formulu (14a):

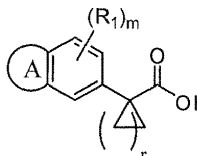


turklāt:

r ir vesels skaitlis no 1 līdz 4, ieskaitot, un

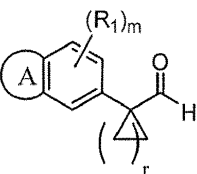
gredzens A, R₁ un m ir, kā iepriekš definēts savienojumam (10a);

vc) savienojuma (14a) secīgu pakļaušanu reakcijai ar hidroksīda bāzi un skābi, lai veidotu savienojumu (15a), kas ir savienojums (7a), kad X = OH:



turklāt r, gredzens A, R₁ un m ir, kā iepriekš definēts savienojumam (14a); un

vic) savienojuma (15a) pakļaušanu reakcijai ar otro halogenējošo reaģentu organiskā šķīdinātājā, lai veidotu savienojumu (16a), kas ir savienojums (7a), kad X = halogenīdgrupa:



turklāt:

Hal ir halogenīdgrupa un

r, gredzens A, R₁ un m ir, kā iepriekš definēts savienojumam (14a).

3. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt solī (ic) izmantotais organiskais šķīdinātājs ir aprotions šķīdinātājs.

4. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt solī (ic) izmantotais organiskais šķīdinātājs ir toluols.

5. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt reducējošais reaģents ir hidrīds.

6. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt reducējošais reaģents ir nātrija bis(2-metoksietoksi)alumīnija hidrīds.

7. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt reducēšanas reakcija tiek veikta 15–40 °C temperatūrā.

8. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt solī (iic) izmantotais organiskais šķīdinātājs ir aprotions šķīdinātājs.

9. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt solī (iic) izmantotais organiskais šķīdinātājs ir metil-*t*-butilēteris.

10. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt pirmais halogenējošais reaģents ir tionilhlorīds.

11. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojuma (11a) reakcija ar pirmo halogenējošo reaģentu tiek veikta 15–30 °C temperatūrā.

12. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt cianīds ir nātrija cianīds.

13. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojuma (12a) reakcija ar cianīdu tiek veikta 30–40 °C temperatūrā.

14. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt bāze solī (ivc) ir neorganiska bāze.

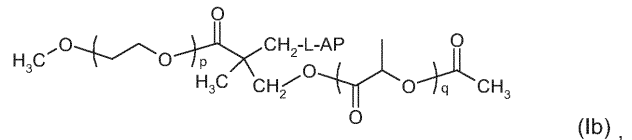
15. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt bāze solī (ivc) ir kālija hidroksīds.

16. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojums (13aa) ir 1-brom-2-hloretāns.

17. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojuma (13a) reakcija ar savienojumu ar formulu (13aa) tiek veikta 50–90 °C temperatūrā.

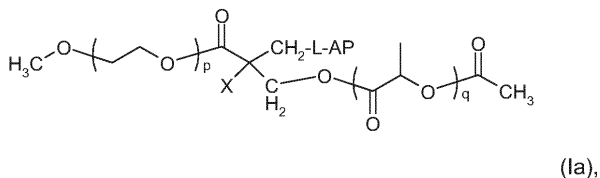
18. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt hidroksīda bāze ir nātrija hidroksīds.
19. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt skābe solī (vc) ir neorganiska skābe.
20. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt skābe solī (vc) ir hlorūdeņražskābe.
21. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojuma (14a) secīgā reakcija ar hidroksīda bāzi un skābi tiek veikta 70–90 °C temperatūrā.
22. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt organiskais šķīdinātājs solī (vic) ir aprotions šķīdinātājs.
23. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt organiskais šķīdinātājs solī (vic) ir toluols.
24. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt otrais halogēnējošais reaģents ir tionilhlorīds.
25. Metode saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt savienojuma (15a) reakcija ar otro halogēnējošo reaģentu tiek veikta 40–80 °C temperatūrā.

2. Konjugāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt AP atlikums ir saistīts ar L caur OH grupu, kas ir klātesoša AP atlikumā.
3. Konjugāts saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt minētais AP ir taksoīds.
4. Konjugāts saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt minētais taksoīds ir izvēlēts no paklitaksela, docetaksela, kabazitaksela un larotaksela.
5. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētā aktīvā viela ir kabazitaksels, kas ir piepotēts 2'-pozīcijā.
6. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētajam PLA tā neobligāti atlikušajā brīvajā hidroksilgalā ir aizsarggrupa.
7. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas atbilst šādai formulai (Ib):



- (51) **A61K 47/59**^(2017.01) (11) **2640422**
A61K 47/60^(2017.01)
A61K 47/69^(2017.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 11784668.3 (22) 18.11.2011
(43) 25.09.2013
(45) 01.03.2017
(31) 1059561 (32) 19.11.2010 (33) FR
(86) PCT/EP2011/070441 18.11.2011
(87) WO2012/066117 24.05.2012
(73) SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, FR
Centre National de la Recherche Scientifique, (CNRS),
3, rue Michel-Ange, 75016 Paris, FR
Université Paul Sabatier Toulouse III, 118 route de Narbonne,
31062 Toulouse Cedex 9, FR
- (72) AMGOUNE, Abderrahmane, FR
BAZILE, Didier, FR
BENSAID, Fethi, FR
BOURISSOU, Didier, FR
DIDIER, Eric, FR
GRECO, Stéphanie, FR
LAKKIREDDY, Harivardhan Reddy, FR
SABLE, Serge, FR
VEILLARD, Michel, FR
- (74) Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, 75441 Paris Cedex 09,
FR
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV &
Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
- (54) **AKTĪVO VIELU POLIMĒRU KONJUGĀTI, PAŅĒMIENS TO IEGŪŠANAI UN TO POLIMĒRU STARPPRODUKTI POLYMERIC CONJUGATES OF ACTIVE PRINCIPLES, THEIR PROCESS OF PREPARATION AND THEIR POLYMERIC INTERMEDIATES**

(57) 1. Aktīvās vielas un polietilēnglikola un polipienskābes kopolimēra konjugāts ar formulu (Ia):



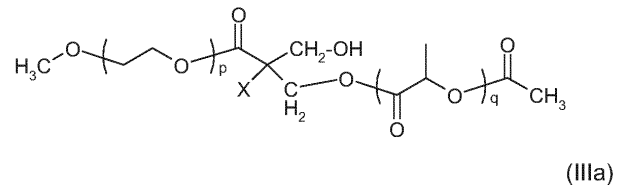
kurā:

- p ir no 1 līdz 340;
- q ir no 10 līdz 700;
- AP ir aktīvās vielas atlikums;
- L ir linkeris;
- X ir ūdeņraža atoms vai alkilgrupa, kas neobligāti ir aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no halogēna atomiem, OR, CN, CF₃, NRR' un COOR grupām, turklāt R un R', kuri ir identiski vai atšķirīgi viens no otra, apzīmē ūdeņraža atomu vai alkilgrupu, un tā farmaceitiski pieņemami sāļi.

kurā L, p, q un AP ir, kā definēts jebkurā no 1. līdz 6. pretenzijai.

8. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt L apzīmē dzintarskābes, glutārskābes vai diglikolskābes dikarboksilāta atvasinājumu.

9. Paņēmiens konjugāta saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām iegūšanai, kas ietver savienojuma ar formulu (IIIa):

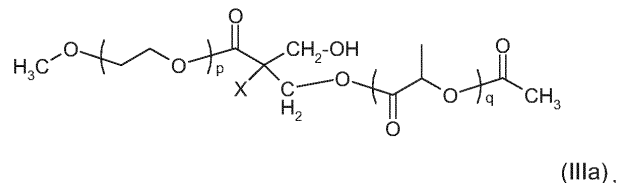


savienojumu ar minētās aktīvās vielas atvasinājumu, kas atbilst šādai formulai:



kurā p, q, X, AP un L ir, kā definēts jebkurā no 1. līdz 8. pretenzijai.

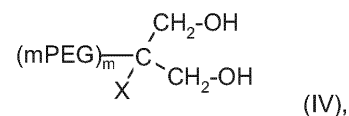
10. Savienojums ar formulu (IIIa):



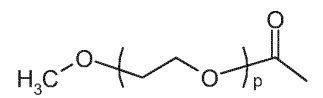
kurā p, q un X ir, kā definēts jebkurā no 1. līdz 8. pretenzijai.

11. Paņēmiens savienojuma ar formulu (IIIa) saskaņā ar 10. pretenziju iegūšanai, kas ietver:

1. savienojuma ar formulu (IV) hidroksilgrupas selektīvas mono-aizsargāšanas stadiju:

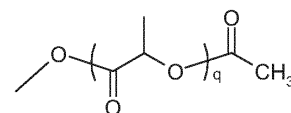


turklāt (mPEG)_m apzīmē:



ar piemērotu aizsarggrupu;

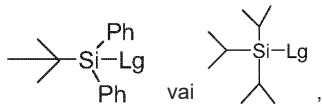
2. tādā veidā iegūtā monoaizsargātā savienojuma saistīšanu ar priekštečvielu ar formulu:



un

3. aizsarggrupas, kas ievadīta 1. stadijā, aizvākšanu, turklāt p, q un X ir definēti saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai.

12. Paņēmiens saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt monoaizsargāšana tiek veikta ar:



kur Lg apzīmē aizejošo grupu, tādu kā halogēna atoms vai trifluorometānsulfonāta grupa.

13. Paņēmiens saskaņā ar 11. vai 12. pretenziju, turklāt 2. stadija tiek veikta ar piekštečvielu 3,6-dimetil-[1,4]-dioksān-2,5-dionu, izmantojot polimerizāciju ar gredzena atvēršanu (ROP).

14. Nanodaļiņas, kas satur konjugātu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai.

15. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur konjugātu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai.

16. Konjugāts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai izmantošanai vēža ārstēšanā un/vai novēršanā.

(51) **C07K 16/28**^(2006.01) (11) **2640749**
 (21) 11781571.2 (22) 14.11.2011
 (43) 25.09.2013
 (45) 19.04.2017
 (31) 413567 P (32) 15.11.2010 (33) US
 (86) PCT/EP2011/070058 14.11.2011
 (87) WO2012/065950 24.05.2012
 (73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
 (72) HEUSSER, Christoph, CH

RUSH, James, CH
 VINCENT, Karen, CH

(74) Fredh, Fredrik, Novartis Pharma AG, Patent Department, Postfach, 4002 Basel, CH
 Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

(54) **ANTI-CD40 ANTIVIELU KLUSĒJOŠIE FC VARIANTI SILENT FC VARIANTS OF ANTI-CD40 ANTIBODIES**

(57) 1. Izolēta antivielas, kas virzīta pret mērķa CD40 polipeptīdu (SEQ ID NO: 28), kas raksturīga ar to, ka minētā antivielas satur SEQ ID NO: 11 smagās ķēdes aminoskābju sekvenci un SEQ ID NO: 12 vieglās ķēdes aminoskābju sekvenci.

2. Izolētā antivielas saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētā antivielas inhibē CD40L inducētu signālpārnesi ar IC50 50 ng/ml vai mazāku.

3. Izolētā antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. vai 2. pretenzijas, turklāt minētajai antivielai nav, vai ir zema, agonista aktivitāte attiecībā pret CD40 signālpārnesi.

4. Izolētā antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai izmantošanai par medikamentu.

5. Izolētā antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai izmantošanai autoimūnu traucējumu un/vai iekaisuma traucējumu ārstēšanā.

6. Izolētā antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai izmantošanai transplantāta atgrūšanas riska novēršanā vai samazināšanā transplantācijas gadījumā.

7. Izolētā antivielas izmantošanai saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt izmantošana ir multiplās sklerozes, sistēmiskās sarkanās vilkēdes, vilkēdes nefrīta, Šēgrēna sindroma, reimatoīdā artrīta un "transplantāts pret saimnieku" slimības ārstēšana.

8. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur antivielu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai kombinācijā ar vismaz farmaceutiski pieņemamu palīgvielu, atšķaidītāju vai nesēju.

9. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 8. pretenziju, kas papildus satur citas aktīvas sastāvdaļas.

10. Šķīdram farmaceutiskā kompozīcija, kas satur antivielu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai ar vismaz buferšķīdumu.

11. Izolēta nukleīnskābe, kas kodē antivielu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai.

12. Klonēšanas vai ekspresijas vektors, kas satur vienu vai vairākas nukleīnskābes saskaņā ar 11. pretenziju.

13. Klonēšanas vai ekspresijas vektors saskaņā ar 12. pretenziju, kas satur kodējošās sekvenču SEQ ID NO: 22 un SEQ ID NO: 23, kas ir funkcionāli saistītas ar piemērotām promotera sekvencēm.

14. Saimniekšūna, kas satur vienu vai vairākus klonēšanas vai ekspresijas vektorus saskaņā ar 12. līdz 13. pretenziju.

15. Process antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai producēšanai, kas ietver saimniekšūnas saskaņā ar 14. pretenziju audzēšanu, minētās antivielas attīrīšanu un atgūšanu.

(51) **C07K 7/14**^(2006.01) (11) **2643342**
 (21) 11791636.1 (22) 22.11.2011
 (43) 02.10.2013
 (45) 12.04.2017
 (31) 10192208 (32) 23.11.2010 (33) EP
 (86) PCT/NL2011/050793 22.11.2011
 (87) WO2012/070936 31.05.2012
 (73) LanthioPep B.V., Rozenburglaan 13B, 9727 DL Groningen, NL
 (72) DE VRIES, Louwe, NL
 NELEMANS, Sieger Adriaan, NL
 RINK, Rick, NL
 ROKS, Antonius Jacobus Marinus, NL
 MOLL, Gert Nikolaas, NL
 (74) Hutter, Bernd, MorphoSys AG, Lena-Christ-Straße 48, 82152 Martinsried/Planegg, DE
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) **JAUNI ANGIOTENSĪNA 2. TIPA (AT2) RECEPTORA AGONISTI UN TO PIELIETOŠANA NOVEL ANGIOTENSIN TYPE 2 (AT2) RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF**

(57) 1. Cikliskais peptīds, kas satur aminoskābju sekvenci Xaa¹-Asp-Arg-Ile/Val-Xaa⁵-Ile/Val-His-Xaa⁸ ar tioētera tiltiņa saitī starp Xaa⁵ un Xaa⁸ sānu ķēdēm tā, ka Xaa⁵ un Xaa⁸ kopā veido struktūru saskaņā ar jebkuru no šādām vispārīgajām formulām:

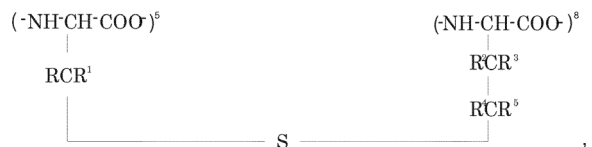
A



B



C



turklāt R, R¹, R², R³, R⁴ un R⁵ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma, C₁₋₁₀ alkilgrupas vai aralkilgrupas, vēlams, ka R, R¹, R², R³, R⁴ un R⁵ neatkarīgi ir izvēlēti no H atoma un CH₃, un kur Xaa¹ ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no lādētām aminoskābēm, aromātiskām aminoskābēm un hidrofobām aminoskābēm un to proteāzes rezistentiem variantiem, vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

2. Peptīds saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka Xaa¹ ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no lādētu aminoskābju, aromātisku aminoskābju un hidrofobu aminoskābju D-stereioizomēra.

3. Peptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka Xaa¹ ir pozitīvi lādēta aminoskābe, vēlams, ka Xaa¹ ir Lys vai Arg.

4. Peptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka Xaa¹ ir negatīvi lādēta aminoskābe, vēlams, ka Xaa¹ ir Asp, Glu vai piroGlu.

5. Peptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka Xaa¹ ir hidrofoba aminoskābe, vēlams, ka Xaa¹ ir Ile, Leu vai Val.

6. Peptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka Xaa¹ ir aromātiska aminoskābe, vēlams, ka Xaa¹ ir Tyr vai Phe.

7. Peptīds saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka Xaa⁵ ir *D*-stereoizomērs.

8. Peptīds saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka Xaa⁸ ir *L*-stereoizomērs.

9. Peptīds saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka Xaa⁵ ir *D*-stereoizomērs, bet Xaa⁸ ir *L*-stereoizomērs.

10. Peptīds saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām ar aminoskābju sekvenci, kas ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no: Lys-Asp-Arg-Val-Abu/Ala-Ile-His-Abu/Ala (K-cAng(1-7)), Asp-Asp-Arg-Val-Abu/Ala-Ile-His-Abu/Ala (D-cAng(1-7)), Tyr-Asp-Arg-Val-Abu/Ala-Ile-His-Abu/Ala (Y-cAng(1-7)), Ile-Asp-Arg-Val-Abu/Ala-Ile-His-Abu/Ala (I-cAng(1-7)), Asn-Asp-Arg-Val-Abu/Ala-Ile-His-Abu/Ala (N-cAng(1-7)), ar nosacījumu, ka peptīds nesatur divus Abu (2-aminosviestskābes) atlikumus.

11. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver peptīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai un tā farmaceutiski pieņemamu palīgvielu, šķīdinātāju vai nesējvielu.

12. Peptīda saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai *in vitro* izmantošana par angiotensīna II tipa 2 (AT₂) receptora agonistu.

13. Peptīda saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai izmantošana slimības ārstēšanā un/vai profilaksē, kur ir vēlams un/vai nepieciešams AT2 receptora selektīvs agonists.

14. Peptīds saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai izmantošanai ārstēšanai un/vai profilaksei saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt minētā slimība ir (II tipa) cukura diabēts, sirds un asinsvadu slimība, hipertonijs, sirds mazspēja, infekcija, alopēcija, anēmija, citopēnija, nervu slimība, iekaisums, fibroze, vēzis, akūts respiratorā distresa sindroms vai brūču dzīšana.

15. Kombinēts preparāts, kas kā atsevišķas vienības ietver (A) peptīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai; un (B) savienojumu, kas izvēlēts no AT1 receptora antagonistiem un ACE inhibitoriem, un/vai (C) savienojumu, kas izvēlēts no Mas receptora agonistiem un ACE2, turklāt katrs no (A), (B) un/vai (C) komponentiem ir izveidots maisījumā ar farmaceutiski pieņemamu palīgvielu, šķīdinātāju vai nesējvielu.

2. *Sigma* ligands lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt sāpēs ir izvēlēts no akūtām un/vai hroniskām sāpēm, kas attīstījušās kaulu vēža dēļ, galvenokārt neiropātiskām sāpēm, neiralģijas, allodīnijas, kauzālģijas, hiperālģijas, hiperestēzijas, hiperpātijas, neirīta vai neiropātijas ķirurģiskas procedūras dēļ.

3. *Sigma* ligands lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt *sigma* ligands ir 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksijetil]}morfolīna hidrohlorīds.

4. Vismaz viena *sigma* liganda saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai un vismaz viena opioīdu vai opiātu savienojuma kombinācija vienlaicīgi, atsevišķai vai secīgi ievadīšanai lietošanai ar kaulu vēzi saistītu sāpju profilaksē un/vai ārstēšanā.

5. Kombinācija lietošanai saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt opioīds ir morfīns.

- (51) **A61K 31/485**^(2006.01) (11) **2646031**
A61K 31/137^(2006.01)
A61P 3/04^(2006.01)
- (21) 11845186.3 (22) 02.12.2011
(43) 09.10.2013
(45) 22.02.2017
(31) 419395 P (32) 03.12.2010 (33) US
(86) PCT/US2011/063177 02.12.2011
(87) WO2012/075459 07.06.2012
(73) Orexigen Therapeutics, Inc., 3344 North Torrey Pines Court, Suite 200, La Jolla, CA 92037, US
(72) FLANAGAN, Shawn, US
DUNAYEVICH, Eduardo, US
(74) Zacco Denmark A/S, Arne Jacobsens Allé 15, 2300 Copenhagen S, DK
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **ZĀĻU BIOPIEĒJAMĪBAS PAAUGSTINĀŠANA NALTREKSONA TERAPIJĀ INCREASING DRUG BIOAVAILABILITY IN NALTREXONE THERAPY**
- (57) 1. Farmaceutiska kompozīcija lietošanai liekās ķermeņa masas vai aptaukošanās ārstēšanā, kas satur naltreksona vai tā farmaceutiski pieņemama sāls ilgstošas atbrīvošanās preparātu un bupropiona vai tā farmaceutiski pieņemama sāls ilgstošas atbrīvošanās preparātu, turklāt minētā kompozīcija tiek ievadīta kombinācijā ar uzturu.
2. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētā bupropiona vai tā farmaceutiski pieņemamā sāls daudzums ir diapazonā no apmēram 90 līdz apmēram 360 mg dienā un naltreksona vai tā farmaceutiski pieņemamā sāls daudzums ir diapazonā no apmēram 4 līdz apmēram 32 mg dienā.
3. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls satur naltreksona vai tā farmaceutiski pieņemamā sāls nesekvestrētu preparātu.
4. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls tiek ievadīts vienlaicīgi ar bupropionu vai tā farmaceutiski pieņemamo sāli.
5. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls tiek ievadīts pirms vai pēc bupropiona vai tā farmaceutiski pieņemamā sāls.
6. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls un minētais bupropions vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls ir vienā zāļu formā.
7. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētais uzturs satur ēdienu ar augstu tauku saturu.
8. Farmaceutiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt minētais uzturs satur ēdienu, izvēlētu no grupas, kas sastāv no vidējas kaloritātes ēdiena ar mērenu tauku saturu ar apmēram 575 kalorijām un tauku saturu apmēram 23 % no kopējās kaloritātes; augstas kaloritātes ēdiena ar augstu tauku saturu ar apmēram 1000 kalorijām un tauku saturu apmēram 50 %

- (51) **A61K 31/5377**^(2006.01) (11) **2646025**
A61K 31/485^(2006.01)
A61K 45/06^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
- (21) 11794082.5 (22) 02.12.2011
(43) 09.10.2013
(45) 15.03.2017
(31) 10382330 (32) 03.12.2010 (33) EP
(86) PCT/EP2011/071584 02.12.2011
(87) WO2012/072782 07.06.2012
(73) Laboratorios del. Dr. Esteve, S.A., Avda Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 Barcelona, ES
(72) ZAMANILLO-CASTANEDO, Daniel, ES
VELA-HERNÁNDEZ, José Miguel, ES
PLATA-SALAMAN, Carlos, ES
(74) ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos 16D, Edificio Euromor, 28036 Madrid, ES
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **SIGMA LIGANDU LIETOŠANA PIE KAULU VĒŽA SĀPĒM USE OF SIGMA LIGANDS IN BONE CANCER PAIN**
- (57) 1. *Sigma* ligands lietošanai kaulu vēža sāpju profilaksē un/vai ārstēšanā, turklāt *sigma* ligands ir 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksijetil]}morfolīns vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts.

no kopējās kaloritātes; un ēdiena, kas iekļaujas diapazonā, ko nosaka minētais vidējās kaloritātes ēdiens ar mēreno tauku saturu un minētais augstās kaloritātes ēdiens ar augsto tauku saturu.

9. Farmaceitiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt minētais uzturs satur vidējās kaloritātes ēdienu ar mēreno tauku saturu.

10. Farmaceitiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt ārstēšanas shēma minētajam naltreksonam vai tā farmaceitiski pieņemamajam sālim un minētajam bupropionam vai tā farmaceitiski pieņemamajam sālim ir šāda: apmēram 8 mg minētā naltreksona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls un apmēram 90 mg minētā bupropiona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls pirmajai ārstēšanas nedēļai;

apmēram 16 mg minētā naltreksona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls un apmēram 180 mg minētā bupropiona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls otrajai ārstēšanas nedēļai;

apmēram 24 mg minētā naltreksona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls un apmēram 270 mg minētā bupropiona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls trešajai ārstēšanas nedēļai un

apmēram 32 mg minētā naltreksona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls un apmēram 360 mg minētā bupropiona vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls ceturtajai un katrai sekojošai ārstēšanas nedēļai.

11. Farmaceitiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls tiek ievadīti kā divas 8 mg tabletes ilgstošās atbrīvošanās naltreksona divreiz dienā un divas 90 mg tabletes ilgstošās atbrīvošanās bupropiona divreiz dienā.

12. Farmaceitiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls un minētais bupropions vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls tiek ievadīti vismaz 28 nedēļas.

13. Farmaceitiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētais naltreksons vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls un minētais bupropions vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls tiek ievadīti vismaz 56 nedēļas.

(51) **C12N 5/00**^(2006.01) (11) **2655600**
 (21) 11818943.0 (22) 21.12.2011
 (43) 30.10.2013
 (45) 12.04.2017
 (31) 201061425743 P (32) 21.12.2010 (33) US
 (86) PCT/EP2011/073702 21.12.2011
 (87) WO2012/085162 28.06.2012
 (73) Glycotope GmbH, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, DE

(72) STAHN, Rainer, DE
 (74) Roth, Carla, et al, König-Szynka-Tilmann-von Renesse, Patentanwälte Partnerschaft mbB, Mönchenwerther Straße 11, 40545 Düsseldorf, DE

Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **METODES CILVĒKA MIELOĪDĀS LEIKĒMIJAS ŠŪNU UN NO TĀM ATVASINĀTU ŠŪNU KULTIVĒŠANAI METHODS FOR CULTURING HUMAN MYELOID LEUKAEMIA CELLS AND CELLS DERIVED THEREFROM**

(57) 1. Metode mieloīdās leikēmijas izcelsmes imortalizētu cilvēka asins šūnu vai no tām atvasinātu šūnu suspensijas kultivēšanai, turklāt minētā suspensija tiek maisīta tādā veidā, ka rezultējošais īpatnējās jaudas patēriņš ir vismaz 0,005 W/kg.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētā suspensija tiek maisīta ar intensitāti, kas ir piemērota, lai pieļautu ierobežotas plūsmas gāzes padevi minētajai suspensijai.

3. Metode saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt minētā suspensija tiek samaisīta tādā veidā, ka rezultējošais bīdes spēks ir vismaz 0,1 N/m².

4. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt maisīšanai tiek izmantots maisītājs un minētā suspensija tiek maisīta tādā veidā, ka rezultējošais bīdes ātrums maisītāja gala daļā ir vismaz 300 s⁻¹.

5. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt minētās šūnas tiek apgādātas ar vismaz vienas gāzes ierobežotu plūsmu.

6. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt minētās šūnas tiek apgādātas ar vismaz vienu gāzi ar plūsmas ātrumu, kas nav lielāks par 0,05 l/h uz reaktora tilpuma litru.

7. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt gāzes padeves maksimālais plūsmas ātrums ir 0,05 vvm vai mazāk.

8. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt īpatnējās jaudas patēriņš suspensijas maisīšanai ir vismaz 0,01 W/kg un gāzes padeve tiek panākta ar ierobežotu gāzes plūsmu.

9. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt maksimālā gāzes plūsma ir 0,05 vvm vai mazāk.

10. Metode interesējoša produkta rekombinantai iegūšanai cilvēka mieloīdās leikēmijas izcelsmes imortalizētās cilvēka asins šūnās vai no tām atvasinātās šūnās, turklāt minētās šūnas satur gēnu, kas kodē interesējošo produktu, un turklāt minētās šūnas tiek kultivētas pēc metodes saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai.

11. Metode saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt interesējošais ekspresētais produkts tiek iegūts no šūnu kultūras.

12. Metode saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt interesējošais produkts tiek izdalīts no šūnu kultūras vides.

13. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt cilvēka mieloīdās leikēmijas šūnas ir K562 šūnas vai no tām atvasinātās šūnas.

14. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnas tiek kultivētas caur nepārtrauktu fermentāciju ar šūnu aizturēšanu (perfūziju).

15. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt perfūzijai tiek izmantota nepārtrauktas darbības centrifūga.

16. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnas tiek aizvāktas kultivēšanas laikā.

17. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnu blīvums šūnu kultūrā sasniedz vismaz 1x10⁶/ml.

18. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnu dzīvotspēja šūnu kultūrā ir vismaz 70 %.

19. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt fermentācijas maksimālā produktivitāte ir vismaz 80 μg (mld).

20. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt maisīšanai tiek izmantots maisītājs.

21. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt aerācijai tiek izmantota ierīce, kas izvēlēta no grupas, kura sastāv no gredzenveida smidzinātāja, mikrosmidzinātāja un membrānas.

22. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt kultivēšanas procesa laikā aerācijai tiek padoti vismaz vienas gāzes impulsi.

23. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt aerācijas izraisītā burbuļu veidošanās tiek ierobežota ar izvēlēto aerācijas metodi.

24. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt aerācijai tiek padots tīrs skābeklis.

25. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt tiek noteikts skābekļa daudzums šūnu kultūrā un, ja skābekļa līmenis krīt zemāk par iepriekš noteikto līmeni, šūnu kultūras vide impulsu veidā tiek ievadīts skābeklis un/vai skābekli saturoša gāze, vai gāzu maisījums.

26. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt, lai uzturētu pH iepriekš noteiktā līmenī vai noteiktā pH diapazonā, kultivēšanas laikā tiek pievienota bāze.

27. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnu sablīvējumu veidošanās ir samazināta salīdzinājumā ar attiecīgu metodi, kas neietver nevienu no īpašībām, kas definētas 1. līdz 6. pretenzijā.

28. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnu kultūras vide satur pret nobīdi aizsargājošu līdzekli.

29. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnas tiek kultivētas bezseruma vidē.

30. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnu kultivēšana tiek veikta pie pH diapazonā starp 6,5 un 8; pie pO₂ no 30 % līdz 50 % un/vai temperatūrā no 30 līdz 40 °C.

31. Metode saskaņā ar 30. pretenziju, turklāt šūnu kultivēšana tiek veikta pie pH diapazonā starp 7 un 7,5; pie pO₂ 35 % līdz 45 % un/vai temperatūrā 37 °C.

32. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt interesējošā glikoproteīna glikozilācijas struktūru un/vai šūnu iegūšanas ātrumu būtībā neietekmē kultūras tilpums.

33. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt šūnu kultivēšanai tiek izmantots fermentators ar tilpumu no vismaz 1 l līdz 1000 l.

- (51) **A61K 9/127**^(2006.01) (11) **2661253**
A61K 47/26^(2006.01)
A61K 39/04^(2006.01)
A61P 31/06^(2006.01)
A61K 31/06^(2006.01)
- (21) 12700624.5 (22) 04.01.2012
(43) 13.11.2013
(45) 19.04.2017
(31) 11150072 (32) 04.01.2011 (33) EP
11183487 30.09.2011 EP
(86) PCT/EP2012/050080 04.01.2012
(87) WO2012/093137 12.07.2012
(73) Archivel Farma, SL, C/ Fogars deTordera, 61, Poligon Industrial Bonavista, 08916 BADALONA, ES
(72) CARDONA IGLESIAS, Pere-Joan, ES
AMAT RIERA, Isabel, ES
REYES MORENO, Blanca, ES
SELGA PÉREZ, Ariadna, ES
AMAT FABREGAT, Mercè, ES
(74) HOFFMANN EITLÉ, Patent- und Rechtsanwälté, Arabellastraße 4, 81925 München, DE
Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
(54) **TUBERKULOZES ĀRSTĒŠANAI VAI PROFILAKSEI PIEMĒROTS LIPOSOMU SASTĀVS LIPOSOME FORMULATION SUITABLE FOR TREATING OR PREVENTING TUBERCULOSIS**
- (57) 1. Liposomu sastāvs, kas ietver:
(a) *Mycobacterium tuberculosis-complex* (MTB-C) celma fragmentus,
(b) liposomas veidojošu līdzekli,
(c) 1 līdz 20 % (svars/tilpums) saharozes, labāk 2 līdz 12 % (svars/tilpums) saharozes, vēl labāk 3 līdz 8 % (svars/tilpums) saharozes un vislabāk 4 līdz 6 % (svars/tilpums) saharozes, turklāt z-vidējais daļiņu lielums ir 120 nm vai mazāks, turklāt z-vidējo lielumu nosaka ar dinamisko gaismas izkliedi.
2. Liposomu sastāvs saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt z-vidējais daļiņu lielums ir diapazonā no 40 līdz 110 nm, labāk no 55 līdz 95 nm.
3. Liposomu sastāvs saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt liposomu sastāvs ir emulsija, un turklāt z-vidējais daļiņu lielums labāk ir mazāks par 40 nm.
4. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt daļiņu polidispersitātes indekss ir 0,4 vai mazāks, labāk 0,3.
5. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt *Mycobacterium tuberculosis-complex* (MTB-C) celms ir virulents *Mycobacterium tuberculosis-complex* (MTB-C) celms un, labāk, ja tas ir MTB-C celms NCTC 13536, kas deponēts NCTC Londonā 2010. gadā, un/vai turklāt MTB-C šūnu fragmenti ir, vai ietver, šūnu sienīņu fragmentus, un turklāt vēlam, ka sastāvs ietver fragmentus no MTB-C celma NCTC 13536, kas deponēts NCTC Londonā 2010. gadā.
6. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, kas papildus satur:
(d) tensioaktīvu līdzekli, un/vai
(e) vienu vai vairākas nejonu virsmaktīvās vielas un turklāt attiecība starp (a) un (d) neobligāti ir starp 0,05:1 un 1:5 (masa/masa), un turklāt tensioaktīvais līdzeklis neobligāti ir izvēlēts no holāta, deoksiholāta, holesterīna un holesterīna hemisukcināta.
7. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt liposomas veidojošais līdzeklis ir hidroģenēts, daļēji hidroģenēts vai nehidroģenēts fosfolipīds, labāk lecīfīns un vēl labāk sojas lecīfīns, un/vai

turklāt minētais liposomu sastāvs papildus satur vienu vai vairākas nejonu virsmaktīvās vielas, un/vai turklāt minētais liposomu sastāvs papildus satur vienu vai vairākus sāļus, vai to šķīdums, turklāt sāls labāk ir nātrija hlorīds, un/vai turklāt liposomu sastāvs ir liofilizēts.

8. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, sastāvs ietver vismaz divus, labāk trīs, vēl labāk četrus un vislabāk – visu no sekojošā:

(i) pirmo polipeptīdu ar molekulasmasu aptuveni 70 kDa, kā noteikts ar poliakrilamīda nātrija dodecilsulfāta (SDS) gēla elektroforēzi, turklāt pirmā polipeptīda raksturīgā masa (*mass fingerprint*) ir līdzīga *M. tuberculosis* HSP70 proteīna (Rv 0350) raksturīgajai masai,

(ii) otro polipeptīdu ar molekulasmasu aptuveni 38 kDa, kā noteikts ar poliakrilamīda nātrija dodecilsulfāta (SDS) gēla elektroforēzi, turklāt otrā polipeptīda raksturīgā masa ir līdzīga *M. tuberculosis* 38 kDa proteīna (Rv 0934) raksturīgajai masai,

(iii) trešo polipeptīdu ar molekulasmasu aptuveni 30 kDa, kā noteikts ar poliakrilamīda nātrija dodecilsulfāta (SDS) gēla elektroforēzi, turklāt trešā polipeptīda raksturīgā masa ir līdzīga *M. tuberculosis* Ag85B proteīna (Rv 1866c) raksturīgajai masai, un

(iv) ceturto polipeptīdu ar molekulasmasu aptuveni 10 kDa, kā noteikts ar poliakrilamīda nātrija dodecilsulfāta (SDS) gēla elektroforēzi, turklāt ceturta polipeptīda raksturīgā masa ir līdzīga *M. tuberculosis* CFP10 proteīna (Rv 3874) raksturīgajai masai, un
(v) (i) piekto polipeptīdu ar molekulasmasu aptuveni 6 kDa, kā noteikts ar poliakrilamīda nātrija dodecilsulfāta (SDS) gēla elektroforēzi, turklāt piektā polipeptīda raksturīgā masa ir līdzīga *M. tuberculosis* ESAT-6 proteīna (Rv 3875) raksturīgajai masai.

9. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt vismaz viens no sekojošiem *Mycobacterium tuberculosis* antigēniem vai to fragmenta: HSP70, 38 kDa proteīns un Ag85B, ir klātesošs.

10. Liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, kas ietver vienu vai vairākas mikolskābes un/vai ar cukuru konjugētu mikolātu, labāk, trehalozes dimikolātu un/vai glikolipīdu, labāk, lipoarabinomannānu.

11. Suspensija, kurā liposomu sastāvs saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām ir atjaunots šķīdinātājā, turklāt šķīdinātājs labāk ir ūdeni saturošs, vēl labāk, tas ir, vai ietver, fizioloģisko serumu.

12. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver sastāvu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai vai suspensiju saskaņā ar 11. pretenziju, un farmaceutiski pieņemamu nesējvielu vai šķīdinātāju, un/vai farmaceutiski pieņemamu palīgvielu.

13. Liposomu sastāvs saskaņā ar vienu vai vairākām no 1. līdz 10. pretenzijai, suspensija saskaņā ar 11. pretenziju, vai farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 12. pretenziju izmantošanai ārstēšanas paņēmienā cilvēka vai dzīvnieka ķermeņa terapijā.

14. Liposomu sastāvs saskaņā ar vienu vai vairākām no 1. līdz 10. pretenzijai, suspensija saskaņā ar 11. pretenziju vai farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 12. pretenziju izmantošanai tuberkulozes ārstēšanas vai profilakses paņēmienā.

15. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 14. pretenziju, izmantošana izvēlēta no sekojošā:

a) izmantošana aktīvas tuberkulozes profilakses paņēmienā personām ar latentu tuberkulozes infekciju;

b) izmantošana tuberkulozes primārās profilakses paņēmienā nolūkā novērst infekciju personām, kas tikušas pakļautas šai slimībai, bet vēl nav inficētas, vai

c) izmantošana latentas tuberkulozes ārstēšanas vai profilakses paņēmienā.

16. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 14. vai 15. pretenziju ievadīšanai cilvēka ķermenī devā, kas satur 1 līdz 1000, labāk 3 līdz 250, vēl labāk 4 līdz 80 un vislabāk apmēram 5, apmēram 25 vai apmēram 50 µg/devā FCMTb.

17. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 14. vai 15. pretenziju ievadīšanai cilvēka ķermenī vienā 25 µg FCMTb vakcīnas devā.

18. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 14. līdz 17. pretenzijai, turklāt izmantošana ir kombinēta terapija, kura, vēlam, satur antibiotikas, labāk vienu vai vairākus no izoniazīda un ansamicīna, turklāt vēl labāk ansamicīns ir rifampicīns.

19. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt izmantošana ir papildterapija.

20. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 19. pretenziju ievadīšanai papildterapijā HIV pozitīvam cilvēkam.

21. Liposomu sastāvs, suspensija vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 17. pretenziju ievadīšanai HIV negatīvam cilvēkam.

- | | |
|---|-------------------------|
| (51) E03B 3/28 ^(2006.01) | (11) 2675955 |
| (21) 12706732.0 | (22) 06.02.2012 |
| (43) 25.12.2013 | |
| (45) 22.03.2017 | |
| (31) 201161442908 P | (32) 15.02.2011 (33) US |
| 201213365705 | 03.02.2012 US |
| (86) PCT/US2012/023954 | 06.02.2012 |
| (87) WO2012/112325 | 23.08.2012 |
| (73) LTA Corporation, Goelet LLC, 425 Park Avenue, New York, NY 10022, US | |
| (72) GOELET, John, US | |
| (74) Finnegan Europe LLP, 16 Old Bailey, London EC4M 7EG, GB | |

Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **SISTĒMAS ŪDENS IEGŪŠANAI NO GAISA**
SYSTEMS FOR WATER EXTRACTION FROM AIR

(57) 1. Sistēma (100; 102; 103; 200; 202; 203) ūdens ekstrakcijai no gaisa, kura satur: korpusu (110; 111; 210); sūkli (140; 260), kas novietots apvalka (110; 111; 210) norobežotajā iekšējā telpā, turklāt sūklis ietver ūdeni absorbējošu/adsorbējošu materiālu ūdens tvaika absorbēšanai/adsorbēšanai no gaisa plūsmas iekšējā telpā un piespiedēju,

kas raksturīga ar to, ka korpus (110; 111; 210) satur vairākas atveres (120; 125; 171, 172), lai ļautu gaisa plūsmai iekļūt apvalka norobežotajā iekšējā telpā, un ar to, ka piespiedējs (150; 290) ir novietots virs sūkļa (140; 260) un konfigurēts tā, lai saspiestu sūkli, lai izdalītu no sūkļa ūdeni.

2. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur piespiedēja piedziņas ierīci (155; 295), kas konfigurēta tā, lai piespiedēja (150; 290) darbināšanai izmantotu cilvēka spēku.

3. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur piespiedēja piedziņas ierīci (155; 300), kas konfigurēta tā, lai piespiedēja (150; 290) darbināšanai izmantotu elektroenerģijas avotu (190; 310; 320, 330).

4. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur ventilatoru (180), kas novietots korpusa (110; 111) gala pozīcijā un ir konfigurēts tā, lai saņemtu enerģiju no elektroenerģijas avota (190).

5. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur ūdens filtra (160; 270), kas novietots zem sūkļa (140; 260), no sūkļa izdalītā ūdens filtrēšanai, un ūdens tvertni (170; 280), kas novietota zem ūdens filtra (160; 270), no sūkļa (140; 260) izdalītā un ūdens filtra filtrētā ūdens glabāšanai.

6. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam vairākas atveres korpusā (111) ietver vairākas spirālveida atveres (125).

7. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam piespiedējams (150) ir tīkla struktūra (152).

8. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam sūklis (140) ir bloku struktūra.

9. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam sūklis (140) ir slāņaina struktūra, kas ietver vairākus slāņus (142, 143, 144).

10. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam sūklis (140) sūkļa ķermenī ietver vairākas šķiedras (146).

11. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam sūklis (140) ietver ribotu, gofrētu vai rievotu virsmu (147).

12. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam: korpus (110; 111) ietver dubultsienas struktūru ar iekšējo sienu (163) un ārējo sienu (161); sūklis (140) ir novietots iekšējās sienas (162) norobežotajā telpā; gan iekšējā sienā (163), gan ārējā sienā (161) ietver vairākas atveres (171, 172).

13. Sistēma saskaņā ar 12. pretenziju, pie kam korpus (110; 111) ietver vairākus atlokus (172), kas sniedzas no vairākām

atverēm (171) ārējā sienā (161) uz iekšpusi iekšējās sienas (162) virzienā.

14. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam korpusam (200) ir divi gali, viens no kuriem kalpo kā gaisa ieplūde (230), ļaujot gaisa plūsmai iekļūt korpusa norobežotajā iekšējā telpā, bet otrs no diviem galiem kalpo kā gaisa izplūde (230), ļaujot gaisa plūsmai izkļūt no korpusa.

15. Sistēma saskaņā ar 14. pretenziju, kas papildus satur rokturi (295), kas piestiprināts pie korpusa (210) un mehāniski savienots ar piespiedēju (290).

16. Sistēma saskaņā ar 14. pretenziju, kas papildus satur motoru (300), kas konfigurēts tā, lai darbinātu piespiedēju (290), un bateriju (310), kas konfigurēta tā, lai nodrošinātu elektroenerģiju motoram (300).

17. Sistēma saskaņā ar 14. pretenziju, kas papildus satur: motoru (300), kas konfigurēts tā, lai darbinātu piespiedēju (290), saules paneli (320), kas konfigurēta tā, lai pārvērstu saules enerģiju elektroenerģijā, un elektroenerģijas glabāšanas ierīci (330), kas konfigurēta tā, lai glabātu saules paneļa (320) pārvērsto elektroenerģiju un lai padotu elektroenerģiju motoram (300).

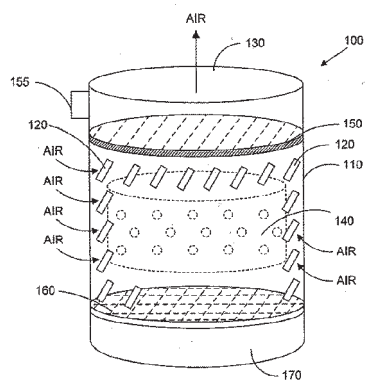


FIG. 2

- | | |
|---|-------------------------|
| (51) C07D 205/04 ^(2006.01) | (11) 2676953 |
| A61K 31/397 ^(2006.01) | |
| A61P 35/00 ^(2006.01) | |
| A61P 37/00 ^(2006.01) | |
| (21) 13177190.9 | (22) 16.12.2009 |
| (43) 25.12.2013 | |
| (45) 22.03.2017 | |
| (31) 203053 P | (32) 18.12.2008 (33) US |
| (62) EP09793413.7 / EP2379497 | |
| (73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH | |
| (72) CISZEWSKI, Lech, US | |
| DE LA CRUZ, Marilyn, US | |
| KARPINSKI, Piotr H., US | |
| MUTZ, Michael, CH | |
| RIEGERT, Christian, CH | |
| VOGEL, Caspar, CH | |
| SSCHNEEBERGER, Ricardo, CH | |
| (74) Wiessner, Michael, et al, Novartis Pharma AG, Patent Department, Postfach, 4002 Basel, CH | |
| Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV | |
| (54) 1-[4-[1-(4-CIKLOHEKSIL-3-TRIFLUORMETIL-BENZIL-OKSIIMINO)-ETIL]-2-ETIL-BENZIL]-AZETIDĪN-3-KARBONSKĀBES HEMIFUMARĀTA SĀLS IZMANTOŠANAI LIMFOCĪTU MEDIĒTU SLIMĪBU ĀRSTĒŠANĀ HEMIFUMARĀTE SALT OF 1-[4-[1-(4-CYCLOHEXYL-3-TRIFLUOROMETHYL-BENZYLOXYIMINO)-ETHYL]-2-ETHYL-BENZYL]-AZETIDINE-3-CARBOXYLIC ACID FOR USE IN THE TREATMENT OF LYMPHOCYTE MEDIATED DISEASES | |
| (57) 1. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluormetil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai ar limfocītu mijiedarbībām mediētu slimību vai traucējumu | |

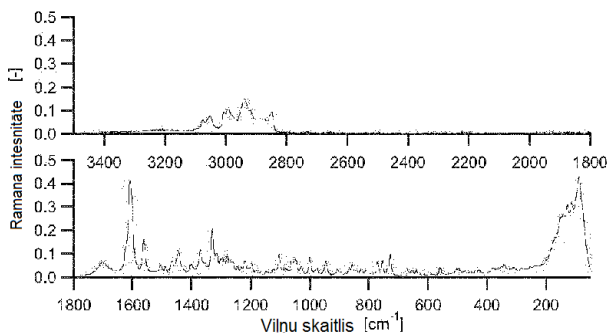
ārstēšanā vai profilaksē, turklāt slimība vai traucējums ir izvēlēts no šūnu, audu vai orgāna allo- vai ksenograftu akūtas vai hroniskas atgrūšanas vai aizkavētas transplantāta funkcijas, transplantāta atgrūšanas reakcijas; reimatoīdā artrīta, sistēmiskās sarkanās vilkēdes, Hašimoto tireoidīta, miastēnijas, I un II tipa diabētiem un ar tiem saistītiem traucējumiem, vaskulīta, ļaundabīgas mazasinības, Šegrēna sindroma, uveīta, psoriāzes, Greivsa oftalmopātijas, plankumainās alopecijas; alerģiskām slimībām, vēlams alerģiskās astmas, atopiskā dermatīta, alerģiskā rinīta/konjunktivīta, alerģiskā kontaktdermatīta; iekaisuma slimībām, neobligāti, kas novirzījušās no normāltipa reakcijām, vēlams iekaisīgu zarnu slimības, Krona slimības vai čūlainā kolīta, iedzimtas astmas, iekaisīgām plaušu slimībām, iekaisīgas aknu slimības, iekaisīgas nieru kamoliņu slimības, aterosklerozes, osteoartrīta, kairinoša kontaktdermatīta un papildu ekzematoidiem dermatītiem, seborejiska dermatīta, imunoloģiski mediētu traucējumu ādas izpausmēm, iekaisīgas acu slimības, keratokonjunktivīta, iekaisuma miopātijas; miokardīta vai hepatīta; išēmijas/reperfūzijas bojājuma, vēlams miokarda infarkta, triekas, zarnu išēmijas, nieru bojājuma vai hemorāģiska šoka, traumatiska šoka; T šūnu limfomas vai T šūnu leukēmijas; infekcijas slimībām, vēlams toksiska, septiska šoka, pieaugušo respiratorā distresa sindroma vai vīrusu infekcijām, vēlams AIDS, vīrusu hepatīta, hroniskas bakteriālas infekcijas; muskuļu slimībām, vēlams poliomiopātijas; vai senilās demences; vēža, vēlams krūts dziedzera vēža, vai kā anti-angiogēniskis līdzeklis; perifērām neiropātijām, sevišķi akūtām vai hroniskām demielinizējošām neiropātijām, tādām kā Gijēna-Barē sindroma (GBS), hroniska iekaisuma demielinizējošas poliradikuloneiropātijas (CIDP), multifokālas motorās neiropātijas ar vadīšanas traucējumiem (MMN) un paraproteinēmiskas demielinizējošas perifērās neiropātijas (PDN).

2. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai ar limfocītu mijiedarbībām mediētu slimību vai traucējumu ārstēšanā vai profilaksē saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt slimība vai traucējums ir polimiozīts.

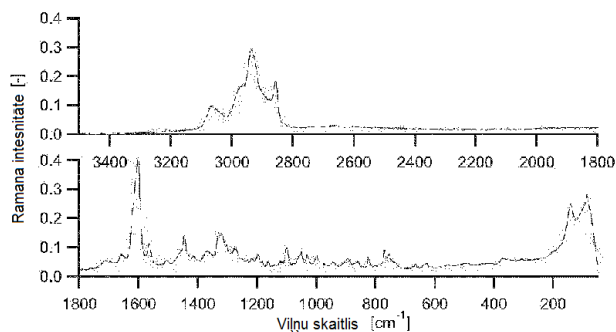
3. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt minētajam sālim kristalizācijas pakāpe ir lielāka par aptuveni 20 %, vēlams lielāka par aptuveni 90 %.

4. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt minētais sāls satur kristālisko formu A, turklāt kristāliskajai formai A pulvera rentgenifrakcijas spektrs ir ar vismaz vienu specifisku maksimumu pie aptuveni 2-*tēta* = 6,9°, 10,1°, 10,6°, 12,1°, 17,5°, 18,1° vai 20,7°.

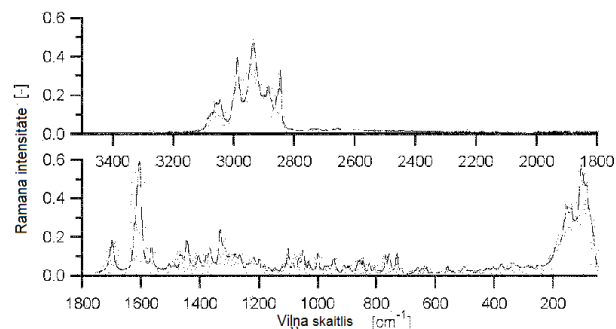
5. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt sāls satur kristālisko formu A, turklāt kristāliskajai formai A ir šāds FT-Ramana spektrs:



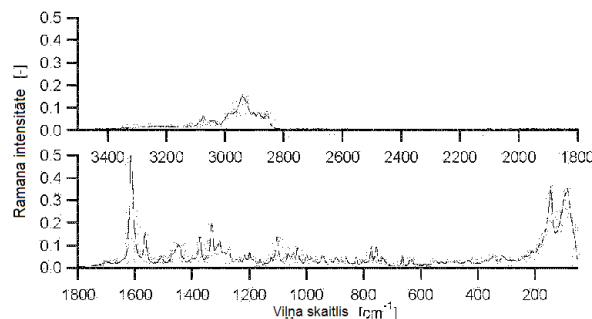
6. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt sāls satur kristālisko formu B, turklāt kristāliskajai formai B ir šāds FT-Ramana spektrs:



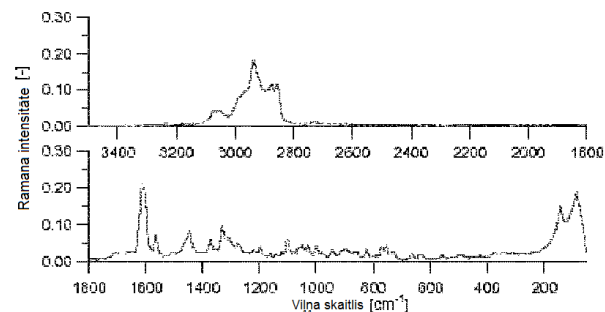
7. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt sāls satur kristālisko formu C, turklāt kristāliskajai formai C ir šāds FT-Ramana spektrs:



8. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt sāls satur kristālisko formu D, turklāt kristāliskajai formai D ir šāds FT-Ramana spektrs:



9. 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometil-benziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāls izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt sāls satur kristālisko formu E, turklāt kristāliskajai formai E ir šāds FT-Ramana spektrs:



10. Farmaceutiska kompozīcija izmantošanai ar limfocītu mijiedarbībām mediētu slimību vai traucējumu ārstēšanā vai profilaksē saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluorometilbenziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbonskābes hemifumarāta sāli maisījumā ar farmaceutiski pieņemamu palīgvielām, atšķaidītāju vai nesēju.

11. Farmaceitiska kompozīcija izmantošanai ar limfocītu mijiedarbībām mediētu slimību vai traucējumu ārstēšanā vai profilaksē saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur 1-(4-{1-[(E)-4-cikloheksil-3-trifluormetilbenziloksiimino]-etil}-2-etil-benzil)-azetidīn-3-karbon-skābes hemifumarāta sāli kombinācijā ar imūnsupresantu, imūnmodulējošu līdzekli vai citiem pretiekaisuma līdzekļiem.

12. Farmaceitiska kombinācija izmantošanai saskaņā ar 11. pretenziju kombinācijās ar vienu vai vairākiem no šādiem:

- i. aromatāzes inhibitoru,
- ii. antiestrogēnu, antiandrogēnu (it īpaši prostatas vēža gadījumā) vai gonadorelīna agonistu,
- iii. topoizomerāzes I inhibitoru vai topoizomerāzes II inhibitoru,
- iv. mikrotubuļu aktīvo līdzekli, alkilēšanas līdzekli, antineoplastisko antimetabolītu vai platīna savienojumu,
- v. savienojumu, kas mērķē uz/samazina proteīna vai lipīda kināzes aktivitāti vai proteīna vai lipīda fosfatāzes aktivitāti, papildu antiangiogēnu savienojumu vai savienojumu, kas izraisa šūnu diferenciācijas procesus,
- vi. bradikinīna I receptoru vai angiotenzīna II antagonistu,
- vii. ciklooksigenāzes inhibitoru, bisfosfonātu, histona deacetilāzes inhibitoru, heparanāzes inhibitoru, vēlams PI-88, bioloģiskās reakcijas modifikatoru, vēlams limfocīnu vai interferonus, vēlams γ interferonu, visuresošu inhibitoru vai inhibitoru, kas bloķē anti-apoptotiskos ceļus,
- viii. Ras onkogēna izoformu inhibitoru, vēlams H-Ras, K-Ras vai N-Ras, vai farnesiltransferāzes inhibitoru, vēlams L-744, 832 vai DK8G557,
- ix. telomerāzes inhibitoru, vēlams telomestātinu,
- x. proteāzes inhibitoru, matricē metaloproteināzes inhibitoru, metionīna aminopeptidāzes inhibitoru, vēlams bengamīdu vai tā atvasinājumu, vai proteasomu inhibitoru, vēlams PS-341, un/vai xi. mTOR inhibitoru.

13. Farmaceitiska kombinācija izmantošanai saskaņā ar 11. vai 12. pretenziju, kas satur vienu vai vairākus no šādiem:

kalcineirīna inhibitoru, vēlams ciklosporīnu A vai FK 506; mTOR inhibitoru, vēlams rapamicīnu, 40-0-(2-hidroksietil)-rapamicīnu, CCI779, ABT578 vai AP23573; askomicīnu ar imūnsupresīvām īpašībām, vēlams ABT-281, ASM981; kortikosteroīdus; ciklofosfamīdu; azatiopriņu; metotreksātu; leflunomīdu; mizoribīnu; mikofenolskābi; mofetila mikofenolātu; 15-dezoksispergualīnu vai imūnsupresīvu homologu, analogu vai tā atvasinājumu; imūnsupresīvas monoklonālas antivielas, vēlams monoklonālas antivielas pret leukocīta receptoriem, vēlams MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 vai to ligandus; citus imūnmodulējošus savienojumus, vēlams rekombinantu saistīšanas molekulu ar vismaz vienu CTLA4 ekstracelulāra domēna daļu vai tā mutantu, vēlams vismaz ekstracelulāru CTLA4 daļu vai tā mutantu, kas savienots ar ne-CTLA4 proteīna sekvenci, vēlams CTLA4lg vai tā mutantu, vēlams LEA29Y; adhēzijas molekulas inhibitorus, vēlams LF A-I antagonistus, ICAM-1 vai 3- antagonistus, VCAM-4 antagonistus vai VLA-4 antagonistus; steroīdus, it īpaši atamestānu, eksemestānu un fonmestānu, sevišķi nesteroidus, it īpaši amino glutetimīdu, rogletimīdu, pirdoglutetimīdu, trilostānu, testolaktonu, ketokonazolu, vorozolu, fadrozolu, anastrozolu un letrozolu; tamoksifēnu, fulvestrantu, raloksifēnu un raloksifēna hidrohlorīdu; bikalutamīdu; abarelīksu, goserelīnu un goserelīna acetātu; topotekānu, irinotekānu, 9-nitrokamptotecīnu un makromolekulāru kamptotecīna konjugātu PNU-166148; antraciklīnus, tādus kā doksorubicīnu, daunorubicīnu, epirubicīnu, idarubicīnu un nemorubicīnu, antrahinonu mitoksantronu un losoksatronu un podofilotoksīnu etopozīdu un tenipozīdu; taksānus, vēlams paklitakselu un docetakselu, Vinca alkaloidus, vēlams vinblastīnu, it īpaši vinblastīna sulfātu, vinkristīnu, it īpaši vinkristīna sulfātu, un vinorelbīnu, diskodenolīdus un epotilonus un to atvasinājumus, vēlams epotilonu B vai tā atvasinājumu; busulfānu, hlorambucilu, ciklofosfamīdu, ifosfamīdu, melfalānu vai nitrozourīnvielu; 5-fluoruracilu, kapecitabīnu, gemcitabīnu, citarabīnu, fludarabīnu, tioguanīnu, metotreksātu un edatreksātu; karboplatīnu, cisplatīnu un oksaliplatīnu; proteīna tirozīna kināzi un/vai serīna, un/vai treonīna kināzes inhibitorus vai lipīda kināzes inhibitorus, vēlams savienojumus, kas marķē, samazina vai inhibē epidermālā augšanas faktora saimes aktivitāti no receptora tirozīna kināzes (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 kā homo- vai heterodimērus), receptora tirozīna kināzes vaskulārā endoteliālā augšanas faktora saimes (VEGFR), trombo-

cītu atvasinātu augšanas faktora receptorus (PDGFR), fibroblasta augšanas faktora receptorus (FGFR) insulīnam līdzīga augšanas faktora receptoru 1 (IGF-IR), Trk receptora tirozīna kināzes saimi, Axl receptora tirozīna kināzes saimi, Ret receptora tirozīna kināzi, Kit/SCFR receptora tirozīna kināzi, c-Abl saimes locekļus un to gēnu saplūdes produktus, vēlams BCR-Abl, proteīna kināzes C (PKC) un Raf saimes no serīna/treonīna kināžu locekļus, locekļus no MEK, SRC, JAK, FAK, PDK vai PI(3) kināzes saimes vai no PI(3)-kināzes-saistītās kināzes saimes un/vai locekļus no ciklīna atkarīgās kināzes saimes (CDK) un antiangiogēna savienojumus ar citu mehānismu to aktivītei, vēlams nesaistītu proteīna vai lipīda kināzes inhibēšanu; 1-(4-hloranilīno)-4-(4-piridilmetil)ftalazīnu vai farmaceutiski pieņemamu tā sāli, N-aril(tio)antranilskābes amīda atvasinājumu, vēlams 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoksi-5-(trifluormetil)fenil]benzamīdu vai 2-[(1-oksid-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluormetilfenil]benzamīdu, angiotenzīnu; endostātinu; antranilskābes amīdus; ZD190; ZD6474; SU5416; SU6668; vai anti-VEGF antivielas vai anti-VEGF receptora antivielas, vēlams RhuMab; veselas monoklonālas antivielas, poliklonālas antivielas, multispecifiskas antivielas, veidotas no vismaz 2 veselām antivielām, un antivielas fragmentus, kamēr tās uzrāda vēlamo bioloģisko aktivitāti; savienojumus, proteīnus vai antivielas, kas inhibē EGF receptora tirozīna kināzes saimes locekļus, vēlams EGF receptoru, ErbB2, ErbB3 un ErbB4, vai saistās ar EGF vai EGF saistītiem ligandiem, vai kurām ir duāls inhibēšanas efekts uz ErbB un VEGF receptora kināzi un, vēlams, ir trastuzumabs, cetuksimabs, iress, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 vai E7.6.3; N-fenil-2-pirimidīna amīna atvasinājumu, vēlams imatinibu, PD180970; AG957; vai NSC 680410; staurosporīna atvasinājumus, vēlams midistaurīnu; UCN-OI, safingolu, BAY 43-9006, briostatīnu 1, perifozīnu; ilmofozīnu; RO 318220 un RO 320432; GO 6976; Isis 3521; vai LY 33531/LY379196; talidomīdu un TNP-470; fosfatāzes 1, fosfatāzes 2A inhibitorus, PTEN vai CDC25, vēlams okadaīnskābi vai tās atvasinājumu; refīnskābi, α -, γ - vai δ -tokoferolu vai α -, γ - vai δ -tokotrienolu; celekoksibu, rofekoksibu, etorikoksibu, valdekoksibu vai 5-alkil-2-arilaminofeniletīkskābi, vēlams 5-metil-2-(2'-hlor-6'-fluor-anilīno)feniletīkskābi; MS-275; SAHA, piroksamīdu, FR-901228 vai valprojskābi; etridron-, klodron-, tiludron-, pamidron-, alendron-, ibandron-, risedron- un zoledronskābi; kolagēna peptidomimētiskus un nepeptidomimētiskus inhibitorus, tetraciklīna atvasinājumus, vēlams hidroksamāta peptidomimētisko inhibitoru batimastatu un tā perorāli biopieejamo analogu marimastatu, prinomastatu, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 vai AAJ996; rapamicīnu (sirolimusu) vai tā atvasinājumu, vēlams 32-dezoksorapamicīnu, 16-pent-2-iniloksi-32-dezoksorapamicīnu, 16-pent-2-iniloksi-32(S)-dihidro-rapamicīnu, 16-pent-2-iniloksi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroksietil)-rapamicīnu un vēlāmāk 40-O-(2-hidroksietil)-rapamicīnu; CCI779 vai 40-[3-hidroksi-2-(hidroksimetil)-2-metilpropanoāta]-rapamicīnu vai farmaceutiski pieņemamu tā sāli, ABT578 vai 40-(tetrazolil)-rapamicīnu, it sevišķi 40-epi-(tetrazolil)-rapamicīnu vai rapalogus.

14. Farmaceitiska kombinācija izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 11. līdz 13. pretenzijai, turklāt kombinācija ir saistīta kombinācija, kas ievadāma kā viena deva.

- | | |
|--|---------------------|
| (51) C07C 233/10 ^(2006.01) | (11) 2690088 |
| C07C 231/24 ^(2006.01) | |
| A61K 31/165 ^(2006.01) | |
| A61P 25/20 ^(2006.01) | |
| A61P 25/22 ^(2006.01) | |
| A61P 25/00 ^(2006.01) | |
| A61P 9/00 ^(2006.01) | |
| A61P 1/00 ^(2006.01) | |
| A61P 25/24 ^(2006.01) | |
| (21) 12761142.4 | (22) 22.03.2012 |
| (43) 29.01.2014 | |
| (45) 22.02.2017 | |
| (31) 201110070634 | (32) 23.03.2011 |
| (86) PCT/CN2012/072818 | 22.03.2012 |
| (87) WO2012/126386 | 27.09.2012 |
| (73) Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR | (33) CN |

Shanghai Institute Of Pharmaceutical Industry, No.1320 West Beijing Road, Jing'an District, Shanghai 200040, CN

(72) HUANG, Yu, CN
LONG, Qing, CN
ZHU, Xueyan, CN
SHAN, Hanbin, CN
YUAN, Zhedong, CN
YU, Xiong, CN

(74) Bestel, Delphine, et al, Les Laboratoires Servier, Direction Brevets, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **KOMBINĒTA AGOMELATĪNA KRISTĀLISKA FORMA VIII, TĀS IEGŪŠANAS PAŅĒMIENS UN IZMANTOŠANA, UN TO SATUROŠA FARMACEITISKA KOMPOZĪCIJA MIXED CRYSTAL AGOMELATINE (FORM-VIII), PREPARATION METHOD AND USE THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME**

(57) 1. Kombinēta agomelatīna kristāliska forma ar rentgenstaru difraktodiagrammas šādu Brega leņķu 2-tēta vērtību:

2θ°
9,493
9,809
10,815
11,171
11,879
12,770
13,811
14,939
15,315
16,085
17,544
18,491
19,065
19,538
19,774
20,801
21,156
21,807
22,499
23,032
23,780
24,610
25,419
27,075
31,931

ieskaitot kristālus, kuru difrakcijas leņķu maksimums atrodas iepriekšminētajās 2θ ± 0,2 ° robežās.

2. Kombinēta agomelatīna kristāliska forma, kas raksturīga ar šādām rentgenstaru difraktodiagrammas starplāksņu atstatuma d, Brega leņķu 2-tēta un relatīvās intensitātes vērtībām:

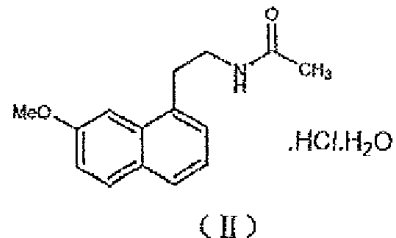
2θ°	d (Å)	Relatīvā intensitāte (I %)
9,493	9,3085	12,86
9,809	9,0096	15,62
10,815	8,1735	13,10
11,171	7,9141	17,53
11,879	7,4439	64,67
12,770	6,9264	17,90
13,811	6,4065	17,10
14,939	5,9255	12,14
15,315	5,7808	10,48
16,085	5,5057	19,89
17,544	5,0510	48,47
18,491	4,7943	66,41
19,065	4,6512	24,02
19,538	4,5398	99,39
19,774	4,4861	100,00
20,801	4,2668	50,35
21,156	4,1961	30,66
21,807	4,0722	37,31

2θ°	d (Å)	Relatīvā intensitāte (I %)
22,499	3,9486	22,63
23,032	3,8583	31,18
23,780	3,7387	39,67
24,610	3,6144	21,02
25,419	3,5011	30,30
27,075	3,2906	14,67
31,931	2,8004	14,14

ieskaitot kristālus, kuru difrakcijas leņķu maksimums atrodas iepriekšminētajās 2θ ± 0,2 ° robežās.

3. Kombinēta agomelatīna kristāliska forma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīga ar: tās DSC absorbcijas izmaiņu diagrammu, kuru vērtību diapazons ir 97-98 °C, endotermiskā maksimuma zona nav zemāka par 90 %, labāk, ja ir no 95 līdz 99 %.

4. Kombinēta agomelatīna kristāliskas formas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai iegūšanas paņēmieni, turklāt agomelatīna savienojumi ar formulu (II) tiek izšķīdināti etiķskābē, tiem pēc tam tiek pievienots nātrija acetāts, tad seko ūdens pievienošana ar piliņāšanu šīs reakcijas maisījumam, kas pēc tam tiek samaisīts 7-13 °C temperatūrā, lai panāktu kristalizāciju, kam seko kristālu atdalīšana no šķīduma



5. Iegūšanas paņēmieni saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt agomelatīna ar formulu (II) un nātrija acetāta molārā attiecība ir 1 : 1-1,5, bet vislabāk 1 : 1-1,1.

6. Iegūšanas paņēmieni saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, turklāt etiķskābes un ūdens tilpuma attiecība ir 1:15-30.

7. Iegūšanas paņēmieni saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 6. pretenzijai, turklāt, lai panāktu kristalizāciju, tad, kad reakcijas maisījuma temperatūra sasniedz no 12 līdz 18 °C, bet it īpaši 15 °C, pilienu veidā tiek pievienots ūdens.

8. Iegūšanas paņēmieni saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 7. pretenzijai, turklāt ūdens pilienu veidā tiek pievienots iegūtajam reakcijas maisījumam, kurš, lai panāktu kristalizāciju, tiek samaisīts 10 °C temperatūrā.

9. Iegūšanas paņēmieni saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 8. pretenzijai, kurā pēc tam, kad tiek pievienots nātrija acetāts, reakcijas maisījums tiek uzsildīts līdz 40-80 °C, pēc tam minētais šķīdums tiek atstāts atdzist dabiskā veidā, un, lai panāktu kristalizāciju, pilienu veidā tiek pievienots ūdens.

10. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver kombinēto agomelatīna kristālisko formu saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 8. pretenzijai un tās farmaceutiski pieņemamu palīgvielu vai pildvielu.

11. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kas izmantojama medikamenta ražošanā, kas paredzēts melatonīnerģiskās sistēmas traucējumu ārstēšanai.

12. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 10. pretenziju, kas izmantojama medikamenta ražošanā, kas paredzēts miega traucējumu, stresa, baiļu sajūtas, sezonas afektīvo traucējumu, smagas depresijas, sirds un asinsvadu slimības, gremošanas sistēmas slimības, bezmiega un noguruma stāvokļu, kas rodas organisma diennakts ritma izjaukšanas rezultātā, šizofrēnijas, fobijas vai depresijas ārstēšanai.

13. Agomelatīna kombinētas formas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai farmaceutiska kompozīcija, turklāt minētā farmaceutiska kompozīcija paredzēta melatonīnerģiskās sistēmas traucējumu ārstēšanai.

14. Kombinētās agomelatīna kristāliskas formas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai farmaceutiska kompozīcija, turklāt minētā farmaceutiska kompozīcija paredzēta miega traucējumu, stresa, baiļu sajūtas, sezonas afektīvo traucējumu, smagas depresijas, sirds un asinsvadu slimību, gremošanas sistēmas slimību,

bezmiega un noguruma stāvokļu, kas rodas organisma diennakts ritma izjaukšanas rezultātā, šizofrēnijas, fobijas vai depresijas ārstēšanai.

- (51) **E01C 7/32**^(2006.01) (11) **2698471**
 (21) 11863555.6 (22) 08.09.2011
 (43) 19.02.2014
 (45) 22.03.2017
 (31) 201110093317 (32) 14.04.2011 (33) CN
 (86) PCT/CN2011/001523 08.09.2011
 (87) WO2012/139263 18.10.2012
 (73) Chen, Jui-Wen, No. 288-48, Zhongzheng Rd., Shulin Dist., New Taipei City, TW

Chen, Ting-Hao, No. 288-48, Zhongzheng Rd., Shulin Dist., New Taipei City, TW

(72) CHEN, Jui-Wen, TW
 CHEN, Ting-Hao, TW

(74) Horak, Michael, Horak Rechtsanwältte, Georgstrasse 48, 30159 Hannover, DE
 Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

(54) **ŪDENSCAURLAIDĪGS UN ŪDENI ABSORBĒJOŠS EKOLOĢISKS CEĻA SEGUMS**
WATER-PERMEABLE AND WATER-ABSORBING ECO-PAVEMENT

(57) 1. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums, kas raksturīgs ar to, ka ceļa segums ir izveidots no ūdenscaurlaidīga materiāla (41, 41a) maisījuma un dobiem ķermeņiem (42), kas ir būtībā vienmērīgi samaisīti un sadalīti ūdenscaurlaidīgajā materiālā (41, 41a) tā, ka daži no dobajiem ķermeņiem (42) atrodas uz ceļa seguma virsmas un daļēji ir atklāti ārpus ūdenscaurlaidīgā materiāla, pie tam katrs dobais ķermenis (42) satur sfērisku apvalku, kurā ir veidoti caurejoši caurumi (43).

2. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam ūdenscaurlaidīgais materiāls (41, 41a) satur ūdenscaurlaidīgu asfaltu (41).

3. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam ūdenscaurlaidīgais materiāls (41, 41a) satur ūdenscaurlaidīgu betonu (41a).

4. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam ūdenscaurlaidīgais materiāls (41, 41a) satur asfaltu (41) kombinācijā ar ūdenscaurlaidīgu betonu (41a).

5. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam dobie ķermeņi (42) ir ūdeni aizturoši dobie ķermeņi, dobie ķermeņi (42) ietver tajos iepildītu ūdeni absorbējošu vielu, pie tam ūdeni absorbējošā viela ir sūklis vai viela, kas absorbē un satur ūdeni un nav noārdāma ar mikroorganismiem.

6. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam dobais ķermenis (42) tiek veidots, savienojot divas apvalka puses.

7. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam dobais ķermenis (42) tiek formēts integrāli kā viengabala ķermenis ar izpūšanu.

8. Ūdenscaurlaidīgs un ūdeni absorbējošs ceļa segums saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam dobais ķermenis (42) tiek formēts integrāli kā viengabala ķermenis perfūzijas ceļā.

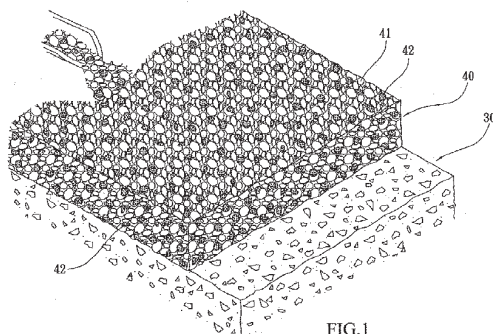


FIG.1

- (51) **C07D 215/56**^(2006.01) (11) **2709986**
C07B 59/00^(2006.01)
A61K 31/47^(2006.01)
A61P 11/12^(2006.01)

(21) 12725197.3 (22) 17.05.2012
 (43) 26.03.2014
 (45) 22.03.2017

(31) 201161487497 P (32) 18.05.2011 (33) US
 (86) PCT/US2012/038297 17.05.2012
 (87) WO2012/158885 22.11.2012

(73) Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, GB

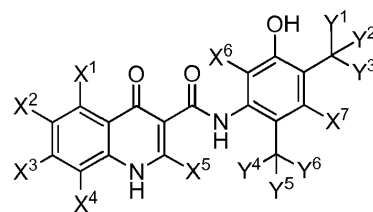
(72) MORGAN, Adam, J., US

(74) Potter Clarkson LLP, The Belgrave Centre, Talbot Street, Nottingham NG1 5GG, GB

Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **DEITERĒTI IVAKAFTORA ATVASINĀJUMI**
DEUTERATED DERIVATIVES OF IVACAFTOR

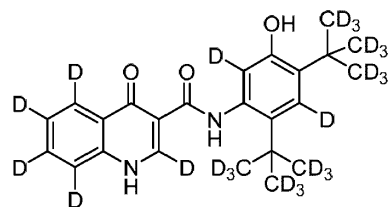
(57) 1. Savienojums ar formulu I:



Formula I

vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt katrs no X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ un X⁷ neatkarīgi ir ūdeņraža atoms vai deitērija atoms;

Y¹, Y² un Y³ ir CD₃;
 katrs no Y⁴, Y⁵ un Y⁶ neatkarīgi ir CH₃ vai CD₃, turklāt izotopu bagātināšanas faktors par katru norādīto deitērija atomu ir vismaz 3500 un turklāt jebkurš atoms, kas nav apzīmēts par deitēriju, kas ir ar savu izotopa dabisko izplatību, gadījumā, ja savienojums ar formulu I nav savienojums 100:



Savienojums 100

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurā X¹, X², X³ un X⁴ ir vienādi.

3. Savienojums saskaņā ar 2. pretenziju, kurā Y⁴, Y⁵ un Y⁶ ir vienādi.

4. Savienojums saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, kurā X⁵ un X⁷ ir vienādi.

5. Savienojums saskaņā ar jekuru no iepriekšējām pretenzijām, kurā X⁵ ir deitērija atoms.

6. Savienojums saskaņā ar jekuru no iepriekšējām pretenzijām, kurā Y⁴, Y⁵, un Y⁶ ir CD₃.

7. Savienojums saskaņā ar jekuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kurā X⁵ ir ūdeņraža atoms.

8. Savienojums saskaņā ar jekuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kurā Y⁴, Y⁵ un Y⁶ ir CH₃.

9. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurā izotopu bagātināšanas faktors visiem noteiktajiem deitērija atomiem ir vismaz 6000.

10. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurā izotopu bagātināšanas faktors visiem noteiktajiem deitērija atomiem ir vismaz 6333,3.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurā izotopu bagātināšanas faktors visiem noteiktajiem deitērija atomiem ir vismaz 6466,7.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai jebkuru no 9. līdz 11. pretenzijai, kurā savienojums ar formulu I ir jebkurš savienojums, kurš ir uzrādīts tabulā:

savienojums #	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵	X ⁶	X ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵	Y ⁶
101	H	H	H	H	D	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CD ₃
102	H	H	H	H	D	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
105	H	H	H	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CD ₃
106	H	H	H	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai jebkuru no 9. līdz 11. pretenzijai, kurā savienojums ar formulu I ir jebkurš savienojums, kurš ir uzrādīts tabulā:

savienojums #	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵	X ⁶	X ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵	Y ⁶
106	H	H	H	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

14. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu saskaņā ar jekuru no iepriekšējām pretenzijām vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli un farmaceutiski pieņemamu nesējvielu.

15. Savienojums saskaņā ar jekuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju izmantošanai cistiskās fibrozes ārstēšanā.

16. Savienojuma saskaņā ar jekuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai kompozīcijas saskaņā ar 14. pretenziju izmantošana medikamenta iegūšanā cistiskās fibrozes ārstēšanai.

17. Savienojums saskaņā ar jekuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju izmantošanai hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ārstēšanā.

18. Savienojuma saskaņā ar jekuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai kompozīcijas saskaņā ar 14. pretenziju izmantošana medikamenta iegūšanā hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ārstēšanā.

e) CDRL2: SEQ ID NO: 176 un

f) CDRL3: SEQ ID NO: 188.

2. Izdalīta anti viela vai tās fragments, kas ir spējīga(-s) saistīties ar kompleksu, kas satur β-Klotho un FGFR1c, un ierosina FGF21 mediētu signalizāciju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 90 % identiska SEQ ID NO: 50, un satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 90 % identiska SEQ ID NO: 68.

3. Izdalītā anti viela vai tās fragments saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 95 % identiska SEQ ID NO: 50, un satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 95 % identiska SEQ ID NO: 68.

4. Izdalītā anti viela vai tās fragments saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur SEQ ID NO: 50 un SEQ ID NO: 68.

5. Izdalītā anti viela vai tās fragments, kas ir spējīga(-s) saistīties ar kompleksu, kas satur β-Klotho un FGFR1c, un ierosina FGF21 mediētu signalizāciju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 90 % identiska SEQ ID NO: 14, un satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 90 % identiska SEQ ID NO: 32.

6. Izdalītā anti viela vai tās fragments saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 95 % identiska SEQ ID NO: 14, un satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 95 % identiska SEQ ID NO: 32.

7. Izdalītā anti viela vai tās fragments saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 98 % identiska SEQ ID NO: 14, un satur aminoskābju sekvenci, kas ir par 98 % identiska SEQ ID NO: 32.

8. Izdalītā anti viela vai tās fragments saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētā izdalītā anti viela vai tās fragments satur SEQ ID NO: 14 un SEQ ID NO: 32

9. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur izdalīto anti vielu vai tās fragmentu saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju maisījumā ar farmaceutiski pieņemamu nesēju.

- (51) **C07K 16/28**^(2006.01) (11) **2711375**
C07K 16/18^(2006.01)
A61K 39/395^(2006.01)
A61P 3/04^(2006.01)
C07K 19/00^(2006.01)
C07K 14/71^(2006.01)
- (21) 13183846.8 (22) 03.12.2010
(43) 26.03.2014
(45) 15.03.2017
(31) 267321 P (32) 07.12.2009 (33) US
381846 P 10.09.2010 US
- (62) EP10788204.5 / EP2510009
(73) Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, US
(72) HU, Shaw-Fen Sylvia, US
FOLTZ, Ian, CA
KING, Chadwick T., CA
LI, Yang, US
ARORA, Taruna, US
- (74) Grünecker Patent- und Rechtsanwälte PartG mbB, Leopoldstrasse 4, 80802 München, DE
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **CILVĒKA ANTIGĒNUS SAISTOŠI PROTEĪNI, KAS SAISTA BETA-KLOTHO, FGF RECEPTORUS UN TO KOMPLEKSUS**
HUMAN ANTIGEN BINDING PROTEINS THAT BIND BETA-KLOTHO, FGF RECEPTORS AND COMPLEXES THEREOF
- (57) 1. Izdalīta anti viela vai tās fragments, kas ir spējīga(-s) saistīties ar kompleksu, kas satur β-Klotho un FGFR1c, un ierosina FGF21 mediētu signalizāciju, un satur šādus CDR:
a) CDRH1: SEQ ID NO: 122;
b) CDRH2: SEQ ID NO: 133;
c) CDRH3: SEQ ID NO: 148;
d) CDRL1: SEQ ID NO: 166;

- (51) **A61K 35/42**^(2006.01) (11) **2719391**
A61P 11/00^(2006.01)
- (21) 14150705.3 (22) 23.05.2008
(43) 16.04.2014
(45) 30.11.2016
(31) 811351 (32) 08.06.2007 (33) US
(62) EP08758716.8 / EP2164504
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, IT
(72) HERTING, Egbert, IT
GOPEL, Wolfgang, IT
CHIESI, Paolo, IT
(74) Minoja, Fabrizio, Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio 63, 20129 Milano, IT
Valters GENCS, Zvērināta advokāta Valtera Genca birojs, Kr. Valdemāra iela 21, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **PLAUŠU SURFAKTANTA LIETOŠANAS METODE**
A METHOD OF ADMINISTRATION OF A PULMONARY SURFACTANT
- (57) 1. Komplekts respiratorā distresa sindroma prevencijai un/vai ārstēšanai, kas satur:
a) farmaceutisku savienojumu, kas satur no 40 līdz 80 mg/ml plaušu surfaktanta, kas suspendēts farmaceutiski pieņemamā ūdens vidē ar tilpumu ne lielāku par 3,0 ml norādītajā zāļu formas vienībā, minētā savienojuma viskozitāte ir zemāka par 20 mPa;
b) plānu caurulīti ar diametru 1,7 mm;
c) šļirci surfaktanta vadībai kontrolētā apjomā ar neizmantojamo tilpumu mazāku par 0,5 ml; un
d) konteīnera veidu, kurā atrodas dozēšanas forma, plānā caurulīte un šļirce.
2. Komplekts lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam tievā caurulīte var būt kuņģa caurulīte, nazogastrāla caurulīte un arteriāla vai sūkšanas katetra caurulīte.
3. Komplekts lietošanai saskaņā ar 1. un 2. pretenziju, pie kam farmaceutiski pieņemamā ūdens vidē ir bufera fizioloģiskais šķīdums ūdenī.

4. Komplekts lietošanai saskaņā ar 3. pretenziju, pie kam farmaceutiskais savienojums ir sterils.
5. Komplekts lietošanai saskaņā ar 4. pretenziju, pie kam zāļu dozēšanas veids ir vienreizējās lietošanas stikla flakons.
6. Komplekts lietošanai saskaņā ar 5. pretenziju, pie kam sterilais farmaceutiskais savienojums ir piegādāts tieši iekārtā, kas izmantota surfaktanta vadīšanai kontrolētā apjomā.
7. Komplekts lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam farmaceutiski pieņemamās ūdens vides tilpums ir lielāks par 2 ml.
8. Komplekts lietošanai saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, pie kam farmaceutiskā savienojuma viskozitāte ir starp 5 un 16 mPa.
9. Komplekts lietošanai saskaņā ar 8. pretenziju, pie kam viskozitāte ir starp 6 un 10 mPa.
10. Komplekts lietošanai saskaņā ar 9. pretenziju, pie kam plaušu surfaktants ir alfa poraktants.
11. Komplekts lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam respiratorais distresa sindroms ir zīdaiņa respiratorais distresa sindroms.
12. Komplekts lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam respiratorais distresa sindroms ir saistīts ar mekonija aspirāciju vai plaušu infekciju.

10. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kur solī (c) ir ietverts viens vai vairāki soļi, izvēlēti no grupas, kas sastāv no:
 - i) koagulātu sašķelšana pH robežās no pH 4,6 līdz 4,7; un
 - ii) bieзpiena pasterizēšana pēc sašķelšanas.
11. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kur rezultējošā siera masa ir sālīta, presēta un iepakota.
12. Biezpiens, kas iegūts ar metodi saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām.
13. Kapsulāro polisaharīdu producējošās baktērijas, kas pieder *Streptococcus thermophilus* vai *Lactococcus lactis* sugai, izmantošana bieзpiena pagatavošanas procesā.
14. Izmantošana saskaņā ar 13. pretenziju, kur minētā kapsulārā polisaharīdu producējošā baktērija ir pienskābes baktērija, kas pieder celmam, kas ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no celmiem, kas tika deponēti Leibnīcas Institutā DSMZ – Vācijas Mikroorganismu un šūnu kultūru kolekcija – ar sekojošiem piekļuves numuriem: DSM24650, DSM24648, DSM24649, DSM24655, DSM24654, DSM21421, DSM25012, kā arī jebkādi to mutanti vai varianti.
15. Pienskābes baktēriju celms, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no celmiem, kas tika deponēti Leibnīcas Institutā DSMZ – Vācijas Mikroorganismu un šūnu kultūru kolekcija – ar sekojošiem piekļuves numuriem: DSM24650, DSM24648, DSM24649, DSM24655, DSM24654, DSM21421, DSM25012 un mutanti iegūti no jebkura no šiem celmiem, kur minētajiem mutantiem piemīt tādas pašas vai uzlabotas īpašības attiecībā uz siera izgatavošanas ražīgumu salīdzinājumā ar mātes celmu, kad tiek izmantoti bieзpiena ražošanā.
16. Pienskābes baktērijas celms saskaņā ar 15. pretenziju, kur mazāk nekā 1 %, kā piemēram, mazāk nekā 0,1 %, minēto mutanto baktēriju genoma nukleotīdi ir samainīti ar citu nukleotīdu vai deletēti, salīdzinot ar mātes celmu.

- | | |
|--|---------------------|
| (51) A23C 19/032 ^(2006.01) | (11) 2723181 |
| A23C 19/076 ^(2006.01) | |
| C12R 1/46 ^(2006.01) | |
| (21) 12729155.7 | (22) 25.06.2012 |
| (43) 30.04.2014 | |
| (45) 18.01.2017 | |
| (31) 201100477 P | (32) 24.06.2011 |
| 201100577 P | (33) DK |
| | 29.07.2011 |
| | DK |
| (86) PCT/EP2012/062274 | 25.06.2012 |
| (87) WO2012/175752 | 27.12.2012 |
| (73) Chr. Hansen A/S, Bøge Allé 10-12, 2970 Hørsholm, DK | |
| (72) VAN DEN TEMPEL, Tatjana, DK | |
| JANZEN, Thomas, DK | |
| CARLSON, Morten, DK | |
| (74) Uexküll & Stolberg, Partnerschaft von, Patent- und Rechtsanwältinnen mbB, Beselerstraße 4, 22607 Hamburg, DE | |
| Valters GENCS, Zvērināta advokāta Valtera Genca birojs, Kr. Valdemāra iela 21, Rīga, LV-1010, LV | |
| (54) SIERA RAŽOŠANA | |
| MANUFACTURE OF CHEESE | |
| (57) 1. Biezpiena ražošanas metode, kas ietver sekojošus soļus: <ol style="list-style-type: none"> a) piena inokulāciju ar pienskābes baktērijām, kas pieder pie celma, kas spēj producēt kapsulāro polisaharīdu; b) piena fermentēšanu ar baktērijām; un c) siera masas vai bieзpiena atdalīšanu no sūkalām. | |
| 2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētais celms ir <i>Lactococcus</i> sugu celms, vēlams <i>Lactococcus lactis</i> . | |
| 3. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētais celms ir <i>Streptococcus</i> sugu celms, vēlams <i>Streptococcus thermophilus</i> . | |
| 4. Metode saskaņā ar iepriekšējo pretenziju, kur minētais celms ir ureāzes negatīvs (Ur-) celms. | |
| 5. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, kur celms ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no celmiem, kas tika deponēti Leibnīcas Institutā DSMZ – Vācijas Mikroorganismu un šūnu kultūru kolekcija – ar sekojošiem piekļuves numuriem: DSM24650, DSM24648, DSM24649, DSM24655, DSM24654, DSM21421, DSM25012, kā arī jebkādi to mutanti vai varianti. | |
| 6. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kur piens tiek inokulēts ar baktērijām diapazonā no 10 ⁴ līdz 10 ¹³ cfu/ml (cfu – šūnu veidojošo vienību skaits mililitrā) vai, vēlams, inokulēts no 10 ⁸ līdz 10 ¹² cfu/ml. | |
| 7. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kura iekļauj nākamo soli – koagulanta pievienošanu, tādu kā renīns, renīns, proteāze un/vai himozīns, pirms, pēc a) soļa vai šī soļa laikā. | |
| 8. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kur minētais fermentācijas laiks solī (b) ir no 3 līdz 10 stundām. | |
| 9. Metode saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur minētais piens ir govju piens. | |

- | | |
|--|---------------------|
| (51) A47K 3/38 ^(2006.01) | (11) 2765890 |
| (21) 12784039.5 | (22) 12.10.2012 |
| (43) 20.08.2014 | |
| (45) 01.03.2017 | |
| (31) 201117629 | (32) 12.10.2011 |
| (86) PCT/GB2012/052541 | 12.10.2012 |
| (87) WO2013/054134 | 18.04.2013 |
| (73) Outasight (Shower Screen) Ltd, 13 High Street, Branston, Lincoln LN4 1NB, GB | |
| (72) WHITTAKER, Charles Geoffrey, GB | |
| (74) ip21 Ltd, Central Formalities Department, Lakeside 300, Old Chapel Way, Broadland Business Park, Norwich, Norfolk NR7 0WG, GB | |
| Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV | |
| (54) AIZKARA ELEMENTA GLABĀŠANAS IERĪCE | |
| A STORAGE DEVICE FOR A SCREEN ELEMENT | |
| (57) 1. Glabāšanas ierīce (60) aizkara līdzekļa novietošanai tā neizmantošanas laikā, turklāt glabāšanas ierīce satur: atveramu un noslēdzamu korpusa līdzekli (60A, 60B); vismaz vienu kustīgu balstīšanas līdzekli (10), kas satur iegarenu elementu, pie kam: iegarens elements ir atbilstoša izmēra un formas un ir pielāgots minētā aizkara līdzekļa balstīšanai; minētais balstīšanas līdzeklis (10) var tikt pārvietots starp vismaz diviem stāvokļiem: pirmo salikto stāvokli, kurā minētais balstīšanas līdzeklis ir novietots minētajā korpusa līdzeklī, un otro iztaisnoto stāvokli, kurā minētais balstīšanas līdzeklis ir novietots ārpus minētā korpusa līdzekļa tā, ka minētais aizkara līdzeklis var no tā nokarāties; glabāšanas ierīce (60) ietver pārvietošanas līdzekli (61), lai virzītu balstīšanas līdzekli no pirmā stāvokļa otrajā stāvoklī, un pārvietošanas līdzekli satur virzuli (61), kas raksturīga ar to, ka, pārvietojoties no otrā stāvokļa pirmajā stāvoklī, virzulis darbojas tā, lai virzītu balstīšanas līdzekli pirmajā stāvoklī, kad balstīšanas līdzeklis veido ar vertikālo asi lenķi, mazāku par iepriekš noteiktu lenķi. | |
| 2. Ierīce saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam minētais iepriekš noteiktais lenķis ir 15° attiecībā pret vertikāli. | |
| 3. Ierīce saskaņā ar 1. pretenziju vai 2. pretenziju, pie kam korpusa līdzeklis (60A, 60B) satur iegarenu panelus. | |

4. Ierīce saskaņā ar 3. pretenziju, pie kam viens no minētajiem paneļiem (60B) ir pārvietojams kopā ar balstīšanas līdzekli, kas ar to ir darbspējīgi savienots.

5. Ierīce saskaņā ar 4. pretenziju, pie kam kustīgā paneļa apakšējā daļa sakabinās ar korpusa līdzekli caur slīdsēžas savienojumu, sprūdsavienojumu vai līdzīgu mehānismu, lai nodrošinātu, ka tiek uzturēta piemērota glabāšanas konfigurācija.

6. Ierīce saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, pie kam korpusa līdzeklis satur vismaz divus iegarenus paneļus (60A, 60B), lai nodrošinātu kastveida konstrukciju, kas ir pielāgota tam, lai noslēptu aizkara līdzekli tā neizmantošanas laikā.

7. Ierīce saskaņā ar 4. līdz 6. pretenzijai, pie kam: korpusa kustīgais panelis ir aprīkots ar šarnīru (60C); panelis ir šarnīrveidīgi savienots ar minēto šarnīru ar gala daļu tā, ka lietošanas laikā ar šarnīru aprīkotais panelis atrodas plaknē, kas ir perpendikulāra korpusa longitudinālai asij, un aizkara neizmantošanas laikā tiek pagriezts glabāšanas vietu noslēdzošā stāvoklī.

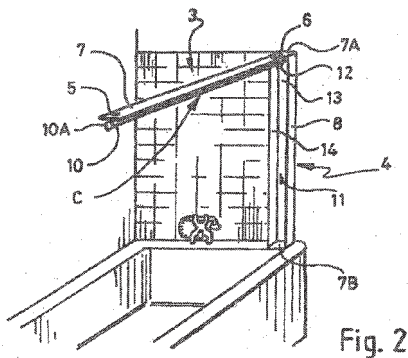
8. Ierīce saskaņā ar 7. pretenziju, pie kam ierīce ietver otru ar šarnīru aprīkotu paneli (72) tieši zem minētā pirmā kustīgā, ar šarnīru aprīkotā, paneļa, lai noslēgtā stāvoklī veidotu vienotu paneļu virsmu.

9. Ierīce saskaņā ar 8. pretenziju, pie kam otrā, ar šarnīru aprīkotā, paneļa šarnīrs (73) atrodas plaknē, kas ir paralēla korpusa longitudinālai asij.

10. Ierīce saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, pie kam minētais korpusa līdzeklis ir veidots no alumīnija.

11. Ierīce saskaņā ar 10. pretenziju, pie kam alumīnijs ir uzklāts pulverveidā.

12. Ierīce saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, pie kam aizkara līdzeklis ir veidots no presēta akrilmateriāla.

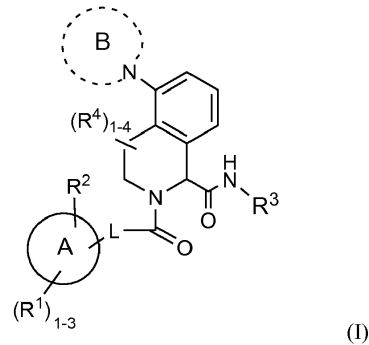


- (51) C07D 217/26^(2006.01) (11) 2766346
- C07D 401/04^(2006.01)
- C07D 401/10^(2006.01)
- C07D 401/14^(2006.01)
- C07D 413/14^(2006.01)
- C07D 471/10^(2006.01)
- C07D 487/04^(2006.01)
- C07D 487/08^(2006.01)
- C07D 487/10^(2006.01)
- C07D 491/10^(2006.01)
- A61P 7/02^(2006.01)
- A61K 31/4725^(2006.01)
- A61K 31/437^(2006.01)
- A61K 31/4375^(2006.01)
- (21) 12778913.9 (22) 12.10.2012
- (43) 20.08.2014
- (45) 29.03.2017
- (31) 201161547292 P (32) 14.10.2011 (33) US
- (86) PCT/US2012/059969 12.10.2012
- (87) WO2013/056060 18.04.2013
- (73) Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US
- (72) ORWAT, Michael J., US
PINTO, Donald J.P., US
SMITH II, Leon M., US
SRIVASTAVA, Shefali, IN

(74) Beacham, Annabel Rose, Dehns, St Bride's House, 10 Salisbury Square, London EC4Y 8JD, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **AIZVIETOTI TETRAHIDROIZOHINOLĪNA SAVIENOJUMI KĀ XIA FAKTORA INHIBITORI**
SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUNDS AS FACTOR XIA INHIBITORS

(57) 1. Savienojums saskaņā ar formulu (I):



vai tā stereoizomērs, tautomērs, farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts, turklāt:

gredzens A ir C₃₋₆ karbocikls;
gredzens B ir 4- līdz 7-locekļu heterocikls, kas satur oglekļa atomus un 0 līdz 3 papildu heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no N, NR⁶, O un S(O)_p; eventuāli gredzens B veido kondensētu gredzenu vai spirogredzenu ar 4- līdz 7-locekļu heterociklu, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 3 heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no NR⁶, O un S(O)_p; gredzens B, kondensēto gredzenu vai spirogredzenu ieskaitot, ir aizvietots ar 1 līdz 3 R⁵;

L ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂- un -CH₂NH-;

R¹ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, C₁₋₆ alkilgrupas, C₁₋₄ alkoksigrupas, C₁₋₄ alkiltiogrupas, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COC₁₋₄ alkilgrupas, CO₂C₁₋₄ alkilgrupas, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂C₁₋₄ alkilgrupas, -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONHC₁₋₄ alkilgrupas, -NHCOC₁₋₄ alkilgrupas, -NHCOC₁₋₄ alkilgrupas, -NHSO₂C₁₋₄ alkilgrupas un -SO₂NH₂ un -C(=NH)NH₂;

R² ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, CN, OH, C₁₋₆ alkilgrupas, C₁₋₄ alkoksigrupas, C₁₋₆ halogēnalkilgrupas, C₁₋₆ halogēnalkoksigrupas, C₁₋₄ alkilgrupas, CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂ un 5- līdz 7-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, izvēlēts no N, NR^c, O un S(O)_p, turklāt minētais heterocikls ir aizvietots ar 0 līdz 2 R^{2a};

R^{2a} katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas, C₁₋₄ alkoksigrupas, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂C₁₋₄ alkilgrupas, COC₁₋₄ alkilgrupas, -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄ alkilgrupas, -CH₂NH₂, CONHC₁₋₄ alkilgrupas, -CON(C₁₋₄ alkil)₂ grupas, -SO₂C₁₋₄ alkilgrupas, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₄ alkilgrupas un -SO₂N(C₁₋₄ alkil)₂ grupas;

R³ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no C₁₋₆ alkilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 3 R^{3a}, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ karbocikla, aizvietota ar 0 līdz 3 R^{3a} vai -(CH₂)_n-5- līdz 10-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, kas izvēlēti no grupas, kas sastāv no N, NR⁷, O un S(O)_p; turklāt minētais heterocikls ir aizvietots ar 0 līdz 3 R^{3a};

R^{3a} katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no =O, halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas, OH, C₁₋₄ alkoksigrupas, CN, NH₂, CO₂H, CO₂C₁₋₄ alkilgrupas, CONH₂, CONHC₁₋₆ alkilgrupas, CON(C₁₋₄ alkil)₂ grupas, -CONH-C₁₋₄ alkilēn-CO₂C₁₋₄ alkilgrupas, -CONHCOC₂C₁₋₄ alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄ alkilēn-NHCOC₁₋₄ alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄ alkilēn-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkilgrupas, -NHCOC₁₋₄ alkilgrupas, -C₁₋₄ alkilēn-NHCOC₂C₁₋₄ alkilgrupas, R^f, CONHR^f un -CO₂R^f;

R⁴ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma un C₁₋₄ alkilgrupas;

R⁵ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, =O, halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkil)₂ grupas, NO₂, C₁₋₄ alkoksigrupas, -OCOC₁₋₄ alkilgrupas, -O-C₁₋₄ alkilēn-OC₁₋₄ alkilgrupas, -O-C₁₋₄ alkilēn-N(C₁₋₄ alkil)₂ grupas, -CO₂H,

-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹C₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)grupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONC₁₋₄alkil-Ā₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹COC₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹CONHC₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄alkilēn-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸ un -NR⁹CON R⁹R⁸;

R⁶ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -COC₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CO-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -(CH₂)₂N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONR⁹C₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸ un -CONR⁹R⁸;

R⁷ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, COC₁₋₄alkilgrupas, CO₂C₁₋₄alkilgrupas, CO₂Bn, -CONH-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, fenilgrupas, benzilgrupas un -CO-C₁₋₄alkilēnarylgrupas;

R⁸ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no -(CH₂)_n-C₃₋₁₀karbocikla, aizvietota ar 0 līdz 3 R^e, un -(CH₂)_n-5- līdz 10-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no N, NR^d, O un S(O)_p; turklāt minētie karbocikls un heterocikls ir eventuāli aizvietoti ar =O;

R⁹ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un C₁₋₄alkilgrupas;

R¹⁰ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, OH un C₁₋₄alkilgrupas;

R^c neatkarīgi katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, COC₁₋₄alkilgrupas, CO₂C₁₋₄alkilgrupas un CO₂Bn; R^d neatkarīgi katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, COC₁₋₄alkilgrupas, COCF₃, CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, CO₂Bn, R^f un CONHR^f;

R^e neatkarīgi katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no =O, halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, C₁₋₄alkoksigrupas, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄alkil)₂grupas, COC₁₋₄alkilgrupas, COC₁₋₄halogēnalkilgrupas, CO₂C₁₋₄alkilgrupas, CONH₂, -CONHC₁₋₄alkilgrupas, -CONHPh, -CON(C₁₋₄alkil)grupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NHCOC₂C₁₋₄alkilgrupas, R^f, COR^f, CO₂R^f un CONHR^f;

R^f neatkarīgi katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no -(CH₂)_n-C₃₋₆cikloalkilgrupas, -(CH₂)_n-fenilgrupas un -(CH₂)_n-5- līdz 6-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no N, NR^e, O un S(O)_p; turklāt katra gredzena daļa ir aizvietota ar 0 līdz 2 R^g;

R^g neatkarīgi katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no =O, halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, OH, C₁₋₄alkoksigrupas un NHCOC₁₋₄alkilgrupas;

n katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1, 2, 3 un 4; un

p katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1 un 2.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai tā stereoisomērs, tautomērs, farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

gredzens A ir C₃₋₆karbocikls;

gredzens B ir 4- līdz 7-locekļu heterocikls, kas satur oglekļa atomus un 0 līdz 3 papildu heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no N, NR⁶, O un S(O)_p; eventuāli gredzens B veido kondensētu gredzenu vai spirogredzenu ar 4- līdz 7-locekļu heterociklu, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 3 heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no NR⁶, O un S(O)_p; gredzens B, ieskaitot kondensēto gredzenu vai spirogredzenu, ir aizvietots ar 1 līdz 3 R⁵;

L ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no -CHR¹⁰CHR¹⁰⁻, -CR¹⁰=CR¹⁰⁻ un -C≡C-;

R¹ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, C₁₋₂alkilgrupas, -OC₁₋₄alkilgrupas, CN, -CH₂NH₂ un -C(=NH)NH₂;

R² ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, CN, OH, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₄alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas, COC₁₋₄alkilgrupas un 5- līdz 7-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, izvēlēts no N, NH, NC₁₋₄alkilgrupas, O un S(O)_p; turklāt minētais heterocikls ir aizvietots ar 1 līdz 2 R^{2a};

R^{2a} katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂,

-CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkilgrupas un -CH₂NH₂;

R³ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no C₁₋₆alkilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 3 R^{3a}, C₃₋₁₀karbocikla, aizvietota ar 1 līdz 3 R^{3a}, un 5- līdz 10-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no N, NR⁷, O un S(O)_p; turklāt minētais heterocikls ir aizvietots ar 1 līdz 3 R^{3a};

R^{3a} katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, -OH, C₁₋₄alkoksigrupas, -CN, -NH₂, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CONHC₁₋₆alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONHCO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-NHCOC₁₋₄alkilgrupas, -ONH-C₁₋₄alkilēn-CONH₂, -NHCOC₁₋₄alkilgrupas, -NHCO₂C₁₋₄alkilgrupas, R^f, -CONHR^f un -CO₂R^f;

R⁴ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma un C₁₋₄alkilgrupas;

R⁵ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, =O, halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄alkil)₂grupas, NO₂, C₁₋₄alkoksigrupas, -OCOC₁₋₄alkilgrupas, -O-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -O-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹C₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONC₁₋₄alkil-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹COC₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹CONHC₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -NR⁹-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄alkilēn-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸ un -NR⁹CONR⁹R⁸;

R⁶ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -COC₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CO-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -(CH₂)₂N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONR⁹C₁₋₄alkilgrupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONR⁹-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸ un -CONR⁹R⁸;

R⁷ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas un -CO₂-C₁₋₄alkilēnarylgrupas;

R⁸ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no -(CH₂)_n-C₃₋₁₀karbocikla un -(CH₂)_n-5- līdz 10-locekļu heterocikla, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 4 heteroatomus, izvēlēts no rindas, kas sastāv no N, NH, N(C₁₋₄alkil)grupas, O un S(O)_p; turklāt minētie karbocikls un heterocikls ir eventuāli aizvietoti ar =O;

R⁹ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un C₁₋₄alkilgrupas;

R¹⁰ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un F;

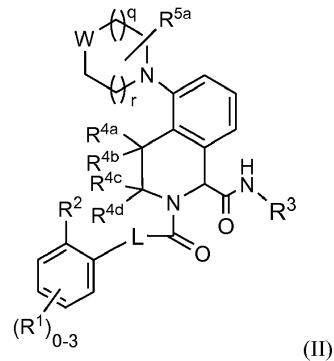
R^f katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no -(CH₂)_n-C₃₋₆cikloalkilgrupas, -(CH₂)_n-fenilgrupas un -(CH₂)_n-5- līdz 6-locekļu heterocikla; turklāt katra gredzena daļa ir aizvietota ar 0 līdz 2 R^g;

R^g katrā gadījumā ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no =O, halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, OH, C₁₋₄alkoksigrupas un NHCOC₁₋₄alkilgrupas;

n katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1, 2, 3 un 4; un

p katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1 un 2.

3. Savienojums saskaņā ar 2. pretenziju ar formulu (II):



vai tā stereoisomērs, tautomērs vai farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

W ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no CR^{5b}R^{5c}, O, S(O)_p un NR⁶;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} un R^{4d} ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, F un C₁₋₄alkilgrupas;

R^{5a} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un =O;

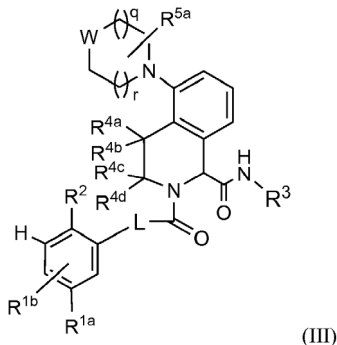
R^{5b} un R^{5c} ir neatkarīgi izvēlēti no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄alkil)₂grupas, C₁₋₄alkoksi- grupas, -OCO-C₁₋₄alkilgrupas, -O-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -O-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CONR⁹C₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -OR⁸, -COR⁸ un -CO₂R⁸;

eventuāli R^{5b} un R^{5c} kopā ar oglekļa atomu, pie kura tie ir pie- vienoti, veido 4- līdz 7-locekļu heterociklisku gredzenu, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 3 heteroatomus, izvēlētus no grupas, kas sastāv no NR⁶, O un S(O)_p; turklāt minētais heterocikls ir neaizvietots vai aizvietots ar =O;

q katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1 un 2; un

r katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1 un 2.

4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju ar formulu (III):



vai tā stereoizomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

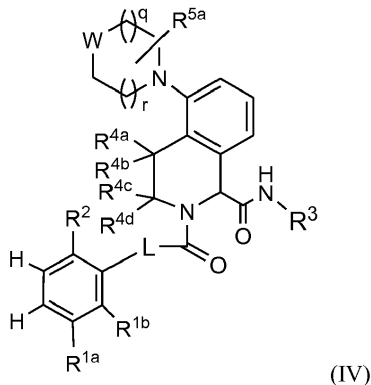
R^{1a} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, halogēna atoma, C₁₋₂alkilgrupas un metoksigrupas;

R^{1b} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un halogēna atoma;

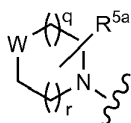
R² ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, F, CN, OH, C₁₋₄alkoksi- grupas, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, -COC₁₋₄alkilgrupas, triazolgrupas, aizvietotas ar R^{2a}, un tetrazolgrupas, aizvietotas ar R^{2a};

R³ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a}, C₃₋₆cikloalkilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a}, heterocikla, aizvietota ar 1 līdz 2 R^{3a}; turklāt minētais heterocikls ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no piperidilgrupas, pirdilgrupas, indolilgrupas un indazolilgrupas.

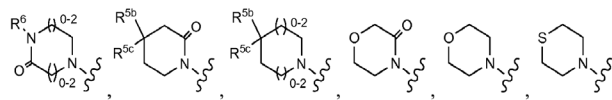
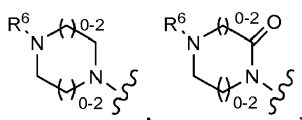
5. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju ar formulu (IV):



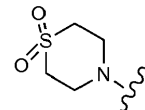
vai tā stereoizomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt



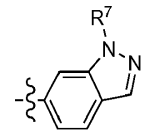
ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no:



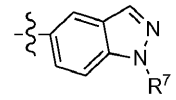
un



R³ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a}, pirdilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a}, C₃₋₆ciklo- alkilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a},

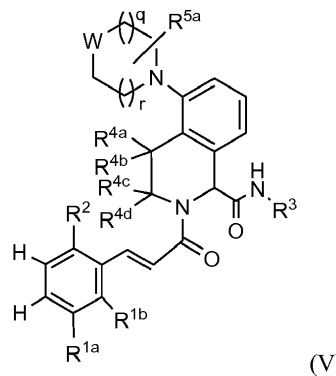


un



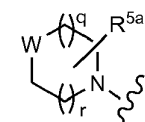
R⁷ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no C₁₋₄alkilgrupas.

6. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju ar formulu (V):

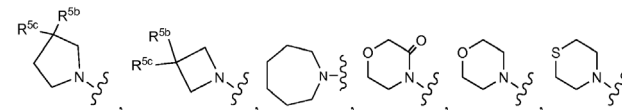
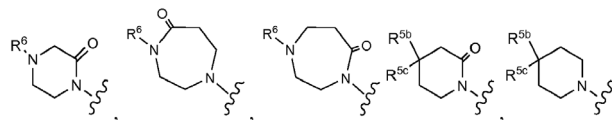
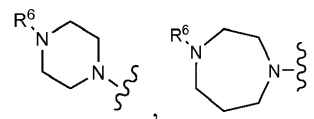


vai tā stereoizomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

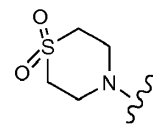
R³ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a}, un pirdilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a};



ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:



un



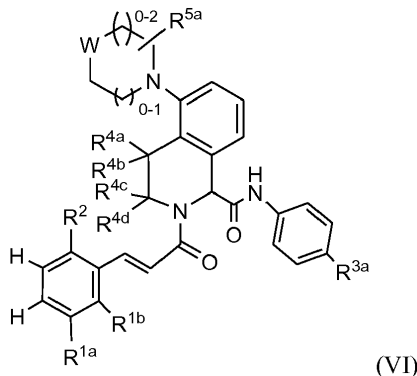
R^{3a} katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, OH, C₁₋₄alkoksigrupas, CN, NH₂, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, CONHC₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, -NHCO₂C₁₋₄alkilgrupas, R', -CONHR' un -CO₂R';

R^{5b} un R^{5c} ir neatkarīgi izvēlēti no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄alkil)₂grupas, C₁₋₄alkoksigrupas, -OCO-C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CONR⁶C₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -OR⁸, -COR⁸ un -CO₂R⁸;

eventuāli R^{5b} un R^{5c} kopā ar oglekļa atomu, pie kura tie abi ir pievienoti, veido 5- līdz 6-locekļu heterociklisku gredzenu, kas satur oglekļa atomus un 1 līdz 3 heteroatomus, izvēlēts no grupas, kas sastāv no NR⁶, O un S(O)_p, turklāt minētais heterocikls ir neaizvietots vai aizvietots ar =O; un

R⁶ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -COC₁₋₄alkilgrupas, -CO-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONH₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONHC₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CON(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸, -COR⁸ un -CO₂R⁸.

7. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju ar formulu (VI):

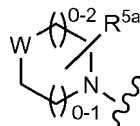


vai tā stereoizomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

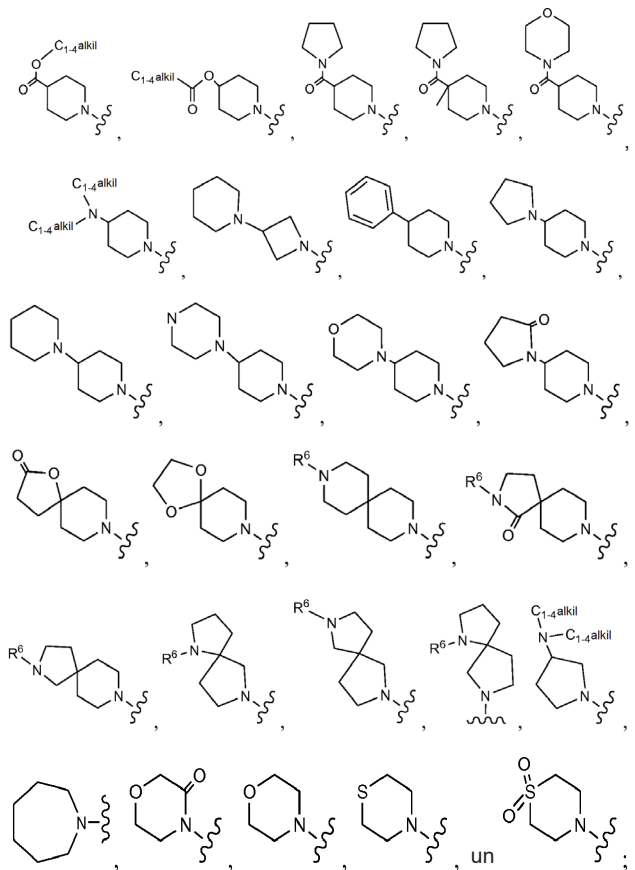
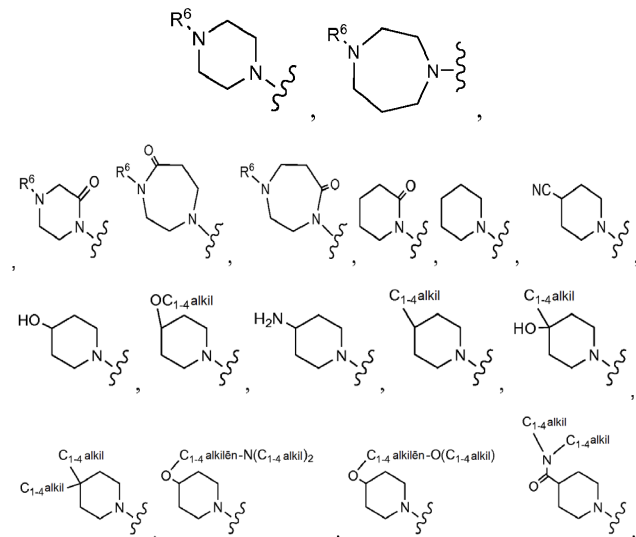
R^{1b} ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un F;

R^{3a} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, CN, CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CONHC₁₋₄alkilgrupas, -NHCO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂C₃₋₆cikloalkilgrupas, -CO₂(CH₂)₁₋₂Ph un -CO₂(CH₂)₁₋₂triazolgrupas.

8. Savienojums saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt:



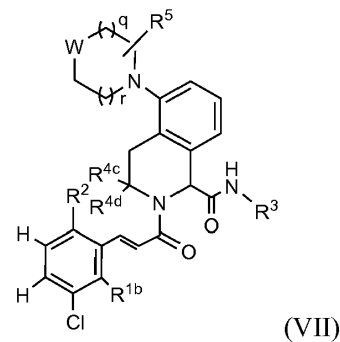
ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:



R^{3a} ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), -NHCO₂Me, -CO₂CH₂fenilgrupas, -CO₂C₃₋₆cikloalkilgrupas un -CO₂(CH₂)₂triazolgrupas; un

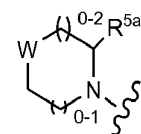
R⁶ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -COC₁₋₄alkilgrupas, -COCH₂N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -(CH₂)₂N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONHC₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-OC₁₋₄alkilgrupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-N(C₁₋₄alkil)₂grupas, -CONH-C₁₋₄alkilēn-CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CH₂Ph un -CO₂-C₁₋₄alkilēn-Ph.

9. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju ar formulu (VII):

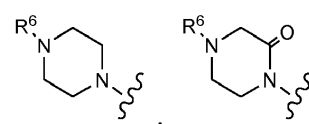


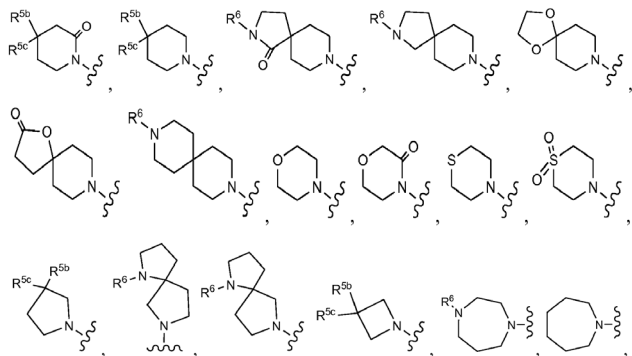
vai tā stereoizomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

R^{1b} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un F;

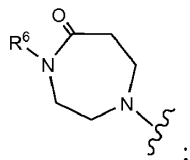


ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:

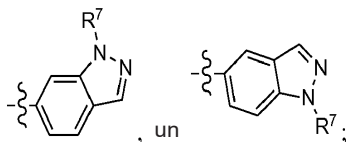




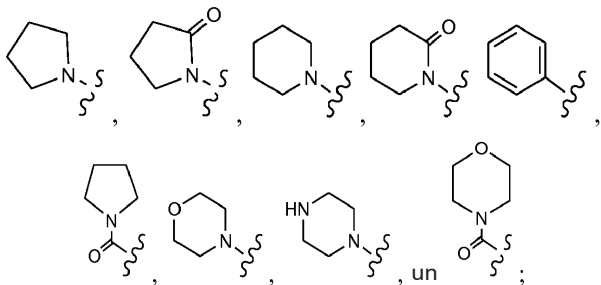
un



R² ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, un tetrazolgrupas;
R³ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas, aizvietotas ar 1 līdz 2 R^{3a}, cikloheksilgrupas,

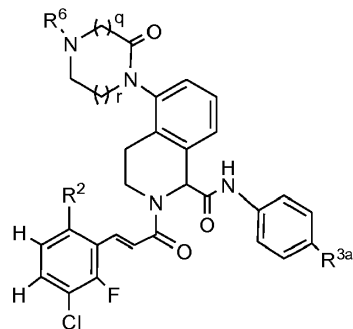


R^{3a} ir neatkarīgi izvēlēts no rindas, kas sastāv no F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂ triazolgrupas un -CO₂ciklopentilgrupas;
R^{4c} un R^{4d} ir neatkarīgi izvēlēti no rindas, kas sastāv no H un Me;
R^{5b} un R^{5c} ir neatkarīgi izvēlēti no rindas, kas sastāv no H, F, Me, Et, *i*-propilgrupas, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -O(CH₂)OMe,



R⁶ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, Me, -CO₂Me, -CO₂-*t*-butilgrupas, -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂ un -CH₂Ph;
R⁷ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no Me;
q katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1 un 2; un
r katrā gadījumā ir izvēlēts no 0, 1 un 2.

10. Savienojums saskaņā ar 9. pretenziju ar formulu (VIII):



(VIII)

vai tā stereozomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

R² ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ un tetrazolgrupas;

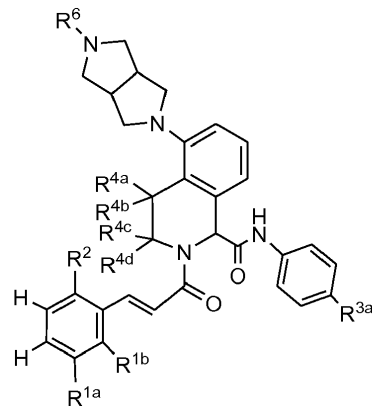
R^{3a} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no F, Cl, CN, CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu) un -NHCO₂Me;

R⁵ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, Me, -CO₂Me, -CO₂-*t*-butilgrupas, -COMe un -CONHMe;

q ir 1 vai 2; un

r ir 1 vai 2.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (IX):



(IX)

vai tā stereozomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:

R^{1a} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, Cl, C₁₋₂alkilgrupas un metoksigrupas;

R^{1b} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H un F;

R⁶ ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, C₁₋₄alkilgrupas, -COC₁₋₄alkilgrupas, CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONHC₁₋₄alkilgrupas un -CO(CH₂)₀₋₂N(C₁₋₄alkil)₂grupas; un

R^{3a} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Et un -CO₂(*t*-Bu).

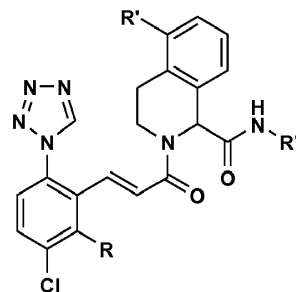
12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

gredzens B ir heteroarilgrupa vai tilptiņu saturošs heterocikls, turklāt tie katrs satur oglekļa atomus un 0 līdz 2 papildu heteroatomus, izvēlētos no grupas, kas sastāv no N, NH, O un S(O)_n, un katrs ir aizvietots ar 1 līdz 3 R⁵;

R² ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, F, CN, -COC₁₋₄alkilgrupas, OH, -OC₁₋₄alkilgrupas, -OCHF₂, -CHF₂, -CF₃, triazolgrupas un tetrazolgrupas, turklāt minētās triazolgrupa un tetrazolgrupa ir aizvietotas ar 0 līdz 2 R^{2a}; un

R⁵ katrā gadījumā ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no H, =O, halogēna atoms, C₁₋₄alkilgrupas, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄alkil)₂grupas, C₁₋₄alkoksigrupas, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄alkilgrupas, -CONH₂, -CONR⁹C₁₋₄alkilgrupas, -CÓN(C₁₋₄alkil)₂grupas, R⁸ un -COR⁸.

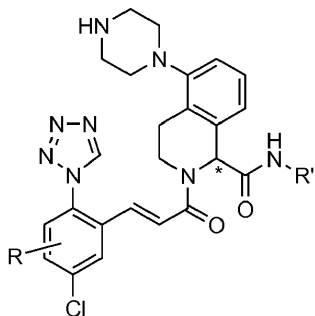
13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju vai tā stereozomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls vai solvāts, turklāt savienojums ir izvēlēts no:



turklāt R, R' un R'' ir:

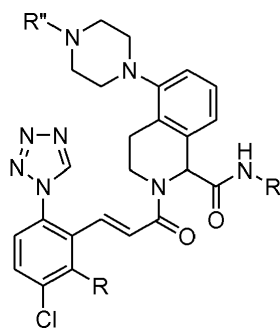
R	R'	R''
H	piperazīngrupa	

F	piperazīngrupa	
F	piperazīngrupa	
F	piperazīngrupa	
F	piperazīngrupa	
F	piperazīngrupa	
F	piperazīngrupa	
F	piperazīngrupa	6-indazol-1-CBz
F	butiloksikarbonilpiperazīn-grupa	6-indazol-1-t-butiloksikarbonil-grupa
F	piperazīngrupa	6-indazolgrupa



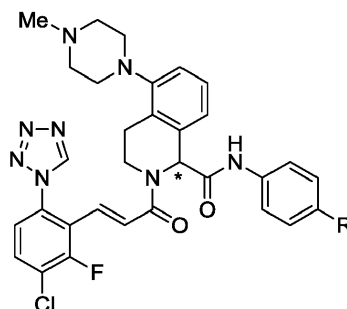
turklāt R un R' ir:

Stereoķīmija	R	R'
R-enantiomērs	2-F	
S-enantiomērs	2-F	
S-enantiomērs	4-F	6-indazolgrupa
R-enantiomērs	4-F	6-indazolgrupa
R-enantiomērs	4-F	
S-enantiomērs	4-F	



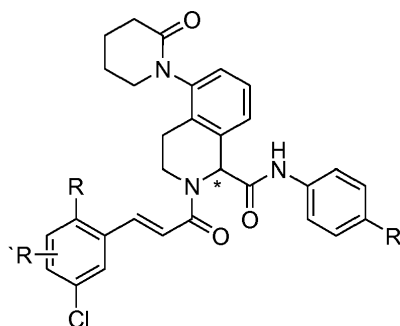
turklāt R, R' un R'' ir:

R	R'	R''
F	-4-PhCOOH	CH ₃
H	-4-PhNHCOOCH ₃	CH ₃
F	-4-PhCN	CH ₃
H	-4-PhCOOH	
H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-
H	-4-PhNHCOOCH ₃	
F	-4-PhNHCOOCH ₃	CH ₃ OOC-
F	-4-PhF	CH ₃ OOC-
F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-
F	6-indazolgrupa	CH ₃



turklāt R' ir:

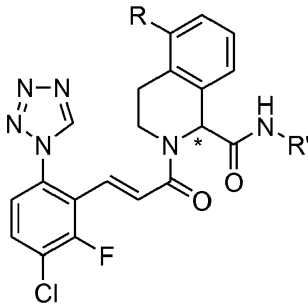
R'	Stereoķīmija
COOEt	R-enantiomērs
COOEt	S-enantiomērs
COOH	R-enantiomērs
COOH	S-enantiomērs



turklāt R, R' un R'' ir:

Stereoķīmija	R	R'	R''
racēmisks maisījums	tetrazolgrupa	2-F	COOH
S-enantiomērs	tetrazolgrupa	2-F	COOH
R-enantiomērs	tetrazolgrupa	2-F	COOH

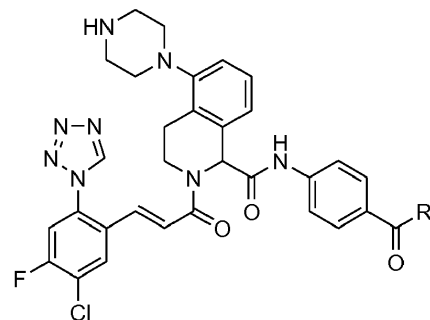
S-enantiomērs	tetrazolgrupa	2-F	COO ^t Bu
racēmisks maisījums	-COMe	2-F	COOH
R-enantiomērs	-COMe	2-F	COOH
S-enantiomērs	-COMe	2-F	COOH
R-enantiomērs	tetrazolgrupa	4-F	COOH
S-enantiomērs	tetrazolgrupa	4-F	COOH
racēmisks maisījums	tetrazolgrupa	2-F	COOEt
R-enantiomērs	tetrazolgrupa	2-F	COOEt
S-enantiomērs	tetrazolgrupa	2-F	COOEt



turklāt R un R' ir:

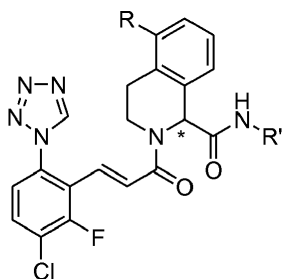
Stereoķīmija	R	R'
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOO ^t Bu
racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOO ^t Bu

racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		-4-PhCOO ^t Bu
racēmisks maisījums		-4-PhNHCOOCH ₃
racēmisks maisījums		-4-PhCOO ^t Bu
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
R-enantiomērs		4-PhCOOH
S-enantiomērs		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
diastereomērs		4-PhCOOH



turklāt R ir izvēlēts no:

R
ciklopropānamīngrupas
2-(1H-imidazol-4-il)etānamīngrupas
anilīngrupas
N-(4-aminofenil)acetamīdgrupas
etilgrupas
N-(2-aminoetil)acetamīdgrupas
3-aminopropānamīdgrupas
metil 2-aminoacetātgrupas
3-metoksianilīngrupas
dimetilamīngrupas
metilamīngrupas



turklāt R un R' ir:

Stereoķīmija	R	R'
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-Ph-F
racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		-4-PhCOOtBu
racēmisks maisījums		4-PhCN
S-enantiomērs		-4-Ph-F
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhNHCOOCH ₃

R-enantiomērs		-4-Ph-F
racēmisks maisījums		-4-PhCOOtBu
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-Ph-COOEt
S-enantiomērs		-4-Ph-COOEt
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhNHCOOCH ₃
S-enantiomērs		-4-PhNHCOOCH ₃
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH

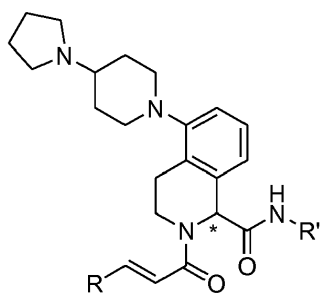
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-Ph-Cl
racēmisks maisījums		-4-PhCOO <i>n</i> Bu
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
R-enantiomērs		-4-Ph-Cl
S-enantiomērs		-4-Ph-Cl

R-enantiomērs		-4-PhCOO <i>n</i> Bu
S-enantiomērs		-4-PhCOO <i>n</i> Bu
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOO/Pr
racēmisks maisījums		-4-PhCOO/Bu

racēmisks maisījums		
R-enantiomērs		-4-Ph-COOEt
S-enantiomērs		-4-Ph-COOEt
racēmisks maisījums		
R-enantiomērs		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		
R-enantiomērs		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH

racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH

S-enantiomērs		-4-PhCOOMe
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH



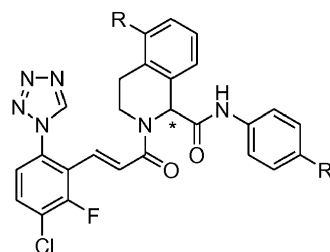
turklāt R un R' ir:

Stereoķīmija	R	R'
racēmisks maisījums		-4-PhCOOtBu

racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH

racēmisks maisījums		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOBzl
S-enantiomērs		
racēmisks maisījums		-4-PhCOOCH ₃
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH

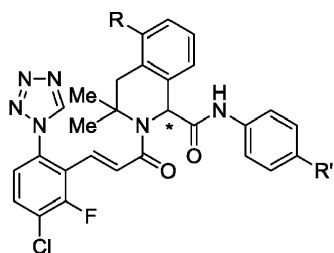
S-enantiomērs		-4-PhCOOEt
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
R-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH



turklāt R un R' ir:

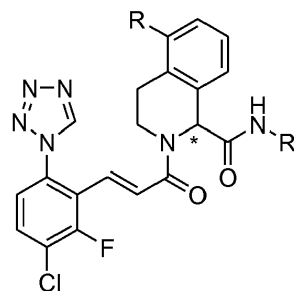
Stereokīmija	R	R'
S-enantiomērs		-COOEt
R-enantiomērs		-COOEt
R-enantiomērs		-COOH
S-enantiomērs		-COOH
R-enantiomērs		-COOEt

S-enantiomērs		-COOEt
---------------	--	--------



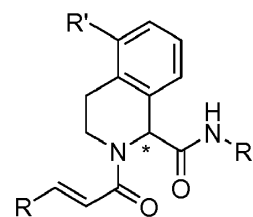
turklāt R un R' ir:

Stereokīmija	R	R'
S-enantiomērs		-COOH
R-enantiomērs		-COOH
S-enantiomērs		-COOEt
R-enantiomērs		-COOEt
S-enantiomērs		-COOH
R-enantiomērs		-COOH
S-enantiomērs		-COOH
R-enantiomērs		-COOH
S-enantiomērs		-COOEt
S-enantiomērs		-COOH
R-enantiomērs		-COOH



turklāt R un R' ir:

Stereokīmija	R	R'
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH
racēmisks maisījums		-4-PhCOOH
S-enantiomērs		-4-PhCOOH

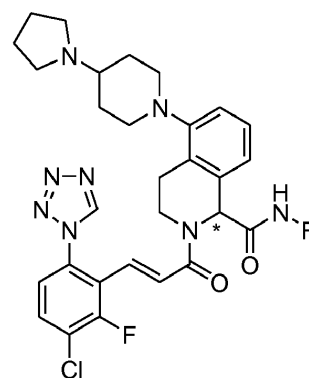


turklāt R, R' un R'' ir:

Stereokīmija	R	R'	R''
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
R-enantiomērs			-4-PhCOOH
S-enantiomērs			-4-PhCOOH

racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
S-enantiomērs			-4-PhCOOH
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
R-enantiomērs			-4-PhCOOH
S-enantiomērs			-4-PhCOOH
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
racēmisks maisījums			-4-PhCOOEt

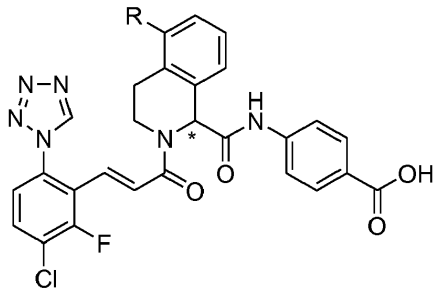
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH
racēmisks maisījums			-4-PhCOOH



turklāt R ir izvēlēts no:

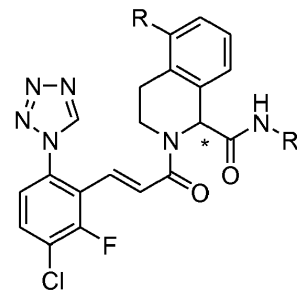
Stereokīmija	R
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	

racēmiska maisījuma	
racēmiska maisījuma	



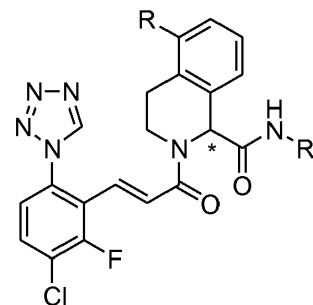
turklāt R ir izvēlēts no:

Stereokīmija	R
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
diastereomēra	
racēmiska maisījuma	



turklāt R un R' ir:

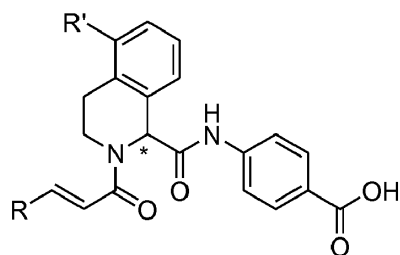
Stereokīmija	R	R'
S-enantiomērs		4-PhCOOEt
S-enantiomērs		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		



turklāt R un R' ir:

Stereokīmija	R	R'
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		4-PhCOOtBu
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
S-enantiomērs		4-PhCOOH

racēmisks maisījums		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
racēmisks maisījums		4-PhCOOH
S-enantiomērs		4-PhCOOH
S-enantiomērs		4-PhCOOH



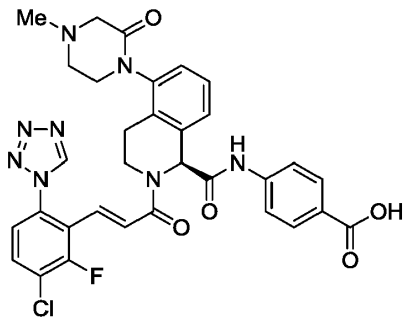
turklāt R un R' ir:

Stereokīmija	R	R'
S-enantiomērs		
S-enantiomērs		
racēmisks maisījums		

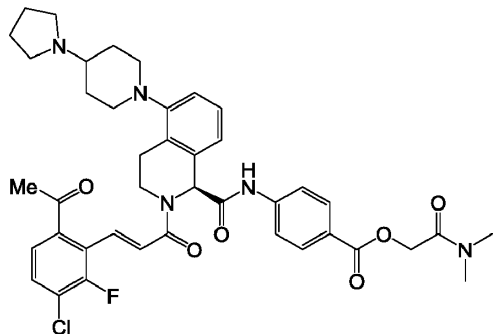
S-enantiomērs		
---------------	--	--

(E)-4-(2-(3-(5-hlor-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-4-(2-(3-(2-(aminometil)-5-hlorfenil)akriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-4-(2-(3-(5-hlor-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(2-oksopiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-4-(2-(3-(5-hlor-4-fluor-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-N-(4-karbamoilfenil)-2-(3-(5-hlor-4-fluor-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamīda;
 (E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-hlor-2-fluorfenil)akriloil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(4-pirolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (R,E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(4-metil-2-oksopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (S,E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(4-metil-2-oksopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (R,E)-etil 4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(4-metil-2-oksopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoāta;
 (S,E)-etil 4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(4-metil-2-oksopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoāta;
 (R,E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (S,E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 4-((S)-2-((E)-3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
tert-butil 4-((S)-2-((E)-3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoāta;
 4-((R)-2-((E)-3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 4-((R)-2-((E)-3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 4-((S)-2-((E)-3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes;
 (E)-4-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-5-(3-(etoksikarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-1-karboksamido)benzoksābes un
 (E)-etil 1-(2-(3-(3-hlor-2-fluor-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)akriloil)-1-(4-fluorfenil)karbamoil)-1,2,3,4-tetrahidrozohinolīn-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-karboksilāta.

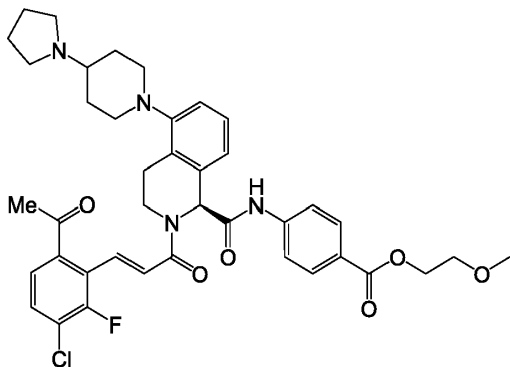
14. Savienojums saskaņā ar 13. pretenziju vai tā stereoisomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls vai solvāts, turklāt savienojums ir:



15. Savienojums, kas ir izvēlēts no:



vai



vai tā stereozomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls vai solvāts.

16. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur farmaceitiski pieņemamu nesēju un savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai terapeitiski efektīvu daudzumu.

17. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai vai tā stereozomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls vai solvāta forma lietošanai terapijā.

18. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai vai tā stereozomērs, tautomērs, farmaceitiski pieņemams sāls vai solvāta forma lietošanai trombemboliska traucējuma ārstēšanā, turklāt labāk, ja trombemboliskais traucējums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no arteriāliem kardiovaskulāriem trombemboliskiem traucējumiem, venoziem kardiovaskulāriem trombemboliskiem traucējumiem un trombemboliskiem traucējumiem sirds kambaros, vai turklāt trombemboliskais traucējums ir izvēlēts no nestabilas stenokardijas, akūta koronāra sindroma, ātriju fibrilācijas, pirmā miokarda infarkta, atkārtota miokarda infarkta, pēkšņas išēmiskas nāves, transītīvas išēmiskas lēkmes, insulta, aterosklerozes, perifēro artēriju oklūzijas slimības, venozas trombozes, dziļo vēnu trombozes, tromboflebīta, artēriju embolijas, koronāro artēriju trombozes, cerebrālo artēriju trombozes, galvas smadzeņu artērijas embolijas, nieru artērijas embolijas, pulmonālas embolijas un (a) mākslīgo vārstu vai citu implantātu, (b) dobumu katetru, (c) stentu, (d) kardiopulmonālu šuntu, (e) hemodialīzes radītas trombozes vai (f) citu procedūru, kurās asinis tiek pakļautas saskarei ar mākslīgu virsmu, radītas trombozes.

(51) **C07D 487/14**^(2006.01) (11) **2767537**
C07D 487/12^(2006.01)
A61K 31/495^(2006.01)
A61K 31/50^(2006.01)
A61P 3/10^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
A61P 9/02^(2006.01)
A61K 31/5025^(2006.01)
C07D 471/06^(2006.01)
A61K 31/5377^(2006.01)

(21) 14154664.8 (22) 27.07.2009

(43) 20.08.2014

(45) 12.04.2017

(31) 86687 P (32) 06.08.2008 (33) US

151036 P 09.02.2009 US

173088 P 27.04.2009 US

(62) EP09805360.6 / EP2326650

(73) Medivation Technologies, Inc., 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US

(72) WANG, Bing, US

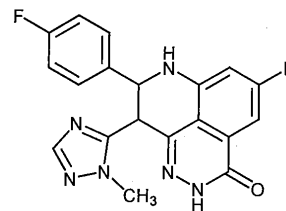
CHU, Daniel, US

(74) Barnes, Lucy, J A Kemp, 14 South Square Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB

Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

(54) **POLI(ADP-RIBOZES)POLIMERĀZES (PARP) DIHIDRO-PIRIDOFTALAZINONA INHIBITORI**
DIHYDROPYRIDOPHTHALAZINONE INHIBITORS OF POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASE (PARP)

(57) 1. Savienojums, kura formula ir:



vai farmaceitiski pieņemams tā sāls vai solvāts.

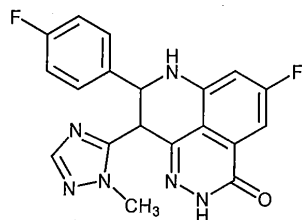
2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir:

(i) (8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ons vai farmaceitiski pieņemams tā sāls; vai

(ii) (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ons vai farmaceitiski pieņemams tā sāls.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ons vai farmaceitiski pieņemams tā sāls.

4. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu:



vai farmaceitiski pieņemamu tā sāli, vai farmaceitiski pieņemamu tā solvātu un farmaceitiski pieņemamu nesēju, palīgvielu, saistvielu vai atšķaidītāju.

5. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt savienojums ir:

(i) (8*R*,9*S*)-5-fluor-8-(4-fluorfenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ons vai farmaceitiski pieņemams tā sāls; vai

(ii) (8*S*,9*R*)-5-fluor-8-(4-fluorfenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ons vai farmaceitiski pieņemams tā sāls.

6. Kompozīcija saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt savienojums ir (8S,9R)-5-fluor-8-(4-fluorfenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ons vai farmaceutiski pieņemams tā sāls.

7. Kompozīcija saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, turklāt kompozīcija ir piemērota perorālai, buķālai, sublingvālai, intravenozai ievadīšanai, ievadīšanai ar inhalāciju, nazālai ievadīšanai, ievadīšanai ar injekciju, vietējai, oftalmiskai, rektālai, parenterālai vai transdermālai ievadīšanai.

8. Kompozīcija saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt kompozīcija ir piemērota perorālai ievadīšanai.

9. Kompozīcija saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt kompozīcija, kas ir piemērota perorālai ievadīšanai, ir vienā zāļu devas formā, turklāt neobligāti devas vienība ir tablete, pulveris, zāļu graudiņš, dražeja, kapsula, šķidrums, gels, sīrups, eliksīrs, emulsija vai suspensija.

10. Kompozīcija saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt zāļu devas forma satur no aptuveni 1 mg līdz aptuveni 50 mg savienojuma vai farmaceutiski pieņemama tā sāls vai solvāta.

11. Kompozīcija saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt kompozīcija perorālai ievadīšanai ir:

(i) no aptuveni 0,01 mg/kg līdz aptuveni 2,5 mg/kg savienojuma vai farmaceutiski pieņemama tā sāls vai solvāta deva, kas ir ievadāma kā dienas deva; vai

(ii) no aptuveni 0,5 mg līdz aptuveni 100 mg savienojuma vai farmaceutiski pieņemama tā sāls vai solvāta deva, kas neobligāti ir ievadāma daļiņās līdz četrām reizēm dienā, vai ilgstošas iedarbības forma.

12. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai vai kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 4. līdz 11. pretenzijai izmantošanai paņēmienu vērā ārstēšanai.

13. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt paņēmiens ietver savienojuma vai kompozīcijas ievadīšanu vienlaicīgi vai secīgi ar jonizējošo starojumu, vienu vai vairākiem ķīmijterapijas līdzekļiem vai to kombināciju.

14. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt vērā ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no krūts dziedzeru vēža, olnīcu vēža, endometrija audzēja, kakla karcinomas, plaušu vēža, prostatas vēža, aizkuņģa dziedzeru vēža, hematoloģiskā vēža, leikēmijas, resnās zarnas vēža, zarnu audzēja, glioblastomas, limfomas un melanomas.

15. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt vērā ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no krūts dziedzeru vēža, olnīcu vēža, plaušu vēža, prostatas vēža, aizkuņģa dziedzeru vēža, resnās zarnas vēža un glioblastomas.

16. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt viens vai vairāki ķīmijterapijas līdzekļi neatkarīgi ir:

(i) izvēlēti no alemtuzumaba, arsēna trioksīda, pegilētas asparagināzes, ne-pegilētas asparagināzes, bevacizumaba, cetuksimaba, cisplatīna, kladribīna, daunorubicīna/doksorubicīna/idarubicīna, irinotekāna, fludarabīna, 5-fluoruracila, gemtuzumaba, metoteksāta, Paklitaksela™, taksola, temozolomīda, tioguanīna, antiestrogēna hormona analoga, antiandrogēna hormona analoga, gonadotropīnu atbrīvojošā hormona analoga, *alfa* interferona, busulfāna, melfalāna, mehloretamīna, tretinoīna, irinotekāna, topotekāna, gefinitiniba, imatinība, allopurinola, filgrastīma, granisetrona/ondansetrona/palonosetrona un dronabinola; vai

(ii) alkilējošs līdzeklis vai topoizomerāzes-1 inhibitors, turklāt neobligāti alkilējošais līdzeklis vai topoizomerāzes-1 inhibitors ir metilmetānsulfonāts, temozolomīds, dakarbazīns (DTIC), topotekāns, irinotekāns, rubitekāns, eksatekāns, lurtotekāns, gimetekāns, diflototekāns (homokamfoteciņi), 7-aizvietots ne-silatekāns, 7-silil-kamfoteciņš, BNP 1350 vai XR 11576/MLN 576; vai

(iii) irinotekāns, cisplatīns vai temozolomīds.

17. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 12. līdz 16. pretenziju, turklāt vērā ir ar nepilnīgu homologu rekombinācijas (HR) atkarīgās DNS divkāršās ķēdes pārraušanas (DSB) reparācijas ceļu.

18. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt vērā satur vienu vai vairākas vēža šūnas:

(i) ar samazinātu vai atceltu spēju izlabot DNS DSB ar HR attiecībā uz normālām šūnām, turklāt vēža šūnām neobligāti ir BRCA1 vai BRCA2 nepilnīgs fenotips, turklāt vēža šūnas papildus neobligāti ir ar nepilnīgu BRCA1 vai BRCA2; vai

(ii) ir ar nepilnīgiem proteīniem, kas ir iesaistīti DNS DSB reparācijā ar HR, turklāt vēža šūnas neobligāti ir nepilnīgas ATM, Rad51, Rad52, Rad54, Rad50, MRE11, NBS1, XRCC2, XRCC3, cABL, RPA, CtIP un MBC.

19. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt ārstējamais pacients ir heterozigotisks:

(i) mutācijai gēnā, kas kodē HR atkarīgās DNS DSB reparācijas ceļa komponenti; vai

(ii) mutācijai BRCA1 un/vai BRCA2.

20. Savienojums vai kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 12. līdz 16. pretenziju, turklāt vērā ir:

(i) ir nepilnīgs DNS reparācijas ceļa neatbilstība, turklāt neobligāti vēža šūnas ir nepilnīgas MutS, MutH un MutL; vai

(ii) uzrāda mikrosatelīta nestabilitāti samazinātu vai bojātu DNS reparācijas ceļu dēļ; vai

(iii) uzrāda genoma nestabilitāti samazinātu vai bojātu DNS reparācijas ceļu dēļ.

(51) **A61K 45/06**^(2006.01) (11) **2769737**

A61K 39/395^(2006.01)

A61K 31/385^(2006.01)

A61K 31/506^(2006.01)

A61K 31/337^(2006.01)

C07K 16/28^(2006.01)

A61K 33/24^(2006.01)

A61K 39/00^(2006.01)

(21) 14162613.5

(22) 29.10.2009

(43) 27.08.2014

(45) 05.04.2017

(31) 226910 P

(32) 20.07.2009 (33) US

462168

30.07.2009 US

PCT/US2009/052209

30.07.2009 WO

(62) EP09749268.0 / EP2456790

(73) Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US

(72) LEE, Francis, Y., US

JURE-KUNKEL, Maria, US

(74) Reitsötter - Kinzebach, Patentanwälte, Sternwartstrasse 4,

81679 München, DE

Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS,

a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **ANTI-CTLA4 ANTIVIELAS UN ETOPOŽĪDA KOMBINĀCIJA PROLIFERATĪVU SLIMĪBU SINERĢISKAI ĀRSTĒŠANAI**

COMBINATION OF AN ANTI-CTLA4 ANTIBODY WITH ETOPOSIDE FOR THE SYNERGISTIC TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES

(57) 1. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfosfāts vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai metodē vēža ārstēšanai, kas ietver anti-CTLA-4 antivielas sinerģiski, terapeitiski efektīva daudzuma ievadīšanu zīdītājam, kam tas nepieciešams, kopā ar 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfosfātu vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli, solvātu vai hidrātu.

2. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfosfāts vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt anti-CTLA-4 antivielu ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no ipilimumaba un tremelimumaba.

3. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfosfāts vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt anti-CTLA-4 antivielu ir ipilimumabs.

4. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfosfāts vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt minētais vērā ir solīds audzējs.

5. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfosfāts vai tā farmaceutiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai

saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt minētais solidais audzējs ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no plaušu vēža, sarkomas, fibrosarkomas, aizkuņģa dziedzera vēža, prostatas vēža un resnās zarnas vēža.

6. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt minētā metode ir paredzēta tāda audzēja ārstēšanai, kas ir refraktārs pret 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfātu vai tā farmaceitiski pieņemamo sāli, solvātu vai hidrātu.

7. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts tiek ievadīts pirms minētās anti-CTLA4 antivielas ievadīšanas.

8. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts tiek ievadīts būtībā vienlaicīgi ar minētās anti-CTLA4 antivielas ievadīšanu.

9. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt minētā vēža ārstēšana papildus ietver antiproliferatīva citotoksiska līdzekļa, vai nu viena paša, vai kombinācijā ar staru terapiju, ievadīšanu.

10. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētais antiproliferatīvais citotoksiskais līdzeklis ir cisplatin.

11. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētais antiproliferatīvais citotoksiskais līdzeklis ir karboplatīns.

12. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts tiek ievadīts apmēram 50 mg lielā devā.

13. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, turklāt 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts tiek ievadīts intravenozas infūzijas ceļā kā sterils liofilizāts vienreizējas devas flakonos, kas satur etopozīda fosfātu daudzumā, kas ir ekvivalents 100 mg etopozīda, 32,7 mg nātrija citrāta USP (ASV Farmakopejas) un 300 mg dekstrāna 40.

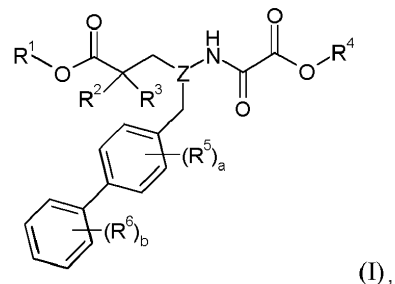
14. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, turklāt minētā anti-CTLA4 antivielu tiek ievadīta apmēram ik pēc trim nedēļām.

15. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, turklāt vēzis ir sīkšūnu plaušu vēzis.

16. Anti-CTLA-4 antivielu un 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai hidrāts lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, turklāt 4'-demetilepipodofilotoksīna 9-[4,6-O-(R)-etilidēn-β-D-glikopiranozīda] 4'-dihidrogēnosfāts vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls, solvāts vai

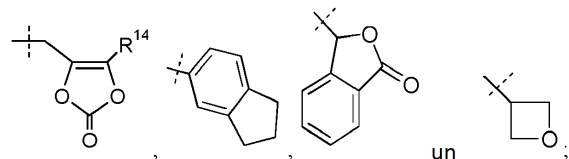
hidrāts tiek ievadīts ar devu no apmēram 50 līdz apmēram 900 mg dienā, labāk apmēram 100 mg dienā.

- (51) **A61K 31/165**^(2006.01) (11) **2773335**
A61K 31/215^(2006.01)
C07C 231/02^(2006.01)
C07C 233/56^(2006.01)
C07C 241/04^(2006.01)
C07C 271/22^(2006.01)
C07C 317/40^(2006.01)
A61P 5/00^(2006.01)
A61P 9/00^(2006.01)
C07D 317/40^(2006.01)
C07D 319/06^(2006.01)
C07D 207/263^(2006.01)
C07C 243/26^(2006.01)
- (21) 12783830.8 (22) 01.11.2012
(43) 10.09.2014
(45) 08.03.2017
(31) 201161554625 P (32) 02.11.2011 (33) US
(86) PCT/US2012/063036 01.11.2012
(87) WO2013/067163 10.05.2013
(73) Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, US
(72) HUGHES, Adam, US
FENSTER, Erik, US
FLEURY, Melissa, US
GENDRON, Roland, US
MORAN, Edmund, J., US
(74) Scott, Susan Margaret, et al, Abel & Imray, 20 Red Lion Street, London WC1R 4PQ, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
(54) **OKSĀLSKĀBES AMĪDI KĀ NEPRILIZĪNA INHIBITORI, TOS SATUROŠA FARMACEITISKA KOMPOZĪCIJA UN TO IEGŪŠANA**
OXALIC ACID AMIDES AS NEPRILYSIN INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF AND PREPARATION THEREOF
(57) 1. Savienojums ar formulu (I):



turklāt:

R¹ ir izvēlēts no H, -C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₆₋₁₀arilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₁₋₉heteroarilgrupas, -C₃₋₇cikloalkilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R¹⁰, -C₁₋₆alkilēn-NR¹¹R¹², -C₁₋₆alkilēn-C(O)R¹³, -C₀₋₆alkilēnmorfolinilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-SO₂-C₁₋₆alkilgrupas,



R¹⁰ ir izvēlēts no -C₁₋₆alkilgrupas, -O-C₁₋₆alkilgrupas, -C₃₋₇cikloalkilgrupas, -O-C₃₋₇cikloalkilgrupas, fenilgrupas, -O-fenilgrupas, -NR¹¹R¹², -CH(R¹⁵)-NH₂, -CH(R¹⁵)-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; un R¹¹ un R¹² ir neatkarīgi izvēlēti no H, -C₁₋₆alkilgrupas un benzilgrupas; vai R¹¹ un R¹², kopā ņemti, ir -(CH₂)₃₋₆, -C(O)-(CH₂)₃- vai -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R¹³ ir izvēlēts no

-O-C₁₋₆alkilgrupas, -O-benzilgrupas un -NR¹¹R¹²; un R¹⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa vai -C₀₋₆alkilēn-C₆₋₁₀arilgrupa; R¹⁵ ir H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilgrupa vai benzilgrupa;

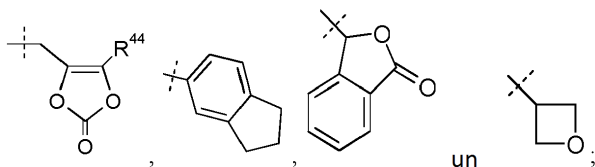
R² ir -OR²¹ vai -CH₂OR²¹, un R³ ir H vai -CH₃; turklāt R²¹ ir H, -C(O)-C₁₋₆alkilgrupa, -C(O)-CH(R²²)-NH₂, -C(O)-CH(R²²)-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupa vai -P(O)(OR²³)₂; R²² ir H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilgrupa vai benzilgrupa; R²³ ir H, -C₁₋₆alkilgrupa vai fenilgrupa; vai

R² ir ņemts kopā ar R¹, lai veidotu -OCR¹⁵R¹⁶- vai -CH₂O-CR¹⁵R¹⁶-, un R³ ir izvēlēts no H un -CH₃, turklāt R¹⁵ un R¹⁶ ir neatkarīgi izvēlēti no H, -C₁₋₆alkilgrupas un -O-C₃₋₇cikloalkilgrupas, vai R¹⁵ un R¹⁶ ir ņemti kopā, lai veidotu =O; vai

R² ir ņemts kopā ar R³, lai veidotu -CH₂-O-CH₂- vai -CH₂-CH₂-; vai

R² un R³ abi ir -CH₃;
Z ir izvēlēts no -CH- un -N-;

R⁴ ir izvēlēts no H, -C₁₋₆alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₆₋₁₀arilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₆₋₁₀arilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₁₋₉heteroarilgrupas, -C₃₋₇cikloalkilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R⁴⁰, -C₁₋₆alkilēn-NR⁴¹R⁴², -C₁₋₆alkilēn-C(O)R⁴³, -C₀₋₆alkilēnmorfolinilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-SO₂-C₁₋₆alkilgrupas,



R⁴⁰ ir izvēlēts no -C₁₋₆alkilgrupas, -O-C₁₋₆alkilgrupas, -C₃₋₇cikloalkilgrupas, -O-C₃₋₇cikloalkilgrupas, fenilgrupas, -O-fenilgrupas, -NR⁴¹R⁴², -CH(R⁴⁵)-NH₂, -CH(R⁴⁵)-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; un R⁴¹ un R⁴² ir neatkarīgi izvēlēti no H, -C₁₋₆alkilgrupas un benzilgrupas; vai R⁴¹ un R⁴², kopā ņemti, ir -(CH₂)₂₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- vai -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R⁴³ ir izvēlēts no -O-C₁₋₆alkilgrupas, -O-benzilgrupas un -NR⁴¹R⁴²; un R⁴⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa vai -C₀₋₆alkilēn-C₆₋₁₀arilgrupa; R⁴⁵ ir H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilgrupa vai benzilgrupa;

a ir 0 vai 1; R⁵ ir izvēlēts no halogēna atoma, -CH₃, -CF₃ un -CN;

b ir 0 vai vesels skaitlis no 1 līdz 3; katrs R⁶ ir neatkarīgi izvēlēts no halogēna atoma, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN un -CF₃;

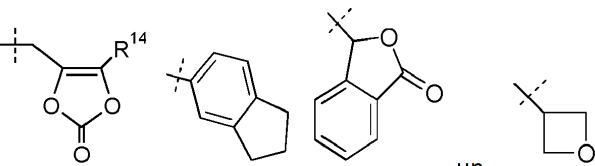
turklāt katra alkilgrupa R¹ un R⁴ ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem; un

turklāt metilēntilpiņš difenilgrupā ir eventuāli aizvietots ar vienu vai divām -C₁₋₆alkilgrupām vai ciklopropilgrupām;

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

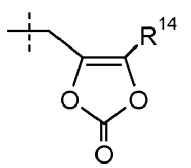
2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir H.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir izvēlēts no -C₁₋₆alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₆₋₁₀arilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₁₋₉heteroarilgrupas, -C₃₋₇cikloalkilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R¹⁰, -C₁₋₆alkilēn-NR¹¹R¹², -C₁₋₆alkilēn-C(O)R¹³, -C₀₋₆alkilēnmorfolinilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-SO₂-C₁₋₆alkilgrupas,



vai R¹ ir ņemts kopā ar R², lai veidotu -OCR¹⁵R¹⁶- vai -CH₂O-CR¹⁵R¹⁶-.

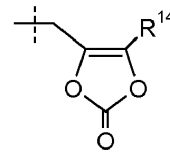
4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir izvēlēts no H, -C₁₋₆alkilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R¹⁰ un



turklāt R¹⁰ ir -C₁₋₆alkilgrupa, -O-C₁₋₆alkilgrupa vai -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupa; R¹⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa; R¹⁵ ir -CH(CH₃)₂; un

katra R¹ alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem.

5. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt R¹ ir izvēlēts no H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃ un

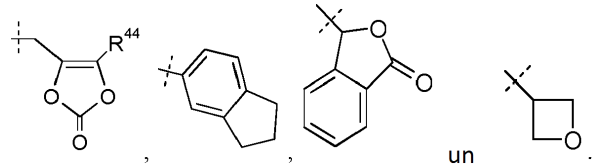


turklāt R¹⁴ ir -CH₃.

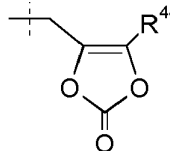
6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt R² ir -OR²¹, R³ ir H un R²¹ ir H; vai R² ir -OR²¹, R³ ir -CH₃ un R²¹ ir H; vai R² ir -CH₂OR²¹, R³ ir H un R²¹ ir H; vai R² ir -CH₂OR²¹, R³ ir -CH₃ un R²¹ ir H.

7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R⁴ ir H.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R⁴ ir izvēlēts no -C₁₋₆alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₆₋₁₀arilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₆₋₁₀arilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-C₁₋₉heteroarilgrupas, -C₃₋₇cikloalkilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R⁴⁰, -C₁₋₆alkilēn-NR⁴¹R⁴², -C₁₋₆alkilēn-C(O)R⁴³, -C₀₋₆alkilēnmorfolinilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-SO₂-C₁₋₆alkilgrupas,

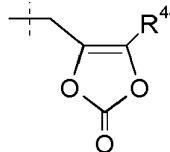


9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R⁴ ir izvēlēts no H, -C₁₋₆alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₆₋₁₀arilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ un



turklāt R⁴⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa; un katra alkilgrupa R⁴ ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem.

10. Savienojums saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt R⁴ ir izvēlēts no H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃, -(CH₂)₂-O-fenilgrupas, -(CH₂)₂OCH₃ un



turklāt R⁴⁴ ir -CH₃.

11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turklāt a ir 0 vai a ir 1 un R⁵ ir halogēna atoms.

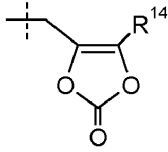
12. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt b ir 0 vai b ir 1 un R⁶ ir halogēna atoms, vai b ir 2, un katrs R⁶ ir neatkarīgi izvēlēts no halogēna atoma un -CH₃.

13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt:

a ir 0 un b ir 0; vai
a ir 0, b ir 1 un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 3'-fluora atoms, 3'-hlora atoms vai 4'-fluora atoms; vai
a ir 0, b ir 2 un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 5'-hlora atoms vai 2'-metilgrupa, 5'-hlora atoms vai 2',5'-dihlorgrupa; vai
a ir 1, R⁶ ir 3-hlora atoms un b ir 0; vai
a ir 1, R⁶ ir 3-hlora atoms, b ir 1 un R⁶ ir 3'-hlora atoms; vai
a ir 1, R⁶ ir 3-hlora atoms, b ir 2 un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 5'-hlora atoms.

14. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt R² ir -OR²¹,

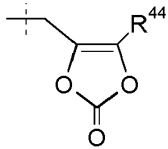
R³ ir H un R²¹ ir H; R¹ ir izvēlēts no H, -C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R¹⁰ un



turklāt R¹⁰ ir -C₁₋₆alkilgrupa, -O-C₁₋₆alkilgrupa vai -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupa; R¹⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa; R¹⁵ ir -CH(CH₃)₂; un katra alkilgrupa R¹ ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem;

Z ir izvēlēts no -CH- un -N-;

R⁴ ir izvēlēts no H, -C₁₋₆alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₆₋₁₀arilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ un

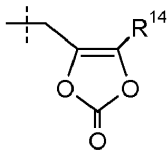


turklāt R⁴⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa; un katra alkilgrupa R⁴ ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem;

a ir 0, un b ir 0; vai a ir 0, b ir 1, un R⁶ ir halogēna atoms; vai a ir 0, b ir 2, un viens R⁶ ir halogēna atoms, un otrs R⁶ ir halogēna atoms vai -CH₃; vai a ir 1, R⁵ ir halogēna atoms, un b ir 0; vai a ir 1, R⁵ ir halogēna atoms, b ir 1, un R⁶ ir halogēna atoms; vai a ir 1, R⁵ ir halogēna atoms, b ir 2, un katrs R⁶ ir halogēna atoms; un

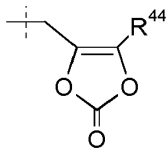
turklāt metilēntilīņš difenilgrupā ir eventuāli aizvietots ar divām -CH₃ grupām.

15. Savienojums saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt R¹ ir izvēlēts no H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃ un



turklāt R¹⁴ ir -CH₃;

R⁴ ir izvēlēts no H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃, -(CH₂)₂-O-fenilgrupas, -(CH₂)₂OCH₃ un



turklāt R⁴⁴ ir -CH₃; un

a ir 0, un b ir 0; vai a ir 0, b ir 1, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 3'-fluora atoms, 3'-hloras atoms vai 4'-fluora atoms; vai a ir 0, b ir 2, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 5'-hloras atoms vai 2'-metilgrupa, 5'-hloras atoms vai 2',5'-dihlorgrupa; vai a ir 1, R⁵ ir 3-hloras atoms, un b ir 0; vai a ir 1, R⁵ ir 3-hloras atoms, b ir 1, un R⁶ ir 3'-hloras atoms; vai a ir 1, R⁵ ir 3-hloras atoms, b ir 2, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 5'-hloras atoms.

16. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt R² ir -OR²¹, R³ ir -CH₃ un R²¹ ir H; R¹ ir H vai -C₁₋₈alkilgrupa; Z ir -N-; R⁴ ir H vai -C₁₋₈alkilgrupa; un a un b ir 0.

17. Savienojums saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt R¹ un R⁴ ir H.

18. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt R² ir -CH₂OR²¹, R³ ir H un R²¹ ir H; R¹ ir H vai -C₁₋₈alkilgrupa; Z ir -CH-; R⁴ ir H vai -C₁₋₈alkilgrupa; a ir 0, vai a ir 1, un R⁵ ir halogēna atoms; b ir 0, vai b ir 1 vai 2, un R⁶ ir halogēna atoms; un turklāt metilēntilīņš difenilgrupā ir eventuāli aizvietots ar divām -CH₃ grupām.

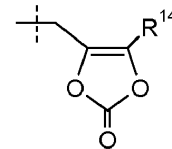
19. Savienojums saskaņā ar 18. pretenziju, turklāt R¹ ir H, -CH₂CH₃ vai -(CH₂)₃CH₃; R⁴ ir H; a ir 0, vai a ir 1, un R⁵ ir 3-hloras

atoms; b ir 0, vai b ir 1, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 3'-fluora atoms, 3'-hloras atoms vai 4'-fluora atoms.

20. Savienojums saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt R² ir -CH₂OR²¹, R³ ir -CH₃ un R²¹ ir H; R¹ ir H vai -C₁₋₈alkilgrupa; Z ir -CH-; R⁴ ir H vai -C₁₋₈alkilgrupa; a ir 0; un b ir 0, vai b ir 1, un R⁶ ir halogēna atoms.

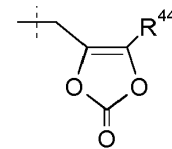
21. Savienojums saskaņā ar 20. pretenziju, turklāt R¹ ir H vai -CH₂CH₃; R⁴ ir H vai -CH₂CH(CH₃)₂; un b ir 0, vai b ir 1, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 3'-fluora atoms, 3'-hloras atoms vai 4'-fluora atoms.

22. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir izvēlēts no H, -C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₆alkilēn-OC(O)R¹⁰ un



turklāt R¹⁰ ir -C₁₋₆alkilgrupa, -O-C₁₋₆alkilgrupa vai -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupa; R¹⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa; R¹⁵ ir -CH(CH₃)₂; un katra alkilgrupa R¹ ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem;

R⁴ ir izvēlēts no H, -C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₁₋₈alkilgrupas, -C₁₋₃alkilēn-O-C₆₋₁₀arilgrupas, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ un



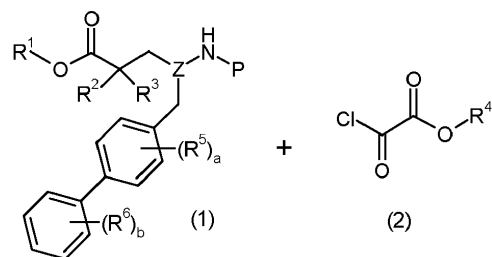
turklāt R⁴⁴ ir -C₁₋₆alkilgrupa; un katra alkilgrupa R⁴ ir eventuāli aizvietota ar 1 līdz 8 fluora atomiem;

a ir 0, un b ir 0; vai a ir 0, b ir 1, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 3'-fluora atoms, 3'-hloras atoms vai 4'-fluora atoms; vai a ir 0, b ir 2, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 5'-hloras atoms vai 2'-metilgrupa, 5'-hloras atoms vai 2',5'-dihlorgrupa; vai a ir 1, R⁵ ir 3-hloras atoms, un b ir 0; vai a ir 1, R⁵ ir 3-hloras atoms, b ir 1, un R⁶ ir 3'-hloras atoms; vai a ir 1, R⁵ ir 3-hloras atoms, b ir 2, un R⁶ ir 2'-fluora atoms, 5'-hloras atoms; un

turklāt metilēntilīņš difenilgrupā ir eventuāli aizvietots ar divām -CH₃ grupām.

23. Savienojums saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt R² ir -OR²¹ vai -CH₂OR²¹; un R³ ir H vai -CH₃; turklāt R²¹ ir H.

24. Metode savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 23. pretenzijai iegūšanai, kas ietver soli, kurā savienojums ar formulu (1) tiek savienots ar savienojumu ar formulu (2):



lai iegūtu savienojumu ar formulu (1); turklāt R¹-R⁶, a un b ir, kā definēts 1. pretenzijā, un P ir izvēlēts no H un aminogrupas aizsarggrupas, izvēlētas no *t*-butoksikarbonilgrupas, tritilgrupas, benziloksikarbonilgrupas, 9-fluorenilmetoksikarbonilgrupas, formilgrupas, trimetilsililgrupas un *t*-butildimetilsililgrupas; un turklāt gadījumā, kad P ir aminogrupas aizsarggrupa, metode papildus ietver aizsarggrupas atšķelšanu savienojumam ar formulu (1).

25. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 23. pretenzijai un farmaceitiski pieņemamu nesēju, un eventuāli papildus satur terapeitisku līdzekli, izvēlētu no adenoziņa receptoru antagonistiem, α-adrenerģisko receptoru antagonistiem, β₁-adrenerģisko receptoru antagonistiem, β₂-adrenerģisko receptoru agonistiem, duālas darbības β-adrenerģisko receptoru antagonistiem/α₁-receptoru antagonistiem, paātrinātās glikozilēšanas galaproduktu noārdītājiem, aldosterona antagonistiem, aldosterona sintāzes inhibitoriem, aminospeidāzes N inhibitoriem, androgēniem, angiotenzīnu konvertējošā fermenta inhibitoriem un duālas darbības

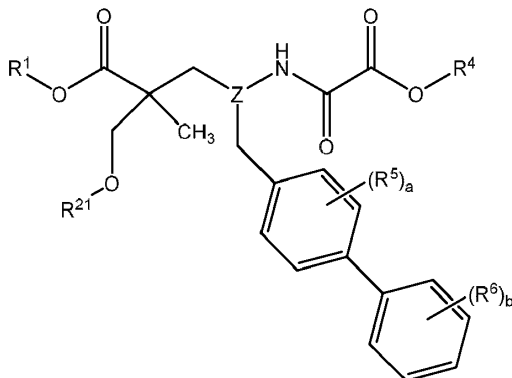
angiotenzīnu konvertējošā fermenta/neprilizīna inhibitoriem, angiotenzīnu konvertējošā fermenta 2 aktivatoriem un stimulatoriem, angiotenzīna II vakcīnām, antikoagulantiem, pret diabēta līdzekļiem, pret caurejas līdzekļiem, pret glaukomas līdzekļiem, antilipīdu līdzekļiem, līdzekļiem ar antinociceptīvu iedarbību, antitrombotiskiem līdzekļiem, AT₁ receptoru antagonistiem un duālas darbības AT₁ receptoru antagonistiem/neprilizīna inhibitoriem un multifunkcionāliem angiotenzīna receptoru blokatoriem, bradikinīna receptoru antagonistiem, kalcija kanālu blokatoriem, himāzes inhibitoriem, digoksīna, diurētiskiem, dopamīna agonistiem, endotelīnu konvertējošā fermenta inhibitoriem, endotelīna receptoru antagonistiem, HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, estrogēniem, estrogēnu receptoru agonistiem un/vai antagonistiem, monoamīna atpakaļsūkšanās inhibitoriem, muskuļu relaksantiem, nātrijurētiskiem peptīdiem un to analogiem, nātrijurētisko peptīdu klīrensa receptoru antagonistiem, neprilizīna inhibitoriem, slāpekļa oksīda donoriem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, N-metil-D-aspartāta receptoru antagonistiem, opioīdu receptoru agonistiem, fosfodiesterāzes inhibitoriem, prostaglandīnu analogiem, prostaglandīnu receptoru agonistiem, renīna inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsūkšanās inhibitoriem, nātrija kanālu blokatoriem, šķīstošiem guanilātciklāzes stimulatoriem un aktivatoriem, tricikliskiem antidepresantiem, vazopresīna receptoru antagonistiem un to kombinācijām.

26. Farmaceitiskā kompozīcija saskaņā ar 25. pretenziju, turklāt terapeitiskais līdzeklis ir AT₁ receptoru antagonists.

27. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 23. pretenzijai lietošanai terapijā.

28. Savienojums saskaņā ar 27. pretenziju lietošanai hipertensijas, sirds mazspējas vai nieru slimības ārstēšanā.

29. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir ar formulu:



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

- 30. Savienojums saskaņā ar 29. pretenziju, turklāt R¹ ir H.
- 31. Savienojums saskaņā ar 29. pretenziju, turklāt R⁴ ir -C₁₋₈alkilgrupa.
- 32. Savienojums saskaņā ar 29. pretenziju, turklāt R²¹ ir H.
- 33. Savienojums saskaņā ar 29. pretenziju, turklāt Z ir -CH-.
- 34. Savienojums saskaņā ar 29. pretenziju, turklāt a ir 0.
- 35. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir (2S,4R)-5-(5'-hlor-2'-fluordifenil-4-il)-2-hidroksimetil-2-metil-4-(oksalilamino)pentānskābe vai tās farmaceutiski pieņemams sāls.

(74) Kalhammer, Georg, Lederer & Keller, Patentanwälte, Unsöldstrasse 2, 80538 München, DE
Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV

(54) **METODE POLISAHARĪDU EKSTRAKCIJAI NO AUGSTĀKAJEM AUGIEM UN SĒNĒM AR MIKROVIĻŅU-ĶĪMISKO APSTRĀDI**
METHOD FOR EXTRACTING POLYSACCHARIDES FROM HIGHER PLANTS AND FUNGI THROUGH MICROWAVE CHEMICAL TREATMENT

(57) 1. Polisaharīdu ekstrakcijas no augstākajiem augiem un sēnēm process, kas pamatojas uz mikroviļņu-ķīmisko apstrādi, process ietver sekojošus soļus:

1) augstāko augu vai sēņu pulverizētas masas apstrādi ar organisku šķīdinātāju, lai aizvāktu to taukos šķīstošos komponentus un iegūtu augstāko augu vai sēņu atlikumu, vai arī augstāko augu vai sēņu pulverizētas masas izmantošanu bez tādas apstrādes,

2) augstāko augu vai sēņu atlikuma vai pulverizētas masas 1. solī ievietošanu mikroviļņu reakcijas telpā, pievienojot skābes šķīdumu ar masas koncentrāciju no 5 % līdz 99 %, reakcijas veikšanu ar maisīšanu 5–120 minūtes ilgi pie mikroviļņu jaudas-masas īpatsvara 1–10 kW uz materiāla kg ar darba spiedienu 20–760 mm Hg, neobligāti koncentrēšanu, tad mazgāšanu ar organisku šķīdinātāju, lai aizvāktu skābes pārpalikumu,

3) ekstrakciju, pievienojot 2. solī iegūtajam produktam ūdens šķīdumu ar 5–15 kārtu atšķaidījumu pēc tilpuma, ekstrakcijas šķīduma koncentrēšanu un spirta pievienošanu pēc tam, atdalot nogulsnes, tas ir, polisaharīdus.

2. Process saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt mikroviļņu pielietošanas metode minētajā 2. solī ir nepārtraukts mikroviļņu starojums vai nepārtraukta un pulsējoša mikroviļņu starojumu kombinācija, turklāt kombinācijas lietošanas gadījumā vispirms pielieto nepārtrauktu starojuma režīmu, kamēr skābā šķīduma tvaiki sāk kondensēties, un tad pārslēdz uz pulsējošo režīmu uz 5–120 minūtem.

3. Process saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt 2. solī, ja izmantotais skābais šķīdums ir negaistoša skābe, skābes aizvākšana koncentrēšanas procesā netiek veikta, ja tiek izmantota gaistoša skābe, koncentrēšana vispirms notiek ar mērķi aizvākt skābi, vēlams ar destilācijas palīdzību pie pazemināta spiediena un karsējot ar mikroviļņiem.

4. Process saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī nepārtrauktajā mikroviļņu režīmā jaudas-masas īpatsvars ir 2–10 kW uz kg materiāla, pulsējošā režīmā 2–10 kW uz kg materiāla, darbības laiku attiecība ir A/B, kur A=1–100 s, B=1–100 s.

5. Process saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī skābais šķīdums ir organiska skābe vai organiskas skābes un neorganiskas skābes jaukts šķīdums.

6. Process saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī organiskā skābe ir izvēlēta no skābeņskābes, skudrskābes, etiķskābes vai propionskābes.

7. Process saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī koncentrācija skābeņskābei masas procentu izteiksmē ir 5–50 %, vēlams 10–35 %, skudrskābei 10–99 %, vēlams 30–85 %, etiķskābei 10–99 %, vēlams 60–95 %, vai propionskābei 10–99 %, vēlams 70–95 %.

8. Process saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī izmantojamā organiskās skābes un neorganiskās skābes jauktajā šķīdumā neorganiskās skābes koncentrācija masas procentos ir 0,1–15 %.

9. Process saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī neorganiskā skābe ir izvēlēta no sāļsskābes, sērskābes, slāpekļskābes vai fosforskābes.

10. Process saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī augstāko augu vai sēņu atlikuma vai pulverizētas masas attiecība pret skābo šķīdumu ir no 5/1 līdz 1/5.

11. Process saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētajā 2. solī izmantojamais organiskais šķīdinātājs ir izvēlēts no metanola, etanola, propanola vai acetona.

12. Process saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētajā 1. solī izmantotais organiskais šķīdinātājs ir petrolejas ēteris, metanols, etanols, propanols vai etilacetāts un/vai turklāt 1. solī minētais taukos šķīstošais komponents ir gaistošās eļļas, flavonoīdi, triterpenoīdi vai saponīni, un/vai turklāt minētajā 3. solī izmantotais spirts ir etanols.

- (51) **CO8H 8/00**^(2010.01) (11) **2778177**
- (21) 12846902.0 (22) 01.11.2012
- (43) 17.09.2014
- (45) 04.01.2017
- (31) 201110348823 (32) 07.11.2011 (33) CN
- (86) PCT/CN2012/083934 01.11.2012
- (87) WO2013/067897 16.05.2013
- (73) Shenyang Kesi High-Technology Co. Ltd., No.8 Shiji Road, Hunnan New District, Shenyang, Liaoning 110179, CN
- (72) ZHANG, Jinsong, CN
LI, Mingtian, CN
LIU, Zhiyu, CN
XU, Lei, CN

13. Process saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt augstākie augi ir izvēlēti no *Astragalus*, vilkogas, ginka lapas, papaijas, sausserža, Ķīnas zirdzenes, apelsīnu mizas, *Ephedra Sinica*, *Ligusticum chuanxiong hort*, *Acorus gramineus*, ķiploka, aslapes galangas augļiem, zirdzenes, Ķīnas vībotnes lapas, savvaļas ingvera (Asarum), Cistanche, *Elaeagnus angustifolia*, eikalipta lapas, *Cordata*, *Ligustrum lucidum*, *Notopterygium*, žeņšeņa, Himalaju žeņšeņa, *Sarcandra glabra*, ceļmallapas, austrumu sūrenes augļiem, *Daphne genkwa*, bergamotes, baltā zīdkoka saknes un mizas, āmuļiem, Baikāla cepurītes, *Epimedium*, tējas krūma lapas, rodiolas, alvejas, auzām, *Amorphophallus konjac*, jamsa, *Gastrodia elata*, *Radix Bupleuri* vai *Acanthopanax* ziediem, sēklām, mizām, augļiem, saknēm vai bumbuļiem kā izejmateriāliem, sēnes ir izvēlētas no sporokarpa vai micēlija no sekojošām sēnēm: reiši (*Ganoderma lucidum*), *Exidia auricula Judae*, sēņu augļķermeņiem, *Polyporus*, *Tremella*, maitake (*Grifilla frondosa*), *Poria*, varavīksnes deguns (*Coriolus versicolor*), *Hericium erinaceus* vai Ķīnas kordiceps, turklāt augstākie augi ir, vēlams, *Astragalus*, vilkoga, jamss, ginka lapas, Himalaju žeņšeņš, ceļmallapas, *Gastrodia elata*, *Eucommia ulmoides*, salvija vai kudzu, sēnes ir, vēlams, *Ganoderma lucidum*, *Poria*, *Exidia auricula Judae* vai sēņu augļķermeņi.

14. Process saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, turklāt process ir *Astragalus* polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizētas un ar etanolu attaukotas *Astragalus* masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 10–35 % skābeņskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skābeņskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–30 min ilgi, šķīduma iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā *Astragalus* masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu *Astragalus* polisaharīdus;

process ir vilkogu polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizētas un ar petrolejas ēteri un etanolu attaukotas vilkogu masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 30–85 % skudrskābes šķīduma (daudzumā 1–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skudrskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, skudrskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā vilkogu masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu vilkogu polisaharīdus;

process ir jamsa polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizētas jamsa masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 70–95 % propionskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā jamsa masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar propionskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, propionskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā šķiedras masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu jamsa polisaharīdus;

process ir ginka polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizētas un ar etanolu attaukotas ginka masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 30–85 % skudrskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skudrskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–30 min ilgi, skudrskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (4–6 reizes vairāk nekā ginka masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu ginka polisaharīdus;

process ir Himalaju ginka polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizētas un ar etanolu attaukotas Himalaju ginka masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 60–95 % etiķskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar etiķskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, etiķskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā Himalaju ginka masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu Himalaju ginka polisaharīdus;

process ir ceļmallapu polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizētas un ar petrolejas ēteri un etanolu attaukotas ceļmallapu masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 80–95 % propionskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar propionskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, propionskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā ceļmallapu masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu ceļmallapu polisaharīdus;

process ir *Gastrodia elata* polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizētas un ar etanolu attaukotas *Gastrodia elata* masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, skudrskābes-sālsskābes jauktā šķīdumā ar 0,3–0,6 % sālsskābes saturu un 30–85 % skudrskābes saturu (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skābju jauktā šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, skābju jauktā šķīduma iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā *Gastrodia elata* masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu *Gastrodia elata* polisaharīdus;

process ir *Eucommia ulmoides* polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizētas un ar etanolu attaukotas *Eucommia ulmoides* masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 30–85 % skudrskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skudrskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, skudrskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā *Eucommia ulmoides* masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu *Eucommia ulmoides* polisaharīdus;

process ir salvijas polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizētas un ar etanolu attaukotas salvijas masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 60–95 % etiķskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar etiķskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, etiķskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā salvijas masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu salvijas polisaharīdus;

process ir kudzu polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizētas un ar etanolu attaukotas kudzu masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 70–95 % propionskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar propionskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, propionskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā kudzu masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes vairāk nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu kudzu polisaharīdus;

process ir *Ganoderma lucidum* polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizēta un ar etanolu attaukota *Ganoderma lucidum* sporokarpa ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 10–35 % skābeņskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā sporokarpa masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skābeņskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, skābeņskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā *Ganoderma lucidum* sporokarpa masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes vairāk nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu *Ganoderma lucidum* polisaharīdus;

process ir *Poria* polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizētas un ar etanolu attaukotas *Poria* masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 30–85 % skudrskābes šķīduma (daudzumā 1,5–,5 reizes vairāk nekā augu masa) pievienošanu,

apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar skudrskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, skudrskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā *Poria* masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu *Poria* polisaharīdus;

process ir *Exidia auricula judae* polisaharīdu iegūšanas process, process ietver:

pulverizētas *Exidia auricula judae* masas ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 60–95 % etiķskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā sēnes masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar etiķskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, etiķskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā *Exidia auricula judae lucidum* masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes lielāks nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu *Exidia auricula judae* polisaharīdus;

process ir sēņu polisaharīdu iegūšanas process, process ietver: pulverizēta sēņu sporokarpa ievietošanu mikroviļņu ekstrakcijas kamerā, 70–95 % propionskābes šķīduma (daudzumā 1,5–2,5 reizes vairāk nekā sporokarpa masa) pievienošanu, apstrādi ar mikroviļņiem pie mikroviļņu jaudas blīvuma 1–2 kW/kg un 500–760 mmHg spiediena ar propionskābes šķīduma atpakaļnoteci 15–25 min ilgi, propionskābes iztvaicēšanu no mikroviļņu apstrādes kameras pie pazemināta spiediena līdz sausam atlikumam, etanola šķīduma (3–5 reizes vairāk nekā sēņu sporokarpa masa) pievienošanu reakcijas kamerā, mazgāšanu ar maisīšanu 40–60 min ilgi un sekojošu filtrēšanu, izžāvētā filtrācijas atlikuma divreizēju ekstrakciju ar ūdeni, turklāt ūdens daudzums katrā reizē ir 6–8 reizes vairāk nekā atlikuma masa, ekstrakcijas temperatūra ir 70 °C un ilgums aptuveni 40 minūtes, filtrēšanu, abu filtrātu šķīdumu apvienošanu un koncentrēšanu līdz tilpumam 1/5 no ekstrakcijas sākotnējā šķīduma, etanola pievienošanu izgulsnēšanai un nogulšņu žāvēšanu, lai iegūtu sēņu polisaharīdus.

15. Process saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt minētā iegūtā *Astragalus* polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–40000, turklāt minētā iegūtā vilkogas polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–20000, turklāt minētā iegūtā jamsa polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–20000, turklāt minētā iegūtā ginka polisaharīda molekulasu sadalījums ir 5000–12000, turklāt minētā iegūtā Himalaju ginka polisaharīda molekulasu sadalījums ir 4000–20000, turklāt minētā iegūtā ceļmallapu polisaharīda molekulasu sadalījums ir 4000–30000, turklāt minētā iegūtā *Gastrodia elata* polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–20000, turklāt minētā iegūtā *Eucommia ulmoides* polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–20000, turklāt minētā iegūtā salvijas polisaharīda molekulasu sadalījums ir 5000–25000, turklāt minētā iegūtā kudzu polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–25000, turklāt minētā iegūtā *Ganoderma lucidum* polisaharīda molekulasu sadalījums ir 3000–40000, turklāt minētā iegūtā *Poria* polisaharīda molekulasu sadalījums ir 2000–8000, turklāt minētā iegūtā *Exidia auricula judae* polisaharīda molekulasu sadalījums ir 5000–40000, vai

turklāt minētā iegūtā sēņu polisaharīda molekulas sadalījums ir 3000–15000.

(51)	G01N 33/68 ^(2006.01) G01N 33/543 ^(2006.01) C07K 16/26 ^(2006.01) A61K 31/137 ^(2006.01)	(11)	2780717	
(21)	12791143.6	(22)	16.11.2012	
(43)	24.09.2014			
(45)	21.12.2016			
(31)	11189450	(32)	16.11.2011	(33) EP
	11189447		16.11.2011	EP
	11189448		16.11.2011	EP
	11189449		16.11.2011	EP
	11189452		16.11.2011	EP
	12160018		16.03.2012	EP
	12160014		16.03.2012	EP
	12160016		16.03.2012	EP
	12160017		16.03.2012	EP
	12160015		16.03.2012	EP
	12186449		27.09.2012	EP
(86)	PCT/EP2012/072928		16.11.2012	
(87)	WO2013/072509		23.05.2013	
(73)	sphingotec GmbH, Neuendorfstrasse 15a, 16761 Hennigsdorf, DE			
(72)	BERGMANN, Andreas, DE			
(74)	Kilger, Ute, et al, Forrester & Boehmert, Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München, DE Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV			

(54) **ADRENOMEDULĪNA TESTI UN METODES NOBRIEDUŠĀ ADRENOMEDULĪNA NOTEIKŠANAI**
ADRENOMEDULLIN ASSAYS AND METHODS FOR DETERMINING MATURE ADRENOMEDULLIN

(57) 1. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei pacientiem ar aizdomām par sepsi, turklāt tiek noteikta nobrieduša adrenomedulīna (ADM) (1-52-amīda) un/vai nobrieduša ADM 1-52-Gly koncentrācija minētā septiskā pacienta ķermeņa šķidrums paraugā, lietojot testu, kurā tiek izmantoti divi saistītāji, izvēlēti no grupas, kas satur anti-adrenomedulīna antivielu un anti-ADM antivielas fragmentu, kas saistās ar ADM un kas saistās ar diviem dažādiem apgabaliem nobrieduša adrenomedulīna (21-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly apgalā, kas ir attiecīgi aminoskābes 21-52-amīds (SEQ ID NO: 1) vai aminoskābes 21-52-Gly (SEQ ID NO: 2), turklāt katrs no minētajiem apgabaliem satur vismaz 4 vai 5 aminoskābes.

2. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt viens no minētajiem saistītājiem saistās ar apgabalu, ko satur šāda nobrieduša ADM (1-52-amīda) un/vai nobrieduša ADM 1-52-Gly sekvence (SEQ ID NO: 4), un turklāt minētais otrais no šiem saistītājiem saistās ar apgabalu, ko satur šāda nobrieduša ADM (1-52-amīda) un/vai nobrieduša ADM 1-52-Gly sekvence (SEQ ID NO: 5).

3. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt minētā testa analīzes jutība ļauj noteikt ADM daudzumu veselīgiem indivīdiem un ir <10 pg/ml, labāk <40 pg/ml un vēl labāk <70 pg/ml.

4. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt minētais saistītājs uzrāda saistīšanās afinitāti ar nobriedušo ADM (1-52-amīdu) un/vai nobriedušo ADM 1-52-Gly vismaz 10^7 M⁻¹.

5. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt šāds tests ir sendvičests, labāk pilnībā automatizēts tests.

6. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt vismaz viens no minētajiem diviem saistītājiem ir iezīmēts, lai būtu detektējams.

7. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt vismaz viens no minētajiem diviem saistītājiem ir saistīts pie cietās fāzes.

8. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt minētā iezīme ir izvēlēta

no grupas, kas satur hemiluminescentu iezīmi, fermentu iezīmi, fluorescentu iezīmi, radioaktīvā joda iezīmi.

9. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt nobriedušā ADM (1-52-amīda) un/vai nobriedušā ADM 1-52-Gly koncentrācija, kas noteikta paraugā, ir robežās no 10 līdz 500 pg/ml.

10. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt tiek lietota robežvērtība, līdz ar ko vērtība, kas augstāka par robežvērtību, norāda uz pacientu, kas nereaģē vai slikti reaģē uz terapiju, turpretī vērtība, kas ir zemāka par robežvērtību, norāda uz pacientu, kas reaģē uz terapiju.

11. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turklāt tiek lietota robežvērtība 60 līdz 80 pg/ml, labāk 70 pg/ml.

12. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt minētais paraugs ir izvēlēts no grupas, kas satur cilvēka plazmu ar citrātu, plazmu ar heparīnu, plazmu ar EDTA, pilnasinis.

13. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt minētais paraugs tiek mērīts tieši bez jebkādas parauga papildu sagatavošanas.

14. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, turklāt minētā metode tiek realizēta pilnībā automatizētā iekārtā.

15. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, turklāt nobriedušais ADM (1-52-amīds) un/vai nobriedušais ADM 1-52-Gly tiek noteikts vismaz divos paraugos, turklāt minētie paraugi minētajiem septiskajiem pacientiem tiek ņemti dažādos laikos.

16. *In vitro* metode terapijas gaitas kontrolei septiskiem pacientiem saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, turklāt parauga tilpums, kas tiek mērīts, ir mazāks par vai vienāds ar 50 μl.

17. Tests nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā, kurā tiek izmantoti divi saistītāji, izvēlēti no grupas, kas satur antiadrenomedulīna antivielu un anti-ADM antivielas fragmentu, kas saistās ar ADM un saistās ar diviem dažādiem apgabaliem nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly apgalā, kas ir attiecīgi aminoskābes 21-52-amīds (SEQ ID NO: 1) vai nobrieduša adrenomedulīna aminoskābes 21-52-Gly (SEQ ID NO: 2), turklāt katrs no minētajiem apgabaliem satur vismaz 4 vai 5 aminoskābes un turklāt minētais tests nav manuāls akridīnija estera sendvičests pārklātā caurulītē.

18. Tests nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā, kas satur divus saistītājus, kas ir izvēlēti no grupas, kas satur antiadrenomedulīna antivielu un anti-ADM antivielas fragmentu, kas saistās ar ADM un saistās ar diviem dažādiem apgabaliem nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly apgalā, kas ir attiecīgi aminoskābes 21-52-amīds (SEQ ID NO: 1) vai nobrieduša adrenomedulīna aminoskābes 21-52-Gly (SEQ ID NO: 2), turklāt katrs no minētajiem apgabaliem satur vismaz 4 vai 5 aminoskābes un turklāt minētais tests ir manuāls akridīnija estera sendvičests pārklātā caurulītē, un turklāt viens no minētajiem saistītājiem ir anti-AM, kas saistās ar SEQ ID NO: 6 CTVQKLAHQIYQ, un turklāt otrs no minētajiem saistītājiem ir anti-AM, kas saistās ar SEQ ID NO: 7 APRSKISPQGY, kurā karbonskābe ir aizvietota ar aminogrupu (APRSKISPQGY-CO-NH₂).

19. Tests nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt viens no minētajiem saistītājiem saistās ar apgabalu, ko satur šāda nobrieduša ADM 1-52-Gly sekvence (SEQ ID NO: 4) un turklāt minētais otrs no šiem saistītājiem saistās ar apgabalu, ko satur šāda nobrieduša ADM (1-52-amīda) un/vai nobrieduša ADM 1-52-Gly sekvence (SEQ ID NO: 5).

20. Tests nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar jebkuru no 17. līdz 19. pretenzijai, turklāt minētā testa analīzes jutība spēj noteikt ADM daudzumu veselos indivīdos un ir <10 pg/ml, labāk <40 pg/ml un vēl labāk <70 pg/ml.

21. Tests nobrieduša adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar jebkuru no

17. līdz 20. pretenzijai, turklāt minētie saistītāji uzrāda saistīšanās afinitāti ar adrenomedulīnu vismaz $10^7 M^{-1}$.

22. Tests nobriedušā adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar jebkuru no 17. līdz 21. pretenzijai, turklāt šāds tests ir sendvičtests, labāk pilnībā automatizēts tests.

23. Tests nobriedušā adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar jebkuru no 17. līdz 22. pretenzijai, turklāt vismaz viens no minētajiem diviem saistītājiem ir iezīmēts, lai būtu detektējams.

24. Tests nobriedušā adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar jebkuru no 17. līdz 23. pretenzijai, turklāt vismaz viens no minētajiem diviem saistītājiem ir saistīts ar cieto fāzi.

25. Tests nobriedušā adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly noteikšanai paraugā saskaņā ar 23. pretenziju, turklāt minētā iezīme ir izvēlēta no grupas, kas satur hemiluminescentu iezīmi, fermentu iezīmi, fluorescentu iezīmi, radioaktīvu joda iezīmi.

26. Komplekts, kas satur testa komponentus saskaņā ar jebkuru no 17. līdz 25. pretenzijai, turklāt minētā testa komponenti var atrasties vienā vai vairākās tvertnēs.

27. Metode testa saskaņā ar 17. pretenziju kalibrēšanai, turklāt tiek lietots saistītājs, kas saistās ar vismaz 5 aminoskābju apgabalu nobriedušā adrenomedulīnā (1-52-amīdā) un/vai adrenomedulīna-Gly aminoskābēs 1-16 (SEQ ID NO: 8), turklāt minētais saistītājs ir izvēlēts no grupas, kas satur anti-ADM antivielu un anti-ADM antivielas fragmentu.

28. Metode testa saskaņā ar 27. pretenziju kalibrēšanai, turklāt saistītājs pazīst un saistās ar nobriedušā adrenomedulīna (1-52-amīda) un/vai adrenomedulīna-Gly N-terminālo galu, turklāt minētais saistītājs ir izvēlēts no grupas, kas satur anti-ADM antivielu un anti-ADM antivielas fragmentu.

- | | |
|---|-------------------------|
| (51) G21B 1/05^(2006.01) | (11) 2780913 |
| (21) 12808929.9 | (22) 14.11.2012 |
| (43) 24.09.2014 | |
| (45) 10.05.2017 | |
| (31) 201161559154 P | (32) 14.11.2011 (33) US |
| 201161559721 P | 15.11.2011 US |
| (86) PCT/US2012/065071 | 14.11.2012 |
| (87) WO2013/074666 | 23.05.2013 |
| (73) The Regents of The University of California, 12th Floor, 1111 Franklin Street, Oakland, CA 94607-5200, US | |
| (72) TUSZEWSKI, Michel, US
BINDERBAUER, Michl, US
BARNES, Dan, US
GARATE, Eusebio, US
GUO, Houyang, US
PUTVINSKI, Sergei, FR
SMIRNOV, Artem, US | |
| (74) Moore, Barry, et al, Hanna Moore & Curley, 13 Lower Lad Lane, Dublin 2, IE
Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV | |
| (54) SISTĒMA LIELJAUDAS FRC VEIDOŠANAI UN UZTURĒŠANAI
SYSTEM FOR FORMING AND MAINTAINING A HIGH PERFORMANCE FRC | |

(57) 1. Sistēma magnētiskā lauka ģenerēšanai un noturēšanai/uzturēšanai ar apgriezta lauka konfigurāciju (Field Reversed Configuration, FRC), kura satur:

noturēšanas kameru (100),
pirmo un otro, diametrāli pretēji novietotas, FRC lauka veidošanas sekcijas (200), kas ir savienotas ar noturēšanas kameru (100),

pirmo un otro divertorus (300), kuri ir savienoti ar pirmo un otro veidošanas sekcijām (200), ar vienu vai vairākiem no daudziem plazmas lielgabaliem (350), vienu vai vairākiem nobīdes elektrodēm un pirmo un otro spoguļspraudņiem (440), turklāt: daudzie plazmas lielgabali (350) satur pirmo un otro aksiālos plazmas lielgabalus (350), kas darbspējīgi ir savienoti ar pirmo un otro divertoriem (300), pirmo un otro veidošanas sekcijām (200) un notu-

rēšanas kameru (100); viens vai vairāki nobīdes elektроди ir izvietoti vienā vai vairākās noturēšanas kamerās (100), pirmajā un otrajā veidošanas sekcijās (200) un pirmajā un otrajā divertoros (300); pirmais un otrais spoguļspraudņi (440) ir izvietoti starp pirmo un otro veidošanas sekcijām (200) un pirmo un otro divertoriem (300), ģenerēšanas sistēmu (800), kas savienota ar noturēšanas kameru (100) un pirmo un otro divertoriem (300),

daudzus neitrālu atomu staru inžektorus (600), kas savienoti ar noturēšanas kameru (100) un orientēti perpendikulāri attiecībā pret noturēšanas kameras (100) asi, un

magnētisko sistēmu (410), kas satur: daudzas kvazilīdzstrāvas spoles (432, 434, 436 un 444), kas ir izvietotas gar noturēšanas kameru (100), pirmo un otro veidošanas sekcijām (200) un pirmo un otro divertoriem (300); pirmo un otro kvazilīdzstrāvas spoguļspoļu (432, 434, 436 un 444) komplektus, kas ir izvietoti starp noturēšanas kameru (100) un pirmo un otro veidošanas sekcijām (200).

2. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, kas papildus satur divas vai vairākas nobīdes spoles (460), kas savienotas ar noturēšanas kameru (100).

3. Sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas papildus satur jonu daļiņu inžektoru (700), kas savienots ar noturēšanas kameru (100).

4. Sistēma saskaņā ar 1. pretenziju turklāt veidošanas sekcija (200) satur modulāras veidošanas sistēmas FRC lauka ģenerēšanai un tā virzīšanai pretī noturēšanas kameras (100) vidusplaknei.

5. Sistēma saskaņā ar 4. pretenziju, kas papildus satur: pirmo un otro aksiālo plazmas lielgabalus, kas darbspējīgi savienoti ar pirmo un otro divertoriem (300), pirmo un otro veidošanas sekcijām (200) un noturēšanas kameru (100),

pirmo un otro spoguļspraudņus (440), kas izvietoti starp pirmo un otro veidošanas sekcijām (200) un pirmo un otro divertoriem (300), vienu vai vairākus nobīdes elektrodus, lai elektriski nobīdītu ģenerētā FRC lauka atvērtās plūsmas virsmu (455), vienu vai vairākus nobīdes elektrodus, kas izvietoti vienā vai vairākās noturēšanas kamerās (100), pirmajā un otrajā veidošanas sekcijās (200) un pirmajā un otrajā divertoros (300),

divas vai vairākas nobīdes spoles (460), kas savienotas ar noturēšanas kameru (100), un jonu daļiņu inžektoru (700), kas savienots ar noturēšanas kameru (100).

6. Sistēma saskaņā ar 1., 4. un 5. pretenziju, turklāt spoguļspraudnis satur trešo un ceturto spoguļspoļu komplektu starp katru no pirmās un otrās veidošanas sekcijām (200) un pirmo un otro divertoriem (300).

7. Sistēma saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt spoguļspraudnis papildus satur spoguļspraudņa spoļu komplektu, kas aptīts ap sašaurinājumu (442) pārejā starp katru no pirmās un otrās veidošanas sekcijām (200) un pirmo un otro divertoriem (300).

8. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt pirmā un otrā veidošanas sekcijas (200) satur pagarinātu kvarca cauruli (210) ar kvarca pārklājumu.

9. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt veidošanas sistēmas ir pulsējošas jaudas veidošanas sistēmas.

10. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt veidošanas sistēmas satur daudzas jaudas un vadības blokus (220), kas savienoti ar atsevišķiem no daudzajiem lenšu mezgliem (230), lai aktivizētu spoļu komplektu atsevišķiem no daudzajiem lenšu mezgliem (230), kas aptītas ap pirmās un otrās veidošanas sekciju (200) pagarināto cauruli (210).

11. Sistēma saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt atsevišķas no daudzajām jaudas un vadības vienībām (220) satur trigeri (222) un vadības sistēmu.

12. Sistēma saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt trigeris (222) un vadības sistēmas atsevišķiem no daudzajiem jaudas un vadības blokiem (220) ir sinhronizējamās, lai iespējotu statiska FRC lauka veidošanu, turklāt FRC tiek veidots un pēc tam inžektēts, vai dinamiska FRC lauka veidošanu, turklāt FRC tiek veidots un pārraidīts vienlaicīgi.

13. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt daudzie neitrālu atomstaru inžektoru (600) satur viena vai vairāku RF plazmas avotu neitrālu atomstaru inžektorus (600) un viena vai vairāku loka avotu neitrālu atomstaru inžektorus (600).

14. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt daudzie neitrālu atomstaru inžektorī (600) ir orientēti tā, ka to inžekcijas ceļi ir tangenciāli pret FRC ar mērķa satveršanas zonu FRC separātrīsē (451).

15. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt getērēšanas sistēma (800) satur vienu vai vairākas titāna nogulsnēšanas sistēmas (810) un litija nogulsnēšanas sistēmas (820), kas pārklāj pret plazmu novietotās noturēšanas kameras (100) virsmas un pirmo un otro divertorus (300).

16. Sistēma saskaņā ar 1., 4., 5. vai 7. pretenziju, turklāt nobīdes elektrodi ietver: vienu vai vairākus punktveida elektrodus, kas izvietoti noturēšanas kamerā (100), lai kontaktētos ar atvērta lauka līnijām; gredzenveida elektrodu komplektus starp noturēšanas kameru (100) un pirmo un otro veidošanas sekcijām (200), lai uzlādētu tālākās malas plūsmas slāņus azimutāli simetriskā veidā; daudzus koncentriski pakārtētus elektrodus, kas izvietoti pirmajā un otrajā divertorus (300), lai uzlādētu daudzus koncentriskas plūsmas slāņus un plazmas lielgabalu (350) anodus, lai uztvertu atvērto plūsmu (452).

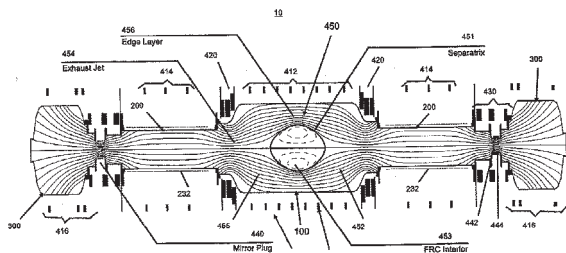


Fig.2

- (51) **C07K 16/28**^(2006.01) (11) **2794658**
- C07K 16/30**^(2006.01)
- C07K 16/46**^(2006.01)
- (21) 12798623.0 (22) 12.11.2012
- (43) 29.10.2014
- (45) 15.03.2017
- (31) 201161577327 P (32) 19.12.2011 (33) US
- (86) PCT/EP2012/072364 12.11.2012
- (87) WO2013/092001 27.06.2013
- (73) Synimmune GmbH, Auf der Morgenstelle 15, 72076 Tübingen, DE
- (72) JUNG, Gundram, DE
DURBEN, Michael, DE
GROSSE-HOVEST, Ludger, DE
- (74) Schiweck, Weinzierl & Koch, European Patent Attorneys, Landsberger Straße 98, 80339 München, DE
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **BISPĒCIFISKA ANTIVIELAS MOLEKULA
BISPĒCIFISKA ANTIBODY MOLECULE**

(57) 1. Rekombinanta bispecifiska antivielas molekula, kas sastāv no Fab fragmenta, kurš satur pirmo piesaistes vietu pirmajam antigēnam, vienķēdes Fv fragmenta, kurš satur otro piesaistes vietu otrajam antigēnam, un imūnglobulīna CH2 domēna, turklāt Fab fragments papildus satur eņģes rajonu, turklāt Fab fragments un vienķēdes Fv fragments ir saistīti ar CH2 domēna palīdzību, turklāt vismaz viens saistīšanās pie Fc receptoriem mediēt spējīgs CH2 domēna aminoskābes atlikums trūkst vai ir mutēts, un turklāt papildus sekvences pozīciju 226 un 229 aminoskābju atlikumi (sekvences pozīciju numerācija saskaņā ar EU indeksu) trūkst vai ir mutēti, turklāt vismaz viens saistīšanās pie Fc receptoriem mediēt spējīgs eņģes rajona vai CH2 domēna aminoskābes atlikums, kas trūkst vai ir mutēts, ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no sekvences pozīcijām 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 297, 327 un 330 (sekvences pozīciju numerācija saskaņā ar EU indeksu).

2. Antivielas molekula saskaņā ar 1. pretenziju,

a) turklāt vai nu pirmā piesaistes vieta, vai otrā piesaistes vieta saista ar audzēju asociētu antigēnu, turklāt

(i) ar audzēju asociētais antigēns atrodas galvenokārt uz audzēja asinsvadu tīkla un/vai

(ii) ar audzēju asociētais antigēns ir galvenokārt virsmas antigēns vai ārpusšūnas matricas antigēns, un/vai

(iii) ar audzēju asociētais antigēns ir izvēlēts galvenokārt no grupas, kas sastāv no CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD30, CD33, CD34, CD37, CD44v6, CD45, CDw52, Fms līdzīgās tirozīnkināzes 3 (FLT-3, CD135), c-Kit (CD117), CSF1R, (CD115), CD133, PDGFR-α (CD140a), PDGFR-β (CD140b), hondroitīna sulfāta proteoglikāna 4 (CSPG4, ar melanomu asociētā hondroitīna sulfāta proteoglikāna), Muc-1, EGFR, de2-7-EGFR, EGFRvIII, folātus saistošā proteīna, Her2neu, Her3, PSMA, PSCA, PSA, TAG-72, HLA-DR, IGFR, CD133, IL3R, fibroblastus aktivējošā proteīna (FAP), karboanhidrāzes IX (MN/CA IX), karcinoembrionālā antigēna (CEA), EpCAM, CDCP1, Derlin-1, tenascīna, ar apdegumu saistītā proteīna (*frizzled*) 1-10, vaskulāriem antigēniem VEGFR2 (KDR/FLK1), VEGFR3 (FLT4, CD309), endoglinā, CLEC14, Tem1-8 un Tie2; un/vai

b) turklāt vai nu pirmā piesaistes vieta, vai otrā piesaistes vieta saista galvenokārt T šūnu vai dabīgo galētājšūnu (NK) specifisko receptoru molekulu, turklāt T šūnu vai NK šūnu specifisko receptoru molekula ir galvenokārt kāda no CD3, T šūnu receptora (TCR), CD28, CD16, NKG2D, Ox40, 4-1BB, CD2, CD5 un CD95, turklāt TCR galvenokārt ir TCR (*alfa/beta*) vai TCR (*gamma/delta*).

3. Antivielas molekula saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt

(i) Fab fragments ir saistīts pie CH2 domēna ar Fab fragmenta smagās ķēdes CH1 un VH domēnu vai Fab fragmenta CL un VL vieglās ķēdes domēnu palīdzību, turklāt Fab fragmenta smagās ķēdes domēni vai Fab fragmenta vieglās ķēdes domēni ir izvietoti galvenokārt polipeptīdu ķēdes N-galā, turklāt CH2 domēns ir saistīts pie scFv fragmenta galvenokārt ar otro piesaistes vietu saturošā scFv fragmenta vieglās ķēdes mainīgā domēna (VL domēna) palīdzību, vai ar otro piesaistes vietu saturošā scFv fragmenta smagās ķēdes mainīgā domēna (VH domēna) palīdzību; vai

(ii) Fab fragments, kas satur pirmo piesaistes vietu pirmajam antigēnam, sastāv galvenokārt no VL domēna, kas ir sapludināts ar CH1 domēnu, un VH domēna, kas ir sapludināts ar CL domēnu, turklāt Fab fragmenta CH1 domēns ir sapludināts galvenokārt ar CH2 domēnu, un/vai turklāt Fab fragmenta VL-CH1 ķēde ir izvietota galvenokārt polipeptīdu ķēdes N-galā.

4. Antivielas molekula saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt Fab fragments ir saistīts pie CH2 domēna ar Fab fragmenta smagās ķēdes CH1 un VH domēnu palīdzību.

5. Antivielas molekula saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt Fab fragmenta smagās ķēdes domēni ir izvietoti polipeptīdu ķēdes N-galā.

6. Antivielas molekula saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt CH2 domēns ir saistīts pie scFv fragmenta ar otro piesaistes vietu saturošā scFv fragmenta vieglās ķēdes mainīgā domēna (VL domēna) palīdzību.

7. Antivielas molekula saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt CH2 domēns ir saistīts pie scFv fragmenta ar otro piesaistes vietu saturošā scFv fragmenta smagās ķēdes mainīgā domēna (VH domēna) palīdzību.

8. Antivielas molekula saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām,

a) turklāt Fab fragments satur eņģes rajonu un/vai

b) turklāt pirmā piesaistes vieta saista ar audzēju asociētu virsmas antigēnu un otrā piesaistes vieta saista kādu no CD3, T šūnu receptora (TCR), CD28, CD16, NKG2D, Ox40, 4-1BB, CD2, CD5 un CD95.

9. Antivielas molekula saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt cisteīns vienā no pozīcijām 226 un 229 vai abās, kuras trūkst vai ir mutētas, ir aizstāts ar citu aminoskābi (sekvences pozīciju numerācija saskaņā ar EU indeksu).

10. Antivielas molekula saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas satur vismaz vienu mutāciju, izvēlētu no grupas, kas sastāv no 228. aminoskābes delēcijas, 229. aminoskābes delēcijas, 230. aminoskābes delēcijas, 231. aminoskābes delēcijas, 232. aminoskābes delēcijas, 233. aminoskābes delēcijas, nomainīgas Glu233→Pro, nomainīgas Leu234→Val, 234. aminoskābes delēcijas, nomainīgas Leu235→Ala, 235. aminoskābes delēcijas, 236. aminoskābes delēcijas, 237. aminoskābes delēcijas, 238. aminoskābes delēcijas, nomainīgas Asp265→Gly, nomainīgas Asn297→Gln,

nomaiņas Ala327→Gln un nomaiņas Ala330→Ser (sekvences pozīciju numerācija saskaņā ar EU indeksu).

11. Antivielas molekula saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt Fab fragments ir saistīts pie CH2 domēna ar Fab fragmenta smagās ķēdes domēna vai ar Fab fragmenta vieglās ķēdes domēna palīdzību, turklāt Fab fragmenta smagās ķēdes domēni ir izvietoti galvenokārt polipeptīda ķēdes N-galā.

12. Farmaceitiska kompozīcija, kas satur antivielas molekulu saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām.

13. Antivielas molekula saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai lietošanai slimības ārstēšanā, turklāt slimība galvenokārt ir proliferatīva slimība, turklāt proliferatīva slimība ir izvēlēta galvenokārt no grupas, kas sastāv no ļaundabīgām asinsrades slimībām, tādām kā akūta un hroniska mieloleikoze un limfocitāze, kā arī limfomām, solidiem audzējiem, tādiem kā gastrointestinālā trakta, plaušu, nieru, prostatas, krūts, smadzeņu, olnīcu, dzemdes audzēji, mezenhimāliem audzējiem un melanomas.

14. Nukleīnskābes molekula, kas kodē antivielas molekulu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, vai vektors, kas satur minēto nukleīnskābes molekulu, vai saimniekšūna, kas satur minēto nukleīnskābes molekulu vai minēto vektoru.

15. Antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai ražošanas metode, kas ietver antivielas molekulu kodējošās nukleīnskābes ekspresēšanu apstākļos, kas dara iespējamu nukleīnskābes ekspresiju, turklāt antivielas molekula tiek ekspresēta galvenokārt saimniekšūnā vai bezšūnu sistēmā.

(51) B65D 85/804 ^(2006.01)	(11) 2801538		
(21) 14178389.4	(22) 20.09.2011		
(43) 12.11.2014			
(45) 01.02.2017			
(31) 202010013500 U	(32) 22.09.2010	(33) DE	
102011010589	07.02.2011	DE	
102011012881	02.03.2011	DE	
201113044217	09.03.2011	US	
(62) EP11770342.1 / EP2516296			
(73) K-fee System GmbH, Senefelder Strasse 44, 51469 Bergisch Gladbach, DE			
(72) MACHLICH, Gotthard, DE			
(74) Wolff, Felix, et al, Kutzenberger Wolff & Partner, Theodor-Heuss-Ring 2350668 Köln, DE			
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV			
(54) PORCIJU KAPSULA UN PAŅĒMIENS DZĒRIENA PAGATAVOŠANAI, IZMANTOJOT PORCIJU KAPSULU CAPSULE AND METHOD FOR PRODUCING A BEVERAGE USING A CAPSULE			

(57) 1. Porciju kapsula (1) dzēriena pagatavošanai, kas satur kapsulas korpusu (2) ar kapsulas dibenu (3) un uzpildes pusi (4), turklāt starp kapsulas dibenu (3) un uzpildes pusi (4) ir izveidots dobums (100) pulverveida vai šķidra dzēriena substrāta (101) ievietošanai un turklāt starp dzēriena substrātu (101) un kapsulas dibenu (3) ir izvietots filtrējošs elements (7), turklāt filtrējošais elements (7) ir izvietots kapsulas dibena (3) daļā,

kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) sastāv no filca struktūras (7.1, 7.3), vēlams no adatotā filca struktūras (7.1, 7.3), kura vēlams ir paredzēta uz nesējstruktūras (7.2) vai ir iekļauta tajā.

2. Porciju kapsula saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka filtrējošajam elementam (7) ir divas filca struktūras (7.1, 7.3), vēlams adatotā filca struktūras, kuras vēlams ir atdalītas viena no otras ar nesējstruktūru (7.2).

3. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir elastīgs un vismaz tā malas zonā (7') tas ir izvietots kapsulas dibena (3) daļā.

4. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir piemētināts pie kapsulas dibena, it īpaši ir piemētināts ar ultraskaņu un vēlams ir izstiepts.

5. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir

izvietots dobumā (100) un balstās uz vienas kapsulas dibena (3) malas, kas ir vērsta pret uzpildes pusi (4).

6. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošā elementa (7) diametrs ir lielāks nekā kapsulas dibena (3) diametrs.

7. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošajam elementam (7) ir malas zona (7'), kas galvenokārt ir izvērsta uzpildes puses (4) virzienā un/vai ir izliekta uzpildes puses (4) virzienā.

8. Porciju kapsula (1) saskaņā ar 7. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka malas zona (7') vismaz daļēji stiepjas gar kapsulas korpusa (2) sānu sienas zonu (102), turklāt sānu sienas zona stiepjas starp uzpildes pusi (4) un kapsulas dibenu (3).

9. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) pilnībā vai tikai daļēji nosedz kapsulas dibenu (3).

10. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir piestiprināts pie kapsulas dibena (3), turklāt filtrējošais elements (7) vēlams ir piestiprināts pie kapsulas dibena (3) kā viengabala detaļa.

11. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir piestiprināts pie kapsulas dibena (3) kapsulas dibena (3) malas zonā (3') un/vai ar to, ka filtrējošais elements (7) ir piestiprināts pie sānu sienas zonas (102) filtrējošā elementa (7) malas zonā (7').

12. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka kapsulas dibenam (3) ir izvērziņums (21), kas stiepjas uzpildes pusei (4) pretējā virzienā (103).

13. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka kapsulas dibens (3) ir izveidots tādā veidā, ka pie dibena (3) perforācijas ar ārējo perforācijas līdzekli (16) filtrējošais elements (7) paliek neperforēts.

14. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir izveidots tādā veidā, ka pie kapsulas dibena (3) perforācijas ar ārējo perforācijas līdzekli (16) filtrējošais elements (7) vismaz daļēji tiek pacelts no kapsulas dibena (3).

15. Porciju kapsula (1) saskaņā ar 14. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) paceļas no kapsulas dibena (3) tikai centrālajā zonā (7'') un turpina balstīties uz kapsulas dibenu (3) vai paliek piestiprināts pie kapsulas dibena (3) kapsulas dibena (3) malas zonā (3').

16. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir izveidots tādā veidā, ka pie kapsulas dibena (3) perforācijas ar ārējo perforācijas līdzekli (16) filtrējošais elements (7) paceļas no kapsulas dibena (3) minētā filtrējošā elementa centrālajā zonā (7'') un filtrējošā elementa (7) malas zona (7'), kas iepriekš bija izvērsta uzpildes puses (4) virzienā, vismaz daļēji pārvietojas kapsulas dibena (3) virzienā.

17. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka filtrējošais elements (7) ir izveidots un pievienots pie kapsulas dibena tādā veidā, ka pie kapsulas dibena (3) perforācijas ar ārējo perforācijas līdzekli (16) filtrējošais elements (7) tiek izsists cauri un/vai caurdurts.

18. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka kapsulas dibenam (3) ir iepriekš noteikta pārrāvuma vieta (104), kura ir paredzēta, lai atplīstu pēc mehāniska kontakta ar ārējo perforācijas līdzekli (16).

19. Porciju kapsula (1) saskaņā ar 18. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka iepriekš paredzētajai pārrāvuma vietai (104) ir daudzas pārrāvuma līnijas (105), kas ir izvietotas zvaigznes formā ap kapsulas dibena (3) centrālo punktu (106), turklāt kapsulas dibena (3) materiāla biezums ir samazināts un/vai tas ir perforēts pa pārrāvuma līnijām (105).

20. Porciju kapsula (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka kapsulas dibenam (3) ir izplūdes atvere (107), kas vēlams ir hermetizēta ar plēvi vai foliju (108), turklāt it īpaši vēlams, lai plēvei vai folijai (108) būtu noplēšams izcilnis (109) plēves vai folijas noplēšanai ar roku.

21. Paņēmiens dzēriena pagatavošanai, izmantojot porciju kapsulu (1) saskaņā ar vienu no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka paņēmiens pirmajā solī porciju kapsula (1) tiek iepriekš sagatavota, ar to, ka paņēmiens otrajā solī kapsulas

dibens (3) tiek perforēts ar ārējo perforācijas līdzekli (16), un ar to, ka filtrējošais elements (7) vismaz daļēji tiek attālināts no kapsulas dibena (3) paņēmiņa trešajā solī.

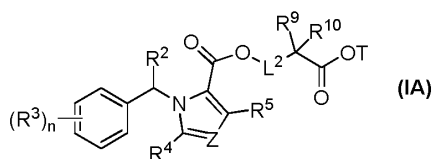
22. Paņēmiens saskaņā ar 21. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka paņēmiņa trešajā solī filtrējošais elements (7) tiek attālināts no kapsulas dibena (3) tikai centrālajā zonā (7") un turpina balstīties uz kapsulas dibena (3) vai paliek piestiprināts pie kapsulas dibena (3) kapsulas dibena (3) malas zonā (3').

23. Paņēmiens saskaņā ar 21. vai 22. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka filtrējošais elements (7) tiek vismaz daļēji izstiepts, kad centrālā zona (7") tiek attālināta no kapsulas dibena (3).

24. Paņēmiens saskaņā ar vienu no 21. līdz 23. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka filtrējoša elementa (7) malas zona (7'), kas ir izvirzīta uzpildes puses (4) virzienā, pārvietojas kapsulas dibena (3) virzienā, kad centrālā zona (7") trešā paņēmiņa soļa laikā tiek attālināta no kapsulas dibena (3).

25. Porciju kapsulas (1) izmantošana saskaņā ar vienu no 1. līdz 20. pretenzijai dzēriena pagatavošanai, vēlams kafijas, kakao, tējas un/vai piena dzēriena pagatavošanai.

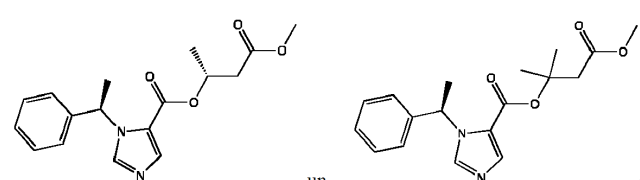
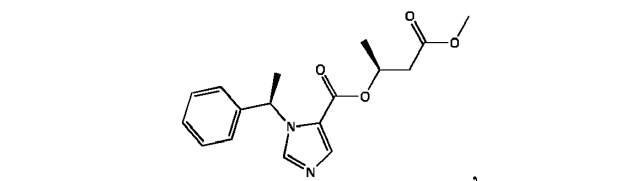
- (51) **C07D 233/90**^(2006.01) (11) **2802325**
C07D 401/12^(2006.01)
C07D 405/12^(2006.01)
A61K 31/4164^(2006.01)
A61P 23/00^(2006.01)
- (21) 13735638.2 (22) 11.01.2013
(43) 19.11.2014
(45) 30.11.2016
(31) 201261586450 P (32) 13.01.2012 (33) US
201261622627 P 11.04.2012 US
(86) PCT/US2013/021245 11.01.2013
(87) WO2013/106717 18.07.2013
(73) The General Hospital Corporation, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, US
Annovation Biopharma, Inc., 8 Sylvan Way, Parsippany, NY 07054, US
(72) RAINES, Douglas, E., US
HUSAIN, Syed Shaukat, US
RANDLE, John, C.R., US
(74) Bond, Christopher William, Forresters, Skygarden, Erika-Mann-Strasse 11, 80636 München, DE
Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
(54) **SAVIEŅOJUMI ANESTĒZIJAI UN ATTIECĪGIE IZMANTOŠANAS PAŅĒMIENI**
ANESTHETIC COMPOUNDS AND RELATED METHODS OF USE
(57) 1. Savienojums ar struktūrformulu (IA):



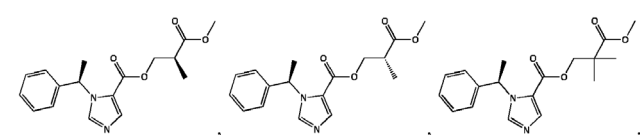
kur
R² ir neobligāti aizvietota C₁₋₁₀ alkilgrupa;
katrs R³ neatkarīgi ir halogēna atoms, CN, CF₃, SR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂ grupas vai R²;
Z ir N atoms;
R⁴ un R⁵ neatkarīgi ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, CN, CF₃, SR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂ grupas vai R²;
R⁹ un R¹⁰ neatkarīgi ir ūdeņraža atoms, neobligāti aizvietota, lineāra vai sazarota C₁₋₁₀ alkilgrupa, neobligāti aizvietota, lineāra vai sazarota C₂₋₁₀ alkenilgrupa, neobligāti aizvietota, lineāra vai sazarota C₂₋₁₀ alkinilgrupa, neobligāti aizvietota C₄₋₆ ciklilgrupa, neobligāti aizvietota C₃₋₈ heterociklilgrupa, ar noteikumu, ka vismaz viens no R⁹ un R¹⁰ nav ūdeņraža atoms, vai R⁹ un R¹⁰ kopā ar oglekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido neobligāti aizvietotu 3-8 locekļu ciklilgrupu vai heterociklilgrupu;

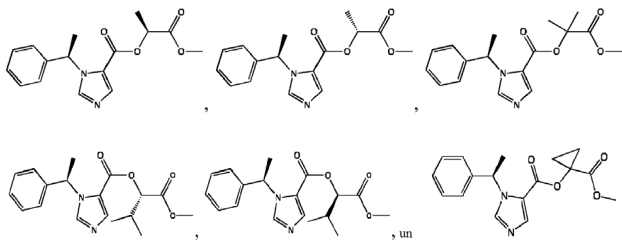
L² ir saite, neobligāti aizvietota, lineāra vai sazarota C₁₋₁₀ alkilēn-grupa, neobligāti aizvietota, lineāra vai sazarota C₂₋₁₀ alkenilēn-grupa vai neobligāti aizvietota, lineāra vai sazarota C₂₋₁₀ alkinilēn-grupa, kur C₁₋₁₀ alkilēn-grupas, C₂₋₁₀ alkenilēn-grupas vai C₂₋₁₀ alkinilēn-grupas pamats neobligāti satur vienu vai vairākus heteroatomus;
T ir H atoms, lineāra vai sazarota, aizvietota vai neaizvietota C₁₋₁₀ alkilgrupa, lineāra vai sazarota, aizvietota vai neaizvietota C₂₋₁₀ alkenilgrupa, lineāra vai sazarota, aizvietota vai neaizvietota C₂₋₁₀ alkinilgrupa, neobligāti aizvietota ciklilgrupa, neobligāti aizvietota arilgrupa vai PEG (polietilēnglikols), turklāt C₁₋₁₀ alkilgrupas, C₂₋₁₀ alkenilgrupas, C₂₋₁₀ alkinilgrupas pamats neobligāti satur vienu vai vairākus heteroatomus; un n ir vesels skaitlis no 0-5, vai tā sāls, solvāts vai esters.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt L² ir saite.
3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt R⁹ un R¹⁰ neatkarīgi ir ūdeņraža atoms, neobligāti aizvietota C₁₋₁₀ alkil-grupa, neobligāti aizvietota C₄₋₆ ciklilgrupa vai neobligāti aizvietota C₄₋₆ heterociklilgrupa; vai R⁹ un R¹⁰ kopā ar oglekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 3-, 4-, 5- vai 6-locekļu ciklilgrupu.
4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt R⁹ un R¹⁰ kopā ar oglekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 3-, 4-, 5- vai 6-locekļu ciklilgrupu.
5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt R⁴ ir ūdeņraža atoms.
6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt R⁵ ir ūdeņraža atoms.
7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt n ir 0 vai 1.
8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt R² ir neobligāti aizvietota C₁₋₁₀ alkilgrupa.
9. Savienojums saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt R² ir metil-grupa, etilgrupa, n-propilgrupa, izopropilgrupa, butilgrupa, sek-butil-grupa, izo-butilgrupa, terc-butilgrupa, pentilgrupa, neopentilgrupa, heksilgrupa, 2-metilpentilgrupa, 3-metilpentilgrupa, 2,3-dimetilbutil-grupa vai 2,2-dimetilbutilgrupa.
10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt oglekļa atoms, pie kura R² ir pievienots, ir R konfigurācijā.
11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turklāt T ir ūdeņraža atoms, neobligāti aizvietota C₁₋₁₀ alkilgrupa vai neobligāti aizvietota ciklilgrupa vai heterociklilgrupa.
12. Savienojums saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt T ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, propilgrupas, izopropilgrupas, butilgrupas, t-butilgrupas, pentilgrupas, neopentil-grupas, heksilgrupas, 2-metilpentilgrupas, 3-metilpentilgrupas, 2,3-dimetilbutilgrupas, 2,2-dimetilbutilgrupas, 2-hidroksipropilgrupas, ciklopropilgrupas, ciklobutilgrupas, oksetanilgrupas, morfolinilgrupas un oksazolindinilgrupas.
13. Savienojums, izvēlēts no grupas, kas sastāv no

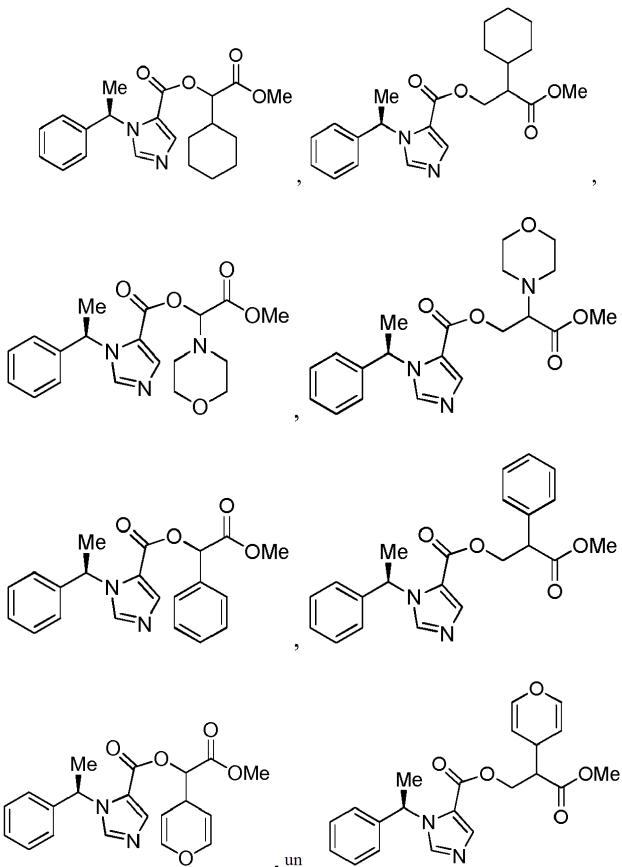


14. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:

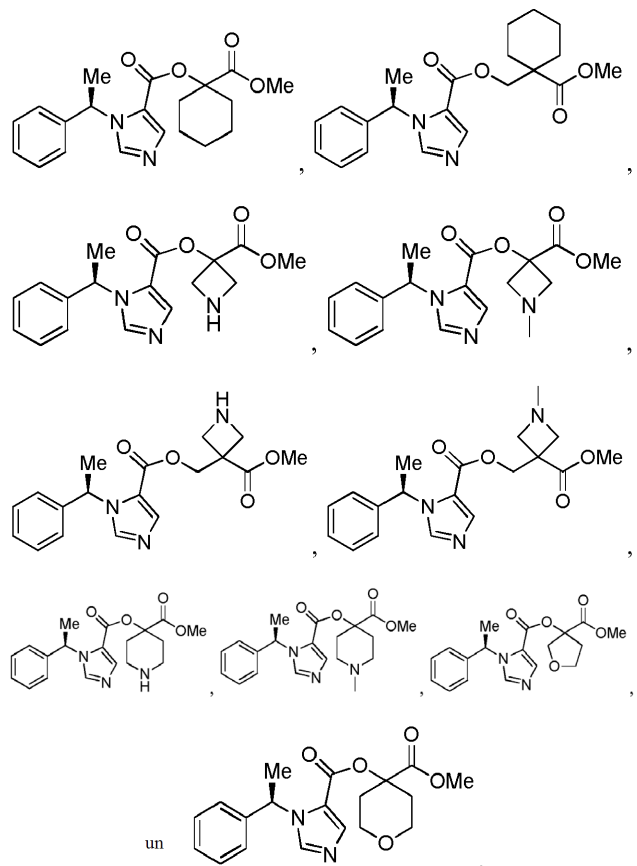
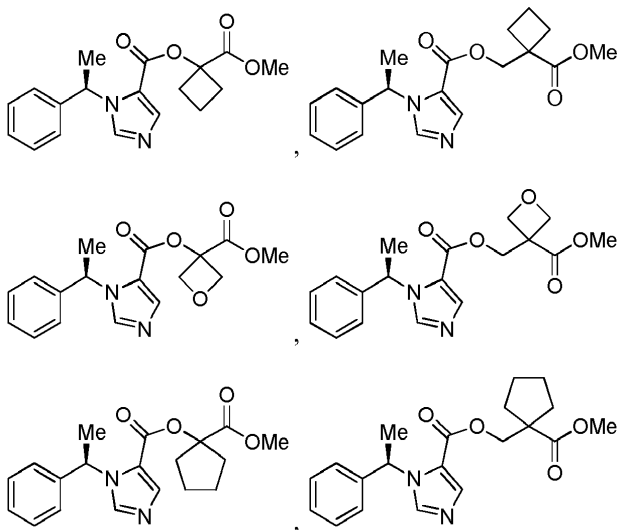




15. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ar formulu (IA) ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no



16. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kur savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no

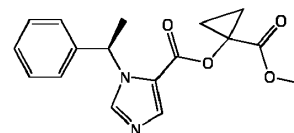


vai tā sāls, solvāts vai esters.

17. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 16. pretenzijai un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

18. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 17. pretenzijai izmantošanai par anestēzijas vai sedatīvo līdzekli.

19. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar struktūru



vai tā sāls, solvāts vai esters.

20. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar 19. pretenziju un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

21. Savienojums saskaņā ar 19. pretenziju vai kompozīcija saskaņā ar 20. pretenziju izmantošanai par anestēzijas vai sedatīvo līdzekli.

(51) **E05B 7/00**^(2006.01)
E05B 63/04^(2006.01)
E05B 17/22^(2006.01)

(11) **2803787**

(21) 14166127.2

(22) 28.04.2014

(43) 19.11.2014

(45) 17.05.2017

(31) 20135523

(32) 16.05.2013 (33) FI

(73) Abloy Oy, Wahlforssinkatu 20, 80100 Joensuu, FI

(72) MARTIKAINEN, Mika, FI

(74) Berggren Oy Ab, P.O. Box 16, Eteläinen Rautatiekatu 10A, 00101 Helsinki, FI

Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **DURVJU NOSLĒGŠANAS MEZGLS DOOR CLOSER ARRANGEMENT**

(57) 1. Durvju atvēršanas mehānisms (1), kas satur lietotāja interfeisa daļu (2), rāmja daļu (4), vārpstas savienojuma daļu (7)

un tapas asi (9), turklāt: lietotāja interfeisa daļa (2) ir šarnīrveidīgi savienota ar rāmja daļu (4) caur tapas asi (9); durvju atvēršanas mehānisms papildus satur starp lietotāja interfeisa daļu (2) un vārpstas savienojuma daļu (7) esošas spēka pārnesšanas daļas (3); durvju atvēršanas mehānisms satur vērpes atsperi (8); spēka pārnesšanas daļas (3) satur konisko zobratu (7A) un koniskā zobrata plati (6),

kas raksturīgs ar to, ka spēka pārnesšanas līdzeklis papildus satur pagriežamu rāmi (5), pie kam pagriežamajam rāmi (5) tā longitudinālās ass virzienā ir ass caurums (5A), turklāt:

koniskais zobrats (7a) ir vārpstas savienojuma (7) integrāla daļa, koniskā zobrata plate (6) pretējā pusē, attiecībā pret plates koniskajiem zobiem (6B), satur caurejošu caurumu (6A), un plates koniskie zobi (6B) atrodas pret koniskā zobrata (7A) zobiem,

pagriežamam rāmi (5) ir pirmā laterālā rieva (5B) rāmja vidū un otrā (5C) un trešā (5D) laterālās rievas katrā pirmās laterālās rievas (5B) pusē, blakus otrajai laterālajai rievai (5C) ir ceturta laterālā rieva (5E) un attiecīgi blakus trešajai laterālajai rievai (5D) ir piektā laterālā rieva (5F), pie kam minētās piecas laterālās rievas ir izvietotas viena aiz otras pagriežamā rāmja (5) longitudinālās ass virzienā, un pagriežamais rāmis papildus satur momenta pārnesšanas virsmas (53, 54),

vērpes atsperē (8) ir izvietota pirmajā laterālajā rievā (5B) tā, ka vērpes atsperes otrais gals (8A) ir pret vienu vai citu pirmās laterālās rievas gala malu (51, 52),

koniskā zobrata plates (6) gals caurejošā cauruma (6B) pusē ir izvietots otrajā (5C) vai trešajā (5D) laterālajā rievā tā, ka koniskā zobrata plates malas (6C) salāgojas ar pirmās laterālās rievas (5B) gala malām (51, 52), un konisko zobu (6b) pusē esošais gals veido izvirkājumu attiecībā pret pagriežamo rāmi (5),

lietotāja interfeisa daļai (2) ir caurumi (2A) tapas asij (9) un salāgojami izvirkājumi (2B), kas ir izvietoti ceturtajā (5E) un piektajā (5F) laterālajās rievās, kā arī pretdarbības momenta pārnesšanas virsmas (210, 211), kuras ir pretstatītas momentu pārnesšanas virsmām (53, 54),

vērpes atsperē (8), koniskā zobrata plate (6), pagriežamais rāmis (5) un lietotāja interfeisa daļa (2) ir savienoti viens ar otru caur tapas asi (9), turklāt ass ir izvietota caurumu kanālā, ko veido lietotāja interfeisa daļas caurumi (2A), pagriežamā rāmja ass caurums (5A), koniskā zobrata platei caurejošais caurums (6A), vērpes atsperē (8) un rāmja daļā esošie caurumi (4C).

2. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pagriežamais rāmis (5) katrā tā galā longitudinālās ass virzienā satur spārņņus (5G), kas ierobežo pagriežamā rāmja pagriešanas zonu attiecībā pret rāmja daļu (4), turklāt spārņņi (5G) atrodas pret rāmja daļu (4) pagriežamā rāmja pagriešanas zonas galos.

3. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka tas satur mikroslēdzi (10), kas ir savienots ar rāmja daļu (4), un pagriežamam rāmi (5) ir pieskares virsma (5H), kas ir darbaspējīgā savienojumā ar mikroslēdzi (10), lai norādītu pagriežamā rāmja (5) pozīciju.

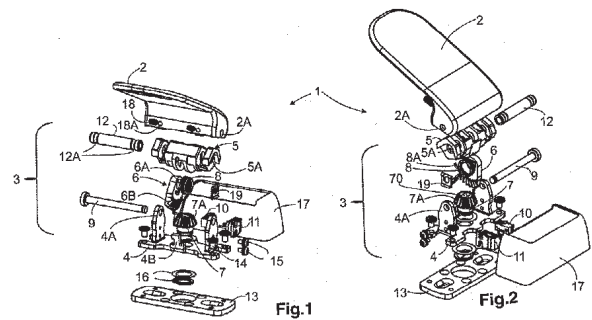
4. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka tas satur čaulu (12), kas ir apkārt tapas asij (9) pret vērpes atsperi (8), koniskā zobrata plati (6) un pagriežamo rāmi (5).

5. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pirmās rievas (5B) abas gala malas (51, 52) satur rievas (51A, 52A) vērpes atsperes galam (8A), turklāt vērpes atsperes otrais gals (8B) atrodas pret rāmja daļu.

6. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka tas satur pamatnes plati (13), uz kuras ir jānostiprina rāmja daļa (4), un apvalku (17), lai nosegtu spēka pārnesšanas daļu (3) un rāmja daļas pamatnes plati (13).

7. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar 6. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka lietotāja interfeisa daļa (2) satur stiprināšanas skrūves (18).

8. Durvju atvēršanas mehānisms (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka lietotāja interfeisa daļa (2) satur atveri (70) priekš slēdzēnes cilindra serdena novirzīšanas.



- (51) **A61K 39/295**^(2006.01) (11) **2804628**
A61P 31/04^(2006.01)
A61P 31/12^(2006.01)
- (21) 13704171.1 (22) 17.01.2013
(43) 26.11.2014
(45) 01.03.2017
(31) 1250464 (32) 17.01.2012 (33) FR
(86) PCT/FR2013/050106 17.01.2013
(87) WO2013/107988 25.07.2013
(73) Sanofi Pasteur, 2, avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon Cedex 07, FR
(72) BERTAUX, Landry, FR
CHACORNAC, Isabelle, FR
FRANÇON, Alain, FR
HAU, Jean-François, FR
LENTSCH GRAF, Sandrine, FR
(74) Kerneis, Danièle, et al, Sanofi Pasteur, Direction de la Propriété Intellectuelle, 2 Avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon Cedex 07, FR
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
- (54) **PAŅĒMIENS VAKCĪNAS AR VISMĀZ DIVIEM ANTIĢĒNIEM, KAS IR SPĒJĪGI ADSORBĒTIES UZ ALUMĪNIJA OKSIHIDROKSĪDA, VEIDOŠANAI**
METHOD FOR FORMULATING A VACCINE CONTAINING AT LEAST TWO ANTIGENS CAPABLE OF ADSORBING ONTO ALUMINIUM OXYHYDROXIDE
- (57) 1. Paņēmiens šķidrās vakcīnas kombinācijas, kas satur vismaz:
- alumīnija oksihidroksīdu (AlOOH);
- vienu hepatīta B vīrusmas antigēnu (HBsAg);
- vienu *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) antigēnu, kas sastāv no kapsulārā polisaharīda, kas konjugēts ar nesējproteīnu, kurā hepatīta B vīrusmas antigēns tiek saglabāts adsorbēts uz AlOOH, savukārt Hib antigēns tiek saglabāts neadsorbēts, iegūšanai, turklāt:
- hepatīta B vīrusmas antigēns tiek adsorbēts uz AlOOH, lai iegūtu AlOOH/HBsAg kompleksu;
- minētais AlOOH/HBsAg komplekss tiek sajaukts ar Hib antigēnu katjonu aminoskābju klātbūtnē pie koncentrācijas vismaz 100 mg/l un fosfāta jonu klātbūtnē pie koncentrācijas 35 līdz 45 mmol/l.
2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt HBsAg antigēns tiek adsorbēts uz alumīnija AlOOH suspensijas sajaukšanā ar HBsAg suspensiju ar maisīšanu vismaz 4 stundas ilgi.
3. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt HBsAg antigēns tiek adsorbēts uz alumīnija AlOOH suspensijas sajaukšanā ar HBsAg suspensiju ar maisīšanu vismaz 12 stundas ilgi.
4. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt HBsAg antigēns tiek adsorbēts uz alumīnija AlOOH suspensijas sajaukšanā ar HBsAg suspensiju ar maisīšanu vismaz no 20 līdz 24 stundām ilgi.
5. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka katjonu aminoskābes tiek pievienotas minētajam AlOOH/HBsAg kompleksam pirms sajaukšanas ar Hib antigēnu.
6. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. vai 2. pretenzijas, kas raksturīgs ar to, ka katjonu aminoskābes tiek pievienotas minētajam Hib antigēnam pirms sajaukšanas ar AlOOH/HBsAg kompleksu.

7. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka fosfāta joni tiek pievienoti minētajam AIOOH/HBsAg kompleksam pirms sajaukšanas ar Hib antigēnu.

8. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka preparāta, kas satur AIOOH/HBsAg kompleksu, pH tiek noregulēts uz 7,1 ±0,1 pirms sajaukšanas ar Hib antigēnu.

9. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka tas sastāv arī no:

- kompozīcijas, kas satur vismaz vienu antigēnu, kas izvēlēts no difterijas, tetāna, poliomiēlīta un garā klepus antigēniem, ka arī alumīnija oksihidroksīdu, iegūšanas; un

- minētā AIOOH/HBsAg kompleksa sajaukšanas ar minēto kompozīciju pirms sajaukšanas ar Hib antigēnu veikšanas.

10. Paņēmiens saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka tas ietver: minētās kompozīcijas iegūšanu, secīgi pievienojot katru no antigēniem alumīnija oksihidroksīda suspensijai un samaisot pēc katras antigēna pievienošanas.

11. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka:

- HBsAg tiek adsorbēts uz AIOOH daļēja daudzuma, kas veido vienu trešdaļu no kopējā AIOOH, kas ir klātesošs gala kompozīcijā, laika posmā no 20 līdz 24 stundām, lai veidotu AIOOH/HBsAg kompleksu;

- paralēli uz papildu AIOOH daudzuma secīgi tiek adsorbēti sekojošie: difterijas D toksīns, tetāna T toksīns, attīrīts *Bordetella pertussis* toksīns PTxd, kas pats tiek iepriekš adsorbēts uz AIOOH, un *Bordetella pertussis* šķiedrveida hemaglutinīns FHA, kas pats tiek iepriekš adsorbēts uz AIOOH, pēc tam tiek pievienoti fosfāta joni, pēc tam tiek pievienots AIOOH/HBsAg komplekss;

- fosfāta joni tiek vēreiz pievienoti daudzumā, kas dod iespēju sasniegt koncentrāciju 40 mmol/l gala kompozīcijā;

- vismaz viena katjonu aminoskābe tiek pievienota daudzumā, kas dod iespēju sasniegt koncentrāciju vismaz 100 mg/l gala kompozīcijā;

- pH noregulēts uz 7,1 ±0,1;
- polioantigēni tiek pievienoti inaktivētu 1. tipa un/vai 2. tipa, un/vai 3. tipa vīrusu formā;

- tiek pievienots Hib antigēns;
- pH tiek noregulēts uz 7,1 ±0,1;
- iegūtā kompozīcija tiek pildīta šļircēs vai ampulās.

12. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka rūpnieciskā mērogā izgatavo vismaz 250 l vakcīnas kompozīcijas.

13. Vakcīnas kompozīcija, kas tika iegūta ar paņēmienu saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām un kas satur vismaz hepatīta B virsmas antigēnu (HBsAg) un Hib antigēnu, kas sastāv no ar tetāna proteīnu (PRP-T) konjugēta poliribosilribitolfosfāta.

14. Vakcīnas kompozīcija saskaņā ar iepriekšējo pretenziju, kas raksturīga ar to, ka tā satur arī difterijas, tetāna, poliomiēlīta un garā klepus antigēnus.

15. Vakcīnas kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 13. vai 14. pretenzijas, kas raksturīga ar to, ka tā satur vismaz:

- hepatīta B virsmas antigēnu HBsAg;
- difterijas antigēnu difterijas D toksīna formā;
- tetāna antigēnu tetāna T toksīna formā;
- garā klepus antigēnus attīrīta toksīna (PTxd) un šķiedrveida hemaglutinīna (FHA) formā;

- *Haemophilus influenzae* tipa b antigēnu ar tetāna proteīnu (PRP-T) konjugēta poliribosilribitolfosfāta formā;
- poliomiēlīta antigēnus inaktivētu vīrusu formā, kas izvēlēti no 1., 2. un 3. tipa.

16. Vakcīnas kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka tā satur vismaz:

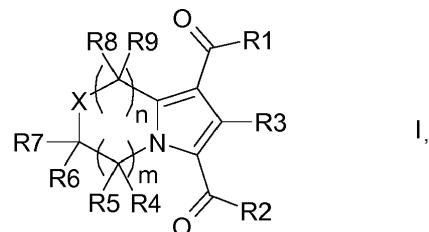
- no 10 līdz 30 µg HBsAg/ml;
- no 40 līdz 80 Lf D/ml;
- no 10 līdz 50 Lf T/ml;
- no 40 līdz 60 µg FHA/ml;
- no 40 līdz 60 µg PTxd/ml;
- no 2 līdz 60 µg PRP/ml PRP-T konjugāta formā;
- no 1 līdz 2 mg AIOOH/ml;
- no 35 līdz 45 mmol/l fosfāta jonu;
- no 100 līdz 1000 mg/l katjonu aminoskābju;

- 1., 2. un 3. tipa poliovīrusus inaktivētā formā, daudzumā 80, 16 un 64 DU/ml, attiecīgi.

17. Vakcīnas kompozīcija saskaņā ar 16. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka tā satur vismaz:

- 20 µg/ml HBsAg;
- no 50 līdz 70 Lf/ml D;
- no 10 līdz 30 Lf/ml T;
- 50 µg/ml FHA;
- 50 µg/ml PTxd;
- no 20 līdz 24 µg/ml PRP PRP-T konjugāta formā;
- 1,2 mg/ml AIOOH;
- no 38 līdz 42 mmol/l fosfāta jonu;
- no 400 līdz 800 mg/l katjonu aminoskābju;
- 1., 2. un 3. tipa poliovīrusus inaktivētā formā, daudzumā 80, 16 un 64 DU/ml, attiecīgi.

- (51) **C07D 471/04**^(2006.01) (11) **2809669**
C07D 498/04^(2006.01)
C07D 513/04^(2006.01)
A61K 31/437^(2006.01)
A61K 31/5365^(2006.01)
A61K 31/5383^(2006.01)
A61K 31/542^(2006.01)
A61K 31/429^(2006.01)
A61P 9/06^(2006.01)
A61P 11/00^(2006.01)
- (21) 13702225.7 (22) 01.02.2013
(43) 10.12.2014
(45) 01.02.2017
(31) 12305129 (32) 03.02.2012 (33) EP
(86) PCT/EP2013/051996 01.02.2013
(87) WO2013/113860 08.08.2013
(73) SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, FR
(72) BIALY, Laurent, DE
LORENZ, Katrin, DE
WIRTH, Klaus, DE
STEINMEYER, Klaus, DE
HESSLER, Gerhard, DE
(74) Venne-Dunker, Sabine, et al, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Global Intellectual Property Department, Industriepark Höchst, Gebäude K 703, 65926 Frankfurt am Main, DE
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentū aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
(54) **KONDENSĒTI PIROLDIKARBOKSAMĪDI UN TO IZMANTOŠANA PAR MEDIKAMENTIEM FUSED PYRROLEDICARBOXAMIDES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS**
(57) 1. Savienojums ar formulu I jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceitiski pieņemams sāls,



turklāt:

n ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no 0 un 1;
m ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no 0, 1 un 2, ar nosacījumu, ka m un n nevar būt vienlaicīgi 0;
X ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no skābekļa atoma, sēra atoma un (R10)(R11)C grupas;
viens no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa, un otra no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;
R3 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, halogēna atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;
R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 un R11 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, fluora atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;

R20 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₅-C₇)cikloalkilgrupas, kas ir kondensēta ar benzolgredzenu vai Het1 gredzenu, un (R21)(R22)(R23)C- grupas, turklāt (C₅-C₇)cikloalkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas, un kondensētie benzolgredzens un Het1 gredzens ir neaizvietoti vai aizvietoti ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R24; R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt fenilgrupa un Het1 grupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R24; R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, R25-(C₁-C₄)alkilgrupas un fenilgrupas; R23 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R24 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, F₅S- grupas, NC- grupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, -(C₃-C₅)alkāndiilgrupas, -O-(C₁-C₄)alkāndiil-O- grupas un -(C₁-C₄)alkāndiil-O-C(O)- grupas; R25 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-S- grupas; R30 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkil(C₁-C₄)alkilgrupas, HO-(C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O-(C₁-C₄)alkilgrupas; R31 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, (C₅-C₇)cikloalkilgrupas, kas ir kondensēta ar benzolgredzenu, fenilgrupas, Het2 grupas un (R32)(R33)(R34)C- grupas, turklāt (C₃-C₇)cikloalkilgrupa un (C₅-C₇)cikloalkilgrupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas, un kondensētais benzolgredzens ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R35; vai grupas R30 un R31, kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās ir pievienotas, veido 4-locekļu līdz 10-locekļu, monociklisku vai biciklisku, piesātinātu vai daļēji nepiesātinātu heterociklu, kurš, papildus slāpekļa atomam, kas nes grupas R30 un R31, satur vienu vai nevienu turpmāku gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, un kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R36; R32 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R33 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, R37-(C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas; vai R32 un R33, kopā ar tās nesošu oglekļa atomu, veido (C₃-C₇)cikloalkāngredzenu, kurš neatkarīgi no grupas R34 ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R34 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₆)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, R38-(C₃-C₇)cikloalkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, (R39)(R40)N-C(O)- grupas, fenilgrupas un Het2 grupas, turklāt (C₁-C₆)alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R41, un fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R35; R35 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO-(C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-(C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)-(C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)₂-NH- grupas, R42-O-C(O)- grupas, (R43)(R44)N-C(O)- grupas un (R45)(R46)N-S(O)₂- grupas; R36 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₆)alkilgrupas, (C₂-C₄)alkenilgrupas, (C₂-C₄)alkinilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het3 grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₃-C₇)cikloalkil-O- grupas, (C₃-C₇)cikloalkil(C₁-C₄)alkil-O- grupas, fenil-O-grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, NC- grupas un R47-O-C(O)- grupas, turklāt (C₁-C₆)alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R48; R37 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₇)cikloalkilgrupas,

(C₁-C₄)alkil-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-S- grupas; R38 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas; R39, R40, R42, R47, R49, R50 un R51 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R41 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het1 grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-S- grupas; R43, R44, R45 un R46 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO-(C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O-(C₁-C₄)alkilgrupas; R48 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het3 grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-(R49)N- grupas, (R50)(R51)N-C(O)- grupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, p ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no 0, 1 un 2, turklāt visi skaitļi p ir neatkarīgi viens no otra; Het1 ir 5-locekļu vai 6-locekļu monociklisks aromātisks heterocikls, kas satur 1 vai 2 identiskus vai atšķirīgus gredzena heteroatomus, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, kurš ir saistīts caur gredzena oglekļa atomu, un Het1 grupa atlikumā R41 ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas; Het2 ir 4- līdz 10-locekļu monociklisks vai biciklisks, piesātināts, daļēji nepiesātināts vai aromātisks heterocikls, kas satur 1, 2, 3 vai 4 identiskus vai atšķirīgus gredzena heteroatomus, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, kurš ir saistīts caur gredzena oglekļa atomu un kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas; Het3 ir 4- līdz 7-locekļu, monociklisks, piesātināts, daļēji nepiesātināts vai aromātisks heterocikls, kas satur 1, 2 vai 3 identiskus vai atšķirīgus gredzena heteroatomus, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas; turklāt visas fenilgrupas atlikumos R22, R31, R36, R38, R41 un R48 ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlētas no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas; turklāt visas cikloalkilgrupas atlikumos R22, R24, R25, R30, R33, R34, R36, R37, R41, R48, Het1 un Het3, neatkarīgi no jebkuriem citiem aizvietotājiem, kuri var būt klātesoši pie cikloalkilgrupas, var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; turklāt visas alkilgrupas, alkāndiilgrupas, alkenilgrupas un alkinilgrupas, neatkarīgi no jebkuriem citiem aizvietotājiem, kuri var būt klātesoši pie alkilgrupas, var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem fluora aizvietotājiem.

2. Savienojums ar formulu I saskaņā ar 1. pretenziju jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt: n ir 1; m ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no 0 un 1, ja X ir sēra atoms vai (R10)(R11)C grupa, un m ir 1, ja X ir skābekļa atoms; R3 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, fluora atoma, hlora atoma, broms atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 un R11 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas, ar nosacījumu, ka vismaz sešas no tām grupām ir ūdeņraža atomi.

3. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru 1. un 2. pretenziju jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

n ir 1;
m ir 1;
X ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no skābekļa atoma, sēra atoma un (R10)(R11)C grupas;
viena no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa un cita no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;
R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 un R11 ir ūdeņraža atomi;
R20 ir (R21)(R22)(R23)C- grupa;
R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt fenilgrupa un Het1 grupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R24;
R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un ciklopropilgrupas;
R23 ir ūdeņraža atoms;
R24 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, broma atoma, (C₁-C₂)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, F₃S- grupas, NC- grupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas;
R30 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, ciklopropil(C₁-C₂)alkilgrupas, HO-(C₁-C₂)alkilgrupas un (C₁-C₂)alkil-O-(C₁-C₂)alkilgrupas;
R31 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, (C₅-C₆)cikloalkilgrupas, kas ir kondensēta ar benzolgredzenu, fenilgrupas, Het2 grupas un (R32)(R33)(R34)C- grupas, turklāt (C₃-C₆)cikloalkilgrupa un (C₅-C₆)cikloalkilgrupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas, un kondensētais benzolgredzens ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R35;
vai grupas R30 un R31, kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās ir pievienotas, veido 4- līdz 7-locekļu monociklisku piesātinātu heterociklu, kurš papildus slāpekļa atomam, kas nes grupas R30 un R31, satur vienu vai nevienu turpmāku gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, un kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R36;
R32 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;
R33 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, ciklopropilgrupas un R37-(C₁-C₂)alkilgrupas;
R34 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₆)alkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, R38-(C₃-C₆)cikloalkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, (R39)(R40)N-C(O)- grupas, fenilgrupas un Het2 grupas, turklāt (C₁-C₆)alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R41 un fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R35;
R35 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, broma atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO-(C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-(C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)-(C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)₂-NH- grupas, R42-O-C(O)- grupas, (R43)(R44)N-C(O)- grupas un (R45)(R46)N-S(O)₂- grupas;
R36 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, etenilgrupas, etinilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het3 grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₃-C₆)cikloalkil-O- grupas, (C₃-C₆)cikloalkil(C₁-C₂)alkil-O- grupas, fenil-O- grupas, (C₁-C₂)alkil-S(O)_p- grupas, NC- grupas un R47-O-C(O)- grupas, turklāt (C₁-C₄)alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R48;
R37 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ciklopropilgrupas un (C₁-C₂)alkil-O- grupas;
R38 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas, HO- grupas un (C₁-C₂)alkil-O- grupas;
R39, R40, R42, R47, R49, R50 un R51 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;
R41 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het1 grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-S- grupas;
R43, R44, R45 un R46 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO-(C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O-(C₁-C₄)alkilgrupas;

R48 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het3 grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-(R49)N- grupas, (R50)(R51)N-C(O)- grupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas;
p ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no 0 un 2, turklāt visi skaitļi p ir neatkarīgi viens no otra;
Het1 monociklisks aromātisks heterocikls, kas satur vienu gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, vai vienu gredzena slāpekļa atomu un vienu turpmāku gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, kurš ir saistīts caur gredzena oglekļa atomu, un atlikumā R41 Het1 grupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas;
Het2 ir 5- līdz 10-locekļu monociklisks vai biciklisks, piesātināts, daļēji nepiesātināts vai aromātisks heterocikls, kas satur 1, 2, 3 vai 4 slāpekļa atomus vai 1 skābekļa atomu vai sēra atomu vai 1 vai 2 slāpekļa atomus un 1 skābekļa atomu vai sēra atomu, kā gredzena heteroatomus, kurš ir saistīts caur gredzena oglekļa atomu un kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas;
Het3 ir 5-locekļu vai 6-locekļu monociklisks, piesātināts, daļēji nepiesātināts vai aromātisks heterocikls, kas satur 1, 2 vai 3 slāpekļa atomus vai 1 sēra atomu vai skābekļa atomu vai vienu slāpekļa atomu un vienu skābekļa atomu vai sēra atomu, kā gredzena heteroatomus, kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas;
turklāt visas fenilgrupas atlikumos R31, R36, R38, R41 un R48 ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₂)alkil-O- grupas;
turklāt visas cikloalkilgrupas atlikumos R24, R34, R36, R41, R48 un Het1, neatkarīgi no jebkuriem citiem aizvietotājiem, kuri var būt klātesoši pie cikloalkilgrupas, var būt aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;
turklāt visas alkilgrupas, neatkarīgi no jebkuriem citiem aizvietotājiem, kuri var būt klātesoši pie alkilgrupas, var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem fluora atoma aizvietotājiem.
4. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maiņījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt:
n ir 1;
m ir 1;
X ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no skābekļa atoma, sēra atoma un (R10)(R11)C grupas;
viena no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa un cita no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;
R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 un R11 ir ūdeņraža atomi;
R20 ir (R21)(R22)(R23)C- grupa;
R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt fenilgrupa un Het1 grupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R24;
R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un ciklopropilgrupas;
R23 ir ūdeņraža atoms;
R24 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, broma atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₇)cikloalkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S- grupas, F₃S- grupas un NC- grupas;
R30 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;
R31 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, (C₅-C₆)cikloalkilgrupas, kas ir kondensēta ar benzolgredzenu, Het2 grupas un (R32)(R33)(R34)C- grupas, turklāt Het2 grupa, kas ir

saisīta caur oglekļa atomu, ir 4- līdz 6-locekļu monocikliskis piesātināts heterocikls, kas satur vienu gredzena heteroatomu, kurš ir skābekļa atoms, vai ir (C₅-C₆)cikloalkilgrupa, kas ir kondensēta ar piridīngredzenu, pirazīngredzenu vai pirimidīngredzenu, un turklāt (C₃-C₆)cikloalkilgrupa un visas (C₅-C₆)cikloalkilgrupas ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)-alkil-O- grupas, un turklāt kondensētie benzol-, piridīn-, pirazīn- un pirimidīngredzeni visi ir neaizvietoti vai aizvietoti ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas; vai grupas R30 un R31, kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās ir pievienotas, veido 5- līdz 6-locekļu monociklisku piesātinātu heterociklu, kurš papildus slāpekļa atomam, kas nes grupas R30 un R31, satur 0 vai 1 turpmāku gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, un kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R36; R32 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R33 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un ciklopropilgrupas; R34 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₁-C₆)alkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, (C₁-C₂)alkil-O-C(O)- grupas, (R39)(R40)N-C(O)- grupas, fenilgrupas un Het2 grupas, turklāt (C₁-C₆)alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R41, un turklāt fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R35, un turklāt Het2 grupa, kas ir saistīta caur gredzena oglekļa atomu, ir 5- līdz 6-locekļu monocikliskis, piesātināts, daļēji nepiesātināts vai aromātisks heterocikls, kas satur 1, 2, 3 vai 4 slāpekļa atomus vai 1 skābekļa atomu vai sēra atomu vai 1 vai 2 slāpekļa atomus un 1 skābekļa atomu vai sēra atomu, kā gredzena heteroatomus, un ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas; R35 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, broma atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, HO-(C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-(C₁-C₄)alkilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)-(C₁-C₄)alkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)₂-NH- grupas, R42-O-C(O)- grupas, (R43)(R44)N-C(O)- grupas un (R45)(R46)N-S(O)₂- grupas; R36 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, etenilgrupas, etinilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het3 grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₃-C₆)cikloalkil-O- grupas, (C₃-C₆)cikloalkil(C₁-C₂)alkil-O- grupas, fenil-O- grupas, (C₁-C₂)alkil-S(O)_p- grupas, NC- grupas un R47-O-C(O)- grupas, turklāt (C₁-C₄)alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R48; R39, R40, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R49, R50 un R51 neatkarīgi viens no otra ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; R41 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, fenilgrupas un Het1 grupas; R48 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, fenilgrupas, Het3 grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-(R49)N- grupas, (R50)(R51)N-C(O)- grupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas; p ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no 0 un 2, turklāt visi skaitļi p ir neatkarīgi viens no otra; Het1 ir 5- vai 6-locekļu monocikliskis aromātisks heterocikls, kas satur vienu gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, vai vienu gredzena slāpekļa atomu un vienu turpmāku gredzena heteroatomu, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no slāpekļa atoma, skābekļa atoma un sēra atoma, kurš ir saistīts caur gredzena oglekļa atomu un atlikumā R41 Het1 grupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai vairākiem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no halogēna atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas, (C₃-C₆)cikloalkilgrupas, NC- grupas, HO- grupas, (C₁-C₄)alkil-O-

grupas un (C₁-C₄)alkil-S(O)_p- grupas;

Het3 ir 5-locekļu vai 6-locekļu monocikliskis, piesātināts, daļēji nepiesātināts, aromātisks heterocikls, kas satur 1, 2 vai 3 slāpekļa atomus vai 1 sēra atomu vai skābekļa atomu vai 1 slāpekļa atomu un 1 skābekļa atomu vai sēra atomu, kā gredzena heteroatomus, kurš ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, NC- grupas, (C₁-C₂)alkilgrupas un (C₁-C₂)alkil-O- grupas; turklāt visas fenilgrupas atlikumos R36, R38, R41 un R48 ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, (C₁-C₂)alkilgrupas un (C₁-C₂)alkil-O- grupas; turklāt visas cikloalkilgrupas atlikumos R24, R34, R36, R41, R48, un Het1, neatkarīgi no jebkuriem citiem aizvietotājiem, kuri var būt klātesoši pie cikloalkilgrupas, var būt aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas; turklāt visas alkilgrupas, neatkarīgi no jebkuriem citiem aizvietotājiem, kuri var būt klātesoši pie alkilgrupas, var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem fluora atoma aizvietotājiem.

5. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

n ir 1;

m ir 1;

X ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no skābekļa atoma un (R10)(R11)C grupas;

viena no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa un cita no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 un R11 ir ūdeņraža atomi;

R20 ir (R21)(R22)(R23)C- grupa;

R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt Het1 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridīnīlgrupas, pirimidinīlgrupas, pirazinīlgrupas, piridazinīlgrupas, pirazolīlgrupas, imidazolīlgrupas, tiazolīlgrupas, izotiazolīlgrupas, oksazolīlgrupas, izoksazolīlgrupas, pirolīlgrupas, furanīlgrupas un tiofenilgrupas, kuras visas ir saistītas caur gredzena oglekļa atomu, un turklāt fenilgrupa un Het1 grupa visas ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, (C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas, turklāt alkilgrupas var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem fluora atoma aizvietotājiem; R22 ir ūdeņraža atoms, (C₁-C₄)alkilgrupa vai ciklopropilgrupa;

R23 ir ūdeņraža atoms;

R30 ir ūdeņraža atoms vai (C₁-C₄)alkilgrupa;

R31 ir (R32)(R33)(R34)C- grupa;

vai grupas R30 un R31, kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās ir pievienotas, veido pirolidīngredzenu, kas ir neaizvietots vai aizvietots ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R36, turklāt viens no aizvietotājiem R36 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, cianogrupas, (C₁-C₄)alkilgrupas, ciklopropilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, fenilgrupas, Het3 grupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, un otrs no aizvietotājiem R36, ja ir klātesošs, ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma un (C₁-C₂)alkilgrupas, un turklāt (C₁-C₄)alkilgrupas, kas pārstāv R36, neatkarīgi viena no otras ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem R48, un turklāt alkilgrupas neatkarīgi viena no otras var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem fluora aizvietotājiem, un turklāt fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, (C₁-C₂)alkilgrupas, (C₁-C₂)alkil-O- grupas un trifluormetilgrupas, un turklāt Het3 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridīnīlgrupas, pirimidinīlgrupas, pirazinīlgrupas, oksazolīlgrupas, izoksazolīlgrupas, tiofenilgrupas un tiazolīlgrupas, kuras visas ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, (C₁-C₂)alkilgrupas, (C₁-C₂)alkil-O- grupas un trifluormetilgrupas;

R32 ir ūdeņraža atoms;

R33 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, (C₁-C₄)alkilgrupas un ciklopropilgrupas;

R34 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, ciklopropilgrupas, fenilgrupas un Het2 grupas, turklāt Het2 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridinilgrupas, pirimidinilgrupas, pirazinilgrupas, piridazinilgrupas, pirazolilgrupas, imidazolilgrupas, tiazolilgrupas, izotiazolilgrupas, oksazolilgrupas, izoksazolilgrupas, pirolilgrupas, furanilgrupas un tiofenilgrupas, kuras visas ir saistītas caur oglekļa atomu, un fenilgrupa un Het2 grupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, (C₁-C₄)alkilgrupas un (C₁-C₄)alkil-O- grupas, turklāt alkilgrupas var būt aizvietotas ar vienu vai vairākiem fluora aizvietotājiem;

R48 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ciklopropilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O- grupas, (C₁-C₄)alkil-C(O)-O- grupas un (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas.

6. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai jebkurā tā stereozomēra formā vai stereozomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

n ir 1;

m ir 1;

X ir skābekļa atoms;

viena no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa un cita no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;

R3, R4, R5, R6, R7, R8 un R9 ir ūdeņraža atomi;

R20 ir (R21)(R22)(R23)C- grupa;

R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt Het1 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridinilgrupas, pirimidinilgrupas, tiazolilgrupas un tiofenilgrupas, kuras visas ir saistītas caur gredzena oglekļa atomu, un turklāt Het1 grupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, metilgrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrais aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas, un turklāt fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, metilgrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrais un trešais aizvietotāji ir izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas;

R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, n-propilgrupas, izopropilgrupas un ciklopropilgrupas;

R23 ir ūdeņraža atoms;

grupas R30 un R31, kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās ir pievienotas, veido pirolidīngredzenu, kas ir neaizvietots vai aizvietots gredzena 2. pozīcijā ar vienu aizvietotāju R36, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, izopropilgrupas, ciklopropilgrupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupas, (C₁-C₄)alkil-O-C(O)-CH₂- grupas un trifluormetilgrupas; vai

vai R30 ir ūdeņraža atoms; un

R31 ir (R32)(R33)(R34)C- grupa;

R34 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het2 grupas, turklāt Het2 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridinilgrupas, pirimidinilgrupas, pirazinilgrupas, oksazolilgrupas, izoksazolilgrupas, tiazolilgrupas, izotiazolilgrupas un tiofenilgrupas, kuras visas ir saistītas caur gredzena oglekļa atomu, un turklāt fenilgrupa un Het2 grupa ir neaizvietotas vai aizvietotas ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, kas izvēlēti no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, metilgrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas; vai

R30 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, metilgrupas un etilgrupas; un

R31 ir (R32)(R33)(R34)C- grupa; un

R34 ir (C₁-C₄)alkil-O-C(O)- grupa.

R32 ir ūdeņraža atoms;

R33 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, metilgrupas, etilgrupas, n-propilgrupas un izopropilgrupas.

7. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai jebkurā tā stereozomēra formā vai stereozomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

n ir 1;

m ir 1;

X ir skābekļa atoms;

viena no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa un cita no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;

R3, R4, R5, R6, R7, R8 un R9 ir ūdeņraža atomi;

R20 ir (R21)(R22)(R23)C- grupa;

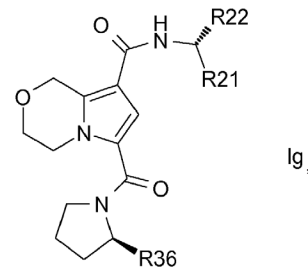
R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt Het1 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridinilgrupas, pirimidinilgrupas, tiazolilgrupas un tiofenilgrupas, kuras visas ir saistītas caur gredzena oglekļa atomu, un turklāt Het1 grupa ir aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrais aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas un trešais aizvietotājs ir fluora atoms;

R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, n-propilgrupas un izopropilgrupas;

R23 ir ūdeņraža atoms;

grupas R30 un R31, kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās ir pievienotas, veido pirolidīngredzenu, kas ir neaizvietots vai aizvietots gredzena 2. pozīcijā ar vienu aizvietotāju R36, kas izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, izopropilgrupas, ciklopropilgrupas un trifluormetilgrupas.

8. Savienojums ar formulu Ig saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls:



turklāt:

R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt Het1 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridinilgrupas, pirimidinilgrupas, tiazolilgrupas un tiofenilgrupas, kuras ir saistītas caur gredzena oglekļa atomu, un Het1 grupa ir aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrais aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas, un fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrais aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas, un trešais aizvietotājs ir fluora atoms;

R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, n-propilgrupas un izopropilgrupas;

R36 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, izopropilgrupas, ciklopropilgrupas un trifluormetilgrupas.

9. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai jebkurā tā stereozomēra formā vai stereozomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

n ir 1;

m ir 1;

X ir skābekļa atoms;

viena no grupām R1 un R2 ir R20-NH- grupa un cita no grupām R1 un R2 ir (R30)(R31)N- grupa;

R3, R4, R5, R6, R7, R8 un R9 ir ūdeņraža atomi;

R20 ir (R21)(R22)(R23)C- grupa;

R21 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fenilgrupas un Het1 grupas, turklāt Het1 grupa ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no piridinilgrupas, pirimidinilgrupas, tiazolilgrupas un tiofenilgrupas, kuras visas ir saistītas caur gredzena oglekļa atomu, un turklāt Het1 grupa ir aizvietota ar vienu vai diviem identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrs aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas, un turklāt fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar vienu, diviem vai trim identiskiem vai atšķirīgiem aizvietotājiem, no kuriem viens aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, cianogrupas, trifluormetilgrupas un metoksigrupas, un otrs aizvietotājs ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no fluora atoma, hlora atoma, metilgrupas un trifluormetilgrupas un trešais aizvietotājs ir fluora atoms;

R22 ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no metilgrupas, etilgrupas, *n*-propilgrupas un izopropilgrupas;

R23 ir ūdeņraža atoms;

10. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt savienojums ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no šādiem savienojumiem: 6-(pirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-fenilpropil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2-hlorfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-fenilpropil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2,4-difluorfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(6-cianopiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(4-cianofenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(4-trifluormetilfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-etilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3-fluor-4-trifluormetilfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)butil)amīds, 6-((R)-2-trifluormetilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3-hlor-4-cianofenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(5-trifluormetil-tiazol-2-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(5-hlor-6-metoksi-piridin-3-il)-propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2-hlor-6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3-hlor-4-trifluormetilfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(5-fluor-6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3,4-dihlorfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2,6-difluor-4-trifluormetilfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(6-metoksi-5-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds,

6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3-hlor-4-fluorfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3-hlor-4-metoksifenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(5-hlor-6-cianopiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2-fluor-4-trifluormetilfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-etilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-fenilpropil)amīds, 3-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizīn-1-karbonskābes ((R)-1-(6-cianopiridin-3-il)propil)amīds, 3-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizīn-1-karbonskābes ((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-2-metil-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(4-hlorfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(4-fluor-3-trifluormetilfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(3,5-dihlorpiridin-4-il)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2-hlor-5-fluorfenil)propil)amīds, 6-((S)-2-metilpirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2,6-difluorfenil)propil)amīds, 6-(pirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2,4-difluorfenil)propil)amīds, un 6-(pirolidīn-1-karbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonskābes ((R)-1-(2-hlor-4-fluorfenil)propil)amīds.

11. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt savienojums ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no šādiem savienojumiem: 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes *bis*-((R)-1-fenilpropil)amīds, 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes *bis*-((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds, 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(6-metoksipiridin-3-il)propil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 6-((pirazin-2-ilmetil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((S)-1-(2-metoksipiridin-5-il)propil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(6-cianopiridin-3-il)propil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(5-metoksipirazin-2-il)propil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 6-((1-pirazin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)-2-metilpropil)amīds) 8-((1-pirimidin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-((1-izoksazol-3-il-etil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 6-(((S)-1-pirazin-2-il-propil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 6-(((S)-1-pirazin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(2,4-difluorfenil)propil)amīds) 8-(((R)-1-pirazin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-(2-hlor-4-fluorfenil)propil)amīds) 6-((1-pirimidin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-(2-hlorfenil)propil)amīds) 6-((1-pirimidin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)-2-metilpropil)amīds) 8-(((S)-1-pirimidin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((S)-1-pirimidin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(2,4-difluorfenil)propil)amīds) 8-(((S)-1-pirazin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-pirimidin-2-il-etil)amīds), 3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-pirimidin-2-il-propil)amīds),

3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 6-(((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-(5-trifluormetilpirimidin-2-il)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-(4-trifluormetilfenil)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-(5-trifluormetilpiridin-2-il)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-pirimidin-2-il-propil)amīds) 6-(((R)-1-(4-trifluormetilfenil)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 8-(((R)-1-(6-trifluormetilpiridin-3-il)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((S)-1-pirimidin-2-il-propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-diciklopropilmetilamīds 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-(((S)-1-fenilpropil)amīds) 1-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(6-metoksipiridin-2-il)propil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-(((S)-1-ciklopropil)etil)amīds) 1-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 6-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-(5-metoksipirazin-2-il)propil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(S)-indan-1-ilamīds 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-(((R)-ciklopropil)fenil)amīds) 1-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((R)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-fenil)etil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes *bis*-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-(((S)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 1-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 6-(((S)-1-(4-fluorfenil)etil)amīds) 8-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-(((R)-1-ciklopropil)etil)amīds) 1-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-[(4-fluorbenzil)metilamīds) 1-(((R)-1-fenilpropil)amīds),
 3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6,8-dikarbonskābes 8-(((R)-1-(2-hlorfenil)propil)amīds) 6-ciklopropilmetilamīds, un
 5,6,7,8-tetrahidro-indolizīn-1,3-dikarbonskābes 3-(((R)-1-fenilpropil)amīds) 1-[(tiazol-2-ilmetil)amīds].

12. Savienojums ar formulu I saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt savienojums ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no šādiem savienojumiem: {[(R)-1-fenilpropilkarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil}amino}etiķskābes etilesteris,
 (R)-1-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]pirolidīn-2-karbonskābes izopropilesteris,
 ((R)-1-[6-((R)-1-(4-fluorfenil)etil)karbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonil]pirolidīn-2-il)etiķskābes etilesteris,
 (R)-1-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]pirolidīn-2-karbonskābes etilesteris,
 (S)-2-[[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]amino]propionskābes izopropilesteris,
 {metil-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]amino}etiķskābes izopropilesteris,
 {metil-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]amino}etiķskābes etilesteris,
 (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]amino}propionskābes etilesteris,

(S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]amino}propionskābes izopropilesteris,

{(R)-1-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]pirolidīn-2-il)etiķskābes etilesteris,
 {(R)-1-[8-((R)-1-fenilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-6-karbonil]pirolidīn-2-il)etiķskābes izopropilesteris, un
 (R)-1-[6-((R)-1-(4-fluorfenil)-2-metilpropilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazīn-8-karbonil]pirolidīn-2-karbonskābes metilesteris.

13. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu ar formulu I jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceitiski pieņemamu sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai un farmaceitiski pieņemamu nesēju.

14. Savienojums ar formulu I jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošanai par TASK-1 kanālu mediētu slimību ārstēšanai.

15. Savienojums ar formulu I jebkurā tā stereoizomēra formā vai stereoizomēro formu maisījums jebkurā attiecībā vai tā farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošanai aritmijas, atriālās aritmijas, atriālās tahiaritmijas, atriālās fibrilācijas, ātriju mirgošanas, triekas, elpošanas traucējumu, ar miegu saistītu elpošanas traucējumu, miega apnojas, centrālās miega apnojas, obstruktīvas miega apnojas, augšējo elpošanas ceļu rezistences sindroma, Čeina-Stoksa respirācijas, krākšanas, elpošanas centra aktivitātes traucējuma, bērna pēkšņās nāves, pēcooperācijas hipoksijas, pēcooperācijas apnojas, ar muskuļu sasprindzinājumiem saistītu elpošanas traucējumu, elpošanas traucējumu pēc plaušu ilgstošas mehāniskas ventilācijas, elpošanas traucējumu adaptācijas laikā augstos kalnos, hronisku plaušu traucējumu ar hipoksiju vai hiperkapniju, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, aptaukošanās hipoventilācijas sindroma, traucētas motorfunkcijas, apgrūtinātas rīšanas, sialorejas, dizartrijas, sejas nerva paralīzes, hipomimijas, Pārkinsona slimības, amiotrofās laterālās sklerozes, demences, neiromuskulāro slimību, iekaisuma traucējumu, centrālās nervu sistēmas iekaisuma traucējumu, imūnmodulatoru traucējumu, centrālās nervu sistēmas imūnmodulatoru traucējumu, autoimūno slimību vai multiplās sklerozes ārstēšanā vai izmantošanai par elpošanas stimulantu elpošanas mazspējas ārstēšanai, elpošanas stimulantu elpošanas mazspējas, kas asociēta ar anestēziju vai procedūras sedācijām vai ir opioīdu izraisīta, ārstēšanai vai atradināšanai no ilgstošas mehāniskas ventilācijas.

(51) **A61K 39/15**^(2006.01) (11) **2814508**
 (21) 13706871.4 (22) 14.02.2013
 (43) 24.12.2014
 (45) 12.04.2017
 (31) 201261598624 P (32) 14.02.2012 (33) US
 (86) PCT/US2013/026179 14.02.2013
 (87) WO2013/123219 22.08.2013

(73) Merial, Inc., 3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth, GA 30096, US

(72) BEY, Russell F., US
 SIMONSON, Randy R., US
 SIRIGIREDDY, Kamesh Reddy, US
 HAUSE, Benjamin Matthew, US

(74) D Young & Co LLP, 120 Holborn, London EC1N 2DY, GB
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT,
 Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV

(54) **ROTAVĪRUSA SUBVIENĪBU VAKCĪNAS UN METODES TO IEGŪŠANAI UN LIETOŠANAI**
ROTAVIRUS SUBUNIT VACCINES AND METHODS OF MAKING AND USE THEREOF

(57) 1. Imunoloģiska kompozīcija, kas ietver:

a) rotavīrusa polipeptīdus NSP4, VP4 un VP6, un
 b) farmaceitiski vai veterināri pieņemamu vektoru, atšķaidītāju vai palīgvielu.

2. Kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, kas ietver NSP4-VP4-VP6 trīskāršu hibrīdopolipeptīdu, kas ietver rotavīrusa polipeptīdus NSP4, VP4 un VP6.

3. Kompozīcija saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt rekombinantais trīskāršais hibrīdpolipeptīds ietver rotavīrusa C NSP4-VP4-VP6 trīskāršu hibrīdpolipeptīdu vai būtībā sastāv no tā.

4. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas papildus ietver adjuvantu.

5. Kompozīcija saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt tas ir eļļa-ūdenī tipa adjuvants.

6. Kompozīcija saskaņā ar 2. vai 4. pretenziju, turklāt polipeptīdam ir vismaz 80 % sekvenču identiskums katrā no NSP4, VP4 un VP6 polipeptīdiem, salīdzinot ar sekvenci SEQ ID NO: 95.

7. Kompozīcija saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt polipeptīdam ir sekvenču SEQ ID NO: 95.

8. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt polipeptīds vai polipeptīdi ietver sekvenci, kas iekodēta vienā no sekvencēm SEQ ID NO: 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 vai 71.

9. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas papildus ietver vismaz vienu ar patogēnu saistītu antigēnu, kurš nav rotavīruss.

10. Kompozīcija saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt vismaz viens papildu antigēns spēj ierosināt cūkas organismā imūnātbildi pret *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M.hyo*), cūku 2. tipa cirkovīrusu (PCV2), cūku reproduktīvi respiratorā sindroma vīrusu (PRRSV), cūku gripas vīrusu (SIV) vai citu patogēnu, kurš spēj inficēt cūkas, vai tām ierosināt slimību vai uzņēmību pret slimību.

11. Metode kompozīcijas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai iegūšanai, metode ietver sekojošus soļus:

(a) bioloģiskā parauga iegūšana no dzīvnieka (kas nav cilvēks), kurš ir inficēts, vai pastāv aizdomas, ka šis dzīvnieks ir inficēts, ar vienu vai vairākiem rotavīrusa tiem,

(b) ja infekcijas statuss nav zināms, noteikšana, vai dzīvnieks ir inficēts ar rotavīrusu,

(c) RNS iegūšana no dzīvnieka (kas nav cilvēks), kurš ir inficēts ar vienu vai vairākiem rotavīrusa tiem,

(d) atgriezeniskās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) izpilde, lietojot NSP4, VP4 un VP6 gēniem komplemtārus praimerus,

(e) soli (d) iegūtā PĶR produkta ievietošana piemērotā ekspresijas vektorā,

(f) soli (d) iegūtā vektora ievietošana piemērotā saimniekšūnas ekspresijas sistēmā,

(g) rotavīrusa polipeptīdu savākšana, un

(h) jebkuru vakcīnas papildu komponentu pievienošana rotavīrusa polipeptīdiem, tādējādi izveidojot vakcīnas kompozīciju.

12. Metode saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt papildu komponenti ir izvēlēti no sekojošiem: adjuvanti, nesēji, atšķaidītāji un antigēni, kas saistīti ar citiem patogēniem, neskaitot rotavīrusu.

13. Metode saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt papildu komponents ir adjuvants.

14. Metode saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt papildu komponents ir antigēns vai antigēni, kas spēj ierosināt cūkas organismā imūnātbildi pret *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M.hyo*), cūku 2. tipa cirkovīrusu (PCV2), cūku reproduktīvi respiratorā sindroma vīrusu (PRRSV), cūku gripas vīrusu (SIV) vai citu patogēnu, kurš spēj inficēt cūkas, vai tām ierosināt slimību vai uzņēmību pret slimību.

15. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai lietošanai terapijā.

16. Kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai lietošanai dzīvnieku vakcinācijā.

17. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt dzīvnieks ir cūka.

18. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt cūka ir sivēnmāte aptuveni 3 nedēļas līdz aptuveni 6 nedēļas pirms atnešanās.

19. Kompozīcija lietošanai saskaņā ar 17. pretenziju, turklāt minētajai cūkai dzimušie sivēni ir ar mazāku saslimstību un/vai mirstību, salīdzinot ar sivēniem, kuri dzimuši nevakcinētām sivēnmātēm.

(43) 18.02.2015

(45) 22.03.2017

(31) 201210102879 (32) 10.04.2012 (33) CN

(86) PCT/CN2012/087732 27.12.2012

(87) WO2013/152608 17.10.2013

(73) Asymchem Laboratories (Tianjin) Co., Ltd, No. 6 Dongting 3rd Street, TEDA, Tianjin 300457, CN

Asymchem Life Science (Tianjin) Co., Ltd, No. 71, 7th Street, TEDA, Tianjin 300457, CN

Tianjin Asymchem Pharmaceutical Co., Ltd, TEDA, Tianjin 300000, CN

Asymchem Laboratories (Fuxin) Co., Ltd, No. 42 E. Road, Economic and Technical Development Zone, Fuxin, Liaoning 123000, CN

Jilin Asymchem Laboratories Co., Ltd, Industrial Park, Economic and Development Zone, Dunhua, Jilin 133700, CN

(72) HONG, Hao, CN

GAGE, James, CN

CHEN, Chaoyong, CN

LU, Jiangping, CN

ZHOU, Yan, CN

LIU, Shuangyong, CN

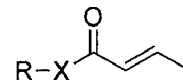
(74) Grünecker Patent- und Rechtsanwälte PartG mbB, Leopoldstrasse 4, 80802 München, DE

Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

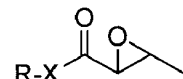
(54) **METODE SAPROPTERĪNA DIHIDROHLORĪDA SINTEZĒŠANAI**
METHOD FOR SYNTHESIZING SAPROPTERIN DIHYDROCHLORIDE

(57) 1. Metode sapropterīna dihidrohlorīda sintezēšanai, raksturīga ar to, ka tā ietver šādus soļus:

1. solis: savienojuma (1) ar formulu:

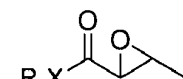


pakļaušana epoksidēšanai, lai veidotu savienojumu (2) ar formulu:

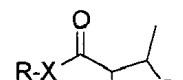


turklāt X = NH vai O, R = (C₁-C₆)alkāngrupa vai benzilgrupa;

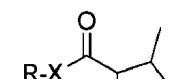
2. solis: savienojuma (2) ar formulu:



pakļaušana reakcijai acetona, Lūisa skābes, neorganiskas bāzes šķīduma klātbūtnē, lai veidotu savienojumu (3) ar formulu:



3. solis: savienojuma (3) ar formulu:



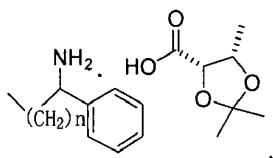
pakļaušana reakcijai sārmainā šķīdumā, izmantojot polāru šķīdinātāju, lai izšķīdinātu centrifugējot iegūtās nogulsnes, tad pievienojot šķelšanas reaģentu, lai veiktu sadalīšanu, lai iegūtu savienojumu (4) ar formulu:

(51) C07C 49/17^(2006.01)

(11) 2837629

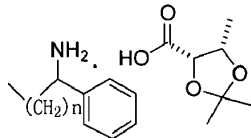
(21) 12874086.7

(22) 27.12.2012

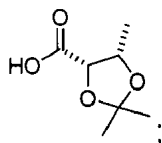


turklāt $n = 0, 1$;

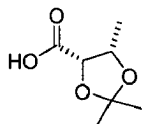
4. solis: savienojuma (4) ar formulu:



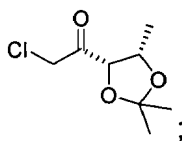
izšķīdināšana ētera šķīdinātājā un atdalīšana skābos apstākļos, lai iegūtu organisko fāzi, un N,N-diizopropiletilamīna pievienošana organiskajai fāzei, lai iegūtu savienojumu (5) ar formulu:



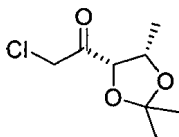
5. solis: savienojuma (5) ar formulu:



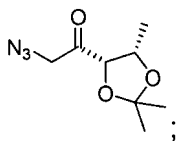
izmantošana par izejvielu, lai sintezētu savienojumu (6) ar formulu:



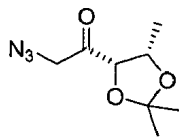
6. solis: savienojuma (6) ar formulu:



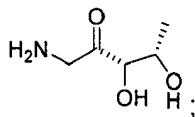
pakļaušana reakcijai ar trinitrīdu, lai iegūtu savienojumu (7) ar formulu:



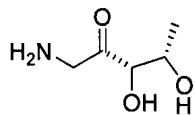
7. solis: savienojuma (7) ar formulu:



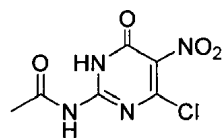
pakļaušana hidrogenēšanai, lai iegūtu savienojumu (8) ar formulu:



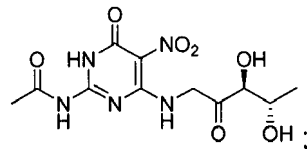
8. solis: savienojuma (8) ar formulu:



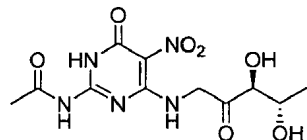
un savienojuma (A) ar formulu:



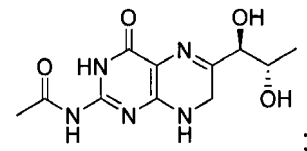
pakļaušana reakcijai, lai iegūtu savienojumu (9) ar formulu:



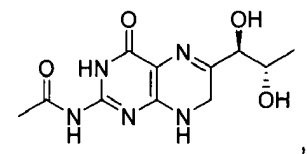
9. solis: savienojuma (9) ar formulu:



pakļaušana ciklizācijai, lai iegūtu savienojumu (10) ar formulu:



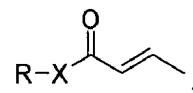
10. solis: katalizatora pievienošana savienojumam (10) ar formulu:



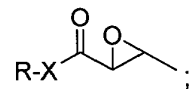
ūdeņraža ievadīšana, lai veiktu reakciju, un tad reakcijas apstādīšana sālsskābē ar koncentrāciju 10 līdz 20 %, lai iegūtu saproterīna dihidrochlorīdu.

2. Sintēzes metode saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka tā ietver šādus soļus:

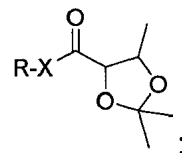
1. solis: savienojuma (1) ar formulu:



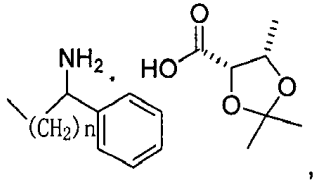
pievienošana polāra šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas temperatūras paaugstināšana līdz 35–50 °C, oksidētāja pievienošana, pakļaušana reakcijai 2 līdz 5 stundas, uzturot temperatūru, tad stipras bāzes ūdens šķīduma ar koncentrāciju 10–20 masas % pievienošana sistēmai, uzturot temperatūru, pēc stiprās bāzes ūdens šķīduma pievienošanas sistēmas pakļaušana reakcijai 3 līdz 4 stundas un ekstrakcija, un koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (2) ar formulu:



2. solis: Lūsa skābes pievienošana acetona klātbūtnē, temperatūras regulēšana 10–30 °C diapazonā, savienojuma (2) pievienošana, pakļaušana reakcijai 5 līdz 10 stundas, uzturot temperatūru, neorganiskas bāzes šķīduma ar koncentrāciju 5–10 masas % pievienošana sistēmai un šķidrumu atdalīšana, ekstrakcija un koncentrēšana sistēmā, lai iegūtu savienojumu (3) ar formulu:

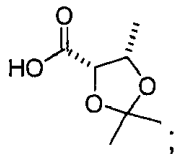


3. solis: savienojuma (3) pievienošana polāra šķīdinātāja klātbūtnē, temperatūras paaugstināšana līdz 25–40 °C, tīra ūdens un sārmaina šķīduma pievienošana, pakļaušana reakcijai 3 līdz 8 stundas, uzturot temperatūru, centrifugēšanas veikšana, nogulšņu izšķīdināšana polārā šķīdinātājā, kas ir tāds pats kā reakcijā izmantotais polārais šķīdinātājs, šķelšanas reaģenta pievienošana, 15–30 °C temperatūras uzturēšana 3 līdz 5 stundas, centrifugēšana un žāvēšana, lai iegūtu savienojumu (4) ar formulu:

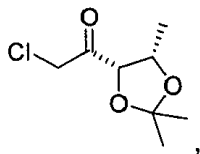


turklāt n = 0, 1;

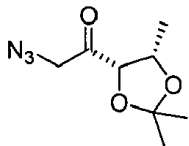
4. solis: savienojuma (4) pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, tad neorganiskas skābes ūdens šķīduma ar koncentrāciju 5–10 masas % pievienošana sistēmai, lai noregulētu pH uz 1 līdz 3, temperatūras noregulēšana –10 līdz 10 °C diapazonā, temperatūras uzturēšana 1 stundu, šķīdumu atdalīšana, lai iegūtu organisko fāzi, N,N-diizopropiletilamīna pievienošana organiskajai fāzei un sistēmas koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (5) ar formulu:



5. solis: savienojuma (5) un N,N-diizopropiletilamīna pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, temperatūras pazemināšana līdz diapazonam –30 līdz 0 °C, hlorformiāta pievienošana, pakļaušana reakcijai 1 līdz 2 stundas, uzturot temperatūru, diazometāna gāzes ievadīšana 1 līdz 2 stundas, hlorūdeņraža šķīduma etanolā pievienošana, pakļaušana reakcijai 1 līdz 2 stundas, sārmaina reaģenta pievienošana, lai noregulētu pH vērtību uz 7 līdz 9, ekstrakcija, šķīdumu atdalīšana un koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (6) ar formulu:

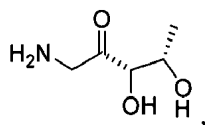


6. solis: savienojuma (6), trinitrīda un katalizatora pievienošana polāra šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas pakļaušana reakcijai 15–40 °C 20 līdz 30 stundas, uzturot temperatūru, tad filtrēšana un koncentrēšana, lai iegūtu savienojuma (7) ar formulu:



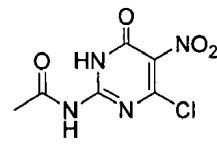
šķīdumu, kas tiek tieši izmantots nākamajā solī;

7. solis: trifēnilfosfīna un ūdens vai pallādijs uz oglekļa un ūdeņraža, vai Reneja niķeļa un ūdeņraža pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas pH noregulēšana ar skābes reaģentu uz 1 līdz 4, savienojuma (7) šķīduma pievienošana, temperatūras uzturēšana pie 10–30 °C, pakļaušana reakcijai 5 līdz 10 stundas, vakuumfiltrēšana un koncentrēšana, lai iegūtu filtrātu, kas satur savienojumu (8) ar formulu:

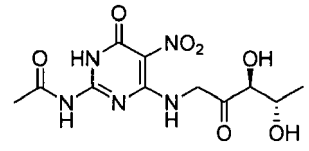


turklāt filtrāts tiek tieši izmantots nākamajā solī vai no filtrāta tiek atdalīta savienojuma (8) cietviela izmantošanai nākamajā solī;

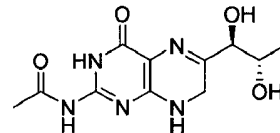
8. solis: katalizatora, savienojuma (A) ar formulu:



savienojuma (8) un sārmaina reaģenta pievienošana spirta šķīdinātāja un tīra ūdens klātbūtnē, sistēmas pakļaušana reakcijai 30–80 °C 4 līdz 8 stundas, uzturot temperatūru, buferšķīduma pievienošana, lai sistēmas pH noregulētu uz 6 līdz 8, un sistēmas filtrēšana, lai iegūtu savienojumu (9) ar formulu:



9. solis: katalizatora pievienošana savienojuma (9) un polāra šķīdinātāja klātbūtnē, ūdeņraža ievadīšana, līdz sistēmas spiediens ir 0,4–0,9 MPa, sistēmas temperatūras noregulēšana 15–30 °C diapazonā un spiediena noregulēšana 0,4–0,9 MPa diapazonā, pakļaušana reakcijai 18 līdz 24 stundas, sistēmas filtrēšana un sistēmas pH noregulēšana uz 11 līdz 12 ar sārmainu reaģentu, lai iegūtu savienojumu (10) ar formulu:



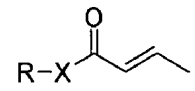
šķīdumu tiešai izmantošanai nākamajā solī;

10. solis: katalizatora pievienošana 9. solī iegūtā savienojuma (10) šķīduma klātbūtnē, ūdeņraža ievadīšana, līdz sistēmas spiediens ir 0,4–0,9 MPa, sistēmas temperatūras noregulēšana 10–30 °C diapazonā, spiediena noregulēšana 0,4–0,9 MPa diapazonā, pakļaušana reakcijai 72 līdz 84 stundas, pēc pilnīgas izreaģēšanas reakcijas apstādīšana atšķaidītā sālskābē ar koncentrāciju 10–20 % un sistēmas vakuumfiltrēšana un žāvēšana, lai iegūtu sapropterīna dihidrohlorīda jēlproduktu.

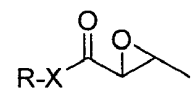
3. Sintēzes metode saskaņā ar 2. pretenziju, kas raksturoja ar to, ka 10. solis papildus ietver sapropterīna dihidrohlorīda jēlprodukta kristalizēšanu un attīrīšanu ar spirta šķīdinātāju vai ketona šķīdinātāju pie 0–40 °C, lai iegūtu sapropterīna dihidrohlorīda tīru produktu.

4. Sintēzes metode saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturoja ar to, ka tā ietver šādus soļus:

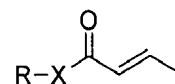
1. solis: savienojuma (1) ar formulu:



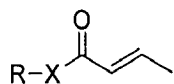
turklāt X = NH vai O, R = (C₁-C₆)alkāngrupa vai benzilgrupa, pievienošana polāra šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas temperatūras paaugstināšana līdz 35–50 °C, oksidētāja pievienošana, pakļaušana reakcijai 2 līdz 5 stundas, uzturot temperatūru, tad stipras bāzes ūdens šķīduma ar koncentrāciju 10–20 % pievienošana sistēmai, uzturot temperatūru, pēc stiprās bāzes ūdens šķīduma pievienošanas sistēmas pakļaušana reakcijai 3 līdz 4 stundas un ekstrakcija, un koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (2) ar formulu:



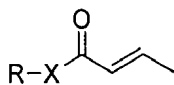
turklāt savienojuma ar formulu:



izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamā daudzumu ir 1 g/5 līdz 20 ml, savienojuma ar formulu:

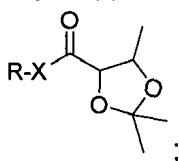


molārā attiecība pret oksidētāju ir 1:1 līdz 3 un savienojuma ar formulu:



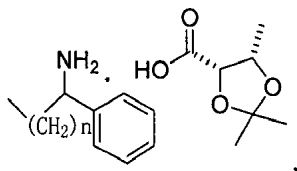
molārā attiecība pret stipro bāzi ir 1:1 līdz 3;

2. solis: Lūisa skābes pievienošana acetona klātbūtnē, temperatūras noregulēšana 10–30 °C diapazonā, savienojuma (2) pievienošana, pakļaušana reakcijai 5 līdz 10 stundas, uzturot temperatūru, neorganiskas bāzes šķīduma ar koncentrāciju 5–10 % pievienošana sistēmai un šķīdumu atdalīšana, ekstrakcija un koncentrēšana sistēmā, lai iegūtu savienojumu (3) ar formulu:



turklāt savienojuma (2) molārā attiecība pret acetonu ir 1:3 līdz 15; savienojuma (2) molārā attiecība pret Lūisa skābi ir 1:0,1 līdz 1 un savienojuma (2) molārā attiecība pret neorganisko bāzi ir 1:0,5 līdz 3;

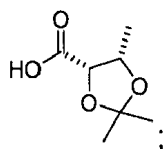
3. solis: savienojuma (3) pievienošana polāra šķīdinātāja klātbūtnē, temperatūras paaugstināšana līdz 25–40 °C, tīra ūdens un sārmains šķīduma pievienošana, pakļaušana reakcijai 3 līdz 8 stundas, uzturot temperatūru, centrifugēšana, nogulšņu izšķīdināšana polārā šķīdinātājā, kas ir tāds pats kā reakcijā izmantotais polārais šķīdinātājs, šķelšanas reaģenta pievienošana, 15–30 °C temperatūras uzturēšana 3 līdz 5 stundas, centrifugēšana un žāvēšana, lai iegūtu savienojumu (4) ar formulu:



turklāt $n = 0,1$;

turklāt savienojuma (3) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu reakcijā ir 1 g/3 līdz 10 ml; savienojuma (3) molārā attiecība pret tīro ūdeni ir 1:0,5 līdz 3; savienojuma (3) molārā attiecība pret sārmaino vielu sārmainajā šķīdumā ir 1:0,5 līdz 2; savienojuma (3) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu nogulšņu izšķīdināšanai ir 1 g/2 līdz 10 ml un savienojuma (3) molārā attiecība pret šķelšanas reaģentu ir 1:1 līdz 5;

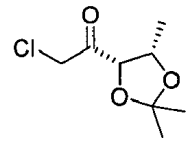
4. solis: savienojuma (4) pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, tad neorganiskas skābes ūdens šķīduma ar koncentrāciju 5–10 masas % pievienošana sistēmai, lai noregulētu pH uz 1 līdz 3, temperatūras noregulēšana –10 līdz 10 °C diapazonā, šķīdumu atdalīšana, lai iegūtu organisko fāzi, N,N-diizopropilētilamīna pievienošana organiskajai fāzei un sistēmas koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (5) ar formulu:



turklāt savienojuma (4) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/3 līdz 10 ml un savienojuma (4) molārā attiecība pret N,N-diizopropilētilamīnu ir 1:0,8 līdz 3;

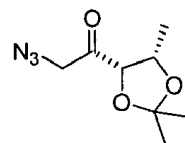
5. solis: savienojuma (5) un N,N-diizopropilētilamīna pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, temperatūras pazemināšana līdz diapazonam –30 līdz 0 °C, hlorformiāta pievienošana, pakļaušana reakcijai 1 līdz 2 stundas, uzturot temperatūru, diazometāna gāzes

ievadīšana 1 līdz 2 stundas, hlorūdeņraža šķīduma etanolā pievienošana, pakļaušana reakcijai 1 līdz 2 stundas, sārmains reaģents pievienošana, lai noregulētu pH vērtību uz 7 līdz 9, ekstrakcija, šķīdumu atdalīšana un koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (6) ar formulu:



turklāt savienojuma (5) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (5) molārā attiecība pret N,N-diizopropilētilamīnu ir 1:1 līdz 5; savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorformiātu ir 1:1 līdz 3 un savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorūdeņradi hlorūdeņraža šķīdumā etanolā ir 1:1 līdz 5;

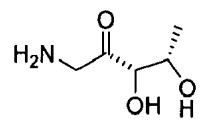
6. solis: savienojuma (6), trinitrīda un katalizatora pievienošana polāra šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas pakļaušana reakcijai 15–40 °C 20 līdz 30 stundas, uzturot temperatūru, tad filtrēšana un koncentrēšana, lai iegūtu savienojuma (7) ar formulu:



šķīdumu, kas tiek tieši izmantots nākamajā solī;

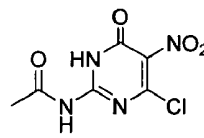
turklāt savienojuma (6) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (6) molārā attiecība pret trinitrīdu ir 1:1 līdz 4 un savienojuma (6) molārā attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,8;

7. solis: trifenilfosfīna un ūdens vai pallādijs uz oglekļa un ūdeņraža, vai Reneja niķeļa un ūdeņraža pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas pH noregulēšana ar skābes reaģentu uz 1 līdz 4, savienojuma (7) šķīduma pievienošana, temperatūras uzturēšana pie 10–30 °C, pakļaušana reakcijai 5 līdz 10 stundas, vakuumfiltrēšana un koncentrēšana, lai iegūtu filtrātu, kas satur savienojumu (8) ar formulu:

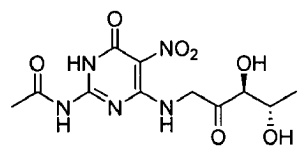


turklāt filtrāts tiek tieši izmantots nākamajā solī vai no filtrāta tiek atdalīta savienojuma (8) cietviela izmantošanai nākamajā solī; turklāt savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (7) molārā attiecība pret trifenilfosfīnu ir 1:0,1 līdz 3; savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ūdens izmantojamo daudzumu ir 1:0,1 līdz 3; savienojuma (7) masas attiecība pret 5 % pallādijs uz oglekļa vai 10 % pallādijs uz oglekļa, vai Reneja niķeli ir 1:0,05 līdz 0,6; ūdeņradis tiek ievadīts, līdz sistēmas spiediens ir 0,4–0,9 MPa;

8. solis: katalizatora, savienojuma (A) ar formulu:

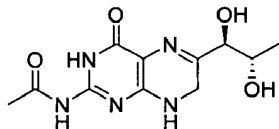


un sārmains reaģents pievienošana spirta šķīdinātāja un tīra ūdens klātbūtnē, sistēmas pakļaušana reakcijai 30–80 °C 4 līdz 8 stundas, uzturot temperatūru, buferšķīduma pievienošana, lai sistēmas pH noregulētu uz 6 līdz 8, un sistēmas filtrēšana, lai iegūtu savienojumu (9) ar formulu:



turklāt savienojuma (8) izmantojamā daudzuma attiecība pret spirta šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (8) izmantojamā daudzuma attiecība pret tīrā ūdens izmantojamo daudzumu ir 1 g/1 līdz 5 ml; savienojuma (8) molārā attiecība pret savienojumu (A) ir 1:1 līdz 1,5; savienojuma (8) molārā attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,5 un savienojuma (8) molārā attiecība pret sārmaino reaģentu ir 1:3 līdz 8;

9. solis: katalizatora pievienošana savienojuma (9) un polāra šķīdinātāja klātbūtnē, ūdeņraža ievadīšana, līdz sistēmas spiediens ir 0,4–0,9 MPa, sistēmas temperatūras noregulēšana 15–30 °C diapazonā un spiediena noregulēšana 0,4–0,9 MPa diapazonā, pakļaušana reakcijai 18 līdz 24 stundas, sistēmas filtrēšana un sistēmas pH noregulēšana uz 11 līdz 12 ar sārmainu reaģentu, lai iegūtu savienojuma (10) ar formulu:



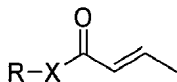
šķīdumu tiešai izmantošanai nākamajā solī;

turklāt savienojuma (9) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/20 līdz 50 ml un savienojuma (9) masas attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,6;

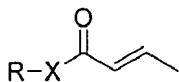
10. solis: katalizatora pievienošana 9. solī iegūtā savienojuma (10) šķīduma klātbūtnē, ūdeņraža ievadīšana, līdz sistēmas spiediens ir 0,4–0,9 MPa, sistēmas temperatūras noregulēšana 10–30 °C diapazonā, spiediena noregulēšana 0,4–0,9 MPa diapazonā, pakļaušana reakcijai 72 līdz 84 stundas, pēc pilnīgas izreaģēšanas reakcijas apstādināšana atšķaidītā sālsskābē ar koncentrāciju 10–20 % un sistēmas vakuumfiltrēšana un žāvēšana, lai iegūtu sapropterīna dihidrohlorīda jēlproduktu, un papildus sapropterīna dihidrohlorīda jēlprodukta kristalizēšana un attīrīšana ar spirta šķīdinātāju vai ketona šķīdinātāju pie 0–40 °C, lai iegūtu sapropterīna dihidrohlorīda tīru produktu,

turklāt savienojuma (10) masas attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,6; savienojuma (10) molārā attiecība pret sālsskābi ir 1:3 līdz 10 un savienojuma (10) izmantojamā daudzuma attiecība pret spirta šķīdinātāju vai ketona šķīdinātāju izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 25 ml.

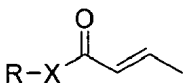
5. Sintēzes metode saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 1. solī polārais šķīdinātājs ir ūdens, metanols, etanols vai izopropanols, labāk ūdens, metanols vai etanols, optimāli ūdens; oksidētājs ir N-brombutānimīds, *meta*-hlorperoksibenzoskābe, ūdeņraža peroksīds ar koncentrāciju 35 % vai *terc*-butilhidroperoksīda šķīdums toluolā ar koncentrāciju 50 %, labāk N-brombutānimīds, *meta*-hlorperoksibenzoskābe vai *terc*-butilhidroperoksīda šķīdums toluolā ar koncentrāciju 50 %, un optimāli N-brombutānimīds; stiprā bāze ir nātrija hidroksīds vai kālija hidroksīds, labāk nātrija hidroksīds; savienojuma ar formulu:



izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml, labāk 1 g/6 līdz 12 ml; savienojuma ar formulu:



molārā attiecība pret oksidētāju ir 1:1 līdz 2,5, labāk 1:1 līdz 2; savienojuma ar formulu:



molārā attiecība pret stipro bāzi ir 1:1 līdz 2,5, labāk 1:1 līdz 2; labāk, ja 2. solī Lūisa skābe ir alumīnija hlorīds, dzelzs hlorīds, cinka hlorīds, bora trifluorīda šķīdums dietilēterī ar koncentrāciju 47 %, cinka bromīds vai litija hlorīds, labāk alumīnija hlorīds, bora

trifluorīda šķīdums dietilēterī ar koncentrāciju 47 %, cinka bromīds vai litija hlorīds, un optimāli alumīnija hlorīds; neorganiskā bāze ir nātrija bikarbonāts, nātrija karbonāts, nātrija hidroksīds, kālija hidroksīds, kālija karbonāts vai kālija bikarbonāts, labāk nātrija bikarbonāts, nātrija karbonāts, kālija karbonāts vai kālija bikarbonāts, optimāli nātrija karbonāts;

savienojuma (2) izmantojamā daudzuma attiecība pret acetona izmantojamo daudzumu ir 1:5 līdz 15, labāk 1:5 līdz 10; savienojuma (2) molārā attiecība pret Lūisa skābi ir 1:0,1 līdz 0,8, labāk 1:0,1 līdz 0,6; savienojuma (2) izmantojamā daudzuma attiecība pret neorganiskās bāzes izmantojamo daudzumu ir 1:0,5 līdz 2,5, labāk 1:0,5 līdz 1,5;

labāk, ja 3. solī polārais šķīdinātājs ir tetrahidrofurāns, metanols vai etanols, labāk tetrahidrofurāns vai metanols, optimāli metanols; šķelšanas reaģents ir *L*- α -feniletilamīns vai *L*- α -amfetamīns, labāk *L*- α -feniletilamīns; sārmainais šķīdums ir nātrija metoksīda šķīdums metanolā ar koncentrāciju 29 %, kālija hidroksīda ūdens šķīdums ar koncentrāciju 20 %, labāk nātrija metoksīda šķīdums metanolā ar koncentrāciju 29 % vai kālija hidroksīda ūdens šķīdums ar koncentrāciju 20 %, optimāli nātrija metoksīda šķīdums metanolā ar koncentrāciju 29 %; savienojuma (3) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/3 līdz 8 ml, labāk 1 g/4 līdz 8 ml; savienojuma (3) molārā attiecība pret tīro ūdeni ir 1:0,5 līdz 1,8, labāk 1:0,5 līdz 1,5; savienojuma (3) molārā attiecība pret sārmaino vielu sārmainajā šķīdumā ir 1:0,5 līdz 1,8, labāk 1:0,5 līdz 1,5; savienojuma (3) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu nogulšņu izšķīdināšanai ir 1 g/3 līdz 8 ml, labāk 1 g/3 līdz 7 ml; savienojuma (3) molārā attiecība pret šķelšanas reaģentu ir 1:1 līdz 4, labāk 1:1 līdz 3;

labāk, ja 4. solī ētera šķīdinātājs ir tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*terc*-butilēteris, 1,4-dioksāns vai ēteris, labāk tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*terc*-butilēteris vai 1,4-dioksāns, optimāli 2-metil-tetrahidrofurāns vai 1,4-dioksāns; neorganiskā skābe ir sērskābe, sālsskābe vai fosforskābe, labāk sērskābe vai sālsskābe, optimāli sērskābe; savienojuma (4) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/3 līdz 8 ml, labāk 1 g/3 līdz 6 ml; un savienojuma (4) molārā attiecība pret N,N-diizopropilētilamīnu ir 1:0,8 līdz 2,5, labāk 1:0,8 līdz 2;

labāk, ja 5. solī ētera šķīdinātājs ir tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*terc*-butilēteris, 1,4-dioksāns vai ēteris, labāk tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns vai metil-*terc*-butilēteris, optimāli tetrahidrofurāns vai 2-metil-tetrahidrofurāns; hlorformiāts ir metilhlorformiāts, etilhlorformiāts vai propilhlorformiāts, labāk metilhlorformiāts vai etilhlorformiāts, optimāli etilhlorformiāts; sārmainais reaģents ir trietilamīns, nātrija karbonāts, kālija karbonāts, nātrija bikarbonāts, kālija bikarbonāts, nātrija hidroksīds vai kālija hidroksīds, labāk trietilamīns, nātrija karbonāts, kālija karbonāts, nātrija hidroksīds vai kālija hidroksīds, optimāli trietilamīns; savienojuma (5) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu 1 g/6 līdz 12 ml, labāk 1 g/8 līdz 12 ml; savienojuma (5) molārā attiecība pret N,N-diizopropilētilamīnu ir 1:1,5 līdz 4, labāk 1:2 līdz 4; savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorformiātu ir 1:1 līdz 2,5, labāk 1:1 līdz 2; un savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorūdeņradi ir 1:1,5 līdz 4,5, labāk 1:2 līdz 4;

labāk, ja 6. solī polārais šķīdinātājs ir acetoniitrils, metanols, etanols, acetons vai tetrahidrofurāns, labāk metanols, etanols vai acetons, optimāli acetons; katalizators ir nātrija jodīds vai kālija jodīds, labāk kālija jodīds; trinitrīds ir nātrija azīds vai azidotrimetilsilāns, labāk nātrija azīds; savienojuma (6) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu 1 g/6 līdz 12 ml, labāk 1 g/8 līdz 12 ml; savienojuma (6) molārā attiecība pret trinitrīdu ir 1:1 līdz 3, labāk 1:1 līdz 2,5; un savienojuma (6) molārā attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,6, labāk 0,1 līdz 0,5.

6. Sintēzes metode saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 7. solī, ētera šķīdinātājs ir tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*terc*-butilēteris, 1,4-dioksāns vai ēteris, labāk tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*terc*-butilēteris vai 1,4-dioksāns, optimāli tetrahidrofurāns; skābes reaģents ir citronskābe, *p*-toluolsulfonskābe, benzolsulfonskābe, skudrskābe, etiķskābe, sālsskābe, sērskābe vai fosforskābe, labāk citronskābe, *p*-toluolsulfonskābe, benzolsulfonskābe, sālsskābe vai sērskābe,

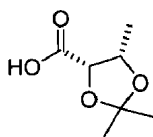
optimāli citronskābe vai sāļsskābe; savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 12 ml, labāk 1 g/6 līdz 12 ml; savienojuma (7) molārā attiecība pret trifenilfosfinu ir 1:0,6 līdz 2, labāk 1:0,8 līdz 2; savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ūdens izmantojamo daudzumu ir 1:0,6 līdz 2, labāk 1:0,8 līdz 2; savienojuma (7) masas attiecība pret 5 % pallādijs uz oglekļa vai 10 % pallādijs uz oglekļa, vai Reneja niķeli ir 1:0,05 līdz 0,4, labāk 1:0,05 līdz 0,3; ūdeņradis tiek ievadīts, līdz sistēmas spiediens ir 0,5–0,8 MPa, labāk 0,6–0,8 MPa.

7. Sintēzes metode saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 8. solī spirta šķīdinātājs ir metanols, etanols, propanols vai izopropanols, labāk metanols, etanols vai izopropanols, optimāli izopropanols vai etanols; katalizators ir nātrija jodīds vai kālija jodīds, labāk nātrija jodīds; sārmains reāģents ir trietilamīns, diizopropilamīns, diizopropilamīns, piridīns, nātrija bikarbonāts, kālija bikarbonāts, nātrija karbonāts, kālija karbonāts vai cēzija karbonāts, labāk trietilamīns, piridīns, nātrija bikarbonāts, kālija bikarbonāts, nātrija karbonāts vai kālija karbonāts, optimāli trietilamīns; buferšķīdums ir nātrija dihidrogēnfosfāta-dinātrija hidrogēnfosfāta ūdens šķīdums, kālija dihidrogēnfosfāta-dikālija hidrogēnfosfāta ūdens šķīdums vai amonija formiāta-amonjaka ūdens šķīdums, labāk nātrija dihidrogēnfosfāta-dinātrija hidrogēnfosfāta ūdens šķīdums vai kālija dihidrogēnfosfāta-dikālija hidrogēnfosfāta ūdens šķīdums, optimāli kālija dihidrogēnfosfāta-dikālija hidrogēnfosfāta ūdens šķīdums; savienojuma (8) izmantojamā daudzuma attiecība pret spirta šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/6 līdz 12 ml, labāk 1 g/6 līdz 10 ml; savienojuma (8) izmantojamā daudzuma attiecība pret tīr ūdens izmantojamo daudzumu ir 1 g/1 līdz 4 ml, labāk 1 g/1 līdz 3 ml; savienojuma (8) molārā attiecība pret savienojumu (A) ir 1:1 līdz 1,4, labāk 1:1 līdz 1,2; savienojuma (8) molārā attiecība pret katalizatoru ir 1:0,1 līdz 0,4, labāk 1:0,1 līdz 0,3; un savienojuma (8) molārā attiecība pret sārmaino reāģentu ir 1:4 līdz 7, labāk 1:4 līdz 6;

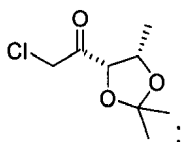
labāk, ja 9. solī katalizators ir Reneja niķelis, 5 % pallādijs uz oglekļa, 10 % pallādijs uz oglekļa, platīna dioksīds vai 20 % pallādijs uz oglekļa, labāk Reneja niķelis, 5 % pallādijs uz oglekļa vai 10 % pallādijs uz oglekļa, optimāli Reneja niķelis; polārais šķīdinātājs ir tīrs ūdens, metanols vai etanols, labāk tīrs ūdens un metanols, optimāli tīrs ūdens; sārmains šķīdums ir nātrija hidroksīds, kālija hidroksīds, nātrija karbonāts vai kālija karbonāts, labāk nātrija hidroksīds vai nātrija karbonāts, optimāli nātrija hidroksīds; savienojuma (9) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/25 līdz 45 ml, labāk 1 g/30 līdz 40 ml; un savienojuma (9) masas attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,5, labāk 1:0,1 līdz 0,4; labāk, ja 10. solī katalizators ir Reneja niķelis, 5 % pallādijs uz oglekļa, 10 % pallādijs uz oglekļa, platīna dioksīds vai 20 % pallādijs uz oglekļa, labāk Reneja niķelis, platīna dioksīds vai 20 % pallādijs uz oglekļa, optimāli 20 % pallādijs uz oglekļa; spirta šķīdinātājs ir metanols, etanols, izopropanols vai *n*-butanols, labāk metanols, etanols vai izopropanols, optimāli metanols; ketona šķīdinātājs ir acetons vai butanons, labāk acetons; savienojuma (10) masas attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,5, labāk 1:0,1 līdz 0,4; savienojuma (10) molārā attiecība pret sāļsskābi ir 1:4 līdz 9, labāk 1:5 līdz 8; un savienojuma (10) izmantojamā daudzuma attiecība pret spirta šķīdinātāja vai ketona šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 20 ml, labāk 1 g/10 līdz 20 ml.

8. Metode (3*S*,4*S*)-1-amino-3,4-dihidroksi-2-pentanona iegūšanai, kas raksturīga ar to, ka tā ietver šādus soļus:

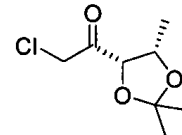
1. solis: savienojuma (5) ar formulu:



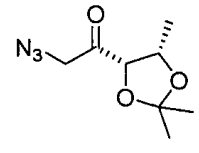
izmantošana par izejvielu, lai sintezētu savienojumu (6) ar formulu:



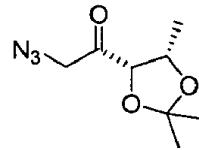
2. solis: savienojuma (6) ar formulu:



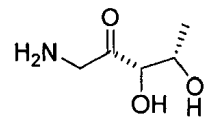
pakļaušana reakcijai ar trinitrīdu, lai veidotu savienojumu (7) ar formulu:



3. solis: savienojuma (7) ar formulu:

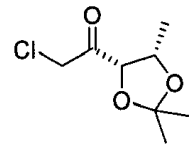


pakļaušana hidrogenēšanai, lai iegūtu savienojumu (8) ar formulu:

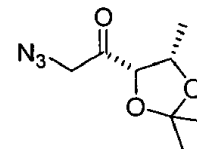


9. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka tā ietver šādus soļus:

1. solis: savienojuma (5) un *N,N*-diizopropilamīna pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, temperatūras pazemināšana līdz diapazonam –30 līdz 0 °C, hlorformiāta pievienošana, pakļaušana reakcijai 1 līdz 2 stundas, uzturot temperatūru, diazometāna gāzes ievadīšana 1 līdz 2 stundas, hlorūdeņraža šķīduma etanolā pievienošana, pakļaušana reakcijai 1 līdz 2 stundas, sārmains reāģents pievienošana, lai noregulētu pH vērtību uz 7 līdz 9, ekstrakcija, šķīdumu atdalīšana un koncentrēšana, lai iegūtu savienojumu (6) ar formulu:

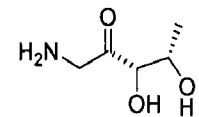


2. solis: savienojuma (6), trinitrīda un katalizatora pievienošana polārā šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas pakļaušana reakcijai 15–40 °C 20 līdz 30 stundas, uzturot temperatūru, tad filtrēšana un koncentrēšana, lai iegūtu savienojuma (7) ar formulu:



šķīdumu, kas tiek tieši izmantots nākamajā solī;

3. solis: trifenilfosfīna un ūdens vai pallādija uz oglekļa un ūdeņraža, vai Reneja niķeļa un ūdeņraža pievienošana ētera šķīdinātāja klātbūtnē, sistēmas pH noregulēšana ar skābes reāģentu uz 1 līdz 4, savienojuma (7) šķīduma pievienošana, temperatūras uzturēšana pie 10–30 °C, pakļaušana reakcijai 5 līdz 10 stundas, vakuumfiltrēšana un koncentrēšana, lai iegūtu filtrātu, kas satur savienojumu (8) ar formulu:



kas tiek tieši izmantots nākamajā solī, vai cietviela tiek atdalīta izmantošanai nākamajā solī.

10. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 1. solī savienojuma (5) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (5) molārā attiecība pret N,N-diizopropilētilamīnu ir 1:1 līdz 5; savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorformiātu ir 1:1 līdz 3 un savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorūdeņradi ir 1:1 līdz 5.

11. Metode saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 1. solī ētera šķīdinātājs ir tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*tert*-butilēteris, 1,4-dioksāns vai ēteris; hlorformiāts ir metilhlorformiāts, etilhlorformiāts vai propilhlorformiāts; sārmains reaģents ir trietilamīns, nātrija karbonāts, kālija karbonāts, nātrija bikarbonāts, kālija bikarbonāts, nātrija hidroksīds vai kālija hidroksīds; savienojuma (5) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/6 līdz 12 ml, labāk 1 g/8 līdz 12 ml; savienojuma (5) molārā attiecība pret N,N-diizopropilētilamīnu ir 1:1,5 līdz 4, labāk 1:2 līdz 4; savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorformiātu ir 1:1 līdz 2,5, labāk 1:1 līdz 2; un savienojuma (5) molārā attiecība pret hlorūdeņradi ir 1:1,5 līdz 4,5, labāk 1:2 līdz 4.

12. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 2. solī savienojuma (6) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (6) molārā attiecība pret trinitrīdu ir 1:1 līdz 4 un savienojuma (6) molārā attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,8.

13. Metode saskaņā ar 12. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka polārais šķīdinātājs ir acetoniitrils, metanols, etanols, acetons vai tetrahidrofurāns; katalizators ir nātrija jodīds vai kālija jodīds; trinitrīds ir nātrija azīds vai azidotrimetilsilāns; savienojuma (6) izmantojamā daudzuma attiecība pret polārā šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/6 līdz 12 ml, labāk 1 g/8 līdz 12 ml; savienojuma (6) molārā attiecība pret trinitrīdu ir 1:1 līdz 3, labāk 1:1 līdz 2,5; un savienojuma (6) molārā attiecība pret katalizatoru ir 1:0,05 līdz 0,6, labāk 0,1 līdz 0,5.

14. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka 3. solī savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 15 ml; savienojuma (7) molārā attiecība pret trifeniļfosfīnu ir 1:0,1 līdz 3; savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ūdens izmantojamo daudzumu ir 1:0,1 līdz 3; savienojuma (7) masas attiecība pret 5 % pallādiju uz oglekļa vai 10 % pallādiju uz oglekļa, vai Reneja niķeli ir 1:0,05 līdz 0,6; ūdeņradi ievada, līdz sistēmas spiediens ir 0,4–0,9 MPa.

15. Metode saskaņā ar 14. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka ētera šķīdinātājs ir tetrahidrofurāns, 2-metil-tetrahidrofurāns, metil-*tert*-butilēteris, 1,4-dioksāns vai ēteris; skābes reaģents ir citronskābe, *p*-toluolsulfonskābe, benzolsulfonskābe, skudrskābe, etiķskābe, sāļsskābe, sērskābe vai fosforskābe; savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ētera šķīdinātāja izmantojamo daudzumu ir 1 g/5 līdz 12 ml, labāk 1 g/6 līdz 12 ml; savienojuma (7) molārā attiecība pret trifeniļfosfīnu ir 1:0,6 līdz 2, labāk 1:0,8 līdz 2; savienojuma (7) izmantojamā daudzuma attiecība pret ūdens izmantojamo daudzumu ir 1:0,6 līdz 2, labāk 1:0,8 līdz 2; savienojuma (7) masas attiecība pret 5 % pallādiju uz oglekļa vai 10 % pallādiju uz oglekļa, vai Reneja niķeli ir 1:0,05 līdz 0,4, labāk 1:0,05 līdz 0,3; ūdeņradi ievada, līdz sistēmas spiediens ir 0,5–0,8 MPa, labāk 0,6–0,8 MPa.

- (51) **A61K 38/17**^(2006.01) (11) **2845604**
A61K 39/00^(2006.01)
C07K 7/06^(2006.01)
C07K 7/08^(2006.01)
G01N 33/50^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 14184348.2 (22) 15.03.2011
- (43) 11.03.2015
- (45) 08.03.2017
- (31) 315704 P (32) 19.03.2010 (33) US
 201004551 19.03.2010 GB
- (62) EP11711292.0 / EP2547354
- (73) immatics biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE
- (72) WEINSCHENK, Toni, DE
 FRITSCHKE, Jens, DE

WALTER, Steffen, DE
 LEWANDROWSKI, Peter, DE
 SINGH, Harpreet, DE

(74) Krauss, Jan, Boehmert & Boehmert, Anwaltspartner-schaft mbB, Patentanwälte Rechtsanwälte, Pettenkofer-strasse 20-22, 80336 München, DE
 Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **JAUNA IMŪNTERAPIJA VAIRĀKU AUDZĒJU, TOSTARP GASTROINTESTINĀLĀ UN KUŅĢA VĒŽA, ĀRSTĒŠANAI**
NOVEL IMMUNOTHERAPY AGAINST SEVERAL TUMORS INCLUDING GASTROINTESTINAL AND GASTRIC CANCER

(57) 1. Peptīds ar kopējo garumu no 10 līdz 14 aminoskābēm, kas satur sekvenci, izvēlētu no šādas grupas:

- a) sekvence, kas sastāv no SEQ ID NO: 2, un
- b) SEQ ID NO: 2 variants, kas inducē T šūnu krustenisko reakciju ar minēto peptīdu, turklāt minētais variants ir izvēlēts no sekvenču SFNPLWLRI, SFNPLWLRL, SFNPLWLRF, SFNPLWLRL un SFNPLWLRF grupas, lietošanai medicīnā.

2. Peptīds lietošanai saskaņā ar 1. pretenziju ar spēju saistīties pie cilvēka galvenā audu saderības kompleksa (MHC) I klases molekulas.

3. Peptīds lietošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt peptīds satur nepeptīdu saites.

4. Sapludināts proteīns, kas kā tā daļu satur peptīdu sekvenci, kas izvēlēta no šādas grupas:

- a) sekvence, kas sastāv no SEQ ID NO: 2, un
- b) SEQ ID NO: 2 variants, kas ir izvēlēts no sekvenču SFNPLWLRI, SFNPLWLRL, SFNPLWLRF, SFNPLWLRL un SFNPLWLRF grupas, īpaši tāds, kas satur ar HLA-DR antigēnu asociētās invariantās ķēdes (Ii) N-gala aminoskābes.

5. Nukleīnskābe, kas kodē peptīdu lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, ar nosacījumu, ka peptīds nav pilnībā cilvēka proteīns, turklāt labāk, ja minētā nukleīnskābe ir DNS, cDNS, PNS, RNS vai to kombinācija, vai arī ekspresijas vektors, kas ekspresē minēto nukleīnskābi.

6. Nukleīnskābe vai ekspresijas vektors saskaņā ar 5. pretenziju lietošanai medicīnā.

7. Saimniekšūna, kas satur nukleīnskābi vai ekspresijas vektoru saskaņā ar 5. pretenziju un kas ir antigēnu prezentējoša šūna.

8. Metode peptīda lietošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai producēšanai, turklāt metode ietver saimniekšūnas saskaņā ar 7. pretenziju kultivēšanu un peptīda izdalīšanu no saimniekšūnas vai tās kultivēšanas vides.

9. *In vitro* metode aktivētu citotoksisku T limfocītu (CTL) producēšanai, turklāt metode ietver CTL *in vitro* kontaktēšanu ar antigēnu saturošām cilvēka I klases MHC molekulām, kas ekspresētas uz piemērotas antigēnu prezentējošas šūnas virsmas pietiekami ilgu laika periodu, lai minētos CTL aktivētu antigēnam specifiskā veidā, turklāt minētais antigēns ir peptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju.

10. Metode saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētā antigēnu prezentējošā šūna satur ekspresijas vektoru, kas ekspresē minēto peptīdu saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju.

11. Aktivēts citotoksisks T limfocīts (CTL), kas ir producēts ar metodi saskaņā ar 9. vai 10. pretenziju un kas selektīvi pazīst peptīdu saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju.

12. Citotoksiskais T limfocīts (CTL) saskaņā ar 11. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, iznīcinot mērķa šūnas pacienta organismā, turklāt minētās mērķa šūnas anomāli prezentē peptīdu saskaņā ar SEQ ID NO: 2.

13. Peptīds saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, nukleīnskābe vai ekspresijas vektors saskaņā ar 5. pretenziju, šūna saskaņā ar 7. pretenziju vai aktivētais citotoksiskais T limfocīts saskaņā ar 12. pretenziju lietošanai vēža, tāda, kā, piemēram, kuņģa, gastrointestinālā trakta, kolorektālā, aizkuņģa dziedzera, plaušu vai nieru vēža ārstēšanā.

14. Peptīds, nukleīnskābe vai ekspresijas vektors, šūna vai aktivētais citotoksiskais T limfocīts lietošanai saskaņā ar 13. pretenziju, turklāt minētais medikaments ir vakcīna.

15. Peptīda ar kopējo garumu no 10 līdz 14 aminoskābēm, kas satur sekvenci, izvēlētu no šādas grupas:

a) sekvenca, kas sastāv no SEQ ID NO: 2, un
 b) SEQ ID NO: 2 variants, kas ir izvēlēts no sekvenču SFNPLWLRI, SFNPLWLRL, SFNPLWLRP, SFNPLWLRL un SFNPLWLRP grupas, neterapeitiska izmantošana pret minēto peptīdu saturošu MHC/peptīda kompleksu specifisku antivielu ģenerēšanai un izstrādei.

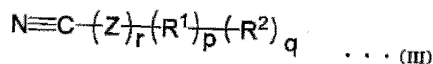
- (51) **C07D 257/04**^(2006.01) (11) **2845853**
 (21) 13805023.2 (22) 07.06.2013
 (43) 11.03.2015
 (45) 25.01.2017
 (31) 2012132811 (32) 12.06.2012 (33) JP
 (86) PCT/JP2013/065848 07.06.2013
 (87) WO2013/187327 19.12.2013
 (73) Nippon Soda Co., Ltd., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8165, JP
 (72) MIYAZAKI Hidekazu, JP
 (74) Cabinet Plasseraud, 66, rue de la Chaussée d'Antin, 75440 Paris Cedex 09, FR
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV

(54) **METODE 1H-TETRAZOLA DERIVĀTA PAGATAVOŠANAI METODE FOR PRODUCING 1H-TETRAZOLE DERIVATIVE**

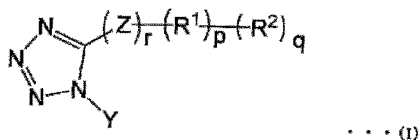
(57) 1. Metode 1H-tetrazola derivāta pagatavošanai, kurā ietilpst: azīda savienojuma reakcija, ko apzīmē ar šādu vispārīgo formulu (II):



(kur Y apzīmē alkilgrupu) ar cianīda savienojumu, ko apzīmē ar šādu vispārīgo formulu (III):

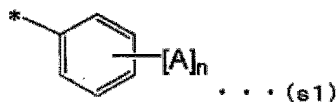


(kur Z apzīmē -CO-, -SO₂- vai -CR_aR_b- grupu (kur R_a un R_b attiecīgi un neatkarīgi apzīmē ūdeņraža atomu, alkilgrupu vai aizvietotu vai neaizvietotu arilgrupu) p apzīmē 0 vai 1, q apzīmē 0 vai 1, r apzīmē 0 vai 1, R¹ apzīmē alkilgrupu vai ūdeņraža atomu, ja q ir 0 vai alkilgrupa vai ūdeņraža atoms, ja q ir 1 un R² apzīmē neaizvietotu vai aizvietotu arilgrupu, ja q ir 1, ja p ir 0 un q ir 1, ja r ir 0) caurplūdes reaktorā, lai pagatavotu savienojumu, ko apzīmē ar šādu vispārīgo formulu (I):



(kur Y ir tāds pats, kā definēts vispārīgajā formulā (II) un Z, R¹, R², p, q un r ir tāds pats, kā definēts vispārīgajā formulā (III)).

2. Metode 1H-tetrazola derivāta pagatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur R² ir grupa, ko apzīmē ar šādu vispārīgo formulu (s1):



(kur A ir halogēna atoms, alkilgrupa, halogēnalkilgrupa, alkoksigrupa, halogēnalkoksigrupa, alkilsulfonilgrupa, neaizvietota vai aizvietota arilgrupa, ciāngrupa vai nitrogrupa, n apzīmē veselu skaitli no 0 līdz 5, A var būt vienādi vai atšķirīgi, ja n ir 2 vai vairāk, un zvaigznīte (*) apzīmē saiti ar R¹, ja p ir 1 vispārīgajā formulā (III), saiti ar Z, ja p ir 0 un r ir 1, vai saiti ar cianīdgrupas oglekļa atomu, ja p un r ir 0).

3. Metode 1H-tetrazola derivāta pagatavošanai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur reakcijas temperatūra reakcijā ir 150 līdz 250 °C.

4. Metode 1H-tetrazola derivāta pagatavošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kur reakcijas šķīdums reakcijā satur azīda savienojumu, ko apzīmē ar vispārīgo formulu (II) tādā

apjomā, kas ir vienāds ar 1,4 vai vairāk reizēm cianīda savienojuma, ko apzīmē ar vispārīgo formulu (III), molu skaitu.

5. Metode 1H-tetrazola derivāta pagatavošanai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kur reakcijā šķīdinātājs reakcijas šķīdumā ir toluols vai N-metilpirolidons.

- (51) **A01J 5/08**^(2006.01) (11) **2846625**
 (21) 13724425.7 (22) 06.05.2013
 (43) 18.03.2015
 (45) 15.02.2017
 (31) 1250457 (32) 07.05.2012 (33) SE
 201213465527 07.05.2012 US
 (86) PCT/SE2013/050500 06.05.2013
 (87) WO2013/169186 14.11.2013
 (73) DeLaval Holding AB, Box 39, 147 21 Tumba, SE
 (72) ÄLVEBY, Nils, SE
 (74) Lilliehorn, Tobias, et al, DeLaval International AB, Intellectual Property Support, Legal Affairs, P.O. Box 39, 147 21 Tumba, SE
 Arnolds ZVIRGZDS, Aģentūra ARNOPATENTS, Brīvības iela 162-17, a/k 13, Rīga, LV-1012, LV

(54) **PUPU GUMIJA A TEATCUP LINER**

(57) 1. Pupu gumija, kas ir veidota tā, lai to ievietotu dzīvnieka pupam pievienojama slaukšanas stobriņa korpusā (4), kam ir gareniska forma, kas stiepjas garenass (x) virzienā, turklāt pupu gumija satur cilindru (2) ar garumu (L) garenass (x) virzienā, kas nosaka iekšējo telpu (21) pupa uzņemšanai, turklāt cilindram (2) miera stāvoklī šķērseniski garenasij (x) ir daudzstūra šķērsgriezuma forma, turklāt daudzstūra šķērsgriezuma forma nosaka daudzstūra daļas (23) un daudzas sānu daļas (24), kuras katra savienojuma divas no minētajām stūra daļām (23), un turklāt katra stūra daļa (23) satur iekšējo virsmu (25) ar konkāvu liekumu, vērstu pret iekšējo telpu (21), un ar iekšējo rādiusu (r), kas stiepjas no iekšējās telpas (21) uz iekšējo virsmu (25), turklāt cilindram (2) un iekšējai telpai (21) ir daudzstūra šķērsgriezuma forma, kas nosaka vismaz trīs un ne vairāk kā četras stūra daļas (23), un vismaz trīs un ne vairāk kā četras sānu daļas (24), turklāt katrai no sānu daļām (24) vismaz sānu daļas (24) vidusdaļā (28) visā cilindra (2) garumā (L) ir pirmais sienas biezums (T₁), katrai no stūra daļām (23) vismaz stūra daļas (23) vidusdaļā (26) visā cilindra (2) garumā (L) ir otrais sienas biezums (T₂), un pirmais sienas biezums (T₁) ir mazāks nekā otrais sienas biezums (T₂), raksturīga ar to, ka visu stūra daļu (23) iekšējie rādiusi (r) ir vienādi un katras stūra daļas (23) iekšējais rādiuss (r) miera stāvoklī stūra daļas (23) vidusdaļā (26) ir vismaz 4 mm, turklāt katra sānu daļa (24) miera stāvoklī ir liekta iekšup uz garenass (x) pusi un ar to, ka pirmās sienas biezuma (T₁) un otrās sienas biezuma (T₂) attiecība ir robežās no 0,3 līdz 0,7.

2. Pupu gumija saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt katras stūra daļas (23) iekšējais rādiuss (r) stūra daļas (23) vidusdaļā (26) ir vismaz 5 mm.

3. Pupu gumija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt katra no sānu daļām (24) miera stāvoklī visā cilindra (2) garumā (L) ir liekta iekšup uz garenass (x) pusi.

4. Pupu gumija saskaņā ar 1. vai 3. pretenziju, turklāt katra sānu daļa (24) satur iekšējo virsmu (27), vērstu pret iekšējo telpu (21), ar iekšējo rādiusu (R), kas stiepjas no pozīcijas (P) ārpus iekšējās telpas (21) uz iekšējo virsmu (27), turklāt katras sānu daļas (24) iekšējais rādiuss (R) sānu daļas (24) vidusdaļā (28) miera stāvoklī ir vismaz 20 mm un ne vairāk kā 60 mm.

5. Pupu gumija saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt katras sānu daļas (24) iekšējais rādiuss (R) sānu daļas (24) vidusdaļā (28) miera stāvoklī ir vismaz 30 mm un ne vairāk kā 50 mm.

6. Pupu gumija saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, turklāt robeža (23-24) starp stūra daļu (23) un sānu daļu (24) atrodas iekšējā pārejas punktā, kurā stūra daļas (23) iekšējās virsmas (25) pieskare un sānu daļas (24) iekšējās virsmas (27) pieskare ir paralēlas un sakrīt viena ar otru.

7. Pupu gumija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt katra stūra daļa (23) satur ārējo virsmu (35), vērstu

prom no iekšējās telpas (21) un ar ārējo rādiusu (r'), kas stiepjas no iekšējās telpas (21) uz ārējo virsmu (35), turklāt katra sānu daļa (24) satur ārējo virsmu (37), vērstu prom no iekšējās telpas (21) un ar ārējo rādiusu (R'), kas stiepjas no pozīcijas ārpus iekšējās telpas (21) uz ārējo virsmu (37), turklāt robeža (23-24) starp stūra daļu (23) un sānu daļu (24) atrodas ārējā pārejas punktā, kurā stūra daļas (23) ārējās virsmas (35) pieskare un sānu daļas (24) ārējās virsmas (27) pieskare ir paralēlas un sakrīt viena ar otru.

8. Pupu gumija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt pirmās sienas biezuma (T_1) un otrās sienas biezuma (T_2) attiecība ir aptuveni 0,5.

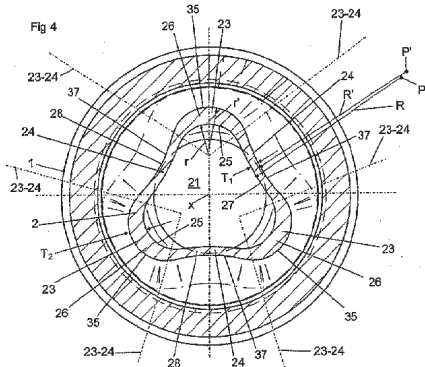
9. Pupu gumija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt cilindrs (2) sašaurinās visā garumā (L) virzienā no galvas (1) uz izplūdes daļu (3).

10. Pupu gumija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt cilindram (2) iekšējai telpai (21) miera stāvoklī ir aptuveni trīsstūrveida šķērsriezuma forma šķērseniski garenasij visā garumā (L) no galvas (1) uz izplūdes daļu (3), turklāt tādējādi šķērsriezuma forma nosaka trīs stūra daļas (23) un trīs sānu daļas (24), kuras katra savieno divas no minētajām stūra daļām (23).

11. Pupu gumija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt pupu gumija pa garenasi (x) satur arī galvu (1), kas satur lūpu (11) un atveri (12) pupam, un izplūdes daļu (3), turklāt cilindrs (2) stiepjas visā garumā (L) no galvas (1) uz izplūdes daļu (3).

12. Pupu gumija saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt galva (1) ir pupu gumijā integrēta daļa.

13. Pupu gumija saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt galva (1) ir atsevišķa daļa, kas pievienota cilindram (2), veidojot pupu gumiju.



3. Ģenētiski modificētais graužējs saskaņā 1. vai 2. pretenziju, turklāt cilvēka vai humanizētais IL-7 kodējošais gēns satur ne vairāk kā piecus cilvēka eksonus.

4. Ģenētiski modificētais graužējs saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt graužējs ir pele un modificētais lokuss satur peles eksonu 2, 3, 4 un 5 nomainīgu ar cilvēka genoma segmentu, kas satur cilvēka IL-7 eksonus 2, 3, 4, 5 un 6.

5. Ģenētiski modificētais graužējs saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt cilvēka vai humanizētais IL-7 kodējošais gēns satur kDNS, kas kodē cilvēka vai humanizēto IL-7 proteīnu.

6. Ģenētiski modificētais graužējs saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt cilvēka vai humanizētais IL-7 ir ekspresēts gēnu ekspresijas profilā, kas ir tāds pats ekspresijas profils, kāds novērots to pašu sugu savvaļas tipa graužējam.

7. Ģenētiski modificētais graužējs saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt graužējā ekspresētā cilvēka vai humanizētā IL-7 līmenis ir aptuveni tāds pats kā graužēja IL-7 līmenis atbilstošā savvaļas tipa graužējā.

8. Metode graužēja ar cilvēka vai humanizētu IL-7 kodējošu gēnu iegūšanai, kas ietver graužēja dīgļa šūnu līnijas modificēšanu, aizstājot graužēja IL-7 eksonus 2 līdz 5 ar cilvēka IL-7 eksoniem 2 līdz 6, lai veidotu cilvēka vai humanizētu IL-7 kodējošo gēnu, kas pretēji transkripcijas virzienam un transkripcijas virzienā ir flankēts ar graužēja IL-7 endogēnām regulējošām sekvencēm, turklāt modifikācija ir graužēja IL-7 endogēnajā lokusā.

9. Metode saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt graužējs ir izvēlēts no grupas kas sastāv no peles, žurkas un kāmjā.

10. Humanizēts IL-7 lokuss, kas satur graužēja IL-7 eksonu 1, cilvēka IL-7 eksonu 2, cilvēka IL-7 eksonu 3, cilvēka IL-7 eksonu 4, cilvēka IL-7 eksonu 5 un cilvēka IL-7 eksonu 6, turklāt humanizētais IL-7 lokuss eventuāli papildus satur graužēja IL-7 5' un 3' netranslētus apgabalus, kas flankē graužēja IL-7 eksonu 1 un cilvēka IL-7 eksonu 6, un turklāt humanizētais IL-7 lokuss eventuāli papildus satur arī cilvēka 3' netranslēto apgabalu vai tā daļu, kas robežojas ar graužēja 3' netranslēto apgabalu.

11. Šūna, kas satur humanizēto IL-7 lokusu saskaņā ar 10. pretenziju.

12. Šūna saskaņā ar 11. pretenziju, kas ir embrionāla cilmes šūna.

13. Audi, kas ir izolēti no graužēja saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kurš satur nomainīgu graužēja IL-7 endogēnajā lokusā saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai.

14. Audi saskaņā ar 13. pretenziju, kas ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no aizkrūts dziedera, liesas, epidermāliem un intestināliem audiem.

(51) **A01K 67/027**^(2006.01) (11) **2859793**
C07K 14/54^(2006.01)
 (21) 14195502.1 (22) 14.06.2013
 (43) 15.04.2015
 (45) 05.04.2017
 (31) 201261660976 P (32) 18.06.2012 (33) US
 2012617440074 P 20.12.2012 US
 201313795765 12.03.2013 US
 (62) EP13739875.6 / EP2861063
 (73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US
 (72) MURPHY, Andrew, US
 (74) Bentham, Andrew, et al, J A Kemp, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB
 Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
 (54) **HUMANIZĒTI IL-7 GRAUŽĒJI**
HUMANIZED IL-7 RODENTS

(57) 1. Ģenētiski modificēts graužējs, kas tā dīgļa šūnu līnijā satur graužēja IL-7 eksonu 2 līdz 5 nomainīgu ar cilvēka IL-7 eksoniem 2 līdz 6, lai veidotu cilvēka vai humanizētu IL-7 kodējošu gēnu, turklāt nomainīgu ir graužēja endogēnā IL-7 lokusā, turklāt cilvēka vai humanizēto IL-7 kodējošo gēnu kontrolē graužēja IL-7 endogēnie regulējošie elementi.

2. Ģenētiski modificētais graužējs saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no žurkas, peles un kāmjā.

(51) **H04N 19/117**^(2014.01) (11) **2860980**
H04N 19/182^(2014.01)
H04N 19/186^(2014.01)
H04N 19/43^(2014.01)
H04N 19/523^(2014.01)
H04N 19/82^(2014.01)
G06F 17/17^(2006.01)
 (21) 14193524.7 (22) 30.09.2011
 (43) 15.04.2015
 (45) 28.06.2017
 (31) 388264 P (32) 30.09.2010 (33) US
 201061426479 P 22.12.2010 US
 201161431909 P 12.01.2011 US
 201161450775 P 09.03.2011 US
 (62) EP11829611.0 / EP2624558
 (73) Samsung Electronics Co., Ltd, 129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, KR
 (72) ALSHIN, Alexander, KR
 ALSHINA, Elena, KR
 CHEN, Jianle, KR
 HAN, Woo-Jin, KR
 SHLYAKHOV, Nikolay, KR
 HONG, Yoon-Mi, KR
 (74) Appleyard Lees, 15 Clare Road, Halifax HX1 2HY, GB
 Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **METODE ATTĒLU INTERPOLĀCIJAI, IZMANTOJOT IZLĪDZINOŠO INTERPOLĀCIJAS FILTRU**
METHOD FOR INTERPOLATING IMAGES BY USING A SMOOTHING INTERPOLATION FILTER

(57) 1. Metode kustības kompensācijai, turklāt metode satur: spilgtuma referenes bloka noteikšanu spilgtuma referenes attēlā, lai prognozētu esošo bloku, izmantojot esošā bloka spilgtuma kustības vektoru,

1/2-pikseļa atrašanās vietas spilgtuma parauga ģenerēšanu spilgtuma referenes blokā, pielietojot 8. kārtas interpolācijas filtru spilgtuma referenes attēla vesela skaitļa pikseļa atrašanās vietā esošajiem spilgtuma paraugiem,

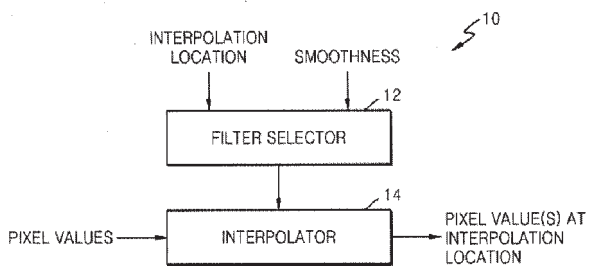
krāsainības referenes bloka noteikšanu krāsainības referenes attēlā, lai prognozētu esošo bloku, izmantojot esošā bloka krāsainības kustības vektoru, un

1/2-pikseļa atrašanās vietas krāsainības parauga ģenerēšanu krāsainības referenes blokā, pielietojot interpolācijas filtru krāsainības referenes attēla vesela skaitļa pikseļa atrašanās vietā esošajiem krāsainības paraugiem,

turklāt 8. kārtas interpolācijas filtrs satur astoņus filtra koeficientus, lai ģenerētu 1/2-pikseļa atrašanās vietas spilgtuma paraugu, kas ir {-1, 4, -11, 40, 40, -11, 4, -1}.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt spilgtuma parauga ģenerēšana satur spilgtuma parauga mērogošanu, kas ģenerēts, lietojot 8. kārtas filtru un izmantojot spilgtuma mērogošanas koeficientu 64, lai rekonstruētu spilgtuma parauga bitu dziļumu.

FIG. 1

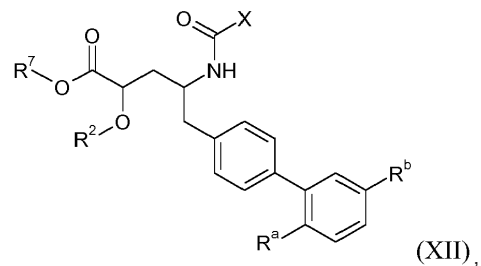


- (51) **C07D 231/18**^(2006.01) (11) **2864292**
C07D 401/04^(2006.01)
C07D 405/12^(2006.01)
C07D 249/04^(2006.01)
C07D 253/08^(2006.01)
C07D 261/18^(2006.01)
A61K 31/415^(2006.01)
A61K 31/4192^(2006.01)
A61K 31/42^(2006.01)
A61K 31/4439^(2006.01)
A61P 9/12^(2006.01)
A61P 13/12^(2006.01)

- (21) 13729232.2 (22) 06.06.2013
(43) 29.04.2015
(45) 12.04.2017
(31) 201261657229 P (32) 08.06.2012 (33) US
201361773969 P 07.03.2013 US
(86) PCT/US2013/044546 06.06.2013
(87) WO2013/184934 12.12.2013
(73) Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, US
(72) HUGHES, Adam, US
FLEURY, Melissa, US
(74) Scott, Susan Margaret, et al, Abel & Imray, 20 Red Lion Street, London WC1R 4PQ, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

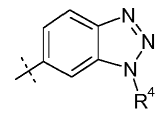
(54) **NEPRILIZĪNA INHIBITORI**
NEPRILYSIN INHIBITORS

(57) 1. Savienojums ar formulu (XII):



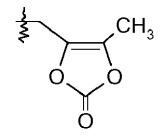
turklāt:

- (i) R^a ir H; R^b ir Cl; X ir:



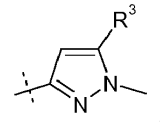
un

R² ir H, R⁴ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)_{2,3}OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-C_{2,4}alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-cikloheksilgrupas, -C_{2,4}alkilēn-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas, benzilgrupas un



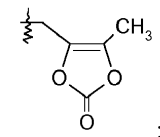
vai R² ir H, R⁴ ir izvēlēts no -O-benzilgrupas, -OCHR^cOC(O)-C₁₋₄alkilgrupas, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂ un -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un R⁷ ir izvēlēts no H un -CH₂OC(O)CH₃; vai R² ir izvēlēts no -C(O)-C₁₋₆alkilgrupas, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -P(O)(OR^e)₂, R⁴ ir -OH un R⁷ ir H; vai

- (ii) R^a ir H; R^b ir Cl; X ir:



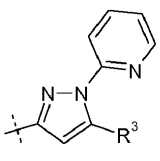
un

R² ir H, R³ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)_{2,3}OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-C_{2,4}alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-cikloheksilgrupas, -C_{2,4}alkilēn-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas, benzilgrupas un



vai R³ ir izvēlēts no -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OC(O)-fenilgrupas, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂ un -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un R⁷ ir H; vai R² ir izvēlēts no -C(O)-C₁₋₆alkilgrupas, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -P(O)(OR^e)₂, R³ ir -OH un R⁷ ir H; vai

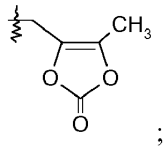
- (iii) R^a ir H; R^b ir Cl; X ir:



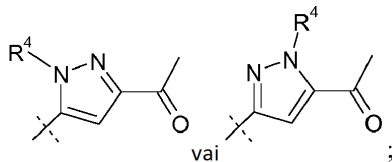
un

R² ir H, R³ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)_{2,3}OH,

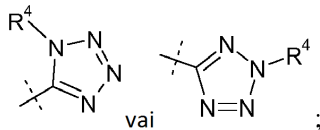
-CHR^cOC(O)-C₁₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-cikloheksilgrupas, -C₂₋₄alkilēn-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas, benzilgrupas un



vai R² ir izvēlēts no -C(O)-C₁₋₆alkilgrupas, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -P(O)(OR^e)₂ un R⁷ ir H; vai (x) R^a ir H; R^b ir H; X ir:

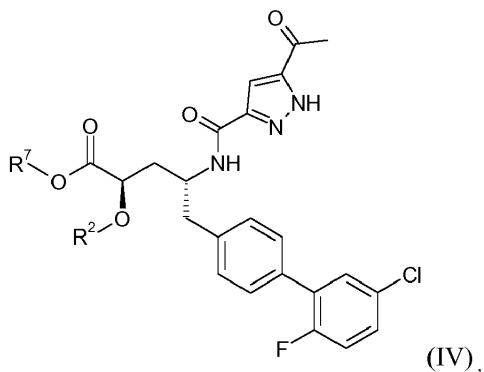


un R² un R⁴ ir H, un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-cikloheksilgrupas, -C₂₋₄alkilēn-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un benzilgrupas; vai R² ir H, R⁴ ir izvēlēts no -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ un -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ un R⁷ ir H; vai R² ir izvēlēts no -C(O)-C₁₋₆alkilgrupas, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -P(O)(OR^e)₂, R⁴ ir H un R⁷ ir H; vai R² ir H, R⁴ ir -CH₂OP(O)(OR^e)₂ vai -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ un R⁷ ir -CH₂CH₃; vai R² ir -C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, R⁴ ir H un R⁷ ir -CH₂CH₃; vai (xi) R^a ir H; R^b ir Cl; X ir:

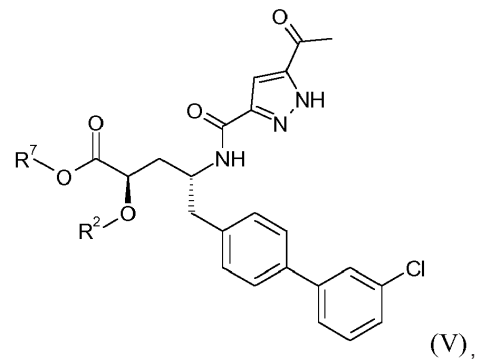


un R² un R⁴ ir H, un R⁷ ir izvēlēts no H, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄alkilgrupas, -CHR^cOC(O)O-cikloheksilgrupas, -C₂₋₄alkilēn-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un benzilgrupas; vai R² ir H, R⁴ ir izvēlēts no -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ un -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ un R⁷ ir H; vai R² ir izvēlēts no -C(O)-C₁₋₆alkilgrupas, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas un -P(O)(OR^e)₂, R⁴ ir H un R⁷ ir H; vai R² ir H, R⁴ ir -CH₂OP(O)(OR^e)₂ vai -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ un R⁷ ir -CH₂CH₃; vai R² ir -C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, R⁴ ir H un R⁷ ir -CH₂CH₃; turklāt katrs R^c neatkarīgi ir H vai -C₁₋₃alkilgrupa; katrs R^d neatkarīgi ir H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilgrupa vai benzilgrupa; un katrs R^e neatkarīgi ir H, -C₁₋₆alkilgrupa vai fenilgrupa; vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

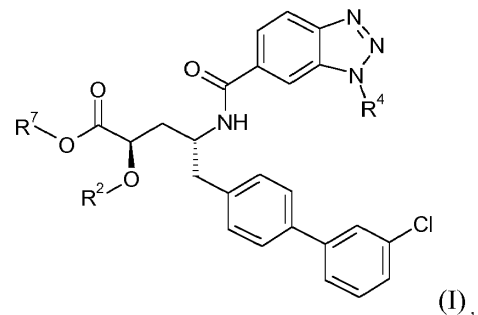
2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (IV):



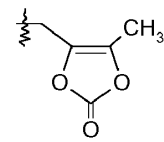
turklāt R² ir H un R⁷ ir izvēlēts no H un -CH₂CH₃.
3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (V):



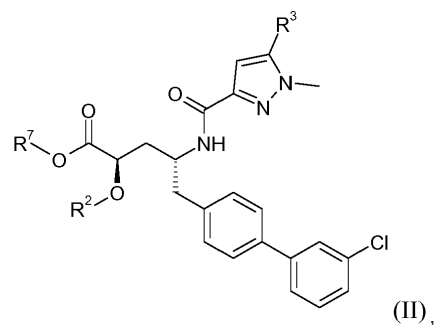
turklāt R² ir H un R⁷ ir izvēlēts no H un -CH₂CH₃.
4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (I):



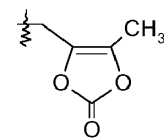
turklāt R² ir H, R⁴ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, benzilgrupas un



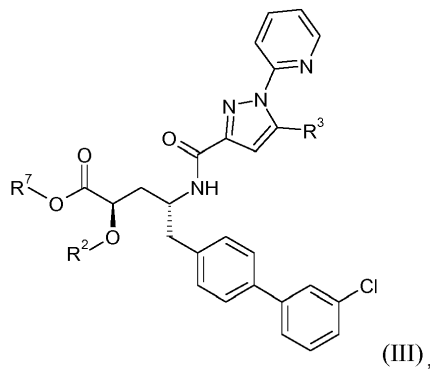
vai R² ir H, R⁴ ir -OCH₂OC(O)CH₃ un R⁷ ir izvēlēts no H un -CH₂OC(O)CH₃; vai R² ir H, R⁴ ir izvēlēts no -OCH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ un -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ un R⁷ ir H; vai R² ir H, R⁴ ir -O-benzilgrupa un R⁷ ir H.
5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (II):



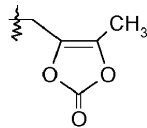
turklāt R² ir H, R³ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, benzilgrupas un



6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (III):

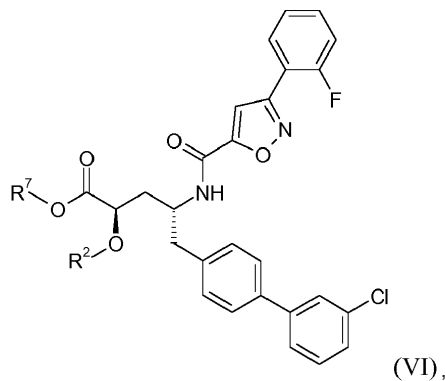


turklāt R² ir H, R³ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆alkilgrupas, benzilgrupas un



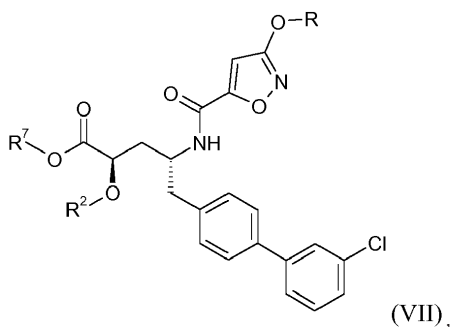
turklāt R^d ir -CH(CH₃)₂; vai R² ir H, R³ ir -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂ un R⁷ ir H; vai R² ir -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R³ ir -OH un R⁷ ir H.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (VI):



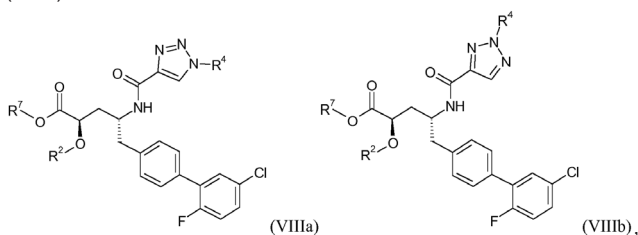
turklāt R² ir H un R⁷ ir izvēlēts no H, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂ un -C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃.

8. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (VII):

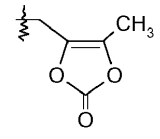


turklāt R ir -CH₃, R² ir H un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃ un -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃.

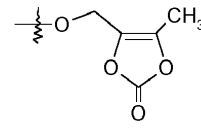
9. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (VIIIa) vai (VIIIb):



turklāt R² ir H, R⁴ ir -OH un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O-cikloheksilgrupas, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ un

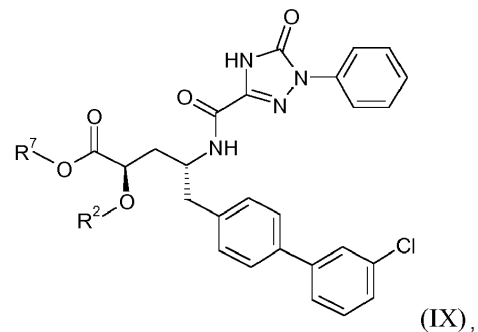


vai R² ir H, R⁴ ir izvēlēts no -OCH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ un



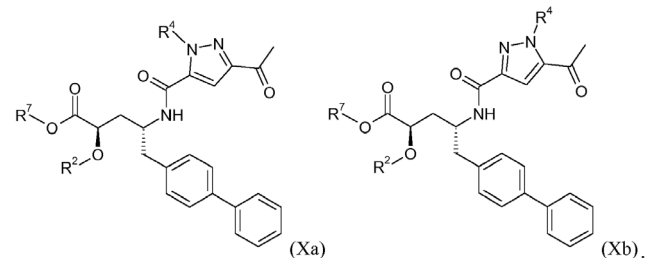
un R⁷ ir H.

10. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (IX):



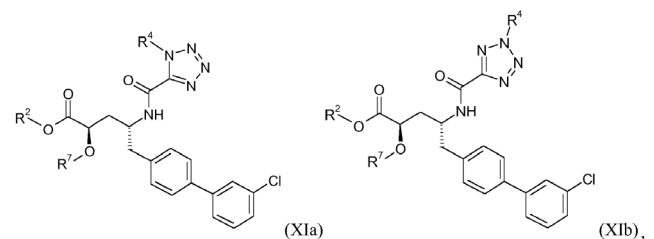
turklāt R² ir H un R⁷ ir izvēlēts no -CH₂OC(O)OCH₂CH₃ un -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (Xa) vai (Xb):



turklāt R² ir H, R⁴ ir -CH₂OP(O)(OH)₂ vai -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂ un R⁷ ir -CH₂CH₃; vai R² ir -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ ir H un R⁷ ir -CH₂CH₃.

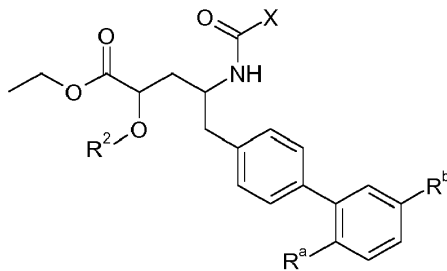
12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (XIa) vai (XIb):



turklāt R², R⁴ un R⁷ ir H; vai R² un R⁴ ir H un R⁷ ir -CH₂OC(O)OCH₂CH₃.

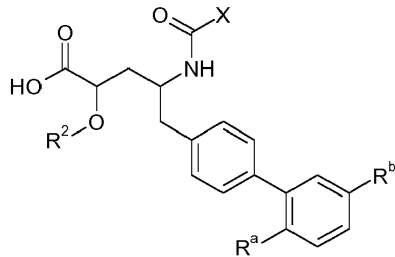
13. Metode savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai iegūšanai, kas ietver šādus soļus:

(a) savienojuma ar formulu:



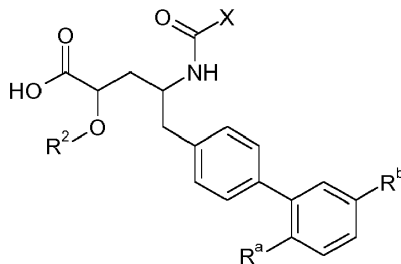
pakļaušanu reakcijai ar savienojumu ar formulu HO-R⁷ pāresterifikācijas reakcijā; vai

(b) savienojuma ar formulu:



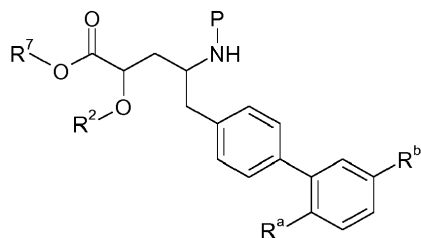
pakļaušanu reakcijai ar savienojumu ar formulu L-R⁷ nukleofilās aizvietošanas reakcijā, turklāt L ir atšķeļama grupa; vai

(c) savienojuma ar formulu:



pakļaušanu reakcijai ar savienojumu ar formulu L-R² nukleofilās aizvietošanas reakcijā, turklāt L ir atšķeļama grupa; vai

(d) savienojuma ar formulu:



pakļaušanu reakcijai ar savienojumu ar formulu HOOC-X savienošanas reakcijā, turklāt P ir H vai aminogrupas aizsarggrupa, lai iegūtu savienojumu ar formulu (XII).

14. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur farmaceitiski pieņemamu nesēju un savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, eventuāli kopā ar papildu terapeitisku līdzekli.

15. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt papildu terapeitiskais līdzeklis ir AT₁ receptoru antagonists.

16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai lietošanai terapijā.

17. Savienojums saskaņā ar 16. pretenziju lietošanai hipertensijas, sirds mazspējas vai nieru slimības ārstēšanā.

(51) C07C 307/08^(2006.01) (11) 2865663

A61K 31/18^(2006.01)

A61K 31/277^(2006.01)

A61P 25/08^(2006.01)

(21) 13807707.8 (22) 17.06.2013

(43) 29.04.2015

(45) 05.04.2017

(31) 2012616626 P (32) 21.06.2012 (33) US
201261709737 P 04.10.2012 US
201361751331 P 11.01.2013 US

(86) PCT/JP2013/066623 17.06.2013

(87) WO2013/191144 27.12.2013

(73) Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

(72) KAZUTA Yuji, JP
WATANABE Toru, JP
SORIMACHI Keiichi, JP
SAITO Minako, JP
KITA Yoichi, JP
TANAKA Toshiaki, JP
HIGASHIYAMA Hiroyuki, JP
HANADA Takahisa, JP
TERAMOTO Tetsuyuki, JP
KOSASA Takashi, JP
ISHIKAWA Yukio, JP

(74) HOFFMANN EITL, Patent- und Rechtsanwälte, Arabellastraße 4, 81925 München, DE

Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV

(54) **JAUNS INDĀNSULFAMĪDA ATVASINĀJUMS
NOVEL INDANESULFAMIDE DERIVATIVE**

(57) 1. Savienojums vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, kas ir izvēlēts no grupas:

1) N-[(1S)-2,2,5,7-tetrafluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

2) N-[(1S)-2,2,4,7-tetrafluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

3) (+)-N-(2,2,4,6,7-pentafluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

4) N-[(1S*)-5-ciano-2,2-difluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

5) (-)-N-(7-hlor-2,2,5-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

6) (-)-N-(7-hlor-2,2,4-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

7) (-)-N-(7-hlor-2,2-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

8) (-)-N-(7-hlor-2,2,6-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

9) (+)-N-(5-hlor-2,2,7-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

10) N-[(1S)-2,2-difluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

11) N-[(1S)-2,2,5-trifluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

12) N-[(1S*)-2,2,4-trifluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

13) N-[(1S*)-7-(difluormetil)-2,2-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

14) N-[(1R*,2R*)-2,4,7-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

15) (-)-N-[(1R*,2R*)-7-hlor-2,4-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

16) (+)-N-[(1R*,2R*)-7-hlor-2,4-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

17) (-)-N-[(1R*,2R*)-7-hlor-2,5-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

18) (+)-N-[(1R*,2R*)-4-hlor-7-fluor-2-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

19) (+)-N-(7-hlor-4-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

20) (±)-N-(5-fluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

21) (-)-N-(4-fluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

22) (+)-N-(4-fluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

23) (+)-N-(7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

24) (±)-N-(5-hlor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

25) (-)-N-(4-hlor-7-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

26) (+)-N-(7-hlor-5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

27) (-)-N-(7-hlor-5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

28) (-)-N-(5-hlor-7-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

29) N-[(1S)-4,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

30) (+)-N-(7-hlor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

31) (+)-N-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

32) (-)-N-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;

33) N-[(1S)-7-hlor-5-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

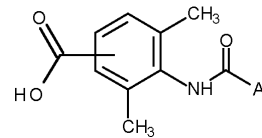
un

- 34) (-)-N-(4,6,7-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds.
 2. Savienojums vai tā farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēts no grupas:
 1) N-[(1S)-2,2,5,7-tetrafluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;
 2) N-[(1S)-2,2,4,7-tetrafluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;
 3) (-)-N-(7-hlor-2,2,5-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;
 4) (-)-N-(7-hlor-2,2-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds;
 5) N-[(1S)-2,2-difluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;
 6) N-[(1S)-2,2,5-trifluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;
 7) N-[(1S)-4,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;
 8) N-[(1S)-7-hlor-5-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds;

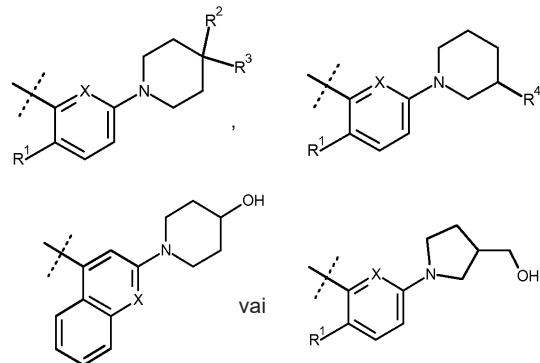
un

- 9) (-)-N-(4,6,7-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds.
 3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir N-[(1S)-2,2,5-trifluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
 4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (-)-N-(7-hlor-2,2,5-trifluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
 5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir N-[(1S)-2,2,5,7-tetrafluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
 6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir N-[(1S)-2,2-difluor-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
 7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir N-[(1S)-4,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.
 8. Farmaceutiska kompozīcija epilepsijas ārstēšanai, kas satur savienojumu vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai.
 9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai vai farmaceutiskā kompozīcija izmantošanai epilepsijas ārstēšanas metodē.

- (51) **C07D 401/04**^(2006.01) (11) **2867218**
C07D 207/08^(2006.01)
C07D 211/42^(2006.01)
C07D 211/46^(2006.01)
A61K 31/445^(2006.01)
A61K 31/4709^(2006.01)
A61K 31/402^(2006.01)
A61K 31/4025^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
 (21) 13734249.9 (22) 20.06.2013
 (43) 06.05.2015
 (45) 22.02.2017
 (31) 201261665956 P (32) 29.06.2012 (33) US
 201361778969 P 13.03.2013 US
 (86) PCT/US2013/046685 20.06.2013
 (87) WO2014/004230 03.01.2014
 (73) Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
 (72) BLANCO-PILLADO, Maria-Jesus, US
 VETMAN, Tatiana Natali, US
 FISHER, Matthew Joseph, US
 KUKLISH, Steven Lee, US
 (74) Smith, Andrew George, Eli Lilly and Company Limited, European Patent Operations, Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Windlesham, Surrey GU20 6PH, GB
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **IEKAISUMA STĀVOKĻU ĀRSTĒŠANAI NODERĪGI DIMETILBENZOSKĀBES SAVIENOJUMI DIMETHYL-BENZOIC ACID COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS**
 (57) 1. Savienojums ar formulu:

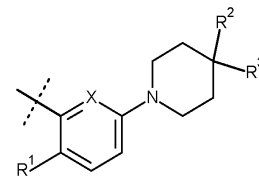


turklāt A ir:



R¹ ir CH₃, CF₃ grupa vai F atoms,
 R² ir H, F atoms vai CH₃ grupa,
 R³ ir CH₃, OCH₃, OH grupa vai F atoms,
 R⁴ ir OH vai CH₂OH grupa, un
 X ir CH grupa vai N atoms,
 vai farmaceutiski pieņemams tā sāls.

2. Savienojums vai sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt A ir:

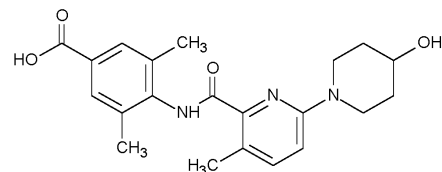


3. Savienojums vai sāls saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt R¹ ir CH₃ grupa.

4. Savienojums vai sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt X ir N.

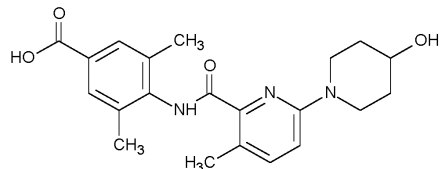
5. Savienojums vai sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt R² ir H un R³ ir OH.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurš ir:



vai farmaceutiski pieņemams tā sāls.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurš ir:



8. Hidratēts savienojums saskaņā ar 7. pretenziju.

9. Hidratēts savienojums saskaņā ar 8. pretenziju, kas atšķiras ar izteiktu maksimumu rentgenstaru difrakcijas spektrā, spektrs iegūts rentgenstaru pulvera difraktometrā, kas aprīkots ar CuKα staru avotu (λ = 1,54060 Å), pie difrakcijas leņķa 2θ 9,0°, kombinācijā ar diviem vai vairākiem maksimumiem pie difrakcijas leņķa 2θ, izvēlēta no grupas, kura sastāv no 5,8°, 8,5°, 9,8°, 11,6°, 11,8°, 17,5° un 24,2°.

10. Savienojums vai farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai lietošanai terapijā.

11. Savienojums vai farmaceutiski pieņemams tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai lietošanai osteoartrīta ārstēšanā.

12. Savienojums vai farmaceitiski pieņemams tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai lietošanai reimatoīdā artrīta ārstēšanā.

13. Savienojums vai farmaceitiski pieņemams tā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai lietošanai ar osteoartrītu vai reimatoīdo artrītu saistītu sāpju ārstēšanā.

14. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu vai farmaceitiski pieņemamu tā sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai kombinācijā ar vienu vai vairākiem farmaceitiski pieņemamiem nesējiem, atšķaidītājiem vai palīgvielām.

- (51) **E01B 19/00**^(2006.01) (11) **2870292**
E01F 8/00^(2006.01)
- (21) 13756281.5 (22) 05.07.2013
- (43) 13.05.2015
- (45) 22.03.2017
- (31) 7492012 (32) 06.07.2012 (33) AT
- (86) PCT/AT2013/000114 05.07.2013
- (87) WO2014/005165 09.01.2014
- (73) Kirchdorfer Fertigteileholding GmbH, Kirchdorfer Platz 1, 2752 Wöllersdorf, AT
- (72) BARNAS, Alexander, AT
LANZ, Gerald, AT
SCHMID, Josef, AT
- (74) Gibling & Poth Patentanwälte OG, Dorotheergasse 7/14, 1010 Wien, AT
Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra INTELS, a/k 30, Rīga, LV-1083, LV
- (54) **DZELZCEĻA SLIEŽU CEĻA PRETTROKŠŅA BARJERAS POSMS**
TRACK-BODY ANTI-NOISE WALL COMPONENT

(57) 1. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1), kas paredzēta nepārtrauktas sliežu ceļa prettrokšņa barjeras veidošanai, izvietojot lielu daudzumu sliežu ceļa prettrokšņa barjeru sastāvdaļas (1) to garenvirziena asu secībā, kas sastāv no pamatnes (2) ievietošanai sliežu ceļā (3) un barjeras elementa (4), kas integrāli izvietots uz pamatnes (2), turklāt barjeras elements (4) darba stāvoklī, satur sāniski atvērtā padziļinājuma (6) jumta sienu (5), kas ir izveidota ārkārtas nišu veidošanai, minētā jumta sienu izvietota visā sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļas (1) garumā, turklāt jumta sienas (5) augšējā mala (18) izveidota kā gājēju celiņš, turklāt jumta siena (5) ir pietiekami plata, lai cilvēki varētu pārvietoties pa to, un ir tik bieza, ka to var noslogot līdz tādiem pakāpei, ka minētā jumta siena (5) nodrošina cilvēkiem pietiekamu drošību un atbilst vietējo varas iestāžu iepriekš noteiktajām prasībām,

kas raksturīga ar to, ka sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) ir brīva no stieģrojuma un barjeras elements (4) ir izveidots tā, lai tā lielākā daļa saturētu poraino betonu.

2. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pamatne (2) darba stāvoklī satur izvirkājumu (7), kurš ir novietots zem jumta sienas (5).

3. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka vismaz daļa no barjeras elementa (4), kas piekļaujas padziļinājumam (6) ir izveidota kā slīpa virsma, it īpaši, kā apskatīts darba pozīcijā, leņķī no 35° līdz 55° attiecībā pret perpendikulāru virsmu.

4. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka pamatnei (2) ir atbalsta virsma (8) uzstādīšanai uz ceļa platformas.

5. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) satur, jo īpaši uz pamatnes (2), vismaz vienu starpliku pieņemšanas ierīci, lai saglabātu attālumu no blakus esošām sliedēm (12), kā arī sliežu korpusa (3).

6. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļai (1) ir taisnstūrveida forma.

7. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīga ar to,

ka sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) ir izveidota kā gatava dzelzsbetona sastāvdaļa.

8. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka lielapjoma-porains betons ir lielapjoma-porains normāls betons.

9. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka pamatne (2) ir izgatavota no normāla betona.

10. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka vismaz viena ūdens drenāžas atvere ir novietota pamatnē (2), īpaši atbalsta virsmā.

11. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka pamatne (2) satur pakāpienveida izvirkājumu (22) virsmas pirmajā galā (21), pamatne satur padziļinājumu (23) virsmas otrajā galā pretī virsmas pirmajiem galiem (21) un izvirkājums (22) ir diametrāli pretējs padziļinājumam (23).

12. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka atstarošanas slānis (11) ir ierīkots vismaz dažās garenvirziena sānu malās (19) sekcijās un ir pretējs padziļinājumam (6).

13. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjera aprīkota ar lielu skaitu sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļām (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai.

14. Dzelzceļa sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļa (1) saskaņā ar 13. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka jumta sienas (5) no sliežu ceļa prettrokšņa barjeras sastāvdaļas (1) norobežo padziļinājums (6), kas būtībā turpinās visā sliežu ceļa prettrokšņa barjeras garumā.

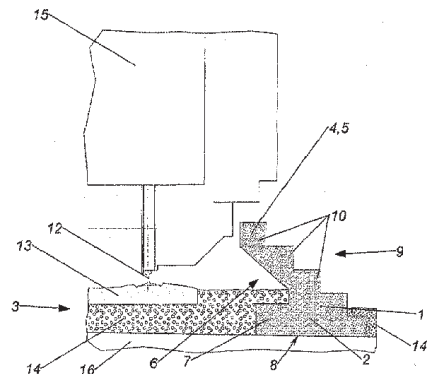
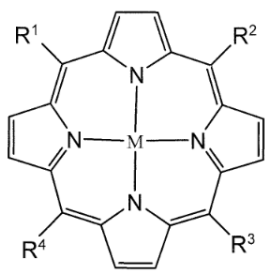


Fig. 2

- (51) **A61K 41/00**^(2006.01) (11) **2872176**
A61K 51/04^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
C07D 487/22^(2006.01)
A61N 5/10^(2006.01)
A61K 33/34^(2006.01)
- (21) 13737828.7 (22) 11.07.2013
- (43) 20.05.2015
- (45) 22.03.2017
- (31) 201212409 (32) 12.07.2012 (33) GB
- (86) PCT/EP2013/064735 11.07.2013
- (87) WO2014/009496 16.01.2014
- (73) MorEx Development Partners LLP, 63 St. James's Street, London SW1A 1LY, GB
- (72) BEATTIE, Christopher, GB
WADSWORTH, Anne, GB
RENNIE, James, GB
- (74) Schlich, George, et al, Schlich, 9 St Catherine's Road, Littlehampton, West Sussex BN17 5HS, GB
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV
- (54) **KARBORANILPORFIRĪNI IZMANTOŠANAI VĒŽA ĀRSTĒŠANĀ**
CARBORANYLPORPHYRINS FOR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

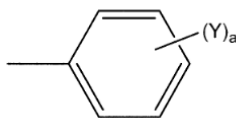
(57) 1. Savienojums ar formulu:



(1),

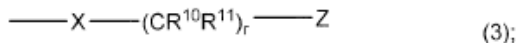
kurā:

R¹, R², R³ un R⁴ ir izvēlēti no elektronakceptora grupas, -NO₂, -NH₂ grupas, halogēna atoma vai aizvietotāja ar šādu formulu:



(2);

kurā Y var būt fenilgredzenu *orto*-, *meta*- vai *para*-pozīcijā un ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, hidrokarbilgrupas, nearomātiskas karbocikliskās grupas, nearomātiskas heterocikliskās grupas, arilgrupas, alkilarilgrupas, arilalkilgrupas; vai hidrokarbilgrupa, nearomātiska karbocikliskā grupa, nearomātiska heterocikliskā grupa, arilgrupa, alkilarilgrupa vai arilalkilgrupa, kas aizvietota ar 1 līdz 4 hidrofilām grupām, kas izvēlētas no hidroksilgrupas, alkoksigrupas, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶ grupas, nitrogrupas, amīdgrupas, ureīdgrupas, karbamātgrupas, -SR⁷, -NR⁹R⁹ grupas vai polialkilēnoksidā; vai aizvietotājs ar formulu (3):



ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir aizvietotājs ar formulu (2), kurā Y ir ar formulu (3); kur:

X ir izvēlēts no skābekļa atoma vai sēra atoma; R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ un R¹¹ ir izvēlēti no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)hidrokarbilgrupas;

Z ir karborāna klasteris, kas būra struktūrā satur vismaz divus oglekļa atomus un vismaz trīs bora atomus vai vismaz vienu oglekļa atomu un vismaz piecus bora atomus;

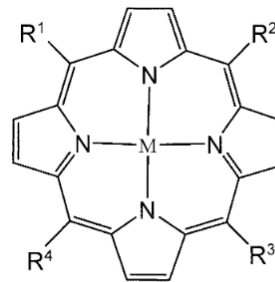
r ir 0 vai vesels skaitlis no 1 līdz 20;

a ir vesels skaitlis no 1 līdz 4; un

arī ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir elektronakceptora grupa, -NO₂, -NH₂ grupa vai halogēna atoms; un M ir izvēlēts no diviem ūdeņraža joniem, viena vienvērtīga metāla jona, diviem vienvērtīgiem metāla joniem, divvērtīga metāla jona, trīsvērtīga metāla jona, četrvērtīga metāla jona, piecvērtīga metāla jona vai sešvērtīga metāla jona, turklāt porfirīna un metāla komplekss, kas atvasināts no viena vienvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar pretēju katjonu un porfirīna un metāla komplekss, kas atvasināts no trīsvērtīga, četrvērtīga, piecvērtīga vai sešvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar attiecīgu pretēju anjonu, divkāršu anjonu vai trīskāršu anjonu skaitu, izmantošanai vēža ārstēšanā ar rentģenterapiju ar savienojuma vienas devas ievadīšanu ne biežāk kā reizi katrās 2 nedēļās.

2. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt vienu devu ievada ne biežāk kā reizi katrā no 3 līdz 12 nedēļām, ne biežāk kā reizi katrā no 4 līdz 9 nedēļām vai ne biežāk kā reizi katrā no 5 līdz 8 nedēļām.

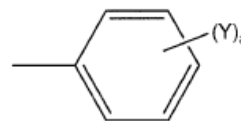
3. Savienojums ar formulu:



(1),

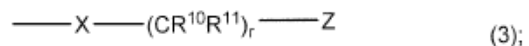
kurā:

R¹, R², R³ un R⁴ ir izvēlēti no elektronakceptora grupas, -NO₂, -NH₂ grupas, halogēna atoma vai aizvietotāja ar šādu formulu:



(2);

kurā Y var būt fenilgredzenu *orto*-, *meta*- vai *para*-pozīcijā un ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, hidrokarbilgrupas, nearomātiskas karbocikliskās grupas, nearomātiskas heterocikliskās grupas, arilgrupas, alkilarilgrupas, arilalkilgrupas; vai hidrokarbilgrupa, nearomātiska karbocikliskā grupa, nearomātiska heterocikliskā grupa, arilgrupa, alkilarilgrupa vai arilalkilgrupa, kas aizvietota ar 1 līdz 4 hidrofilām grupām, kas izvēlētas no hidroksilgrupas, alkoksigrupas, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶ grupas, nitrogrupas, amīdgrupas, ureīdgrupas, karbamātgrupas, -SR⁷, -NR⁹R⁹ grupas vai polialkilēnoksidā; vai aizvietotājs ar formulu (3):



ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir aizvietotājs ar formulu (2), kurā Y ir ar formulu (3); kur:

X ir izvēlēts no skābekļa atoma vai sēra atoma;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ un R¹¹ ir izvēlēti no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)hidrokarbilgrupas;

Z ir karborāna klasteris, kas būra struktūrā satur vismaz divus oglekļa atomus un vismaz trīs bora atomus vai vismaz vienu oglekļa atomu un vismaz piecus bora atomus;

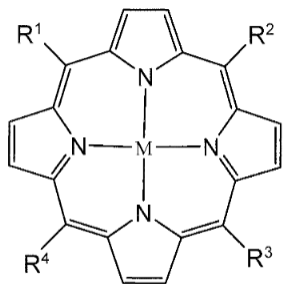
r ir 0 vai vesels skaitlis no 1 līdz 20;

a ir vesels skaitlis no 1 līdz 4; un

arī ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir elektronakceptora grupa, -NO₂, -NH₂ grupa vai halogēna atoms; un M ir izvēlēts no diviem ūdeņraža joniem, viena vienvērtīga metāla jona, diviem vienvērtīgiem metāla joniem, divvērtīga metāla jona, trīsvērtīga metāla jona, četrvērtīga metāla jona, piecvērtīga metāla jona vai sešvērtīga metāla jona, turklāt porfirīna un metāla komplekss, kas atvasināts no viena vienvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar pretēju katjonu un porfirīna un metāla komplekss, kas atvasināts no trīsvērtīga, četrvērtīga, piecvērtīga vai sešvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar attiecīgu pretēju anjonu, divkāršu anjonu vai trīskāršu anjonu skaitu, izmantošanai vēža ārstēšanā ar rentģenterapiju, kas raksturīga ar to, ka pilnā ārstēšanas kursā, kas ietver atkārtotu pacienta apstarpšanu, ievada savienojuma vienu devu.

4. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt pilnais ārstēšanas kurss ilgst no 1 līdz 16 nedēļām, no 3 līdz 12 nedēļām, no 4 līdz 9 nedēļām vai no 5 līdz 8 nedēļām.

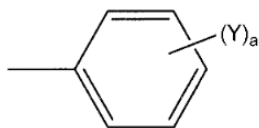
5. Savienojums ar formulu:



(1),

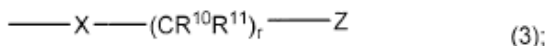
kurā:

R¹, R², R³ un R⁴ ir izvēlēti no elektronakceptora grupas, -NO₂, -NH₂ grupas, halogēna atoma vai aizvietotāja ar šādu formulu:



(2);

kurā Y var būt fenilgredzenu *ortho*-, *meta*- vai *para*-pozīcijā un ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, hidrokarbilgrupas, nearomātiskas karbocikliskās grupas, nearomātiskas heterocikliskās grupas, arilgrupas, alkilarilgrupas, arilalkilgrupas; vai hidrokarbilgrupa, nearomātiska karbocikliskā grupa, nearomātiska heterocikliskā grupa, arilgrupa, alkilarilgrupa vai arilalkilgrupa, kas aizvietota ar 1 līdz 4 hidrofilām grupām, kas izvēlētas no hidroksilgrupas, alkoksigrupas, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶ grupas, nitrogrupas, amīdgrupas, ureīdgrupas, karbamātgrupas, -SR⁷, -NR⁸R⁹ grupas vai polialkilēnoksīda; vai aizvietotājs ar formulu (3):



ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir aizvietotājs ar formulu (2), kurā Y ir ar formulu (3);

kur:

X ir izvēlēts no skābekļa atoma vai sēra atoma;
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ un R¹¹ ir izvēlēti no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)hidrokarbilgrupas;

Z ir karborāna klasteris, kas būra struktūrā satur vismaz divus oglekļa atomus un vismaz trīs bora atomus vai vismaz vienu oglekļa atomu un vismaz piecus bora atomus;

r ir 0 vai vesels skaitlis no 1 līdz 20;

a ir vesels skaitlis no 1 līdz 4; un

arī ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir elektronakceptora grupa, -NO₂, -NH₂ grupa vai halogēna atoms; un M ir izvēlēts no diviem ūdeņraža joniem, viena vienvērtīga metāla jona, diviem vienvērtīgiem metāla joniem, divvērtīga metāla jona, trīsvērtīga metāla jona, četrvērtīga metāla jona, piecvērtīga metāla jona vai sešvērtīga metāla jona, turklāt porfirīna un metāla kompleks, kas atvasināts no viena vienvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar pretēju katjonu un porfirīna un metāla kompleks, kas atvasināts no trīsvērtīga, četrvērtīga, piecvērtīga vai sešvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar attiecīgu pretēju anjonu, divkāršu anjonu vai trīskāršu anjonu skaitu, izmantošanai vēža ārstēšanā ar rentģenerāciju, kas raksturīga ar to, ka rentģenstarus sensibilizējoša savienojuma terapeitiski efektīvs daudzums saglabājas audzēja audos uz klīniski nozīmīgu periodu pēc savienojuma vienas devas ievadīšanas, lai pieļautu rentģenterapijas kursu uz klīniski nozīmīgu periodu, turklāt rentģenterapijas kurss ietver atkārtotu pacienta apstārošanu.

6. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt klīniski nozīmīgais periods ilgst no 1 līdz 16 nedēļām, no 4 līdz 9 nedēļām vai no 5 līdz 8 nedēļām.

7. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt R¹, R², R³, R⁴ ir izvēlēti no -NO₂ grupas, halogēna atoma un formulas (2).

8. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt divi no R¹, R², R³, R⁴ ir -NO₂ grupa un divi no R¹, R², R³, R⁴ ir formula (2).

9. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt R¹ un R³ ir NO₂ grupa.

10. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 7. vai 8. pretenziju, turklāt R² un R⁴ ir formula (2).

11. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt Y ir *meta*-pozīcijā.

12. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt M ir divvērtīgs metāla jons, piemēram, vara jons, R¹⁰ un R¹¹ ir ūdeņraža atomi, r ir 1 līdz 6 un a ir 1 vai 2.

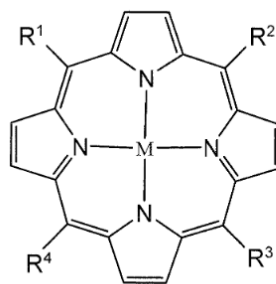
13. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt Z būra struktūrā satur 2 oglekļa atomus un 10 bora atomus.

14. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt savienojums ir vara *mezo*-5,15-*bis*[3-[(1,2-dikarbaklozo-dodekaboranil)metoksifenil]-*mezo*-10,20-dinitroporfirīns.

15. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju, turklāt vēzis ir smadzeņu, galvas un/vai kakla vēzis.

16. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 15. pretenziju, turklāt vēzis ir skvamozo šūnu karcinoma.

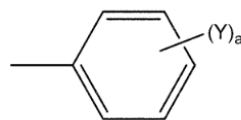
17. Savienojums ar formulu:



(1),

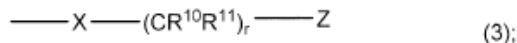
kurā:

R¹, R², R³ un R⁴ ir izvēlēti no elektronakceptora grupas, -NO₂, -NH₂ grupas, halogēna atoma vai aizvietotāja ar šādu formulu:



(2);

kurā Y var būt fenilgredzenu *ortho*-, *meta*- vai *para*-pozīcijā un ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, hidrokarbilgrupas, nearomātiskas karbocikliskās grupas, nearomātiskas heterocikliskās grupas, arilgrupas, alkilarilgrupas, arilalkilgrupas; vai hidrokarbilgrupa, nearomātiska karbocikliskā grupa, nearomātiska heterocikliskā grupa, arilgrupa, alkilarilgrupa vai arilalkilgrupa, kas aizvietota ar 1 līdz 4 hidrofilām grupām, kas izvēlētas no hidroksilgrupas, alkoksigrupas, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶ grupas, nitrogrupas, amīdgrupas, ureīdgrupas, karbamātgrupas, -SR⁷, -NR⁸R⁹ grupas vai polialkilēnoksīda; vai aizvietotājs ar formulu (3)



ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir aizvietotājs ar formulu (2), kurā Y ir ar formulu (3);

kur:

X ir izvēlēts no skābekļa atoma vai sēra atoma;
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ un R¹¹ ir izvēlēti no ūdeņraža atoma un (C₁-C₄)hidrokarbilgrupas;

Z ir karborāna klasteris, kas būra struktūrā satur vismaz divus oglekļa atomus un vismaz trīs bora atomus vai vismaz vienu oglekļa atomu un vismaz piecus bora atomus;

r ir 0 vai vesels skaitlis no 1 līdz 20;

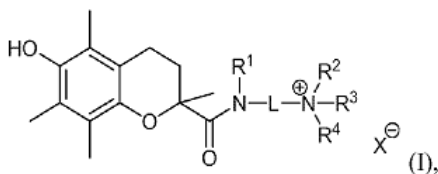
a ir vesels skaitlis no 1 līdz 4; un

arī ar nosacījumu, ka vismaz viens no R¹, R², R³ un R⁴ ir elektronakceptora grupa, -NO₂, -NH₂ grupa vai halogēna atoms; un M ir izvēlēts no diviem ūdeņraža joniem, viena vienvērtīga metāla jona, diviem vienvērtīgiem metāla joniem, divvērtīga metāla jona, trīsvērtīga metāla jona, četrvērtīga metāla jona, piecvērtīga metāla

jona vai sešvērtīga metāla jona, turklāt porfirīna un metāla kompleks, kas atvasināts no viena vienvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar pretēju katjonu un porfirīna un metāla kompleks, kas atvasināts no trīsvērtīga, četrvērtīga, piecvērtīga vai sešvērtīga metāla jona, ir pēc lādiņa sabalansēts ar attiecīgu pretēju anjonu, divkārtšu anjonu vai trīskārtšu anjonu skaitu, izmantošanai audzēja atkārtotā diagnostiskā vizualizācijā ar savienojuma vienas devas ievadīšanu ne biežāk kā reizi katrās 2 nedēļās.

18. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru iepriekšējo pretenziju ievadīšanai audzējā.

- (51) **C07D 311/66**^(2006.01) (11) **2872497**
A61K 31/353^(2006.01)
A61P 25/28^(2006.01)
A61Q 19/08^(2006.01)
- (21) 13759838.9 (22) 12.07.2013
(43) 20.05.2015
(45) 08.03.2017
- (31) 12176128 (32) 12.07.2012 (33) EP
201261670644 P 12.07.2012 US
- (86) PCT/NL2013/050528 12.07.2013
(87) WO2014/011047 16.01.2014
- (73) KHONDRION IP B.V., Van Heemstraweg 49 e, 6641 AA Beuningen (Gld), NL
(72) BLAAUW, Richard Hendrik, NL
LEENDERS, Ruben Gerardus George, NL
STERK, Geert Jan, NL
HERMKENS, Pedro Harold Han, NL
- (74) Nederlandsch Octrooibureau, P.O. Box 29720, 2502 LS The Hague, NL
Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
- (54) **HROMANILTVASINĀJUMI MITOHONDRIJU SLIMĪBAS ĀRSTĒŠANAI**
CHROMANYL DERIVATIVES FOR TREATING MITOCHONDRIAL DISEASE
- (57) 1. Savienojums ar vispārīgo formulu (I):



kur

- L ir linkers, kas sastāv no 1 līdz 10 pēc izvēles aizstātiem pamatatomiem, kas izvēlēti no oglekļa, slāpekļa un skābekļa atoma; un
 - R¹ un R² katrs ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas, vai R¹ un R² ir savienoti, lai veidotu otru linkeru starp amīda slāpekļa atomu un katjonu slāpekļa atomu, vai R¹ ir savienots ar pamatatoma linkeru L cikliskā struktūrā un/vai R² ir savienots ar pamatatoma linkeru L cikliskā struktūrā; un
 - R³ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas, kurā alkildaļu var aizstāt ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem vai (halogēn)alkoksidaļām, vai R³ nav klātesošs, kad katjonu slāpekļa atoms ir daļa no imīndaļas; un
 - R⁴ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas, kurā alkildaļu var aizstāt ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem vai (halogēn)alkoksidaļām; un
 - X⁻ ir farmaceutiski pieņemams anjons,
- kur savienojums nav:
- (i) savienojums ar formulu (I), kur L = -(CH₂)₃-(L³), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H un X = Cl;
 - (ii) savienojums ar formulu (I), kur L = -(CH₂)₂-CHR¹-CH₂-NH-(CH₂)₄-, R¹-R^{1'} = -(CH₂)₂-(L¹), R² = H, R³ = -(CH₂)₂-CH₃, R⁴ = H un X = Cl;
 - (iii) savienojums ar formulu (I), kur L = -(CH₂)₃-(L³), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = TFA, kas ir S-konfigurācijā 2-pozīcijā;
 - (iv) 1-[2-(6-amino-4-metil-2-piridinil)etil]-4-[(3,4-dihidro-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametil-2H-[1]-benzopiran-2-il)karbonil]-piperazīna hidrohlorīds;

(v) 1-[4-(2-amino-6-piridinil)-3-butinil]-4-[(3,4-dihidro-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametil-2H-[1]-benzopiran-2-il)karbonil]-piperazīna hidrohlorīds; vai

(vi) N-[4-(6-amino-4-metil-2-piridinil)butil]-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametil-2-hromānkarboksamīda fumarāts.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurā L pamatatomus pārstāv C_{n,m}N_m, kur n apzīmē atomu kopskaitu pamatstruktūrā un m slāpekļa atomu skaits pamatstruktūrā, turklāt n = 2-7 un m = 0-3.

3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kurā X = Cl, I, TFA vai formiāts.

4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kur

- L = -(CH₂)₂-(L¹), R¹-R² = -(CH₂)₂-(L¹), R³ = H, R⁴ = H, X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂-(L¹), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂NHC(O)CH₂-(L²), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂NHC(NH₂)=(L⁴), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = TFA; vai
- L = -(CH₂)₂NHC(O)CH₂NHC(NH₂)=(L⁵), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = TFA; vai
- L = -(CH₂)₃NHC(NH₂)=(L⁶), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = TFA; vai
- L = -(CH₂)₃-(L³), R¹ = H, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = Me; X = I; vai
- L = -(CH₂)₂-(L¹), R¹ = H, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = Me; X = I; vai
- L = -(CH₂)₂NHC(Me)=(L⁷), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂NHC(O)CH₂NHC(Me)=(L⁸), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₃NHC(Me)=(L⁹), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂NR¹C(NH₂)=(L¹⁰), R¹-R^{1'} = -(CH₂)₂-(L¹), R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = TFA; vai
- L = -C(CO₂H)(CH₂)₃-(L¹¹), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -C(CO₂H)(CH₂)₃NHC(NH₂)=(L¹²), R¹ = H, R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -C(CO₂H)CH₂-(L¹³), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -C(CO₂H)(CH₂)₂-(L¹⁴), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -C(CO₂H)(CH₂)₃-(L¹⁵), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -C(CO₂H)(CH₂)₃-(L¹¹), R¹ = H, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₄-(L¹⁶), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₅-(L¹⁷), R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₄-(L¹⁶), R¹ = H, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR²C(O)-(L¹⁸), R¹ = H, R²-R^{2'} = -(CH₂)₃-(L³), R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR²CH₂-(L¹⁹), R¹ = H, R²-R^{2'} = -(CH₂)₃-(L³), R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR⁵CH₂NR^{5'}C(Me)=(L²⁰), R¹ = H, R² = H, R⁵-R^{5'} = -(CH₂)₃-(L³), R³ = nav, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR²(CH₂)₂-(L²¹), R¹ = H, R²-R^{2'} = -(CH₂)₂-(L¹), R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂CHR¹-(L²²), R¹-R^{1'} = -(CH₂)₂-(L¹), R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -(CH₂)₂CHR¹NHC(O)C(Me)-(L²³), R¹-R^{1'} = -(CH₂)₂-(L¹), R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CH₂CHR¹-(L²⁴), R¹-R^{1'} = -(CH₂)₃-(L³), R² = H, R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CH₂CHR¹NHC(Me)=(L²⁵), R¹-R^{1'} = -(CH₂)₃-(L³), R² = H, R³ = nav, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR⁵(CH₂)₂CHR^{5'}-(L²⁶), R¹ = H, R² = H, R⁵-R^{5'} = -(CH₂)₂-(L¹), R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR²CH₂-(L¹⁹), R¹ = H, R²-R^{2'} = -(CH₂)₃-(L³), R³ = Me, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR²CH₂-(L¹⁹), R¹ = H, R²-R^{2'} = -(CH₂)₂-(L¹), R³ = H, R⁴ = H; X = Cl; vai
- L = -CHR²(CH₂)₂-(L²¹), R¹ = H, R²-R^{2'} = -(CH₂)₂-(L¹), R³ = Me, R⁴ = H; X = Cl.

5. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju, kurā
- L = $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{(L}^5\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{nav}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = TFA; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{Me})=\text{(L}^8\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{nav}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^{11}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{(L}^{12}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{nav}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_5-\text{(L}^{17}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_4-\text{(L}^{16}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^2\text{CH}_2-\text{(L}^{19}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^3\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^2(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^{21}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^5(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^5-\text{(L}^{26}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^5-\text{R}^5 = -(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^2\text{CH}_2-\text{(L}^{19}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^3\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^2(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^{21}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl.

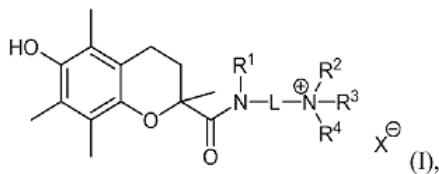
6. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju, kurā
- L = $-(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^3\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; X = I; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; X = I.

7. Farmaceutiska vai kosmētiska kompozīcija, kuras sastāvā ir savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai un fizioloģiski pieņemama nesēji.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, lai to izmantotu kā medikamentu.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, lai to izmantotu vismaz vienai mitohondriju morfoloģijas modulēšanai un OXPHOS enzīmu izteiksmei.

10. Savienojums izmantošanai, lai ārstētu, novērstu, vai apslāpētu simptomus, kas ir saistīti ar mitohondriju traucējumiem, kur savienojums ir savienojums ar vispārīgo formulu (I):



kur

- L ir linkers, kas sastāv no 1 līdz 10 pēc izvēles aizstātiem pamatatomiem, kas izvēlēti no oglekļa, slāpekļa un skābekļa atoma; un
- R^1 un R^2 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas, vai R^1 un R^2 ir apvienoti, lai veidotu otru linkeru starp amīda slāpekļa atomu un katjonu slāpekļa atomu, vai R^1 ir savienots ar pamatatoma linkeru L cikliskā struktūrā un/vai R^2 ir savienots ar pamatatoma linkeru L cikliskā struktūrā; un
- R^3 ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas, kurā alkildaļu var aizstāt ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem vai (halogēn)alkoksidaļām, vai R^3 nav, kad katjonu slāpekļa atoms ir daļa no imīnidaļas; un
- R^4 ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas, kurā alkildaļu var aizstāt ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem vai (halogēn)alkoksidaļām; un
- X ir farmaceutiski pieņemams anjons.

11. Savienojums saskaņā ar 10. pretenziju, kurā
- L = $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{(L}^5\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{nav}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = TFA; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{Me})=\text{(L}^8\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{nav}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^{11}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{(L}^{12}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{nav}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_5-\text{(L}^{17}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-(\text{CH}_2)_4-\text{(L}^{16}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^2\text{CH}_2-\text{(L}^{19}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^3\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
 - L = $-\text{CHR}^2(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^{21}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai

- L = $-\text{CHR}^5(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^5-\text{(L}^{26}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^5-\text{R}^5 = -(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
- L = $-\text{CHR}^2\text{CH}_2-\text{(L}^{19}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-\text{(L}^3\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl; vai
- L = $-\text{CHR}^2(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^{21}\text{)}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{(L}^1\text{)}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; X = Cl.

12. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 10. vai 11. pretenziju, kur mitohondriju darbības traucējumi ir traucējumi, kas izvēlēti no grupas, kas sastāv no: miokloniskas epilepsijas; miokloniskas epilepsijas ar nelīdzinām sarkanajām šķiedrām (MERRF); Lēbera iedzimtās optiskās neiropātijas (LHON); neiropātijas ataksijas un pigmentozā retiņīta (NIEDRA); mitohondriju miopātijas, encefalopātijas, laktacidozes, triekas (MELAS); Lī sindroma; Lī veida sindroma; dominējošās optiskās atrofijas (DOA); Kēnsa-Sēra sindroma (KSS); no mātes iedzimta diabēta un kurluma (MIDD); Alpersa-Hutenlohera sindroma; ataksijas neiropātijas spektra; hroniskas progresīvās ārējās oftalmopleģijas (CPEO); Pīrsona sindroma; mitohondriju neuro-gastro-zarnu encefalopātijas (MNGIE); Sengersa sindroma; 3-metilglutakonacidūrijas, sensorineirāla kurluma, encefalopātijas un neiroradioloģiski konstatēta Lī veida sindroma (MEGDEL); miopātijas; mitohondriju miopātijas; kardiomiopātijas; un encefalomiopātijas, SURFS1 (COX deficīta Lī sindroma kompleksa IV pārēšanās olbaltumvielu deficīta dēļ) un atsevišķiem vai kombinētiem OXPHOS trūkumiem ar pagaidām nenoskaidrotu ģenētisku defektu, tostarp traucētu piruvāta oksidāciju un ATP plus PCR izgatavošanas proporcijām.

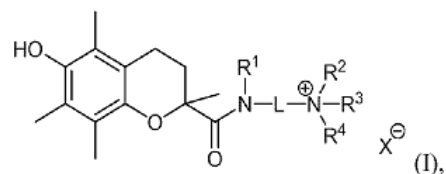
13. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 4. vai 5. pretenzijas izmantošanai, lai ārstētu, novērstu vai pārvarētu simptomus, kas saistīti ar veselības stāvokli, kas saistīts ar mitohondriju disfunkciju, kur vēlams savienojums ir savienojums saskaņā ar 5. pretenziju.

14. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 13. pretenziju, kur veselības stāvoklis, kas saistīts ar mitohondriju disfunkciju, ir veselības stāvoklis, kuru izvēlas no grupas, kas sastāv no: Frīdriha ataksijas (FRDA); nieru kanāliņu acidozes; Pārkinsona slimības; Alcheimera slimības; amiotrofās laterālās sklerozes (ALS); Hantingtona slimības; pervezi atbilstības traucējumiem; dzirdes zuduma; kurluma; diabēta; novecošanas; un nevēlamām zāļu blakusparādībām, kas kavē mitohondriju funkciju.

15. Savienojums izmantošanai saskaņā ar jebkuru no 10. līdz 14. pretenzijai, kurā izmērāmais klīniskais marķieris tiek izmantots, lai novērtētu terapijas iedarbīgumu, izmantojot izgdrojuma savienojumus.

16. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 15. pretenziju, kur klīniskais marķieris ir viens vai vairāki marķieri, kas izvēlēti no grupas, kas sastāv no pienskābes (laktāta) līmeņa vai nu nesadalītās asinīs, plazmā, cerebrospinālā šķidrumā, vai smadzeņu ventrikulārā šķidrumā; pirovīnogskābes (piruvāta) līmeņa vai nu nesadalītās asinīs, plazmā, cerebrospinālā šķidrumā, vai smadzeņu ventrikulārā šķidrumā; laktāta/piruvāta attiecības vai nu nesadalītās asinīs, plazmā, cerebrospinālā šķidrumā, vai smadzeņu ventrikulārā šķidrumā; aminoskābēm, īpaši alanīna, citrulīna un proflīna nesadalītās asinīs, plazmā, cerebrospinālā šķidrumā, vai smadzeņu ventrikulārā šķidrumā, organiskajām skābēm ķermeņa šķidrums; FGF21 serumā un skeleta muskuļos; fosfokreatīna līmeņiem, NADH ($\text{NADH} + \text{H}^+$) vai NADPH ($\text{NADPH} + \text{H}^+$) līmeņiem; NAD vai NADP līmeņiem; ATP līmeņiem; anaeroba sliekšņa; samazināta koenzīma Q (CoQ^{red}) līmeņiem; oksidēta koenzīma Q (CoQ^{ox}) līmeņiem; kopējā koenzīma Q (CoQ^{tot}) līmeņa; oksidēta citohroma C līmeņiem; samazināta citohroma C attiecības; acetoacetāta līmeņiem, beta-hidroksibutirāta līmeņiem, acetoacetāta/betahidroksibutirāta attiecības, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozīna (8-OHdG) līmeņiem, aktīvā skābekļa formas līmeņiem; un skābekļa patēriņa (VO_2) līmeņiem, oglekļa dioksīda izvades (VCO_2) līmeņiem un elpošanas koeficienta (VCO_2/VO_2).

17. Savienojums, ko izmanto, lai ārstētu, novērstu vai pārvarētu simptomus, kas saistīti ar neoplastisko slimību, kur savienojums ir savienojums ar vispārīgo formulu (I):

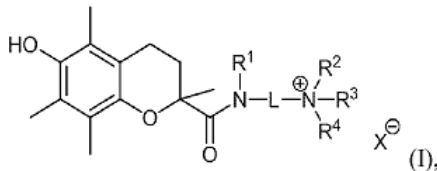


kur

- L = $-(CH_2)_3-(L^3)$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$, $R^4 = Me$; X = I; vai
- L = $-(CH_2)_2-(L^1)$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$, $R^4 = Me$; X = I.

18. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 17. pretenziju, kur neoplastiskā slimība ir vēzis, vēlams vēzis, kas izvēlēts no grupas, kurā ietilpst bazālo šūnu karcinoma, kaulu vēzis, zarnu vēzis, smadzeņu vēzis, krūts vēzis, dzemdes kakla vēzis, leukēmija, aknu vēzis, plaušu vēzis, limfoma, melanoma, olņīcu vēzis, aizkuņģa dziedzera vēzis, prostatas vēzis vai vairorgdziedzera vēzis.

19. Kosmētiska metode tālākas ādas novecošanās ārstēšanai vai aizkavēšanai pacientam, šajā metodē ietilpst darbība, ievadot uz pacienta ādas efektīvu kompozīcijas apjomu, kas veidots no savienojuma ar vispārīgo formulu (I):

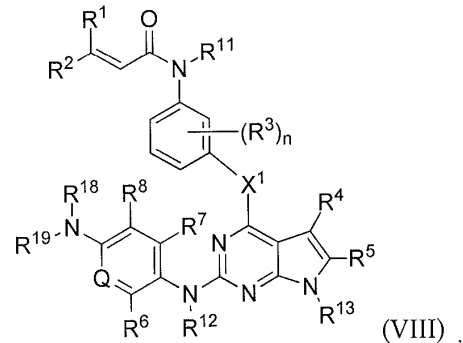


kur

- L ir linkers, kas sastāv no 1 līdz 10 pēc izvēles aizstātiem pamatatomiem, kas izvēlēti no oglekļa, slāpekļa un skābekļa atoma; un
- R^1 un R^2 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas, vai R^1 un R^2 ir apvienoti, lai veidotu otru linkeru starp amīda slāpekļa atomu un katjonu slāpekļa atomu, vai R^1 ir savienots ar pamatatoma linkeru L cikliskā struktūrā un/vai R^2 ir savienots ar pamatatoma linkeru L cikliskā struktūrā; un
- R^3 ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas, kurā alkil- daļu var aizstāt ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem vai (halogēn)alkoksidaļām, vai R^3 nav, kad katjonu slāpekļa atoms ir daļa no imīnadaļas; un
- R^4 ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas, kurā alkil- daļu var aizstāt ar vienu vai vairākiem halogēna atomiem vai (halogēn)alkoksidaļām; un
- X⁻ ir farmaceutiski pieņemams anjons.
- 20. Metode saskaņā ar 19. pretenziju, kur
- L = $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2NHC(NH_2)=(L^5)$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = nav$, $R^4 = H$; X = TFA; vai
- L = $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2NHC(Me)=(L^8)$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = nav$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-C(CO_2H)(CH_2)_3-(L^{11})$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-C(CO_2H)(CH_2)_3NHC(NH_2)=(L^{12})$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = nav$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-(CH_2)_5-(L^{17})$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-(CH_2)_4-(L^{16})$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-CHR^2CH_2-(L^{19})$, $R^1 = H$, $R^2-R^2 = -(CH_2)_3-(L^3)$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-CHR^2(CH_2)_2-(L^{21})$, $R^1 = H$, $R^2-R^2 = -(CH_2)_2-(L^1)$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-CHR^5(CH_2)_2CHR^5-(L^{26})$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^5 = -(CH_2)_2-(L^1)$, $R^3 = H$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-CHR^2CH_2-(L^{19})$, $R^1 = H$, $R^2-R^2 = -(CH_2)_3-(L^3)$, $R^3 = Me$, $R^4 = H$; X = Cl; vai
- L = $-CHR^2(CH_2)_2-(L^{21})$, $R^1 = H$, $R^2-R^2 = -(CH_2)_2-(L^1)$, $R^3 = Me$, $R^4 = H$; X = Cl.

(51) C07D 487/04 ^(2006.01) A61K 31/52 ^(2006.01) A61P 35/00 ^(2006.01)	(11) 2880035	
(21) 13745491.4	(22) 11.07.2013	
(43) 10.06.2015		
(45) 07.12.2016		
(31) 201261680231 P	(32) 06.08.2012	(33) US
201313843554	15.03.2013	US
201361814147 P	19.04.2013	US
201313917514	13.06.2013	US
(86) PCT/US2013/050163	11.07.2013	
(87) WO2014/025486	13.02.2014	

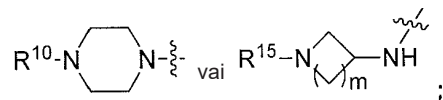
- (73) ACEA Biosciences Inc., 6779 Mesa Ridge Road, Suite 100, San Diego, CA 92121, US
- (72) XU, Xiao, US
WANG, Xiaobo, US
MAO, Long, US
ZHAO, Li, US
XI, Biao, US
- (74) Witte, Weller & Partner Patentanwälte mbB, Postfach 10 54 62, 70047 Stuttgart, DE
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
- (54) **JAUNI PIROLOPIRIMIDĪNA SAVIENOJUMI KĀ PROTEĪN- KINĀŽU INHIBITORI**
NOVEL PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS INHIBI- TORS OF PROTEIN KINASES
- (57) 1. Savienojums ar formulu (VIII):



kurā:

- X¹ ir O atoms, NH grupa, S atoms, CH₂ vai CF₂ grupa;
- R¹ un R² ir neatkarīgi izvēlēti no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C_{1-6} alkilgrupas un C_{1-6} halogēnalkilgrupas;
- R³ ir izvēlēts no halogēna atoma, hidroksilgrupas, C_{1-6} alkilgrupas, C_{1-6} alkoksigrupas, cianogrupas un nitrogrupas; n ir skaitlis no nulles līdz 4;
- R⁴ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, C_{1-6} alkilgrupas, C_{3-7} cikloalkilgrupas un -NR¹²R²³ grupas; turklāt alkilgrupa vai cikloalkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu vai aminogrupu; un katrs R²² un R²³ ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas vai R²² un R²³ var būt savienoti, lai veidotu 3- līdz 10-locekļu gredzenu;
- R⁵ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas;
- R⁶ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C_{1-6} alkilgrupas, C_{1-6} halogēnalkilgrupas, C_{1-6} alkoksigrupas, C_{1-6} halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
- R⁷ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C_{1-6} alkilgrupas, C_{1-6} halogēnalkilgrupas, C_{1-6} alkoksigrupas, C_{1-6} halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
- R⁸ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C_{1-6} alkilgrupas, C_{1-6} halogēnalkilgrupas, C_{1-6} alkoksigrupas, C_{1-6} halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
- Q ir CR⁹ grupa vai N atoms; turklāt R⁹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C_{1-6} alkilgrupas, C_{1-6} halogēnalkilgrupas, C_{1-6} alkoksigrupas, C_{1-6} halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
- R¹¹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas;
- R¹² ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas;
- R¹³ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, C_{1-6} alkilgrupas, C_{1-6} acilgrupas, SO₂- C_{1-6} alkilgrupas, C_{3-7} cikloalkilgrupas un C_{6-20} arilgrupas; turklāt katra alkilgrupa vai arilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu, C_{1-6} alkoksigrupu vai halogēna atomu; un -NR¹⁸R¹⁹ grupa apzīmē:

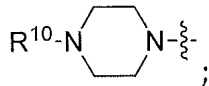
(a)



turklāt R¹⁰ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C_{1-6} alkilgrupas; R¹⁵ ir neaizvietota metilgrupa, vai C_{2-4} alkilgrupa, kas ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu, metoksigrupu vai halogēna atomu; un

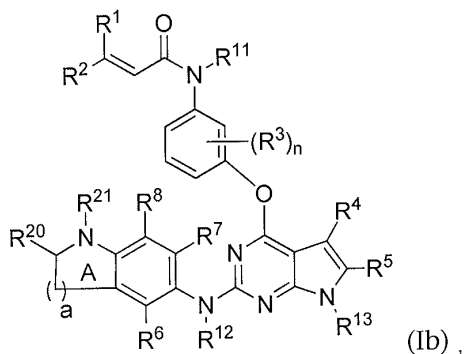
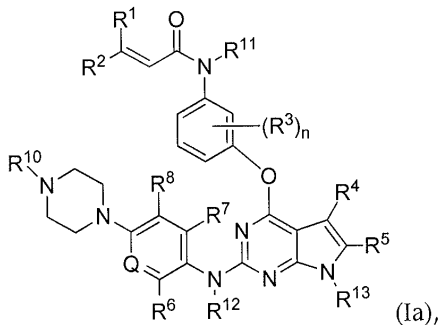
m ir 1 vai 2;
vai apzīmē:

(b) turklāt R¹⁹ un R⁹, kas ņemti kopā, veido 5- vai 6-locekļu heteroarilgredzenu, kas neobligāti ir aizvietots ar C₁₋₆alkilgrupu, kas ir neaizvietota vai aizvietota ar aminogrupu, hidroksilgrupu vai halogēna atomu; un R¹⁸ ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₆alkilgrupa vai nav klāt, lai nodrošinātu heteroarilgredzēna valenci; ar nosacījumu, ka neviens no R⁶ vai R⁷ nav metoksigrupa, kad -NR¹⁸R¹⁹ grupa apzīmē:



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir savienojums ar formulu (Ia) vai (Ib):

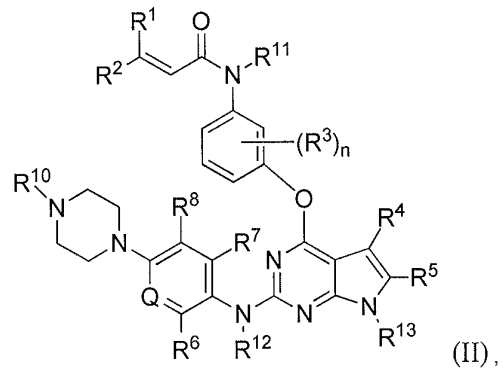


kurās:

R¹ un R² ir neatkarīgi izvēlēti no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas un C₁₋₆halogēnalkilgrupas;
R³ ir izvēlēts no halogēna atoma, hidroksilgrupas, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
n ir skaitlis no nulles līdz 4;
R⁴ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₇cikloalkilgrupas un -NR²²R²³ grupas;
turklāt alkilgrupa vai cikloalkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu vai aminogrupu; un katrs R²² un R²³ ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas vai R²² un R²³ var būt savienoti, lai veidotu 3- līdz 10-locekļu gredzenu;
R⁵ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas;
R⁶ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₂₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
R⁷ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₂₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
R⁸ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
Q ir CR⁹ grupa vai N atoms;
turklāt R⁹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
R¹⁰ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas;
a ir viens vai divi;
gredzens A ir aromātisks gredzens;

R²⁰ un R²¹ ir neatkarīgi izvēlēti no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas; turklāt alkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar aminogrupu, hidroksilgrupu vai halogēna atomu;
turklāt R²¹ var būt klāt neesošs, lai nodrošinātu valenci;
R¹¹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas;
R¹² ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas; un
R¹³ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆acilgrupas, SO₂-C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₇cikloalkilgrupas un C₆₋₂₀arilgrupas, turklāt katra alkilgrupa vai arilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu, C₁₋₆alkoksigrupu vai halogēna atomu;
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

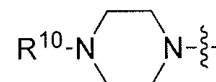
3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir savienojums ar formulu (II):



kurā

R¹ un R² ir neatkarīgi izvēlēti no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas un C₁₋₆halogēnalkilgrupas;
R³ ir izvēlēts no halogēna atoma, hidroksilgrupas, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
n ir skaitlis no nulles līdz 4;
R⁴ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₇cikloalkilgrupas un -NR²²R²³ grupas;
turklāt alkilgrupa vai cikloalkilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu vai aminogrupu; un katrs R²² un R²³ ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas vai R²² un R²³ var būt savienoti, lai veidotu 3- līdz 10-locekļu gredzenu;
R⁵ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas;
R⁶ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₂₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
R⁷ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₂₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
R⁸ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
Q ir CR⁹ grupa vai N atoms;
turklāt R⁹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;
R¹⁰ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas;
R¹¹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas;
R¹² ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₆alkilgrupas; un
R¹³ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, C₁₋₆alkilgrupas un C₆₋₂₀arilgrupas, turklāt katra alkilgrupa vai arilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar hidroksilgrupu, C₁₋₆alkoksigrupu, vai halogēna atomu;
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt X¹ ir O atoms vai NH grupa.
5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt katrs R¹ un R² ir ūdeņraža atoms.
6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt n ir nulle.
7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt -NR¹⁸R¹⁹ grupa apzīmē:



8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt R¹⁰ ir metilgrupa.
9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt Q ir CR⁹ grupa.
10. Savienojums saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt R⁹ ir ūdeņraža atoms vai fluora atoms.
11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no rindas:

	N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((7-(hidroksimetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((7-(hidroksimetil)-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroksimetil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;

	N-(3-((7-(2-fluoretīl)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((2-((dimetilamino)metil)hinolin-6-il)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-ciklopropil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-ciklopropil-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-5-(pirolidin-1-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-5-(pirolidin-1-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;

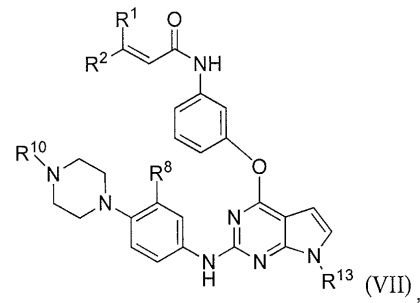
	N-(3-((5-(2-hidroksiētil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-5-(2-hidroksiētil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-((dimetilamino)metil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-((dimetilamino)metil)-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(dimetilamino)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(dimetilamino)-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(2-(dimetilamino)etil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;

	N-(3-((5-(aziridin-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(aziridin-1-il)-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(azetidin-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((5-(azetidin-1-il)-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-5-(piperidin-1-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-5-(piperidin-1-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((7-ciklopropil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((7-ciklopropil-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;

	N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((7-acetil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((7-acetil-2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoretil)azetidīn-3-ilamīno)-2-metoksifenilamīno)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds;
	N-(3-((2-((2-(piperidīn-1-ilmetil)hinolin-6-il)amīno)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds

un tā farmaceitiski pieņemami sāļi.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir savienojums ar formulu (VII):



kurā

R¹ un R² ir neatkarīgi izvēlēti no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas un C₁₋₆halogēnalkilgrupas;

R⁸ ir izvēlēts no halogēna atoma, C₁₋₆alkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas, C₁₋₆alkoksigrupas, C₁₋₆halogēnalkoksigrupas, hidroksilgrupas, cianogrupas un nitrogrupas;

R¹⁰ ir C₁₋₆alkilgrupa; un

R¹³ ir ūdeņraža atoms vai C₁₋₆alkilgrupa;

vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

13. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur (a) vismaz vienu savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemamu sāli un (b) farmaceitiski pieņemamu nesēju vai palīgvielu.

14. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemams sāls vai farmaceitiska kompozīcija saskaņā ar 13. pretenziju izmantošanai proliferatīva traucējuma, vēža, audzēja, iekaisīgas slimības, autoimūnās slimības, psoriāzes, sausās acs vai imunoloģiski saistītās slimības ārstēšanā un/vai novēršanā.

15. Savienojums vai farmaceitiska kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt proliferatīvais traucējums ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no sarkomas, epidermoīdu vēža, fibrosarkomas, dzemdes kakla vēža, kuņģa karcinomas, ādas vēža, leukēmijas, limfomas, plaušu vēža, nesīkšūnu plaušu vēža, resnās zarnas vēža, CNS vēža, melanomas, olnīcu vēža, nieru vēža, prostatas vēža, krūts vēža, aknu vēža, galvas un kakla vēža un aizkuņģa dziedzera vēža.

16. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīds vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

17. Savienojums saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt savienojums ir N-(3-((2-((3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oksi)fenil)akrilamīda hidrohlorīda sāls vai maleāta sāls.

18. Savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai tā farmaceitiski pieņemams sāls un otra profilaktiska vai terapeitiska līdzekļa kombinācija izmantošanai proliferatīva traucējuma, vēža, audzēja, iekaisīgas slimības, autoimūnās slimības, psoriāzes, sausās acs vai imunoloģiski saistītās slimības ārstēšanai un/vai novēršanai individuālam.

(51) **B65D 90/04**^(2006.01)
B65G 69/04^(2006.01)

(11) **2881340**

(21) 14004111.2

(22) 05.12.2014

(43) 10.06.2015

(45) 08.03.2017

(31) 10201302123

(32) 06.12.2013

(33) DE

(73) Avangard Malz AG, Fritz-Ludwig-Strasse 7-9, 56070 Koblenz, DE

(72) BEST, Manuel, DE

STEINBERG, Volker, DE

(74) Castell, Klaus, et al, Patentanwaltskanzlei, Liermann - Castell, Willi-Bleicher-Strasse 7, 52353 Düren, DE

Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV

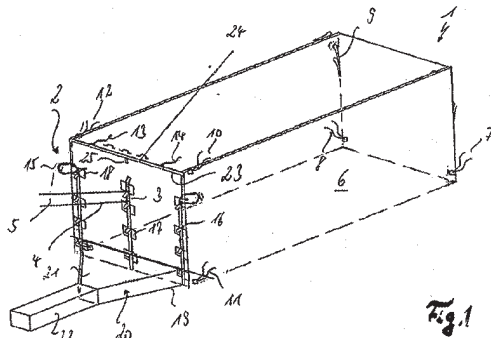
(54) **PAŅĒMIENS 20 PĒDU KONTEINĒRA PIEPILDĪŠANAI
METHOD FOR FILLING A 20 FT CONTAINER**

(57) 1. Paņēmiens 20 pēdu konteineru piepildīšanai ar beramkravu, kurā konteiners ir aprīkots ar apšuvumu (1), kuram būtībā

ir taisnstūra forma un priekšgalā (2) ir iekraušanas atvere (3), pie kam konteinerā apšuvums (1) tiek uzpūsts pirms piepildīšanas, kas raksturīgs ar to, ka konteiners pirms piepildīšanas tiek novietots vertikāli un vertikāli novietotais konteiners tiek piepildīts ar beramkravu, pie tam kā iekraušanas atvere (3) priekšgala (2) vidū ir iekārtota iekraušanas īscaurule (4).

2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka pēc konteinerā piepildīšanas apšuvums (1) tiek atvērts un beramkrava tiek sadalīta ar slīdni.

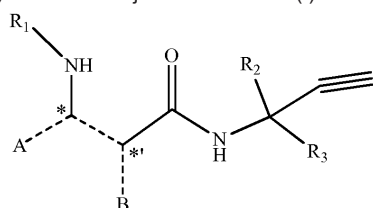
3. Paņēmiens saskaņā ar 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka beramkravas sadalīšanas laikā slīdnis atrodas apšuvuma (1) iekšpusē.



- (51) C07C 237/30^(2006.01) (11) 2903965
 C07C 237/44^(2006.01)
 C07C 255/58^(2006.01)
 C07C 323/63^(2006.01)
 C07D 209/08^(2006.01)
 C07D 213/81^(2006.01)
 C07D 213/82^(2006.01)
 C07D 215/48^(2006.01)
 C07D 239/42^(2006.01)
 C07D 317/58^(2006.01)
 C07D 319/18^(2006.01)
 C07D 333/38^(2006.01)
 C07D 405/12^(2006.01)
 C07D 417/12^(2006.01)
 A61K 31/166^(2006.01)
- (21) 13779617.3 (22) 30.09.2013
 (43) 12.08.2015
 (45) 01.03.2017
 (31) 201261708330 P (32) 01.10.2012 (33) US
 (86) PCT/FI2013/000034 30.09.2013
 (87) WO2014/053694 10.04.2014
 (73) Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, FI
 (72) ARVELA, Riina, FI
 HEIKKINEN, Terhi, FI
 HOLM, Patrik, FI
 PRUSIS, Peteris, FI
 ROSLUND, Mattias, FI
 SALO, Harri, FI
- (74) Sexton, Jane Helen, et al, JA Kemp, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ, GB
 Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

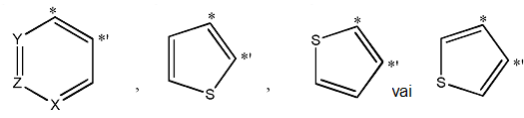
(54) **N-PROP-2-INILKARBOKSAMĪDA ATVASINĀJUMI UN TO IZMANTOŠANA PAR TRPA1 ANTAGONISTIEM**
N-PROP-2-YNIL CARBOXYAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS TRPA1 ANTAGONISTS

(57) 1. Savienojums ar formulu (I):



(I),

kurā A un B kopā ar atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido:



kurā atomi, kas apzīmēti ar * un **, ir saistīti ar galveno molekulas daļu;

X ir CR₅ grupa vai slāpekļa atoms;

Y ir CR₆ grupa vai slāpekļa atoms;

Z ir CR₄ grupa vai slāpekļa atoms, ar nosacījumu, ka, kad Y vai X ir slāpekļa atoms, tad Z nav slāpekļa atoms;

R₁ ir C₁₋₆ alkilgrupa, cikloC₃₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₆ alkilgrupa, C₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkilgrupa, C₁₋₆ alkil-S-C₁₋₆ alkilgrupa, heterociklilgrupa, heterociklilC₁₋₃ alkilgrupa, fenilgrupa, fenilC₁₋₃ alkilgrupa vai fenoksiC₁₋₆ alkilgrupa, turklāt minētā cikloC₃₋₆ alkilgrupa, heterociklilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C₁₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₅ alkilgrupa, C₁₋₅ alkoksi-grupa, cikloC₃₋₆ alkilgrupa, CN grupa, halogēnC₁₋₅ alkoksigrupa, C₁₋₅ alkil-S- grupa, C₁₋₅ alkil-(S=O)- grupa, C₁₋₅ alkil-(O=S=O)- grupa, C₁₋₃ alkilaminogrupa vai diC₁₋₃ alkilaminogrupa;

R₂ ir C₁₋₆ alkilgrupa;

R₃ ir C₁₋₆ alkilgrupa;

R₄ ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₆ alkilgrupa, C₁₋₆ alkoksigrupa, halogēnC₁₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₆ alkoksigrupa, C₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkoksigrupa, C₁₋₆ alkil-S- grupa, C₁₋₆ alkilaminogrupa, halogēnC₁₋₆ alkilaminogrupa, C₁₋₆ alkil(C=O) grupa, CN grupa vai heterociklilgrupa;

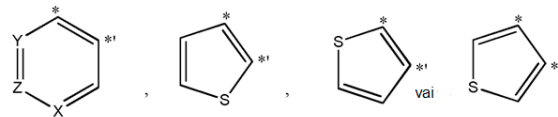
R₅ ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₆ alkilgrupa, cikloC₃₋₆ alkilgrupa, C₁₋₆ alkoksigrupa, halogēnC₁₋₆ alkilgrupa, C₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₆ alkoksigrupa, C₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkoksigrupa, C₁₋₆ alkil-S- grupa, C₁₋₆ alkil-(S=O)- grupa, C₁₋₆ alkil-(O=S=O)- grupa, halogēnC₁₋₆ alkil-S- grupa, halogēnC₁₋₆ alkilaminogrupa, C₁₋₆ alkil(C=O) grupa vai CN grupa; un

R₆ ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₆ alkilgrupa vai halogēnC₁₋₆ alkilgrupa;

vai R₁ un R₆ kopā ar atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido kondensētu 5- vai 6-locekļu, piesātinātu vai nepiesātinātu heterociklisku gredzenu, kas papildus slāpekļa atomam, pie kura ir saistīts R₁, satur 0 vai 1 papildu heteroatomu, kas izvēlēts no slāpekļa, skābekļa un sēra atoma, turklāt minētais heterocikliskais gredzens ir neaizvietots vai aizvietots ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir C₁₋₂ alkilgrupa vai halogēna atoms;

vai R₄ un R₅ kopā ar oglekļa gredzena atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido kondensētu 5-, 6- vai 7-locekļu, piesātinātu vai nepiesātinātu karbociklisku gredzenu vai kondensētu 5-, 6- vai 7-locekļu, piesātinātu vai nepiesātinātu heterociklisku gredzenu, kas satur 1 vai 2 heteroatomus, kas izvēlēti no slāpekļa, skābekļa un sēra atoma, turklāt minētais karbocikliskais vai heterocikliskais gredzens ir neaizvietots vai aizvietots ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir C₁₋₂ alkilgrupa vai halogēna atoms; vai farmaceitiski pieņemams tā sāls vai esters; ar nosacījumu, ka savienojums nav 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds vai N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt A un B kopā ar atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido:



X ir CR₅ grupa vai slāpekļa atoms;

Y ir CR₆ grupa vai slāpekļa atoms;

Z ir CR₄ grupa vai slāpekļa atoms;

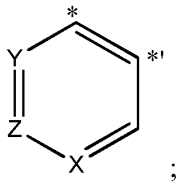
R₁ ir C₁₋₆ alkilgrupa, cikloC₃₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₆ alkilgrupa, C₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkilgrupa, halogēnC₁₋₆ alkoksiC₁₋₆ alkilgrupa, heterociklilgrupa, heterociklilC₁₋₃ alkilgrupa, fenilgrupa, fenilC₁₋₃ alkilgrupa vai fenoksiC₁₋₆ alkilgrupa, turklāt minētā cikloC₃₋₆ alkilgrupa, heterociklilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C₁₋₃ alkilgrupa, halogēnC₁₋₃ alkilgrupa, C₁₋₃ alkoksigrupa, cikloC₃₋₆ alkilgrupa vai CN grupa,

R_2 ir C_{1-6} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-6} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-6} alkilgrupa, C_{1-6} alkoksigrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa, CN grupa vai heterociklilgrupa;
 R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-6} alkilgrupa, C_{1-6} alkoksigrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkoksigrupa, C_{1-6} alkil-S-grupa vai CN grupa; un

R_6 ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms;
 vai R_1 un R_6 kopā ar atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido kondensētu 5- vai 6-locekļu, piesātinātu vai nepiesātinātu heterociklisku gredzenu, kas papildus slāpekļa atomam, pie kura ir saistīts R_1 , satur 0 papildu heteroatomus, turklāt minētais heterocikliskais gredzens ir neaizvietots vai aizvietots ar 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir C_{1-2} alkilgrupa;

vai R_4 un R_5 kopā ar oglekļa gredzena atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido kondensētu 5-, 6- vai 7-locekļu piesātinātu heterociklisku gredzenu, kas satur 1 vai 2 heteroatomus, kas ir skābekļa atomi, turklāt minētais heterocikliskais gredzens ir neaizvietots.

3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt A un B kopā ar atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido:



X ir CR_5 grupa vai slāpekļa atoms;
 Y ir CR_6 grupa vai slāpekļa atoms;
 Z ir CR_4 grupa vai slāpekļa atoms;
 R_1 ir C_{1-6} alkilgrupa, ciklo C_{3-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa, C_{1-6} alkoksigrupa, halogēn C_{1-6} alkoksigrupa, heterociklilgrupa, heterociklil C_{1-3} alkilgrupa, fenilgrupa, fenil C_{1-3} alkilgrupa vai fenoksigrupa, turklāt minētā ciklo C_{3-6} alkilgrupa, heterociklilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-3} alkilgrupa, halogēn C_{1-3} alkilgrupa, C_{1-3} alkoksigrupa vai ciklo C_{3-6} alkilgrupa;

R_2 ir C_{1-6} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-6} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-6} alkilgrupa, C_{1-6} alkoksigrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa, CN grupa vai heterociklilgrupa;
 R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-6} alkilgrupa, C_{1-6} alkoksigrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkoksigrupa, C_{1-6} alkil-S-grupa vai CN grupa; un

R_6 ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms;
 vai R_1 un R_6 kopā ar atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido kondensētu 5- vai 6-locekļu, piesātinātu vai nepiesātinātu heterociklisku gredzenu, kas papildus slāpekļa atomam, pie kura ir saistīts R_1 , satur 0 papildu heteroatomus, turklāt minētais heterocikliskais gredzens ir neaizvietots vai aizvietots ar 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir C_{1-2} alkilgrupa;

vai R_4 un R_5 kopā ar oglekļa gredzena atomiem, pie kuriem tie ir pievienoti, veido kondensētu 5-, 6- vai 7-locekļu piesātinātu heterociklisku gredzenu, kas satur 1 vai 2 heteroatomus, kas ir skābekļa atomi, turklāt minētais heterocikliskais gredzens ir neaizvietots.

4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt:

X ir CR_5 grupa vai slāpekļa atoms;
 Y ir CR_6 grupa vai slāpekļa atoms;
 Z ir CR_4 grupa;
 R_1 ir C_{1-6} alkilgrupa, ciklo C_{3-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa, C_{1-6} alkoksigrupa, halogēn C_{1-6} alkoksigrupa vai fenilgrupa, turklāt minētā ciklo C_{3-6} alkilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-3} alkilgrupa vai C_{1-3} alkoksigrupa;
 R_2 ir C_{1-3} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-3} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-4} alkoksigrupa vai halogēn C_{1-4} alkilgrupa;

R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-4} alkilgrupa, C_{1-4} alkoksigrupa, halogēn C_{1-4} alkilgrupa, halogēn C_{1-4} alkoksigrupa vai C_{1-4} alkil-S-grupa; un

R_6 ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt:

X ir CR_5 grupa vai slāpekļa atoms;
 Y ir CR_6 grupa vai slāpekļa atoms;
 Z ir CR_4 grupa;
 R_1 ir C_{1-6} alkilgrupa, ciklo C_{3-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa vai fenilgrupa, turklāt minētā ciklo C_{3-6} alkilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-3} alkilgrupa vai C_{1-3} alkoksigrupa;

R_2 ir C_{1-3} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-3} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-4} alkoksigrupa vai halogēn C_{1-4} alkilgrupa;
 R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-4} alkilgrupa, C_{1-4} alkoksigrupa, halogēn C_{1-4} alkilgrupa, halogēn C_{1-4} alkoksigrupa vai C_{1-4} alkil-S-grupa; un

R_6 ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms.
 6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt:

X ir CR_5 grupa;
 Y ir CR_6 grupa;
 Z ir CR_4 grupa;
 R_1 ir C_{1-6} alkilgrupa, ciklo C_{3-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa vai fenilgrupa, turklāt minētā ciklo C_{3-6} alkilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-2} alkilgrupa vai C_{1-2} alkoksigrupa;

R_2 ir C_{1-2} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-2} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-2} alkoksigrupa vai halogēn C_{1-2} alkilgrupa;
 R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-2} alkilgrupa, C_{1-2} alkoksigrupa, halogēn C_{1-2} alkilgrupa, halogēn C_{1-2} alkoksigrupa vai C_{1-2} alkil-S-grupa; un

R_6 ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms.
 7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt:

X ir CR_5 grupa;
 Y ir slāpekļa atoms;
 Z ir CR_4 grupa;
 R_1 ir C_{1-6} alkilgrupa, ciklo C_{3-6} alkilgrupa, halogēn C_{1-6} alkilgrupa vai fenilgrupa, turklāt minētā ciklo C_{3-6} alkilgrupa vai fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-2} alkilgrupa vai C_{1-2} alkoksigrupa;

R_2 ir C_{1-2} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-2} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-2} alkoksigrupa vai halogēn C_{1-2} alkilgrupa; un
 R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-2} alkilgrupa, C_{1-2} alkoksigrupa, halogēn C_{1-2} alkilgrupa, halogēn C_{1-2} alkoksigrupa vai C_{1-2} alkil-S-grupa.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt:

X ir CR_5 grupa vai slāpekļa atoms;
 Y ir CR_6 grupa vai slāpekļa atoms;
 Z ir CR_4 grupa;
 R_1 ir fenilgrupa, turklāt minētā fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-3} alkilgrupa vai C_{1-3} alkoksigrupa;

R_2 ir C_{1-3} alkilgrupa;
 R_3 ir C_{1-3} alkilgrupa;
 R_4 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-4} alkoksigrupa vai halogēn C_{1-4} alkilgrupa;
 R_5 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C_{1-4} alkilgrupa, C_{1-4} alkoksigrupa, halogēn C_{1-4} alkilgrupa, halogēn C_{1-4} alkoksigrupa vai C_{1-4} alkil-S-grupa; un

R_6 ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms.
 9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. vai no 7. līdz 8. pretenzijai, turklāt:

X ir CR_5 grupa;
 Y ir slāpekļa atoms;
 Z ir CR_4 grupa
 R_1 ir fenilgrupa, turklāt minētā fenilgrupa ir neaizvietota vai aizvietota ar 1 vai 2 aizvietotājiem, kas katrs neatkarīgi ir halogēna atoms, C_{1-2} alkilgrupa vai C_{1-2} alkoksigrupa;

R₂ ir C₁₋₂alkilgrupa;
 R₃ ir C₁₋₂alkilgrupa;
 R₄ ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₂alkoksigrupa vai halogēn-C₁₋₂alkilgrupa; un

R₅ ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₂alkilgrupa, C₁₋₂alkoksigrupa, halogēn-C₁₋₂alkilgrupa, halogēn-C₁₋₂alkoksigrupa vai C₁₋₂alkil-S-grupa.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt X ir CR₅ grupa, Y ir slāpekļa atoms un Z ir CR₄ grupa.

11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt X ir CR₅ grupa, Y ir CR₆ grupa un Z ir CR₄ grupa.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums ir:

5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)nikotīnamīds, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)nikotīnamīds,
 5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds,
 5-hlor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-hlor-2-(2,2-difluoretilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-7-(3,3,3-trifluorpropilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksīn-6-karboksamīds,
 6-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzo[d][1,3]dioksol-5-karboksamīds,
 8-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepīn-7-karboksamīds,
 7-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksīn-6-karboksamīds,
 2-(2,2-difluoretilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluormetil)-4-(3,3,3-trifluorpropilamino)pirimidīn-5-karboksamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 4-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds,
 5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)benzamīds,
 3-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 3-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds,
 2-(ciklobutilamino)-4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluorpropilamino)-5-(trifluormetil)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluorpropilamino)benzamīds,
 2-(2,2-difluoretilamino)-5-fluor-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(ciklobutilamino)-3-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)benzamīds,
 2-(ciklobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)benzamīds,
 2-(ciklobutilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 2-(ciklobutilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(ciklobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluorpropilamino)nikotīnamīds,
 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluorpropilamino)benzamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluorpropilamino)benzamīds,
 5-hlor-2-(2,2-difluoretilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)nikotīnamīds,
 5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)-5-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 5-ciān-2-(ciklobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 4-ciān-2-(ciklobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)-5-(trifluormetil)benzamīds,
 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretilamino)benzamīds,
 5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)nikotīnamīds,
 2-(butilamino)-4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-brom-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoksietilamino)benzamīds,
 5-hlor-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoksietilamino)benzamīds,

N-(3-etilpent-1-in-3-il)-4,5-difluor-2-(2-metoksietilamino)benzamīds,
 N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoksietilamino)-5-(trifluormetil)benzamīds,
 N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-jod-2-(2-metoksietilamino)benzamīds,
 2-(2-metoksietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)benzamīds,
 2-(butilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-jod-2-(2-metoksietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-fluor-2-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(izopentilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2-(trifluormetoksi)etilamino)benzamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorbutilamino)benzamīds,
 3,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 2-(2,2-difluoretilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 2-(2,2-difluorpropilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3,3-difluorpropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(2,2-difluorpropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(3,3-difluorpropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamīds,
 4,5-difluor-2-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds,
 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 2-(etilamino)-4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 4,5-difluor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 N-(3,5-dimetilheks-1-in-3-il)-4,5-difluor-2-(izobutilamino)benzamīds,
 N-(3,4-dimetilpent-1-in-3-il)-4,5-difluor-2-(izobutilamino)benzamīds,
 4,5-difluor-2-(izobutilamino)-N-(3-metilheks-1-in-3-il)benzamīds,
 4-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluormetil)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 4-metoksi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 4-metoksi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetoksi)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 5-metoksi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(metiltio)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 2-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamīds,
 2-(*tert*-butilamino)-4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 4-fluor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluormetil)-benzamīds,
 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetoksi)-benzamīds,
 2-(ciklopropilamino)-4,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 N-(3,4-dimetilpent-1-in-3-il)-2-(etilamino)-4,5-difluorbenzamīds,
 2-(izobutilamino)-4,5-dimetoksi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 2-(2-metoksi-etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluormetil)benzamīds,
 2-(ciklopropilamino)-4-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 2-(ciklopropilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-fluor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 2-(izopropilamino)-5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 4-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 5-hlor-3-fluor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 5-metoksi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorbutilamino)benzamīds,
 2-(3-metoksi-benzilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3-fluorbenzilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(*tert*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,

2-(butilamino)-5-fluor-N-(3-metilpent-1-in-3-il)benzamīds,
 2-(etilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluorbenzamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzamīds,
 2-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluormetil)-nikotīnamīds,
 4-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluormetil)pirimidīn-5-karboksamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluormetil)pirimidīn-5-karboksamīds,
 4-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluormetil)pirimidīn-5-karboksamīds,
 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 6-hlor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 6-hlor-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(izopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-morfolīn-nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 2-(ciklopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 2,3-dimetil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-indol-7-karboksamīds,
 N-(3-etilpent-1-in-3-il)-1H-indol-7-karboksamīds,
 N-(3-etilpent-1-in-3-il)-1,2,3,4-tetrahydrohinolīn-8-karboksamīds,
 2-(3-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(2-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(4,4-difluorcikloheksilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-brom-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-benzamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluor-2-metil-propan-2-ilamino)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(propilamino)tiofēn-3-karboksamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nikotīnamīds,
 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nikotīnamīds,
 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofēn-3-karboksamīds,
 2-(4-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropilamino)-pirimidīn-5-karboksamīds,
 2-(3,3-difluorciklobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 3-((4-hlorfenil)amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)izonikotīnamīds,
 2-(3,3-difluorpropilamino)-3,5-difluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamīds,
 3-(izobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofēn-2-karboksamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-metilizotiazol-5-ilamino)nikotīnamīds,
 5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(piridīn-3-ilamino)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(3,3-difluor-ciklobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(6-ciklopentilpiridīn-3-ilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3,3-difluorciklobutil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluormetil)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-fenilpropilamino)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(3-(4-fluorfenoksi)propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(2-(4-fluorfenoksi)etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(3-etoksi-propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(2-*terc*-butoksietilamino)-5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(2-etoksietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 2-(3-fluor-4-metilfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 2-(3-hlor-4-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 2-(3,5-difluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3,3-difluorciklobutilamino)-5-(difluormetil)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 5-brom-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-etoksi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamīds,
 2-(*terc*-butilamino)-5-hlor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,

2-(3,3-difluorciklobutilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(4-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluorpropan-2-ilamino)nikotīnamīds,
 4-(4-hlorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)-nikotīnamīds,
 N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(4-(trifluormetil)fenilamino)-pirimidīn-5-karboksamīds,
 2-(*terc*-butilamino)-5-fluor-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3,3-difluorciklobutilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluornikotīnamīds,
 2-(3,3-difluorciklobutilamino)-5-fluor-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3-fluor-5-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 2-(3-fluor-5-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nikotīnamīds,
 2-(3-hlor-5-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 2-(3-hlor-5-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nikotīnamīds,
 2-(2-fluor-3-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nikotīnamīds,
 2-(2-fluor-3-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(4-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nikotīnamīds,
 5-fluor-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nikotīnamīds,
 2-(2,4-difluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(2,4-difluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(3-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 5-fluor-2-(3-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 5-hlor-2-(3,3-difluorciklobutilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3-ciānfenil-amino)-5-fluor-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(2-fluor-5-metoksi-fenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(2-fluor-5-metoksifenil-amino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3-ciān-4-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3-ciān-4-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3-ciān-5-fluorfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(3-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(2-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3,5-difluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3-ciān-5-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(2-hlor-5-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(2-hlor-5-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nikotīnamīds,
 2-(4,4-difluorcikloheksilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3-hlor-4-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(4-fluor-3-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(4-fluor-3-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(3,4-difluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds,
 2-(4-hlor-3-metoksifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nikotīnamīds,
 2-(4-hlor-3-metoksifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds vai
 2-(4-fluorfenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nikotīnamīds.

13. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošanai par medikamentu.

14. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošanai ar TRPA1 receptora aktivitāti medītēta traucējuma, stāvokļa vai slimības ārstēšanā.

15. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt minētais traucējums, stāvoklis vai slimība ir neiro-pātiskas sāpes, sāpes diabēta polineuropātijas gadījumā, pēcoperācijas sāpes, vēža izraisītas sāpes, migrēna, astma, HOPS, klepus, osteoartrīta sāpes, reimatoīdā artrīta sāpes, iekaisīgu zarnu slimība vai diabēts.

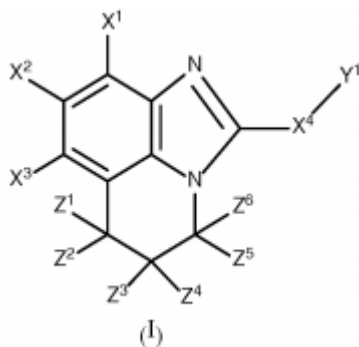
16. Farmaceitiska kompozīcija, kas satur vismaz vienu savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai un farmaceitiski pieņemamu nesēju, atšķaidītāju un/vai palīgvielu.

17. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt kompozīcija papildus satur vismaz vienu citu aktīvu sastāvdaļu.

(51) C12N 1/20 ^(2006.01)	(11) 2914754
C12R 1/225 ^(2006.01)	
(21) 14796307.8	(22) 29.09.2014
(43) 09.09.2015	
(45) 04.01.2017	
(31) 40662213	(32) 20.12.2013
(86) PCT/PL2014/050061	(33) PL 29.09.2014

- (87) WO2015/093997 25.06.2015
 (73) Instytut Biotechnologii Przemysłu, Rolno-Spozywczego, Ul. Rakowiecka 36, 02-532 Warszawa, PL
 (72) MISIEWICZ, Anna, PL
 KIELISZEK, Marek, PL
 CZARNIAK, Katarzyna, PL
 (74) Witek, Rafal, WTS Patent Attorneys, Witek, Sniezko & Partners, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wroclaw, PL
 Juozas LAPIENIS, UAB MSP Europe, Elizabetes iela 41/43, a/b 30, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **BAKTĒRIJU LACTOBACILLUS DELLBRUECKII JAUNS CELMS UN TĀ LIETOŠANA BIŠU ZIEDPUTEKŠŅU RAŽOŠANĀ**
NEW STRAIN OF LACTOBACILLUS DELLBRUECKII BACTERIA AND ITS USE FOR THE PRODUCTION OF BEE POLLEN
 (57) 1. Jauns baktērijas *Lactobacillus delbrueckii* celms, kas ir deponēts Lauksaimniecības un pārtikas biotehnoloģijas institūta Rūpniecisko mikroorganismu kultūru kolekcijā Varšavā ar numuru KKP 1645 p.
 2. Baktērijas celma saskaņā ar 1. pretenziju lietošana bišu ziedputekšņu ražošanā.
 3. Bišu ziedputekšņi, raksturīgi ar to, ka tie satur baktērijas celmu, kas definēts 1. pretenzijā.

- (51) **C07D 471/06**^(2006.01) (11) **2917217**
C07D 487/06^(2006.01)
A61K 31/4188^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
 (21) 13786679.4 (22) 07.11.2013
 (43) 16.09.2015
 (45) 08.03.2017
 (31) 201220157 (32) 08.11.2012 (33) GB
 (86) PCT/EP2013/073311 07.11.2013
 (87) WO2014/072435 15.05.2014
 (73) SELVITA S.A., ul. Bobrzynskiego 14, 30 348 Kraków, PL
 (72) RZYMSKI, Tomasz, PL
 ZAREBSKI, Adrian, PL
 DREAS, Agnieszka, PL
 OSOWSKA, Karolina, PL
 KUCWAJ, Katarzyna, PL
 FOGT, Joanna, PL
 CHOLODY, Marek, PL
 GALEZOWSKI, Michal, PL
 CZARDYBON, Wojciech, PL
 HORVATH, Raymond, CA
 WIKLIK, Katarzyna, PL
 MILIK, Mariusz, PL
 BRZÓZKA, Krzysztof, PL
 (74) Ledl, Andreas, Maiwald Patentanwalts GmbH, Elisenhof, Elisenstraße 3, 80335 München, DE
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV
 (54) **AIZVIETOTI TRICIKLISKI BENZIMIDAZOLI KĀ KINĀZES INHIBITORI**
SUBSTITUTED TRICYCLIC BENZIMIDAZOLES AS KINASE INHIBITORS
 (57) 1. Savienojums ar formulu (I):



kur:
 X^1 , X^2 un X^3 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitrogrupas, cianogrupas, ciklopropilgrupas un $-C_{1-3}$ alkilgrupas, ar nosacījumu, ka vismaz divi aizvietotāji, kas izvēlēti no X^1 , X^2 un X^3 , katrs neatkarīgi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no F, Cl, Br un I;

Z^1 un Z^2 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, $-C_{1-6}$ alkilgrupas, $-OT^1$ un $-N(T^2)(T^3)$;

Z^3 un Z^4 ir vai nu ņemti kopā, lai veidotu oksogrupu pie oglekļa atoma, ar kuru tie ir saistīti; vai Z^3 un Z^4 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, $-C_{1-6}$ alkilgrupas, $-OT^1$ un $-N(T^2)(T^3)$;

Z^5 un Z^6 ir vai nu ņemti kopā, lai veidotu oksogrupu pie oglekļa atoma, ar kuru tie ir saistīti; vai Z^5 un Z^6 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, $-C_{1-6}$ alkilgrupas, $-OT^1$ un $-N(T^2)(T^3)$;

X^4 vai nu nav, vai ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no $-NR^4$, $-N(R^4)(CH_2)_-$, $-C(=O)NH-$ un $-C(=O)-$;

R^4 ir izvēlēts no H un $-C_{1-6}$ alkilgrupas;

Y^1 ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, $-C_{1-6}$ alkilgrupas un 4- līdz 7-locekļu piesātināta vai nepiesātināta aromātiska karbocikla vai heterocikla, ar nosacījumu, ka minētā heterocikla piesaistīšanās vieta ir oglekļa atoms, ja X^4 ir $-NR^4$ vai $-C(=O)NH-$, kur minētā $-C_{1-6}$ alkilgrupa ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no $-OT^1$, $-ST^1$, $-N(T^2)(T^3)$ un no 5- līdz 6-locekļu piesātināta heterocikla, un kur minētais 4- līdz 7-locekļu piesātinātais vai nepiesātinātais aromātiskais karbocikls vai heterocikls ir pēc izvēles aizvietots ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ un $-C_{1-3}$ alkilgrupas, kur minētā $-C_{1-3}$ alkilgrupa ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no $-OT^1$ un $-N(T^2)(T^3)$;

T^1 , T^2 un T^3 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no H un $-C_{1-6}$ alkilgrupas, kas ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitrogrupas, cianogrupas, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^8$ un $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^4 ir $-C_{1-6}$ alkilgrupa, kas ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitrogrupas, cianogrupas, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ un $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^5 , T^6 un T^7 katrs ir neatkarīgi izvēlēts no H un $-C_{1-6}$ alkilgrupas, kas ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no aminogrupas, hidroksilgrupas, tiolgrupas, nitrogrupas un cianogrupas; un

T^8 ir izvēlēts no $-C_{1-6}$ alkilgrupas, kas pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no aminogrupas, hidroksilgrupas, tiolgrupas, nitrogrupas un cianogrupas; vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kur X^1 ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitrogrupas, cianogrupas, ciklopropilgrupas un $-C_{1-3}$ alkilgrupas; un X^2 un X^3 ir neatkarīgi izvēlēti no grupas, kas sastāv no F, Cl, Br un I.

3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur Y^1 ir 4- līdz 7-locekļu aromātisks piesātināts vai nepiesātināts karbocikls vai heterocikls ar nosacījumu, ka minētā heterocikla piesaistīšanās vieta ir oglekļa atoms, ja X^4 ir $-NR^4$ vai $-C(=O)NH-$, kur minētais 4- līdz 7-locekļu piesātinātais vai nepiesātinātais aromātiskais karbocikls vai heterocikls ir pēc izvēles aizvietots ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ un $-C_{1-3}$ alkilgrupas, kur minētā $-C_{1-3}$ alkilgrupa ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no $-OT^1$ un $-N(T^2)(T^3)$.

4. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur X^4 nav un Y^1 ir 4- līdz 7-locekļu piesātināts heterocikls, kur minētais 4- līdz 7-locekļu piesātinātais heterocikls ir pēc izvēles aizvietots ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ un $-C_{1-3}$ alkilgrupas, kur minētā $-C_{1-3}$ alkilgrupa ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no $-OT^1$ un $-N(T^2)(T^3)$.

5. Savienojums saskaņā ar 4. pretenziju, kur X^4 nav un Y^1 ir piperazīns, kur minētais piperazīns ir pēc izvēles aizvietots ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ un

-C₁₋₃alkilgrupas, kur minētā -C₁₋₃alkilgrupa ir pēc izvēles aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi izvēlēti no -OT¹ un -N(T²)(T³).

6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kur Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ un Z⁶ katrs neatkarīgi ir izvēlēti no grupas, kura sastāv no H, -C₁₋₆alkilgrupas, -OT¹ un -N(T²)(T³).

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētais savienojums ir izvēlēts no grupas, kura sastāv no:

(1*R*,2*R*)-N-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)cikloheksān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
N-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)propān-1,3-diamīna hidrohlorīda,
1-amino-3-[(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)amino]propan-2-ola hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-2-(2-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-(pirolidīn-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
(3*S*)-1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna hidrohlorīda,
1-[1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)pirolidīn-2-il]metānamīna hidrohlorīda,
1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-3-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-(piperidīn-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-amīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-(pirolidīn-3-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)azepān-4-amīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
N-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
N-(7,9-dibrom-8-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
2-[(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)sulfanil]etānamīna hidrohlorīda,
8,9-dibrom-7-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
N-(8,9-dibrom-7-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
N-(7,8-dibrom-9-nitro-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
N-(7,8-dibrom-9-jod-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-nitro-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-jod-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-9-amīna hidrohlorīda,
N2-(2-aminoetil)-7,8-dibrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2,9-diamīna hidrohlorīda,
N-(7,8-dibrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
N-(7,8-dibrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)propān-1,3-diamīna hidrohlorīda,
1-[1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-4-il]metānamīna hidrohlorīda,
(3*S*)-1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna hidrohlorīda,
1-[4-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)morfolin-2-il]metānamīna hidrohlorīda,
1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-4-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-[3-(piperazin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
1-[4-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)morfolin-2-il]metānamīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-[2-(piperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,

(3*R*)-1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-metil-N-[(3*S*)-pirolidīn-3-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-metil-N-[(3*R*)-pirolidīn-3-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,9-dibrom-8-metoksi-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-[(3*S*)-pirolidīn-3-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-4-amīna hidrohlorīda,
1-[1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-4-il]metānamīna hidrohlorīda,
trans-N-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)cikloheksān-1,4-diamīna hidrohlorīda,
(3*S*)-1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-4-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
N-(azetidīn-3-il)-7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,9-dibrom-8-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-metil-N-[(3*R*)-piperidīn-3-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-2-(1,4-diazepan-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
N-(azetidīn-3-il)-7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8-dibrom-9-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)azetidīn-3-amīna hidrohlorīda,
(3*S*)-1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna hidrohlorīda,
(3*R*)-1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-3-amīna hidrohlorīda,
(3*S*)-1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-3-amīna hidrohlorīda,
N-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-[2-(pirolidīn-1-il)etil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
(1*R*,2*R*)-N,N'-dimetil-N-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)cikloheksān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)piperidīn-4-ola,
7,8,9-tribrom-N-(piridīn-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-2-(piperidīn-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-cikloheksil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
3-[(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)amino]propan-1-ola,
7,8,9-tribrom-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
N-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)butān-1,4-diamīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N,N-dietil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
N,N-dimetil-N'-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolin-2-il)etān-1,2-diamīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-N-[3-(pirolidīn-1-il)propil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīn-2-amīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,
7,8,9-tribrom-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]hinolīna hidrohlorīda,

1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)piperidin-3-ola,
 7,8,9-tribrom-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8,9-tribrom-2-(2-metilpirolidin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8-dibrom-9-jod-2-(2-metilpirolidin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8-dibrom-9-jod-2-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 [1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)piperidin-3-il]metanola,
 7,8-dibrom-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-jod-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8-dibrom-N,N-dietil-9-jod-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-amīna,
 7,8-dibrom-9-jod-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-amīna,
 7,8,9-tribrom-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-amīna,
 7,8,9-tribrom-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8,9-tribrom-2-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 (3R)-1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)pirolidin-3-ola,
 7,8-dibrom-9-jod-2-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(2-metilpirolidin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8,9-tribrom-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-amīna,
 7,8-dibrom-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8-dibrom-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8,9-tribrom-N-[3-(morfolin-4-il)propil]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-amīna,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 N,N-dimetil-1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna,
 7,8-dibrom-9-jod-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 (3S)-1-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)pirolidin-3-ola,
 1-(7,8-dibrom-9-jod-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)piperidin-4-ola,
 7,8-dibrom-N,N-dietil-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-amīna,
 (3S)-1-(7,8-dibrom-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)pirolidīn-3-amīna,
 7,8-dibrom-9-metil-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 7,8,9-tribrom-2-(4-etoksipiperidin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna,
 N-[7,8-dibrom-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-9-il]acetamīda,
 7,8,9-tribrom-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna maleāta,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8,9-tribrom-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8-dibrom-9-metil-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8,9-tribrom-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(piperidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8-dibrom-9-metil-2-(piperazin-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,

7,8-dibrom-2-(4-fluor-piperidin-4-il)-9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 2-[(2-aminoetil)amino]-7,8-dibrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-9-karbonitrila hidrohlorīda,
 7,8-dibrom-9-ciano-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna hidrohlorīda,
 7,8,9-tribrom-N-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-karboksamīda hidrohlorīda,
 piperazin-1-il-(7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolin-2-il)metanona hidrohlorīda,
 N-(2-aminoetil)-7,8,9-tribrom-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-karboksamīda hidrohlorīda,
 7,8,9-tribrom-N-(2-hidroksietil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīn-2-karboksamīda hidrohlorīda,
 7,8-dibrom-9-metil-2-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna un
 7,8-dibrom-9-metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]hinolīna.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, turklāt farmaceitiski pieņemamais sāls ir izvēlēts no grupas, kura sastāv no hidrohlorīda, hidrobromīda, hidrojodīda, nitrāta, sulfāta, bisulfāta, fosfāta, skāba fosfāta, izonikotināta, acetāta, laktāta, salicilāta, citrāta, tartrāta, pantotenāta, bitartrāta, askorbāta, sukcināta, maleāta, gentisināta, fumarāta, glikonāta, glikaronāta, saharāta, formāta, benzoāta, glutamāta, metānsulfonāta, etānsulfonāta, benzolsulfonāta, p-toluolsulfonāta un pamoāta.

9. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver savienojumu saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām.

10. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētā kompozīcija ietver minēto savienojumu kā vienīgo farmaceitiski aktīvo līdzekli vai turklāt minētā kompozīcija satur vismaz vienu papildu neatkarīgu farmaceitiski aktīvu līdzekli.

11. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 9. vai 10. pretenziju, turklāt minētā kompozīcija ir perorāla, bukāla, nazāla, rektāla, vietēja, zemādas un parenterāla kompozīcija.

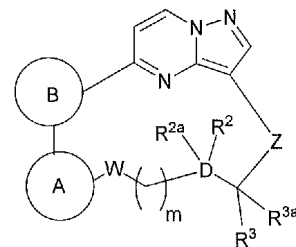
12. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 11. pretenzijai, turklāt minētā kompozīcija ietver vismaz vienu farmaceitiski pieņemamu palīgvielu.

13. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 12. pretenzijai izmantošanai slimības ārstēšanā, kas izvēlēta no grupas, kas sastāv no gan akūtas, gan hroniskas mieloīdas leikēmijas, akūtas limfoblastiskas leikēmijas, hroniskas limfocītu leikēmijas, mataino šūnu leikozes, mieloproliferatīvām slimībām, multiplās mielomas, mielodisplastiskā sindroma, Hodžkina slimības, ne-Hodžkina limfomas (ļaundabīgas limfomas); adenokarcinomas, limfomas, nieru leikēmijas, Vilmsa audzēja, nieru šūnu karcinomas, nieru blodiņas karcinomas, nefromas, teratomas, nieru sarkomas, plakanšūnu karcinomas, pārejas šūnu karcinomas, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla adenokarcinomas, prostatas karcinomas, adenokarcinomas, prostatas sarkomas, seminomas, teratomas, embrija karcinomas, teratokarcinomas, horiokarcinomas, sarkomas, intersticiālo šūnu karcinomas, fibromas, fibroadenomas, adenomatoīdiem audzējiem, sēklinieku lipomas; angiosarkomas, fibrosarkomas, rabdomiosarkomas, liposarkomas, miksomas, rabdomiomas, fibromas, sirds lipomas un teratomas; astrocītas, meduloblastomas, gliomas, ependimomas, germinomas [pinealomas], multiformiskās glioblastomas, oligodēndrogliomas, švannomas, retinoblastomas, iedzimta smadzeņu audzēja, neurofibromas, meningiomas, gliomas, muguras smadzeņu gliomas, osteomas, hemangiomas, granulomas, ksantomas, galvaskausa deformējošās osteodistrofijas, meningiomas, meningiosarkomas, meningeālās gliomatozes; plakanšūnu, nediferencētu sīksūnu, nediferencētu lielo šūnu adenokarcinomas, alveolu karcinomas, bronhu adenomas, sarkomas, limfomas, hondromatozas hanlartomas, bronhu mezoteliomas; adenokarcinomas, limfomas, karcinoīdiem audzējiem, Karpoši sarkomas, leiomiomas, hemangiomas, lipomas, neurofibromas, tievās zarnas fibromas, adenokarcinomas, tubularadenomas, bārktīņu adenomas, hamartomas, resnās zarnas leiomiomas; barības vada plakanšūnu karcinomas, adenokarcinomas, leiomiosarkomas, kuņģa limfomas, karcinomas, limfomas, leiomiosarkomas, aizkuņģa dziedzera kanālu adenokarcinomas, insulīnomas, glikagonomas, gastrinomas, karcinoīdiem audzējiem, vipomas; hepatocelulāras karcinomas, holangiokarcinomas, hepatoblastomas, angiosarkomas, aknu šūnu adenomas, aknu hemangiomas; osteogēnas sarkomas,

fibrosarkomas, ļaundabīgas fibrohistiocitomas, hondrosarkomas, Jūinga sarkomas, ļaundabīgas limfomas, piemēram, retikulāro šūnu sarkomas, izkliedētās mielomas, ļaundabīgas lielo šūnu audzēja hordomas, osteohronfomas, piemēram, skrimšļainās eksostozes, labdabīgas hondromas, hondroblastomas, hondromiksofibromas, osteoīdas osteomas un lielo šūnu audzējiem; endometrija karcinomas, dzemdes kakla karcinomas, dzemdes kakla pirmsaudzēja displāzijas, olnīcu karcinomas, piemēram, serozas cistadenokarcinomas, mucinozas cistadenokarcinomas, neklasificētas karcinomas, granulozo-tekālo šūnu audzējiem, Sertoli/Leidiga šūnu audzējiem, disgerminomas, ļaundabīgas olnīcu teratomas, plakanšūnu karcinomas, intraepiteliālās karcinomas, adenokarcinomas, fibrosarkomas, vulvas melanomas, plakanšūnu karcinomas, dzemdes kakla ķekarveida sarkomas, piemēram, maksts embriionālas rābdomiosarkomas, olvadū vēža, krūts vēža; un ļaundabīgas melanomas, bāzālo šūnu karcinomas, plakanšūnu karcinomas, kuņģa un zarnu trakta audzējiem, resnās zarnas vēža, tievās un resnās zarnas, un taisnās zarnas audzējiem, Karpoši sarkomas, displastiskās dzimumzīmes, lipomas, angiomas, dermatofibromas, keloīdiem un kaulu smadzeņu transplantātu atgrūšanas.

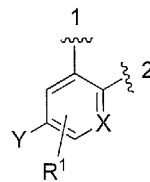
14. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 12. pretenzijai izmantošanai vēža ārstēšanā, kas izvēlēts no kuņģa un zarnu trakta vēža, vēlams kolorektālā vēža, melanomas un plaušu vēža.

15. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 9. līdz 12. pretenzijai izmantošanai autoimūnas vai iekaisīgas slimības ārstēšanā, kas izvēlēta no grupas, kura sastāv no allotransplantāta atgrūšanas, autoimūnas vairogdziedzera slimības (tajā skaitā Greivsa slimības un Hašimoto tireoidīta), autoimūnā uveoretīnīta, lielo šūnu arterīta, iekaisīgas zarnu slimības (tajā skaitā Krona slimības, čūlainā kolīta, astmas, reģionālā enterīta, granulomatoza enterīta, distālā ileīta, reģionālā ileīta un terminālā ileīta), insulīnkarīgā cukura diabēta, izkliedētās sklerozes, ļaundabīgas mazasinības, psoriāzes, reimatoīdā artrīta, sarkoidozes, sklerodermijas vai sistēmiskas sarkanās vilkēdes.

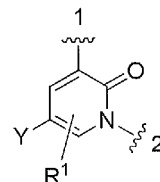


I

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls; turklāt: gredzens A ir izvēlēts no gredzeniem A-1 un A-2, kuriem ir šādas struktūras:



A-1



A-2

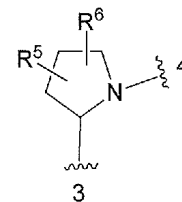
turklāt viļņainā līnija, kas marķēta ar "1", apzīmē gredzena A pievienošanās vietu gredzenam B un viļņainā līnija, kas marķēta ar "2", apzīmē gredzena A pievienošanās vietu grupai W;

X ir N atoms vai CH grupa;

Y ir H atoms vai F atoms;

R¹ ir H atoms, (1-3C)alkoksigrupa vai halogēna atoms;

turklāt, kad gredzens B ir B-1:



B-1

kurā viļņainā līnija, kas marķēta ar "3", apzīmē pievienošanās vietu gredzenam A un viļņainā līnija, kas marķēta ar "4", apzīmē pievienošanās vietu pirazolo[1,5-a]pirimidīna gredzenam ar formulu (I);

W ir O atoms, NH vai CH₂ grupa, turklāt, kad gredzens A ir A-2, tad W ir CH₂ grupa;

m ir 0, 1 vai 2;

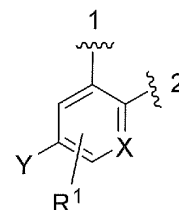
D ir oglekļa atoms, R² un R^{2a} neatkarīgi ir H atoms, F atoms, (1-3C)alkilgrupa vai OH grupa (ar nosacījumu, ka R² un R^{2a} abi neapzīmē OH grupu), un R³ un R^{3a} neatkarīgi ir H atoms, (1-3C)alkilgrupa vai hidroksi(1-3C)alkilgrupa;

Z ir *-NR^{4a}C(=O)- grupa, turklāt zvaigznīte apzīmē Z pievienošanās vietu oglekļa atomam, kas nes R³;

R^{4a} ir H atoms, (1-6C)alkilgrupa, fluor(1-6C)alkilgrupa, difluor(1-6C)alkilgrupa, trifluor(1-6C)alkilgrupa, hidroksi(1-6C)alkilgrupa vai dihidroksi(2-6C)alkilgrupa; un

R⁵ un R⁶ neatkarīgi ir H atoms, halogēna atoms, OH grupa, (1-6C)alkilgrupa vai hidroksi(1-6C)alkilgrupa.

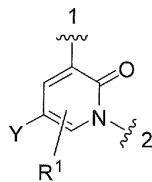
2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt gredzens A ir gredzens A-1 ar šādu struktūru:



A-1

- (51) **C07D 487/04**^(2006.01) (11) **2918588**
A61K 31/519^(2006.01)
C07D 519/00^(2006.01)
C07D 471/22^(2006.01)
C07D 498/22^(2006.01)
- (21) 15150036.0 (22) 13.05.2011
(43) 16.09.2015
(45) 03.05.2017
(31) 346767 P (32) 20.05.2010 (33) US
201061426716 P 23.12.2010 US
- (62) EP11728970.2 / EP2571883
(73) Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US
(72) ANDREWS, Steven, Wade, US
CONDROSKI, Kevin, Ronald, US
HAAS, Julia, US
JIANG, Yutong, US
KOLAKOWSKI, Gabrielle, R., US
SEO, Jeongbeob, US
YANG, Hong-Woon, US
ZHAO, Qian, US
- (74) D Young & Co LLP, Briton House, Briton Street, Southampton SO14 3EB, GB
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentū aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
- (54) **MAKROCĪKLISKI SAVIENOJUMI KĀ TRK KINĀZES INHIBITORI**
MACROCYCLIC COMPOUNDS AS TRK KINASE INHIBITORS
- (57) 1. Savienojums ar formulu (I):

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt gredzens A ir gredzens A-2 ar šādu struktūru:



A-2

4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt Y ir fluora atoms.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt R¹ ir ūdeņraža atoms.

6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt R^{4a} ir ūdeņraža atoms.

7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R² un R^{2a} katrs ir ūdeņraža atoms.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt W ir CH₂ grupa.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt m ir 0.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt m ir 1.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas izvēlēts no:
(6R)-9-fluor-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R)-9-fluor-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-15-hidroksi-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R,13S)-9-fluor-13-hidroksi-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R,15R)-9-fluor-15-hidroksi-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R,13R)-9-fluor-13-hidroksi-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R)-9-fluor-13-oksa-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-13-oksa-2,11,18,22,23,26-heksaazapentaciklo[18,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{23,27}]heptakoza-1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona;

(6R)-9-fluor-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{21,25}]heksakoza-1(24),7,9,18(25),19,22-heksaēn-17,26-diona;

(6R)-9-fluor-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-14-oksa-2,11,18,19,22-pentaazapentaciklo[14,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{19,23}]tetrakoza-1(22),7,9,16(23),17,20-heksaēn-15,24-diona;

(6R,13R)-9,13-difluor-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R)-9-fluor-17-metil-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9,15,15-trifluor-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-

heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-15-metil-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R,13R)-9-fluor-13-metil-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R,13S)-9-fluor-13-metil-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R)-9-fluor-15,15-dimetil-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona; un

(6R)-9-fluor-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas izvēlēts no:
(6R)-9-fluor-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-15-hidroksi-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R,15R)-9-fluor-15-hidroksi-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-13-oksa-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-13-oksa-2,11,18,22,23,26-heksaazapentaciklo[18,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{23,27}]heptakoza-1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona;

(6R)-9-fluor-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-17-metil-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9,15,15-trifluor-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluor-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-15-metil-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluor-15,15-dimetil-13-oksa-2,11,17,21,22,25-heksaazapentaciklo[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]heksakoza-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona; un

(6R)-9-fluor-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]pentakoza-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas izvēlēts no:
(6R)-9-fluor-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R,13S)-9-fluor-13-hidroksi-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R,13R)-9-fluor-13-hidroksi-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R)-9-fluor-2,11,16,20,21,24-heksaazapentaciklo[16,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{21,25}]heksakoza-1(24),7,9,18(25),19,22-heksaēn-17,26-diona;

(6R)-9-fluor-14-oksa-2,11,18,19,22-pentaazapentaciklo[14,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{19,23}]tetrakoza-1(22),7,9,16(23),17,20-heksaēn-15,24-diona;

(6R,13R)-9,13-difluor-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R,13R)-9-fluor-13-metil-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo-[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

(6R,13S)-9-fluor-13-metil-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo-[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona; un

(6R)-9-fluor-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-heksaazapentaciklo[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]pentakoza-1(23),7,9,17(24),18,21-heksaēn-16,25-diona;

vai tā farmaceitiski pieņemams sāls.

14. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 13. pretenzijai, vai tā farmaceitiski pieņemamu sāli un farmaceitiski pieņemamu atšķaidījumu vai nesēju.

15. Savienojums ar formulu (I), kā definēts jebkurā no 1. līdz 12. pretenzijai, vai tā farmaceitiski pieņemams sāls izmantošanai sāpju, vēža, iekaisuma, neurodeģeneratīvas slimības vai *Tripansom cruzi* infekcijas ārstēšanā.

16. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 15. pretenziju izmantošanai vēža ārstēšanā.

17. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 16. pretenziju, turklāt vēzis ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no neuroblastomas, olnīcu, kolorektālā vēža, melanomas, galvas un kakla vēža, kuņģa karcinomas, plaušu karcinomas, krūts vēža, glioblastomas, meduloblastomas, sekretējoša krūts vēža, siekalu dziedzera vēža, papildāras vairogdziedzera karcinomas, mieloīdas leikēmijas pieaugušajiem, aizkuņģa dziedzera vēža un prostatas vēža.

- (51) **C07K 16/30**^(2006.01) (11) **2922875**
A61K 39/395^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 13794894.9 (22) 20.11.2013
(43) 30.09.2015
(45) 15.03.2017
(31) 12306444 (32) 20.11.2012 (33) EP
(86) PCT/EP2013/074291 20.11.2013
(87) WO2014/079886 30.05.2014
(73) SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, FR
(72) BERNE, Pierre-Francois, FR
BLANCHE, Francis, FR
BOUCHARD, Hervé, FR
CAMERON, Béatrice, FR
DABDOUBI, Tarik, FR
DECARY, Stéphanie, FR
FERRARI, Paul, FR
RAK, Alexey, FR

- (74) Bouvet, Philippe, et al, Sanofi, Département Brevets, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV

(54) **ANTI-CEACAM5 ANTIVIELAS UN TO IZMANTOŠANA ANTI-CEACAM5 ANTIBODIES AND USES THEREOF**

(57) 1. Izolēta antivielas, kura:
a) saistās pie cilvēka un *Macaca fascicularis* CEACAM5 proteīnu A3-B3 domēna; un
b) būtiski krusteniski nereaģē ar cilvēka CEACAM1, cilvēka CEACAM6, cilvēka CEACAM7, cilvēka CEACAM8, *Macaca fascicularis* CEACAM1, *Macaca fascicularis* CEACAM6 un *Macaca fascicularis* CEACAM8.

2. Izolētā antivielas saskaņā ar 1. pretenziju, kas konkurē par piesaistīšanos cilvēka un *Macaca fascicularis* CEACAM5 proteīnu A3-B3 domēnam ar antivielu, kas satur antivielas mainīgās smagās un vieglās ķēdes, antivielas ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no:

a) antivielas, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 31 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 32 vieglās ķēdes mainīgo domēnu;

b) antivielas, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 33 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 34 vieglās ķēdes mainīgo domēnu;

c) antivielas, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 33 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 34, kurā K 52. pozīcijā ir aizstāts ar R, vieglās ķēdes mainīgo domēnu;

d) antivielas, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 35 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 36 vieglās ķēdes mainīgo domēnu;

e) antivielas, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 37 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 38 vieglās ķēdes mainīgo domēnu; un

f) antivielas, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 39 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 40 vieglās ķēdes mainīgo domēnu.

3. Antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. vai 2. pretenzijas, kas saistās pie cilvēka un *Macaca fascicularis* CEACAM5 A3-B3 domēna:

a) ar cilvēka CEACAM5 afinitātes un *Macaca fascicularis* CEACAM5 afinitātes attiecību, kas ir ≤ 12 ; vai

b) ar cilvēka CEACAM5 afinitāti un/vai *Macaca fascicularis* CEACAM5 afinitāti, kas ir ≤ 10 nM; vai

c) kā a, tā arī b.

4. Antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt minētā antivielas saistās pie cilvēka CEACAM5 proteīna A3-B3 domēna diviem reģioniem, kas satur sekvenču SEQ ID NO: 76 un SEQ ID NO: 77 attiecīgi.

5. Antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas satur:

a) CDR1-H, kas sastāv no sekvenču $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ YD (SEQ ID NO: 83), turklāt katrs no X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 un X_6 ir jebkura aminoskābe; un CDR2-H, kas sastāv no 6 līdz 10 aminoskābju garas sekvenču, kurā jebkura aminoskābe var būt klātesoša jebkurā pozīcijā; un

CDR3-H, kas sastāv no sekvenču $X_1X_2HX_3FGX_4X_5GPX_6AX_7$ (SEQ ID NO: 84), turklāt katrs no X_1 , X_4 , X_5 , X_6 un X_7 ir jebkura aminoskābe, X_2 ir A vai S un X_3 ir Y, F vai W; vai

b) CDR1-L, kas sastāv no sekvenču $X_1X_2X_3X_4X_5Y$ (SEQ ID NO: 85), turklāt katrs no X_1 , X_2 , X_3 un X_5 ir jebkura aminoskābe un X_4 ir Y, F vai W; un CDR2-L, kas sastāv no sekvenču NX_1X_2 , turklāt katrs no X_1 un X_2 ir jebkura aminoskābe; un CDR3-L, kas sastāv no sekvenču $X_1X_2HX_3X_4X_5PX_6X_7$ (SEQ ID NO: 86), turklāt katrs no X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , X_6 un X_7 ir jebkura aminoskābe, X_3 ir Y, F vai W; vai

c) kā a, tā arī b.

6. Antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas satur:

a) CDR1-H, kas sastāv no sekvenču GFX_1FSSYD (SEQ ID NO: 78), turklāt X_1 ir T, A vai V; un CDR2-H, kas sastāv no sekvenču $IX_1SX_2GGX_3T$ (SEQ ID NO: 79), turklāt X_1 ir S vai N, X_2 ir Y vai G, X_3 ir R vai I; un CDR3-H, kas sastāv no sekvenču $X_1AHYFGX_2SGPFAY$ (SEQ ID NO: 80), turklāt X_1 ir A vai T un X_2 ir T vai S; vai

b) CDR1-L, kas sastāv no sekvenču ENIFSY (SEQ ID NO: 10) vai ENIYSY (SEQ ID NO: 22); un CDR2-L, kas sastāv no sekvenču NX_1X_2 , turklāt X_1 ir A vai T un X_2 ir K vai R; un CDR3-L, kas sastāv no sekvenču QHHYGTPT (SEQ ID NO: 12) vai QHHYGIPPT (SEQ ID NO: 24); vai

c) kā a, tā arī b.

7. Antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas satur:

a) CDR1-H, kas sastāv no sekvenču $GFTFSX_1YX_2$ (SEQ ID NO: 81), turklāt X_1 ir R vai S un X_2 ir A vai D; un CDR2-H, kas sastāv no sekvenču $ISSGGX_1X_2X_3$ (SEQ ID NO: 82), turklāt X_1 trūkst, ir S vai G, X_2 ir D, Y vai I un X_3 ir T vai I; un CDR3-H, kas sastāv no sekvenču $ARPAYYGNPAMDY$ (SEQ ID NO: 3) vai $ARVNYDSSFLDW$ (SEQ ID NO: 15); vai

b) CDR1-L, kas sastāv no sekvenču QNVGTN (SEQ ID NO: 4); un CDR2-L, kas sastāv no sekvenču SAS; un CDR3-L, kas sastāv no sekvenču QQYNSYPLYT (SEQ ID NO: 6) vai QQYNNYPLYT (SEQ ID NO: 18); vai

c) kā a, tā arī b.

8. Antivielas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas satur:

a) sekvenču SEQ ID NO: 1 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO:1 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-H; sekvenču SEQ ID NO: 2 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 2 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-H; sekvenču SEQ ID NO: 3 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 3 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-H; sekvenču SEQ ID NO: 4 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 4 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-L; sekvenču SAS vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SAS ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR2-L; un sekvenču SEQ ID NO: 6 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 6 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-L; vai

b) sekvenču SEQ ID NO: 7 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 7 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-H; sekvenču SEQ ID NO: 8 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 8 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-H; sekvenču SEQ ID NO: 9 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 9 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR3-H; sekvenču SEQ ID NO: 10 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 10 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-L; sekvenču NTK vai NTR vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču NTK vai NTR ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR2-L; un sekvenču SEQ ID NO: 12 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 12 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-L; vai

c) sekvenču SEQ ID NO: 13 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 13 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-H; sekvenču SEQ ID NO: 14 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 14 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-H; sekvenču SEQ ID NO: 15 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 15 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-H; sekvenču SEQ ID NO: 16 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 16 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-L; sekvenču SAS vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SAS ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR2-L; un sekvenču SEQ ID NO: 18 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 18 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-L; vai

d) sekvenču SEQ ID NO: 19 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 19 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-H; sekvenču SEQ ID NO: 20 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 20 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-H; sekvenču SEQ ID NO: 21 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 21 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR3-H; sekvenču SEQ ID NO: 22 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 22 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-L; sekvenču NAK vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču NAK ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-L; un sekvenču SEQ ID NO: 24 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 24 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-L; vai

e) sekvenču SEQ ID NO: 25 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 25 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-H; sekvenču SEQ ID NO: 26 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 26 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-H; sekvenču SEQ ID NO: 27 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 27 ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR3-H; sekvenču SEQ ID NO: 28 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 28 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR1-L; sekvenču NAK vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču NAK ar vienu vai vairākām aminoskābju aizvietošanām, CDR2-L; un sekvenču SEQ ID NO: 30 vai sekvenču, kas atšķiras no sekvenču SEQ ID NO: 30 ar vienu aminoskābju aizvietošanu, CDR3-L.

9. Antiviela saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt minētā aminoskābju aizvietošana ir konservatīva aminoskābju aizvietošana.

10. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, kas satur:

a) sekvenču SEQ ID NO: 31 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, smagās ķēdes mainīgo domēnu un/vai sekvenču SEQ ID NO: 32 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

b) sekvenču SEQ ID NO: 33 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, smagās ķēdes mainīgo domēnu un/vai

sekvenču SEQ ID NO: 34 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

c) sekvenču SEQ ID NO: 35 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, smagās ķēdes mainīgo domēnu un/vai sekvenču SEQ ID NO: 36 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

d) sekvenču SEQ ID NO: 37 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, smagās ķēdes mainīgo domēnu un/vai sekvenču SEQ ID NO: 38 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

e) sekvenču SEQ ID NO: 39 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, smagās ķēdes mainīgo domēnu un/vai sekvenču SEQ ID NO: 40 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, vieglās ķēdes mainīgo domēnu.

11. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas ir himēriska vai humanizēta antiViela.

12. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kas ir antiViela, kas satur:

a) sekvenču SEQ ID NO: 41 smago ķēdi un/vai sekvenču SEQ ID NO: 42 vieglo ķēdi; vai

b) sekvenču SEQ ID NO: 43 smago ķēdi un/vai sekvenču SEQ ID NO: 44 vieglo ķēdi; vai

c) sekvenču SEQ ID NO: 45 smago ķēdi un/vai sekvenču SEQ ID NO: 46 vieglo ķēdi; vai

d) sekvenču SEQ ID NO: 47 smago ķēdi un/vai sekvenču SEQ ID NO: 48 vieglo ķēdi; vai

e) sekvenču SEQ ID NO: 49 smago ķēdi un/vai sekvenču SEQ ID NO: 50 vieglo ķēdi.

13. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kas satur:

a) sekvenču SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 5 vai SEQ ID NO: 74 smagās ķēdes mainīgo domēnu; un/vai

b) sekvenču SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 55 vai SEQ ID NO: 75 vieglās ķēdes mainīgo domēnu.

14. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kas satur:

a) sekvenču SEQ ID NO: 51 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 17 vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

b) sekvenču SEQ ID NO: 5 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 23 vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

c) sekvenču SEQ ID NO: 5 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 29 vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

d) sekvenču SEQ ID NO: 51 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 55 vieglās ķēdes mainīgo domēnu; vai

e) sekvenču SEQ ID NO: 74 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 75 vieglās ķēdes mainīgo domēnu.

15. Antiviela saskaņā ar 1. līdz 6., 8., 10., 11., 13. un 14. pretenziju, kas satur:

a) smago ķēdi, kas sastāv no sekvenču SEQ ID NO: 87 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to; un/vai

b) vieglo ķēdi, kas sastāv no sekvenču SEQ ID NO: 88 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to.

16. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, kas ir antiVielas fragments.

17. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 16. pretenzijai, kas ir atsevišķa domēna antiVielas (VHH) mainīgā smagā ķēde.

18. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 17. pretenzijai, kas ir bispecifiska vai multispecifiska antiViela.

19. Antiviela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 18. pretenzijai, kas ir fragments, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no Fv, Fab, F(ab')₂, Fab', dsFv, (dsFv)₂, scFv, sc(Fv)₂ un diavielām.

20. Izolēta nukleīnskābe, kas satur sekvenci, kas kodē antiVieliu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai.

21. Saimniekšūna, kas tikusi transformēta ar nukleīnskābi saskaņā ar 20. pretenziju.

22. Imūnkonjugāts, kas satur antiVieliu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai, kas ir konjugēts vai saistīts ar vismaz vienu augšanas inhibitoru.

23. Imūnkonjugāts saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt minētais augšanas inhibitors ir citotoksisks līdzeklis vai radioaktīvs izotops.

24. Imūnkonjugāts saskaņā ar 22. vai 23. pretenziju, turklāt minētais augšanas inhibitors ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ķīmijterapietiskiem līdzekļiem, enzīmiem, antibiotikām un toksīniem, tādiem, kā mazu molekulu toksīni vai enzimatiski aktīvi toksīni,

taksoīdiem, vinca alkaloīdiem, taksāniem, maitansinoīdiem vai maitansinoīdu analogiem, tomamīcīna vai pirolobenzodiazepīna atvasinājumiem, kriptoficīna atvasinājumiem, leptomicīna atvasinājumiem, auristatīna vai dolastatīna analogiem, priekštečvielām, topoizomerāzes II inhibitoriem, DNS alkilēšanas līdzekļiem, anti-tubulīna līdzekļiem un CC-1065 vai CC-1065 analogiem.

25. Imūnkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 24. pretenzijai, turklāt minētais augšanas inhibitors ir (N^2 -deacetil- N^2 -(3-merkaptio-1-oksopropil)-maitansīns) DM1 vai N^2 -deacetil- N^2 -(4-metil-4-merkaptio-1-oksopentil)-maitansīns (DM4).

26. Imūnkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 25. pretenzijai, turklāt anti-viela caur atšķelamu vai neatšķelamu linkeru ir kovalenti pievienota vismaz vienam augšanas inhibitoram.

27. Imūnkonjugāts saskaņā ar 26. pretenziju, turklāt minētais linkeris ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no N-sukcinimidilpiridil-ditiobutirāta (SPDB), 4-(piridīn-2-ildisulfanil)-2-sulfo-sviestskābes (sulfo-SPDB) un sukcinimidil-(N-maleimidometil)cikloheksān-1-karbonskābes (SMCC).

28. Imūnkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 27. pretenzijai, turklāt anti-viela satur sekvenču SEQ ID NO: 5 smagās ķēdes mainīgo domēnu un sekvenču SEQ ID NO: 29 vieglās ķēdes mainīgo domēnu.

29. Imūnkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 28. pretenzijai, turklāt anti-viela satur smago ķēdi, kas sastāv no sekvenču SEQ ID NO: 87 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to, un vieglo ķēdi, kas sastāv no sekvenču SEQ ID NO: 88 vai sekvenču, kurai ir vismaz 85 % identitāte ar to.

30. Imūnkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 29. pretenzijai, turklāt imūnkonjugāts ir raksturīgs ar medikamenta un anti-vielas attiecību (DAR) diapazonā no 1 līdz 10.

31. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur anti-vielu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai vai imūnkonjugātu saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 30. pretenzijai un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

32. Anti-viela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai vai imūnkonjugātu saskaņā ar jebkuru no 22. līdz 30. pretenzijai, vai farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 31. pretenziju izmantošanai vēža ārstēšanai.

33. Anti-viela, imūnkonjugāts vai farmaceutiska kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 32. pretenziju, turklāt vēzis ir CEACAM5 ekspresējošs vēzis.

34. Anti-viela, imūnkonjugāts vai farmaceutiska kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 32. vai 33. pretenziju, turklāt vēzis ir kolorektālais, kuņģa, plaušu, dzemdes kakla, aizkuņģa dziedera, barības vada, olnīcu, vairogdziedzera, urīnpūšļa, endometrija, krūts, aknu, prostatas vai ādas vēzis.

35. Anti-viela saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai izmantošanai CEACAM5 ekspresijas *ex vivo* detektēšanai pacienta bioloģiskā paraugā.

36. Anti-viela izmantošanai saskaņā ar 35. pretenziju, turklāt minētā anti-viela ir marķēta ar detektējamu molekulu vai substanci.

37. Anti-viela izmantošanai saskaņā ar 35. vai 36. pretenziju, turklāt minētā izmantošana ir vēža klātbūtnes diagnosticēšana pacientam, lai noteiktu uzņēmību pret uz CEACAM5 vērstu terapeitisko līdzekli vai anti-CEACAM5 vēža terapijas efektivitātes novērošana, vai vēža recidīva noteikšana pēc anti-CEACAM5 vēža terapijas pacientam, kuram ir vēzis.

Aija AUZIŅA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **DURVJU SLĒDZENE**
DOOR LOCK

(57) 1. Durvju slēdzene, kas satur slēdzenes korpusu (2), kas aprīkots ar virsmas plati (3), kam ir slīpa mēlīte (5), kas ir pārvietojama uz priekšu un atpakaļ lineārā kustībā starp atvērto pozīciju un izvērto slēgpoziciju no slēdzenes korpusa caur slēdzenes caurumu (4) virsmas platē (3), un kur slīpā mēlīte (5) ir spriegota ar atsperi virzienā uz minēto izvērto pozīciju, turklāt slīpā mēlīte satur virsotnes daļu (5A) un korpusa daļu (5B), kur virsotnes daļa izvērītā pozīcijā ir daļēji ārpus slēdzenes korpusa (2), kas raksturīga ar to, ka virsotnes daļa (5A) satur slīpas virsmas (10A, 10B) abās pusēs tādā veidā, ka virsotnes daļa (51) ir šaurāka tās virsotnē (51) nekā virsotnes daļas aizmugures daļā (52), un virsotnes daļai ir rievas (53A, 53B) tās apakšējā daļā (55) un augšējā daļā (54), kur rievas stiepjas no virsotnes (51) līdz aizmugures daļai (52), turklāt abas rievas (53A, 53B) ir atvērtas virsotnes daļas virsotnes (51) galā un uz otras slīpās virsmas (10A, 10B) tādā veidā, ka augšējās daļas (54) rieva (53A) ir atvērta uz pretējās slīpās virsmas (10A) nekā rieva (53B) uz apakšējās daļas, kur abām rievām (53A, 53B) ir rotējoša daļa (31A, 31B), kas satur mēlītes izvērījumu (32), kam tās pirmā puse ir reakcijas virsma (33) un tās otrā puse ir balstvirsmas (34), un pagriešanas izvērījums (35), kas ir veidots, lai pagrieztu rotējošu daļu (31A, 31B), kad slīpā mēlīte (5) pārvietojas no atvērītās pozīcijas uz izvērto pozīciju tādā veidā, ka pagriešanas izvērījums (35) ir pret atbalsta virsmu (40) virsmas plates (3) iekšpusē, un tādā veidā, ka reakcijas virsma (33) pārvietojas prom no virsotnes daļas ieslīpās virsmas (10A, 10B), turklāt pagriešanas daļa papildus satur bīdizvirzījumu (36), kam ir bīdvirsmas (37) virzienā uz rievas (53A, 53B) aizmugurējās daļas pretspiediena virsmu (38) un liekto pagriešanas virsmu (39) uz bīdizvirzījuma (36) otrās virsmas virzienā uz rievas sānu virsmu (41), un turklāt slēdzenes korpusam (2) abās slīpās mēlītes (5) pusēs ir rullītis (42), starp slēdzenes korpusa pusi (2A, 2B) un slīpās mēlītes pusi, turklāt rotējošās daļas (31A, 31B) ir izvietotas tā, ka kopā ar mēlītes izvērījumu (32) ir pagrieztas uz āru no slīpajām virsmām (10A, 10B), slīpajai mēlītei atrodoties izvērītājā pozīcijā, un tā, lai pagrieztos ārēja spēka ietekmē, kas vērsts pret reakcijas virsmu (33), tādā veidā, ka bīdizvirzījums (36) spiež pretspiediena virsmu (38) caur bīdvirsmu (37), izraisot slīpās mēlītes (5) pārvietojumu uz iekšu slēdzenes korpusā (2), un turklāt pagriešanas virsma (39) pagriežas attiecībā pret rievas pusi, līdz mēlītes izvērījuma balstvirsmas (34) nostājas pret citu rievas sānvirsmu (44).

2. Durvju slēdzene saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka rotējošās daļas (31A, 31B) bīdizvirzījums (36) satur degunu (45), kura otra puse ir ietverta kā daļa no minētās bīdvirsmas (37), un virsotnes daļas aizmugurējai daļai (52) ir aizmugurējā virsma (510) virzienā uz pretspiediena virsmu (38) tādā veidā, ka tur ir atstarpe (511) starp aizmugurējo virsmu un pretspiediena virsmu, kurā ir izvietots deguns (45), kad slīpā mēlīte (5) ir izvērītā pozīcijā.

3. Durvju slēdzene saskaņā ar 2. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka rotējošās daļas (31A, 31B) bīdizvirzījums (36) liektās pagriešanas virsmas (39) galā satur otru degunu (512), kas ir vērsts virzienā uz virsotnes daļas virsotni (51).

4. Durvju slēdzene saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka slīpā mēlīte (5) satur katrai rotējošajai daļai (31A, 31B) paredzētās atspere (513), kur konkrētai rotējošajai daļai paredzētā atspere ir izvietota, lai pagrieztu mēlītes izvērījumu (32) virzienā uz rievas otrās puses virsmu (44).

5. Durvju slēdzene saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka slīpā mēlīte (5) ir izvietota, lai ārējā spēka iedarbībā, kas vērsts pret reakcijas virsmu (33), tā pagrieztos uz bīdizvirzījuma (36) izliekto virsmu (39), kas atrodas pret rievas sānu virsmu (41), un pēc tam uz mēlītes izvērījuma balstvirsmu (34) līdz tā ir pilnībā pagriežta pret rievas (53A, 53B) otrās puses virsmu (44).

6. Durvju slēdzene saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka, mēlītes izvērījuma (32) balstvirsmas (34) atrodoties pret rievas otrās puses virsmu (44) ārējā spēka iedarbības rezultātā pret reakcijas virsmu (33), reakcijas virsma (33) atrodas aptuveni vai precīzi virsotnes daļas slīpās virsmas (10A,

(51)	E05B 15/10 ^(2006.01)	(11)	2935728
	E05B 17/00 ^(2006.01)		
	E05B 55/00 ^(2006.01)		
	E05C 5/00 ^(2006.01)		
	E05B 65/06 ^(2006.01)		
(21)	13794940.0	(22)	01.11.2013
(43)	28.10.2015		
(45)	11.01.2017		
(31)	20126336	(32)	19.12.2012
(86)	PCT/FI2013/051036		01.11.2013
(87)	WO2014/096512		26.06.2014
(73)	Abloy Oy, Wahlforssinkatu 20, 80100 Joensuu, FI		
(72)	HELISTEN, Mika, FI		
(74)	Berggren Oy Ab, P.O. Box 16, Eteläinen Rautatiekatu 10A, 00101 Helsinki, FI		

10B) plaknē.

7. Durvju slēdzene saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka slīpās mēlītes (5) abās pusēs ir rievā (11), kurā ir izvietots rullītis (42), un mēlītes caurumā (4) ir izvirzījumi (12), kas stiepjas rievā.

8. Durvju slēdzene saskaņā ar 7. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka slēdzenes korpus (2) pie slīpās mēlītes (5) satur korpusa daļu (310), pret kuru ir izvietoti rullīši (42), un kurai virsmas plates (3) iekšpusē ir minētā atbalsta virsma (40), kas paredzēta pagriešanas izvirzījumam (35).

9. Durvju slēdzene saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka mēlītes izvirzījuma (32) reakcijas virsma (33) satur daļu, kas ir platāka par atlikušo rotējošo daļu (31A, 31B).

10. Durvju slēdzene saskaņā ar 9. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka slēdzenes korpus (2) satur bloķēšanas līdzekli (71).

11. Durvju slēdzene saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka virsotnes daļas aizmugurējai daļai (52) ir elastīgas daļas (46) un atbalsta daļa (47), kam ir minētās pretspiediena virsmas (38), un kas ir izvietota starp elastīgajām daļām (46) un rotējošajām daļām (31A, 31B).

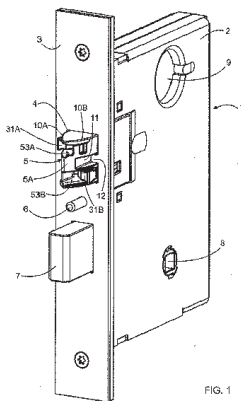


FIG. 1

(51) **B21K 5/16**^(2006.01) (11) **2937159**
 (21) 14200639.4 (22) 30.12.2014
 (43) 28.10.2015
 (45) 15.02.2017

(73) Chen, Ming-Chang, No. 128, Silin Road, Yanchao District, Kaohsiung City, TW
 Liao, Mao-Chih, No. 23, Lane 58, Weisui East Road, Gangshan District, Kaohsiung City, TW

(72) CHEN, Ming-Chang, TW
 LIAO, Mao-Chih, TW

(74) Chaillot, Geneviève, et al, Cabinet Chaillot, 16-20 Avenue de l'Agent Sarre, B.P. 74, 92703 Colombes Cedex, FR
 Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV

(54) **METODE UZGRIEŽŅU ATSLĒGAS IZGATAVOŠANAI**
METHOD OF MAKING A SPANNER

(57) 1. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai, kam raksturīgs tas, ka minētā metode (4) ietver: sagatavošanās darbību (41) plakanas metāla sagataves (5) sagatavošanai;

sākotnējo kalšanas darbību (42) minētās plakanās metāla sagataves (5) daļas kalšanai un štancēšanai, ar ko veido galviņu (51) plakanās metāla sagataves vienā galā (5), un kāts (52) ir izkalts un izvirzās uz āru no minētās galviņas (51), minētajam kātam (52) ir samazināts platums (p2), kas ir mazāks par minētās galviņas (51) platumu (p1);

pirmā gala iespiešanas darbību (43) minētās galviņas (51) štancēšanai, saskaņā ar kuru minētā galviņa (51) veido pirmo arkas formas daļu (d1);

otrā gala iespiešanas darbību (44) minētā kāta (52) gala (521) iespiešanai tālu no minētās galviņas (51), tādējādi minētais kāta gals (521) tiek izstiepts ar minēto štancēšanas spēku, veidojo otro arkas formas daļu (d2), minētās otrās arkas formas daļas (d2) izmērs ir mazāks par minētās galviņas (51) minētās pirmās arkas formas daļas (d1) izmēru; un

apgriešanas darbību (45) minētās galviņas (51) un minētā kāta gala (521) štancēšanai vēlreiz, ņemot pārpalikumus, kas izvirzās no minētās pirmās arkas formas daļas (d1) un otrās arkas formas daļas (d2), un attiecīgi pirmā gatavā cauruma (81) un otrā gatavā cauruma (82) perforēšanai minētajā galviņā (51) un minētajā kāta galā (521), tādējādi pabeidzot gatavu uzgriežņu atslēgu (8).

2. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur plakanās metāla sagataves (5) platums minētajā sagatavošanās darbībā (41) ir vienāds ar minētās pabeigtās uzgriežņu atslēgas (8) maksimālo ārējo diametru.

3. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētā plakanā metāla sagatave (5) minētajā sagatavošanās darbībā (41) ir nepārtraukti velmēta, minētajai sagatavošanās darbībai (41) seko griešanas darbība, minētajā griešanas darbībā minēto metāla sagatavi (5) sagriež daļās ar griešanas mehānismu (9), ar ko minētās metāla sagataves (5) katru daļu satver un padod, turpinot minēto sākotnējo kalšanas darbību (42).

4. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētā pirmā gala iespiešanas darbība (43) veido minēto pirmo arkas formas daļu (d1), štancējot minēto galviņu (51) un arī perforē pirmo arhetipisko caurumu (h1) kā minētā pirmā pabeigtā cauruma (81) sākotnējo formu minētajā pirmajā arkas formas daļā (d1).

5. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. vai 4. pretenziju, kur minētā pirmā gala iespiešanas darbība (43) štancē minēto galviņu (51) ar pozīcijas mehānismu (6), minētais pozīcijas mehānisms (6) satur korpusu (61), fiksēšanas presformu (62) un bīdāmo elementu (63), kas izvietots uz minētā korpusa (61), štancēšanas presforma (64), kas izvietota pretī minētajai fiksēšanas presformai (62), un satveramais elements (65), kas izvietots uz minētā korpusa (61) metāla sagataves (5) satveršanai un pārvietošanai uz minētās fiksēšanas presformas (62) atrašanās vietu, minētajai fiksēšanas presformai (62) ir uz tās veidots veidošanas dobums (621) un izgrūšanas caurums (622), kas ir savietojams ar minēto veidošanas dobumu (621) un pieļauj minētā bīdāmā elementa (63) ievietošanu.

6. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētā otrā gala iespiešanas darbība (44) veido minēto otro arkas veida daļu (d2), piespiežot minēto kāta galu (521), un arī perforē otro arhetipisko caurumu (h2) kā minētā otrā gatavā cauruma (82) sākotnējo formu minētajā otrajā arkas formas daļā (d2).

7. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. vai 6. pretenziju, kur minētā otrā gala iespiešanas darbība (44) štancē minētā kāta (52) minēto kāta galu (521) ar veidošanas mehānismu (7), minētais veidošanas mehānisms (7) satur sānu presformu (71) pāri, starp kuru ir novietots un satverts minētais kāts (52), un iespiešanas presforma (72), kas izvietota mijiedarbībā ar minēto sānu presformu (71) pāri, minētais sānu presformu (71) pāris uz tās veido presformas dobumu (711).

8. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur minētā sākotnējā kalšanas darbība (42) seko pirmajai sildīšanas darbībai (47a), minētā pirmā sildīšanas darbība (43) seko otrajai sildīšanas darbībai (47b), un minētā otrā gala iespiešanas darbība (44) seko trešajai sildīšanas darbībai (47c).

9. Metode (4) uzgriežņu atslēgas (8) izgatavošanai saskaņā ar 1. pretenziju, kur sildīšanas darbību (47) pievieno pirms jebkuras minētās sākotnējās kalšanas darbības (42), minētās pirmā gala iespiešanas darbības (43) vai minētās otrā gala iespiešanas darbības (44).

(51) **A23J 1/00**^(2006.01) (11) **2938204**
A23J 1/14^(2006.01)
 (21) 13811552.2 (22) 20.12.2013
 (43) 04.11.2015
 (45) 01.03.2017
 (31) 102012113100 (32) 27.12.2012 (33) DE
 102013103910 18.04.2013 DE
 (86) PCT/EP2013/077621 20.12.2013
 (87) WO2014/102176 03.07.2014

- (73) GEA Mechanical Equipment GmbH, Werner-Habig-Strasse 1, 59302 Oelde, DE
- (72) HRUSCHKA, Steffen, DE
BOSZULAK, Wladislawa, DE
ULLMANN, Detlef, DE
RASSENHÖVEL, Jürgen, DE
- (74) Specht, Peter, et al, Loesenbeck - Specht - Dantz, Patent- und Rechtsanwältte, Am Zwinger 2, 33602 Bielefeld, DE
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **MĒTODE VĒRTĪGU PRODUKTU, IT SEVIŠĶI, PROTEĪNU IEGŪŠANAI NO DABAS MATERIĀLU MAISIJUMA METHOD FOR OBTAINING VALUABLE PRODUCTS, IN PARTICULAR PROTEINS, FROM A NATIVE MIXTURE OF MATERIALS**
- (57) 1. Metode proteīnu iegūšanai no dabas materiālu maisījumiem, kura ietver šādus posmus:
- Posms A: dabas materiālu maisījuma no sēklām, kurām ir ciets, fragmentējams apvalks, it sevišķi, no veselām pākšaugu sēklām, veselām saulespuķu sēklām (*Helianthus annuus* sēklām vai augļiem) vai sojas pupām, un/vai veselām krustziežu dzimtas (*Brassicaceae*) sēklām/augļiem, it sevišķi, rapša augļiem, kā materiālu maisījuma no veselām sēklām vai jau (daļēji) attaukotām sēklām, it sevišķi, kā presētas briketes, kas paliek pāri pēc eļļas ekstrakcijas, it sevišķi, izmantojot presi, nodrošināšanu, kas tiek saukts par "sākotnējo stadiju" un/vai arī "sākuma produktu";
 - Posms B: ja materiālu maisījums posmā A vēl nav sasmalcināts: materiālu maisījuma sasmalcināšanu, kuras laikā apvalki tiek katrā gadījumā sasmalcināti;
 - Posms C: posmā A vai B sasmalcināto materiālu maisījuma disperģēšanu ūdenī, sasmalcināto materiālu maisījuma vienai daļai pievienojot galvenokārt maksimāli līdz 8, it sevišķi maksimāli no 4 līdz 5 vai 6 daļām ūdens; turklāt ūdens un sasmalcināto materiālu maisījums tiek maisīts tā, lai iegūtu brīvi plūstošu masu un/vai dispersiju;
 - Posms D: posmā C iegūtās šķidrās masas (I) pH līmeņa paaugstināšanu līdz sārma līmenim $\text{pH} > 9,5$;
 - Posms E: ūdenī šķīstoša organiska šķīdinātāja spirta pievienošanu posmā D iegūtajai masai pēc tam, kad posmā D ir paaugstināts pH līmenis, tā, lai tiktu panākta spirta koncentrācija, kas ir mazāka par 30 %, lai varētu atdalīt sēklu/augļu apvalkus no endospermas;
 - Posms F: apvalkos dominējošo cieto daļiņu fāzes atdalīšanu, vēlams centrifūgā centrālās daļes laukā;
 - Posms G: posmā F no apvalkiem atbrīvotās šķidrās masas pH paaugstināšanu no $\text{pH} = 4,5$ līdz $\text{pH} = 7,2$; un
 - Posms H: no apvalkiem atbrīvotās masas, kuras pH posmā G tika paaugstināts līdz skābes līmenim, sadalīšanu, vēlams, centrifūgā, it sevišķi, vismaz vienā dekanterā vai separatorā, vairākās fāzēs, no kurām viena no šīm fāzēm ir proteīna koncentrāta fāze (proteīna graudi); kas raksturīga ar to, ka proteīna koncentrāta fāze (proteīna graudi), izmantojot žāvētāju-pulverizatoru, tiek izžāvēta, lai iegūtu pulveri.
2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka posmā H sekojoša sadalīšana fāzēs tiek veikta vienā vai divos posmos, vēlams centrifūgā, it sevišķi dekanterā vai separatorā:
- eļļas fāzē ar triglicerīna saturu;
 - ūdens fāzē ar albumīna saturu; un
 - proteīna koncentrāta fāzē (proteīna graudos).
3. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka posmā H sadalīšana fāzēs tiek veikta vienā vai divos posmos, vēlams centrifūgā, it sevišķi dekanterā vai separatorā sekojošās divās vērtīgu materiālu fāzēs:
- ūdens fāzē ar albumīna saturu un eļļas satura pārpalikumu; un
 - proteīna koncentrāta fāzē (proteīna graudos).
4. Metode saskaņā ar 1., 2. vai 3. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka posma H ūdens fāze tiek filtrēta, lai palielinātu albumīna koncentrāciju un tādā veidā iegūtu albumīna fāzi kā vērtīgu materiālu.
5. Metode saskaņā ar 1., 2., 3. vai 4. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka tiek iegūta proteīna koncentrāta fāze, kurai ir piešķiramas vērtības RAL 1015 vai RAL 1013 RAL krāsu klasifikācijas skalā.

6. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka, sagatavojot materiālu maisījumu/sākuma materiālu, tiek apstrādāts "īsi pirms tam izgatavotais starpprodukts", tas ir, kad pēc sākotnējās stadijas nav pagājis vairāk par 31 dienu.

7. Metode saskaņā ar 6. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka, sagatavojot materiālu maisījumu/sākuma materiālu, tiek apstrādāts "svaigs starpprodukts", tas ir, kad pēc sākotnējās stadijas jāpaiet ne vairāk par 3 dienām, vēlams, pat mazāk par 48 stundām vai 24 stundām.

8. Metode saskaņā ar 7. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka kā materiālu maisījums/sākuma materiāls tiek apstrādāts "svaigs starpprodukts", turklāt pēc sākotnējās stadijas ir pagājis mazāk par 12 stundām vai, vēlams, mazāk par 1 stundu.

9. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka par materiālu maisījumu posmā A tiek izmantots ar auksto presēšanu iegūts materiāls, galvenokārt, aukstās presēšanas ceļā iegūta rapša briete, kas presēta temperatūrā zem $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, it sevišķi vēlams pat zem $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka posmā C maisīšana turpinās ilgāk par 30 minūtēm, it sevišķi, ilgāk par 1 stundu.

11. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka posmā D maisīšana tiek veikta ilgāk par 30 minūtēm, it sevišķi, ilgāk par 1 stundu.

12. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka katrs sadalīšanas posms tiek veikts trīsfāzu dekanterā vai vismaz divos posmos divfāzu dekanteros.

13. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka ūdenī šķīstošais organiskais šķīdinātājs ir lineārs alifātisks spirts.

14. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka ūdenī šķīstošā organiskā šķīdinātāja saturs šķidrā masā (I) pēc ūdenī šķīstošā spirta šķīdinātāja pievienošanas posmā ii ir mazāks par 45 tilpuma %, galvenokārt, mazāks par 30 tilpuma % un it sevišķi vēlams, mazāks par 15 tilpuma %.

15. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pirms posma H šķidrā masa tiek pakļauta bīdes deformācijai.

16. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pirms posma H un pēc posma F vai G, tālāk apstrādājamā šķidrā masa tiek pakļauta bīdes deformācijai.

17. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka temperatūra visu metodes posmu laikā, izņemot presēšanu, lai iegūtu presēto brieti, ir zem $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

18. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka temperatūra metodes posmā H ir starp 20 un $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

19. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka temperatūra visu metodes posmu laikā, izņemot presēšanu, lai pirms metodes izpildes iegūtu presētu brieti kā izejmateriālu, ir zem $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

20. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka temperatūra visu metodes posmu laikā, izņemot presēšanu, lai iegūtu presēto brieti, ir starp 40 un $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

21. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka vienā vai vairākos posmos no C un D, un E, tiek veikta maisīšana, izmantojot maisītāju tādā veidā, ka maisīšanas laikā tiek radīta faktiski lamināra plūsma.

22. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka vienā vai vairākos posmos no C un D, un E, tiek veikta maisīšana, izmantojot maisītāju tādā veidā, ka maisīšanas laikā nenotiek produktu bojājoša bīdes deformācija.

23. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka posmā D iegūtajai šķidrā masai posmā E tiek pievienots ūdenī šķīstošs organisks spirta šķīdinātājs pēc tam, kad posmā D ir veikta pH līmeņa korekcija tā, lai spirta koncentrācija masā pēc tā pievienošanas būtu starp 10 un $20\text{ }%$.

24. Metode saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka posmā D iegūtajai šķidrā masai posmā E tiek pievienots ūdenī šķīstošs organisks spirta šķīdinātājs pēc tam, kad posmā D ir veikta pH līmeņa korekcija tā, lai spirta koncentrācija masā pēc tā pievienošanas būtu starp 13 un $18\text{ }%$.

- (51) **H04N 19/129**^(2014.01) (11) **2945382**
- H04N 19/159**^(2014.01)
- H04N 19/176**^(2014.01)
- H04N 19/13**^(2014.01)
- H04N 19/122**^(2014.01)
- H04N 19/61**^(2014.01)
- H04N 19/96**^(2014.01)
- H04N 19/11**^(2014.01)
- H04N 19/109**^(2014.01)
- H04N 19/91**^(2014.01)
- H04N 19/136**^(2014.01)
- H04N 19/18**^(2014.01)

- (21) 15175089.0 (22) 22.04.2011
- (43) 18.11.2015
- (45) 07.06.2017
- (31) 20100038158 (32) 23.04.2010 (33) KR

- (62) EP11772290.0 / EP2563020
- (73) M&K Holdings Inc., 3rd Floor, Kisan Building, 67, Seocho-Daero 25-Gil, Seocho-Gu, Seoul 06586, KR
- (72) OH, Soo Mi, KR
YANG, Moonock, SG
- (74) Grünecker Patent- und Rechtsanwälte PartG mbB, Leopoldstrasse 4, 80802 München, DE
Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **APARĀTS ATTĒLA KODĒŠANAI**
APPARATUS FOR ENCODING AN IMAGE

(57) 1. Aparāts attēla kodēšanai, kurš satur:
iekšējo prognozētāju (140), kas ir konfigurēts tā, lai, izmantojot iekšējo prognozēšanu, ģenerētu prognozēšanas bloku, pārveidošanas/kvantēšanas bloku (120), kas ir konfigurēts tā, lai pārveidotu un kvantētu atlikušo bloku un lai ģenerētu kvantētu pārveidošanas bloku, inversās kvantēšanas/pārveidošanas bloku (160), kas ir konfigurēts tā, lai inversi kvantētu un inversi pārveidotu kvantēto pārveidošanas bloku, un entropijas kodētāju (130), kas ir konfigurēts tā, lai entropiski kodētu kvantētā pārveidošanas bloka kvantētos pārveidošanas koeficientus, turklāt:

kvantētie pārveidošanas koeficienti tiek sadalīti vairākos apakš-blokos, ja iekšējā prognozēšanā ir noteikts, ka pārveidošanas bloka izmērs ir vienāds ar vai lielāks par 8x8,

tiek skenēti daudzi apakšbloki un katra apakšbloka nenulles koeficienti tiek skenēti saskaņā ar skenēšanas modeli,

minētais skenēšanas modelis daudzo apakšbloku skenēšanai un katra apakšbloka nenulles koeficientu skenēšanai tiek noteikts ar prognozēšanas bloka iekšējo prognozēšanas režīmu, lai entropiski kodētu skenētos nenulles koeficientus,

skenēšanas modelis vairāku karodziņu ģenerēšanai ir tāds pats kā skenēšanas modelis katra apakšbloka nenulles koeficientu skenēšanai, un katrs karodziņš norāda, vai attiecīgais pārveidošanas koeficients ir 0 vai nav.

2. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt entropijas kodētājs (130) skenē katra apakšbloka nenulles koeficientus atpakaļejošā virzienā no katra apakšbloka pēdējā nenulles koeficienta.

3. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt entropijas kodētājs (130) skenē vairākus apakšblokus atpakaļejošā virzienā no pēdējā apakšbloka.

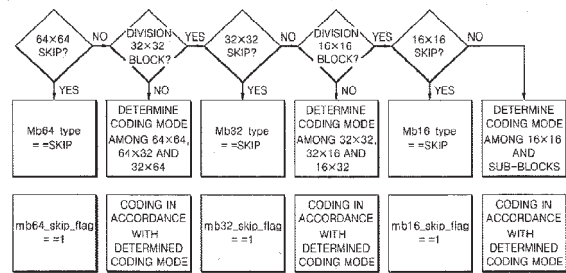
4. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt entropijas kodētājs (130) kodē nenulles koeficientu pozīcijas un informāciju katra apakšbloka nenulles koeficientu identificēšanai.

5. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt iekšējais prognozēšanas režīms ir horizontālais režīms un skenēšanas modelis ir vertikālās skenēšanas modelis.

6. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt iekšējais prognozēšanas režīms ir vertikālais režīms un skenēšanas modelis ir horizontālās skenēšanas modelis.

7. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt iekšējais prognozētājs (140) ģenerē references pikselus, kad eksistē nepieejami references pikseļi.

FIG. 2



- (51) **A61K 38/06**^(2006.01) (11) **2948160**
- A61K 38/48**^(2006.01)
- A61K 31/737**^(2006.01)
- C08B 37/00**^(2006.01)
- C12N 9/50**^(2006.01)
- C12P 13/12**^(2006.01)
- A61P 29/00**^(2006.01)

- (21) 14704531.4 (22) 23.01.2014
- (43) 02.12.2015
- (45) 16.11.2016
- (31) MI20130117 (32) 25.01.2013 (33) IT
- (86) PCT/EP2014/051308 23.01.2014
- (87) WO2014/114706 31.07.2014
- (73) Gnosis S.p.A., Piazza del Carmine 4, 20121 Milano, IT
- (72) MIRAGLIA, Niccolò, IT
ROSSINI, Mauro, IT
BIANCHI, Davide, IT
TRENTIN, Antonella, IT

- (74) Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, 20129 Milano, IT
Valters GENCS, Zvērināta advokāta Valtera Genca birojs, Kr. Valdemāra iela 21, Rīga, LV-1010, LV

(54) **HONDROITĪNA SULFĀTA, NATOKINĀZES UN SULFIDRILGRUPU SATUROŠI SAVIENOJUMI IEKAISUMA ĀRSTĒŠANAI**
COMPOSITIONS CONTAINING CHONDROITIN SULPHATE, NATOKINASE AND SULPHYDRYL COMPOUNDS FOR USE IN THE TREATMENT OF INFLAMMATION

(57) 1. Savienojums, kas satur hondroitīna sulfātu, nato-kināzi un, pēc izvēles, sulfhidrilētus savienojumus, hondroitīna sulfāta/proteāzes/sulfhidrilēto savienojumu attiecība ir 1,0/0,05–0,8/0,001–0,05 pēc masas.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju bez sulfhidrilētiem savienojumiem.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar sulfhidrilētiem savienojumiem.

4. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt hondroitīna sulfāts ir ar molekulasmasu starp 1 un 95 kDa.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt hondroitīna sulfāts ir iegūts ar ekstrakciju no dzīvnieku valsts.

6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt hondroitīna sulfāts ir iegūts kapsulārā polisaharīda K4 no *E.coli* ķīmiskās sulfatācijas procesā pēc fruktozes atlikumu aizvākšanas ar hidrolīzi.

7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt hondroitīna sulfāts ir iegūts kapsulārā polisaharīda K4 no *E.coli* ķīmiskā sulfatācijā un sekojošās skābes vai atlikuma depolimerizācijā pēc fruktozes atlikumu aizvākšanas ar hidrolīzi.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt hondroitīna sulfāts ir iegūts kapsulārā polisaharīda ķīmiskajā sulfatācijas procesā no ģenētiski modificētās *E.coli* dzimtas, kurā minētais polisaharīds ir sākotnēji brīvs no fruktozes atlikumiem.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt hondroitīna sulfāts ir iegūts kapsulārā polisaharīda ķīmiskajā sulfatācijā un sekojošās skābes vai atlikuma depolimerizācijā no ģenētiski modificētas *E.coli* dzimtas, kurā minētais polisaharīds ir sākotnēji brīvs no fruktozes atlikumiem.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt sulfhidratētie savienojumi ir izvēlēti no pieminētā metionīna, cistīna, homocistīna, S-adenosilmetionīna, acetilcistīna, reducēta vai oksidēta glutatona, S-acetil-glutatona.

11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turpmāk satur vienu vai vairākas aktīvās sastāvdaļas, kas ir izmantotas akūtu vai hronisku iekaisumu profilaksē vai ārstēšanā, un/vai vienu vai vairākas nutraceutiskās vielas, lai saglabātu muskuļu un skeleta labsajūtu cilvēkiem un dzīvniekiem.

12. Savienojums saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt viena vai vairākas aktīvās sastāvdaļas ir izvēlētas no grupas, kas satur glikozamīna hidrohlorīdu, glikozamīna sulfātu, N-acetil-glikozamīnu, hialuronskābi, aminoskābes, kolagēnu, hidrolizētu kolagēnu, polinepiesātinātas taukskābes, keratīnu, metilsulfonilmetanonu, folātu, reducēto folātu, vitamīnus, B grupas vitamīnus, S-adenosilmetionīnu (SAME), askorbīnskābi un mangāna askorbātu.

13. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai, turpmāk satur vienu vai vairākas palīgvielas, kas ir farmaceitiski vai nutraceutiski pieņemamas, kas izvēlētas no mikrokristāliskas celulozes, steārniskābes, magnija steāra, koloidālā silīcija dioksīda, etilcelulozes, metilcelulozes, hidroksipropilmetilcelulozes, šellaka ūdens sāļi, nātrija algināta, cietes, modificētās cietes, metakrilskābes kopolimēriem, maltodekstrīna, poliola.

14. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, lai izmantotu akūtu un hronisku iekaisumu profilaksē vai ārstēšanā.

15. Savienojums saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, cietā perorālā formā, kas satur kapsulas, mīkstu gela kapsulas, tabletes, granulas, šķīdros dzērienus vai pulveri dzēriena pagatavošanai.

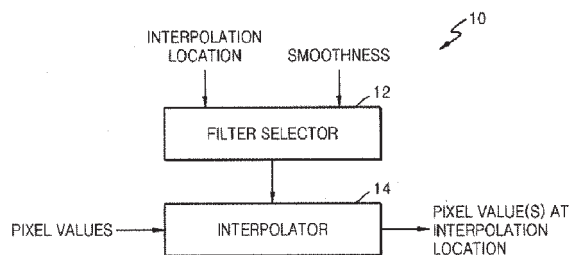
un

interpolācijas mezgls krāsainības referenes attēlā nosaka krāsainības referenes bloku esošā bloka prognozēšanai, izmantojot esošā bloka krāsainības kustības vektoru, un ģenerē krāsainības referenes blokā ietvertu 1/2-pikseļa atrašanās vietas krāsainības paraugu, lietojot krāsainības paraugiem filtru krāsainības referenes attēla vesela skaitļa pikseļa atrašanās vietā,

turklāt 8. kārtas filtrs satur astoņus filtra koeficientus, lai ģenerētu 1/2-pikseļa atrašanās vietas spilgtuma paraugu, kas ir {-1, 4, -11, 40, 40, -11, 4, -1}.

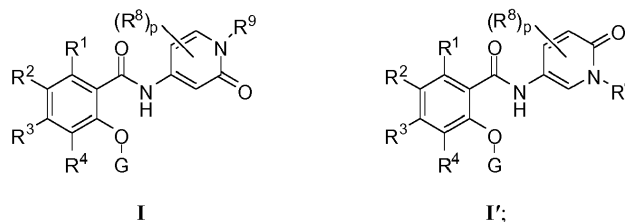
2. Aparāts saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt spilgtuma interpolācijas filtrēšanas bloks ir konfigurēts tā, lai mērogotu spilgtuma paraugu, kas ģenerēts, lietojot 8. kārtas filtru, izmantojot spilgtuma mērogošanas koeficientu 64, lai rekonstruētu spilgtuma parauga bitu dziļumu.

FIG. 1

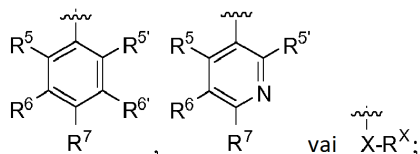


- (51) **H04N 19/117**^(2014.01) (11) **2953355**
H04N 19/182^(2014.01)
H04N 19/186^(2014.01)
H04N 19/43^(2014.01)
H04N 19/523^(2014.01)
H04N 19/82^(2014.01)
G06F 17/17^(2006.01)
- (21) 15173605.5 (22) 30.09.2011
(43) 09.12.2015
(45) 14.06.2017
(31) 388264 P (32) 30.09.2010 (33) US
201061426479 P 22.12.2010 US
201161431909 P 12.01.2011 US
201161450775 P 09.03.2011 US
- (62) EP11829611.0 / EP2624558
(73) Samsung Electronics Co., Ltd, 129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, KR
- (72) ALSHIN, Alexander, KR
ALSHINA, Elena, KR
CHEN, Jianle, KR
SHLYAKHOV, Nikolay, KR
HONG, Yoon-Mi, KR
HAN, Woo-Jin, KR
- (74) Appleyard Lees, 15 Clare Road, Halifax HX1 2HY, GB
Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **IERĪCE ATTĒLU INTERPOLĀCIJAI, IZMANTOJOT IZLĪDZINOŠO INTERPOLĀCIJAS FILTRU**
DEVICE FOR INTERPOLATING IMAGES BY USING A SMOOTHING INTERPOLATION FILTER
- (57) 1. Aparāts kustības kompensācijai, kurš satur: filtru selektoru, kas ir konfigurēts, lai izvēlētos 8. kārtas filtru spilgtuma paraugu interpolācijai, un interpolācijas mezglu, kas ir konfigurēts, lai spilgtuma referenes attēlā noteiktu spilgtuma referenes bloku, prognozētu esošo bloku, izmantojot esošā bloka spilgtuma kustības vektoru, un ģenerētu spilgtuma referenes blokā ietvertu 1/2-pikseļa atrašanās vietas spilgtuma paraugu, lietojot spilgtuma paraugiem 8. kārtas filtru spilgtuma referenes attēla vesela skaitļa pikseļa atrašanās vietā, turklāt: filtra selektors izvēlas filtru krāsainības paraugu interpolācijai

- (51) **C07D 213/75**^(2006.01) (11) **2953931**
C07D 401/12^(2006.01)
A61K 31/44^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)
- (21) 14704053.9 (22) 29.01.2014
(43) 16.12.2015
(45) 01.03.2017
(31) 201361759059 P (32) 31.01.2013 (33) US
(86) PCT/US2014/013652 29.01.2014
(87) WO2014/120808 07.08.2014
(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US
- (72) HADIDA-RUAH, Sara, Sabina, US
ANDERSON, Corey, US
ARUMUGAM, Vijayalaksmi, US
ASGIAN, Iuliana, Luci, US
BEAR, Brian, Richard, US
TERMIN, Andreas, P., US
JOHNSON, James, Philip, CA
- (74) Carpmiels & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **PIRIDONAMĪDI KĀ NĀTRIJA KANĀLU MODULATORI**
PYRIDONE AMIDES AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS
- (57) 1. Savienojums ar formulu (I) vai (I'):



vai tā farmaceitiski pieņemams sāls, turklāt neatkarīgi katrā gadījumā:
G ir:



X ir saite vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R^x trūkst, ir H vai (C₃-C₈)cikloalifātiska grupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₃-C₈)cikloalifātiskās grupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O- un minētā (C₃-C₈)cikloalifātiskā grupa ir aizvietota ar 0–3 aizvietotājiem, izvēlētiem no halogēna atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;

R¹ ir H, halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R² ir H, halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R³ ir H, halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R⁴ ir H, halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R⁵ ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R^{5'} ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R⁶ ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R^{6'} ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R⁷ ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

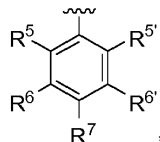
R⁸ ir halogēna atoms vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

p ir vesels skaitlis no 0 līdz 3 ieskaitot; un

R⁹ ir H vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-.

2. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R³ ir (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem, un/vai turklāt R³ ir t-butilgrupa, CF₃ vai CF₂CF₃.

3. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt G ir:



turklāt:

R⁵ ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R^{5'} ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

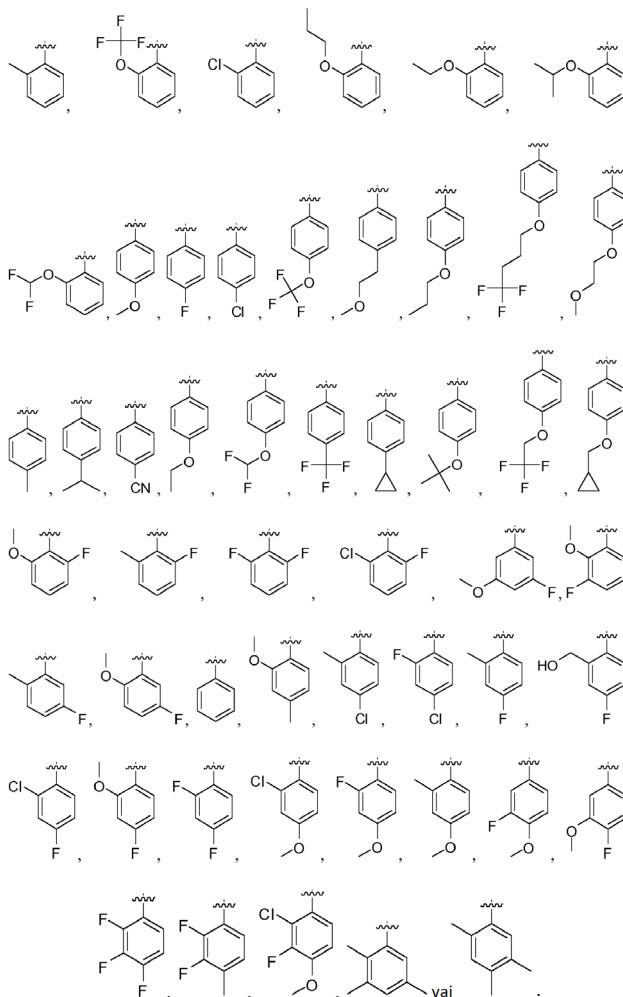
R⁶ ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R^{6'} ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

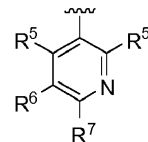
R⁷ ir H, halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

X ir saite vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0–6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-; un

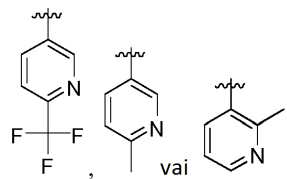
R^x trūkst, ir H vai (C₃-C₈)cikloalifātiska grupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₃-C₈)cikloalifātiskās grupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O- un minētā (C₃-C₈)cikloalifātiskā grupa ir aizvietota ar 0–3 aizvietotājiem, izvēlētiem no halogēna atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas, turklāt labāk, ja G ir izvēlēts no:



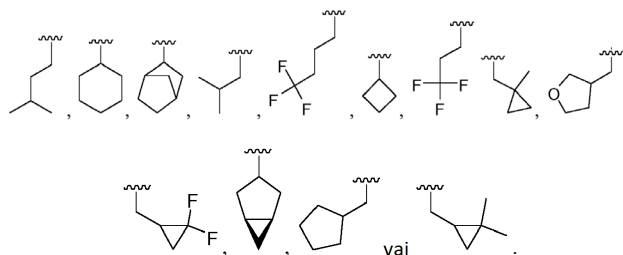
4. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt G ir:



un G ir izvēlēts no:

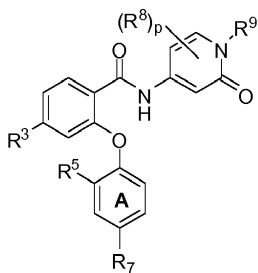


vai turklāt G ir -X-R^x un -X-R^x ir izvēlēts no:

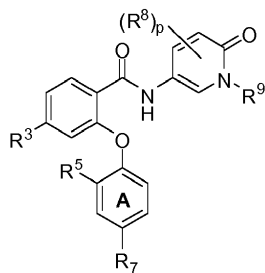


5. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt p ir 0 un/vai turklāt R⁹ ir H.

6. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls ir ar formulu (I-F) vai (I'-F):



I-F



I'-F

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt neatkarīgi katrā gadījumā:

R³ ir halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R⁵ ir halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R⁷ ir halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

X ir saite vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

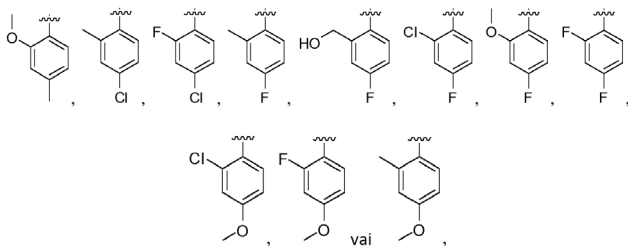
R^x trūkst, ir H vai (C₃-C₈)cikloalifātiska grupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₃-C₈)cikloalifātiskās grupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O- un minētā (C₃-C₈)cikloalifātiskā grupa ir aizvietota ar 0-3 aizvietotājiem, izvēlētiem no halogēna atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;

R⁸ ir halogēna atoms vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

p ir vesels skaitlis no 0 līdz 3 ieskaitot; un

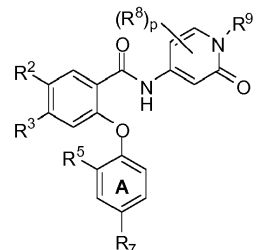
R⁹ ir H vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-.

7. Savienojums vai farmaceutiski pieņemamais sāls saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt R³ ir (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un/vai turklāt R³ ir *t*-butilgrupa, CF₃ vai CF₂CF₃, un/vai turklāt gredzens A ir izvēlēts no:

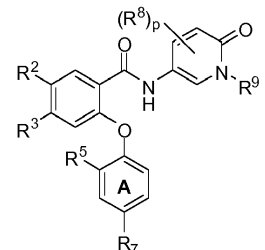


un/vai turklāt p ir 0, un/vai turklāt R⁹ ir H.

8. Savienojums vai farmaceutiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums vai farmaceutiski pieņemamais sāls ir ar formulu (I-G) vai (I'-G):



I-G



I'-G

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt neatkarīgi katrā gadījumā:

R² ir halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un turklāt

vienu vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R³ ir halogēna atoms, CN vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

R⁵ ir halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

R⁷ ir halogēna atoms, CN vai -X-R^x;

X ir saite vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

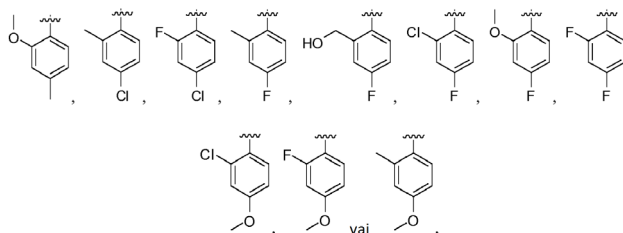
R^x trūkst, ir H vai (C₃-C₈)cikloalifātiska grupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₃-C₈)cikloalifātiskās grupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O- un minētā (C₃-C₈)cikloalifātiskā grupa ir aizvietota ar 0-3 aizvietotājiem, izvēlētiem no halogēna atoma un (C₁-C₄)alkilgrupas;

R⁸ ir halogēna atoms vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem un turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-;

p ir vesels skaitlis no 0 līdz 3 ieskaitot; un

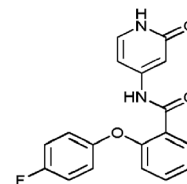
R⁹ ir H vai (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt viena vai divas blakus neesošas minētās (C₁-C₆)alkilgrupas CH₂ grupas var būt aizstātas ar -O-.

9. Savienojums vai farmaceutiski pieņemamais sāls saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt R² ir F, Cl, CN, CF₃ vai OCF₃ un/vai turklāt R³ ir (C₁-C₆)alkilgrupa, turklāt minētā (C₁-C₆)alkilgrupa ir aizvietota ar 0-6 halogēna atomiem, un/vai turklāt R³ ir *t*-butilgrupa, CF₃ vai CF₂CF₃, un/vai turklāt gredzens A ir izvēlēts no:

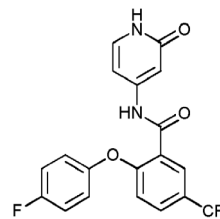


un/vai turklāt p ir 0, un/vai turklāt R⁹ ir H.

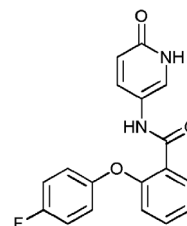
10. Savienojums vai farmaceutiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums vai farmaceutiski pieņemamais sāls ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:



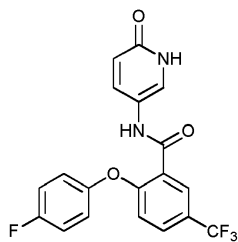
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



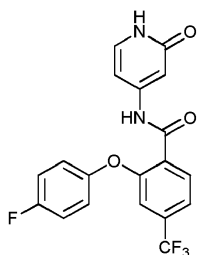
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



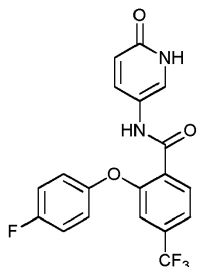
2-(4-fluorfenoksi)-N-(6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamīda;



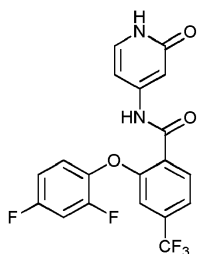
2-(4-fluorfenoksi)-N-(6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



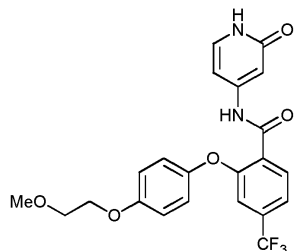
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



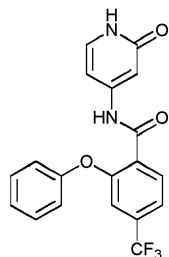
2-(4-fluorfenoksi)-N-(6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



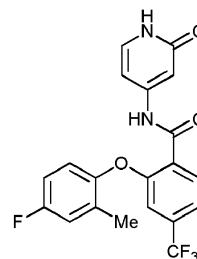
2-(2,4-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



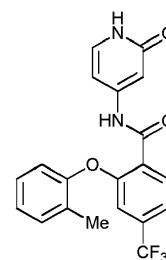
2-(4-(2-metoksietoksi)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



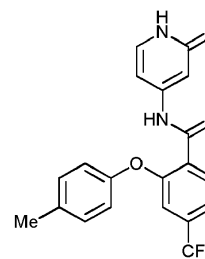
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-fenoksi-4-(trifluorometil)benzamīda;



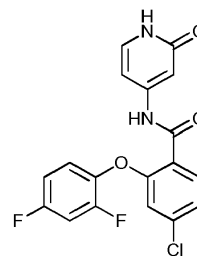
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



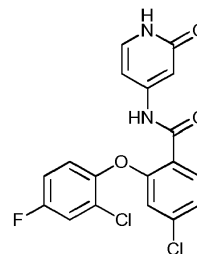
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloksi)-4-(trifluorometil)benzamīda;



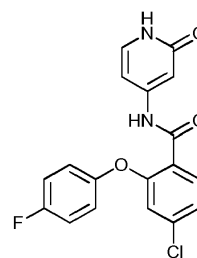
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(p-toliloksi)-4-(trifluorometil)benzamīda;



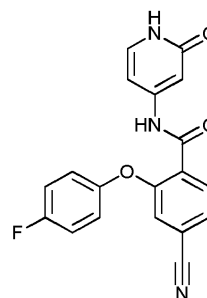
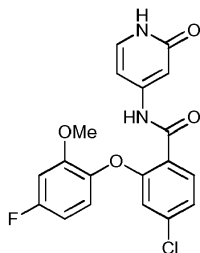
4-hlor-2-(2,4-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



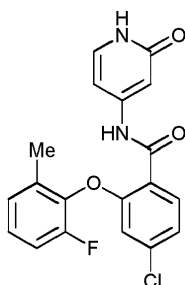
4-hlor-2-(2-hlor-4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



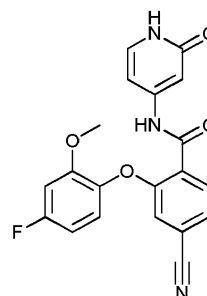
4-hlor-2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



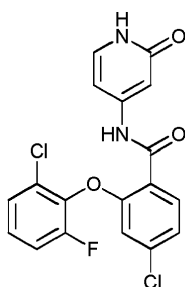
4-hlor-2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



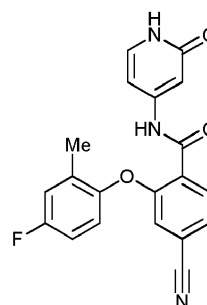
4-ciano-2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



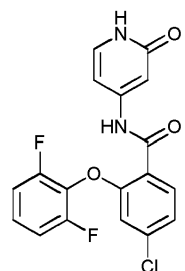
4-hlor-2-(2-fluor-6-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



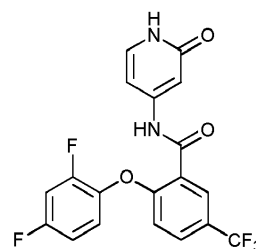
4-ciano-2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



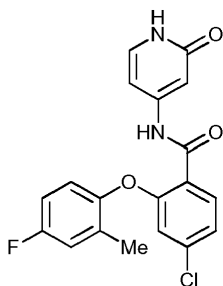
4-hlor-2-(2-hlor-6-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



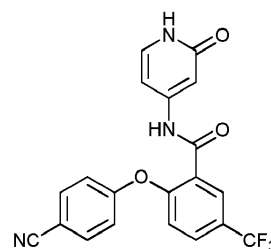
4-ciano-2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



4-hlor-2-(2,6-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;

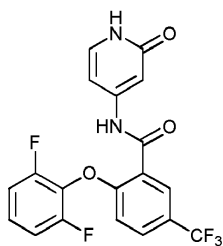


2-(2,4-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;

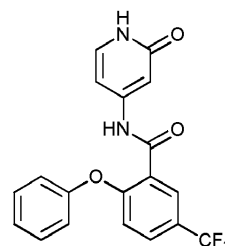


4-hlor-2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;

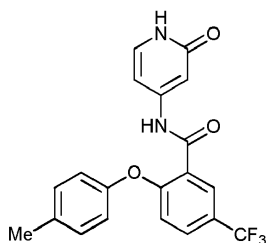
2-(4-cianofenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



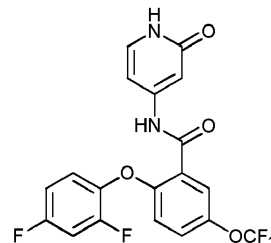
2-(2,6-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



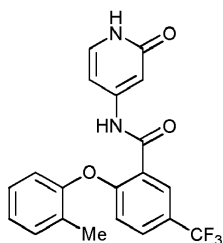
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-fenoksi-5-(trifluorometil)benzamīda;



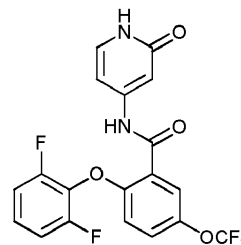
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(p-toliloksi)-5-(trifluorometil)benzamīda;



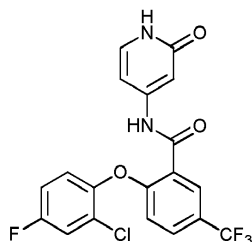
2-(2,4-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometoksi)benzamīda;



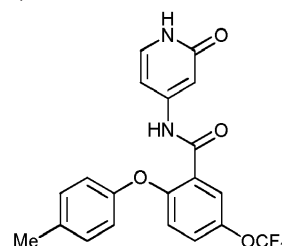
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloksi)-5-(trifluorometil)benzamīda;



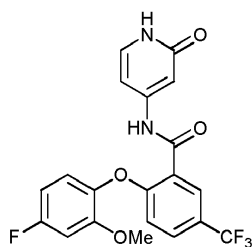
2-(2,6-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometoksi)benzamīda;



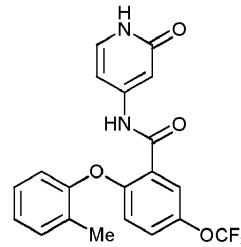
2-(2-hlor-4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



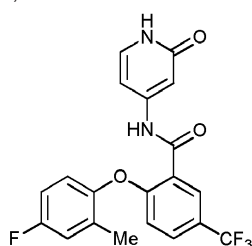
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(p-toliloksi)-5-(trifluorometoksi)benzamīda;



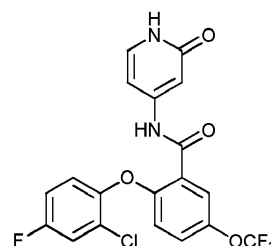
2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



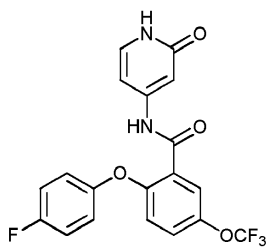
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloksi)-5-(trifluorometoksi)benzamīda;



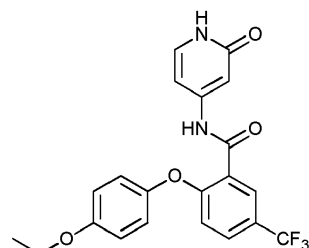
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



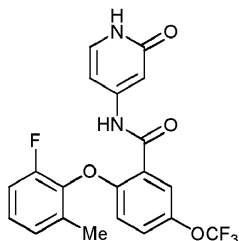
2-(2-hlor-4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometoksi)benzamīda;



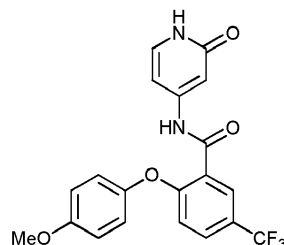
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



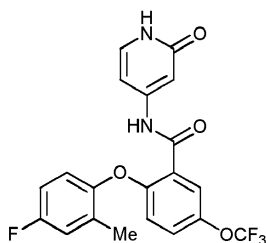
2-(4-etoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



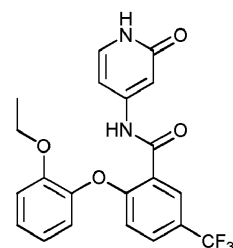
2-(2-fluor-6-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



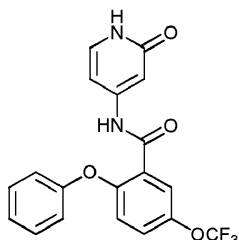
2-(4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



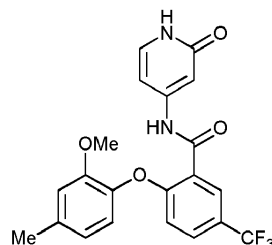
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



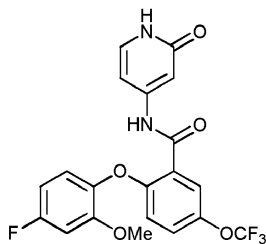
2-(2-etoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



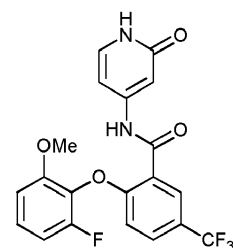
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-fenoksi-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



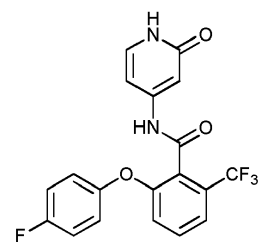
2-(2-metoksi-4-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



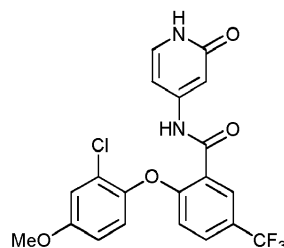
2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



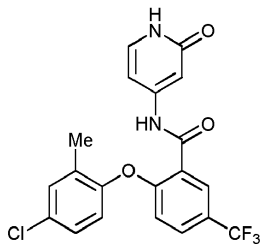
2-(2-fluor-6-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



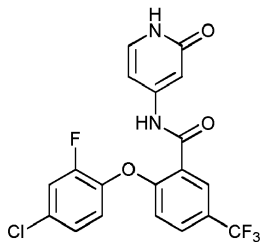
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluormetil)benzamīda;



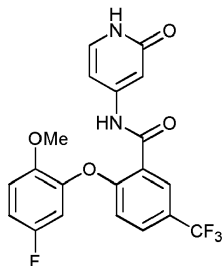
2-(2-hlor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



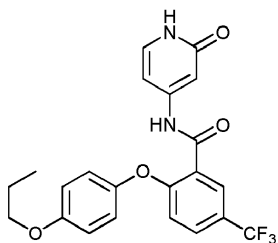
2-(4-hlor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



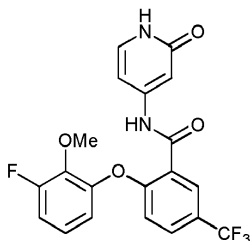
2-(4-hlor-2-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



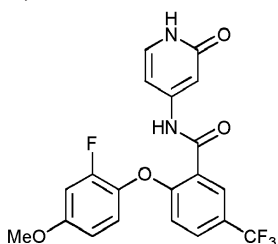
2-(5-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



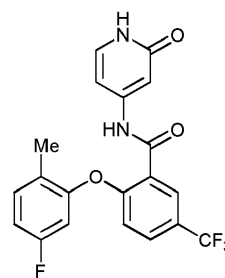
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-propoksifenoksi)-5-(trifluormetil)benzamīda;



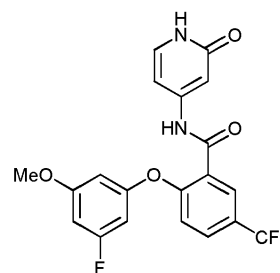
2-(3-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



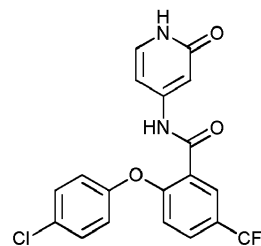
2-(2-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



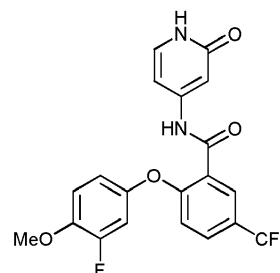
2-(5-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



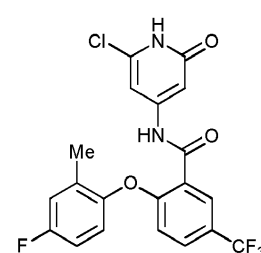
2-(3-fluor-5-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



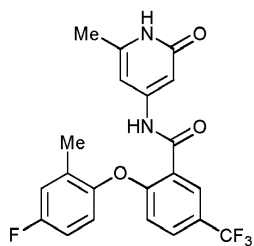
2-(4-hlorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



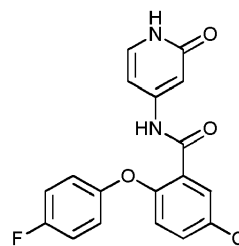
2-(3-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



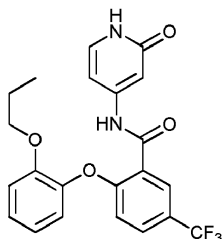
N-(6-hlor-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-5-(trifluormetil)benzamīda;



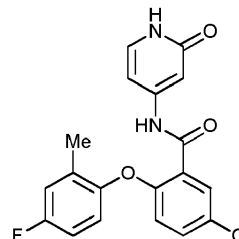
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(6-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



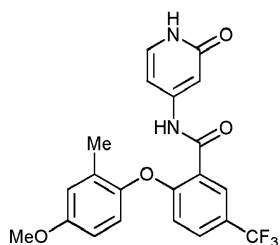
5-hlor-2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



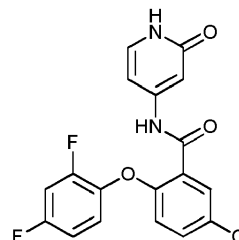
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-propoksifenoksi)-5-(trifluorometil)benzamīda;



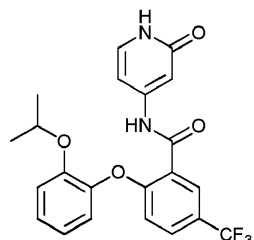
5-hlor-2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



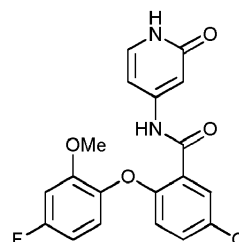
2-(4-metoksi-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



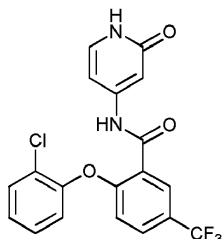
5-hlor-2-(2,4-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



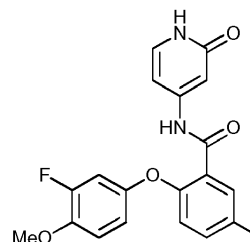
2-(2-izopropoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



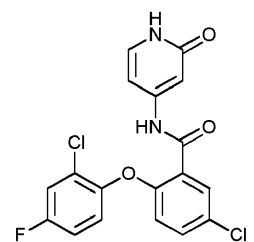
5-hlor-2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



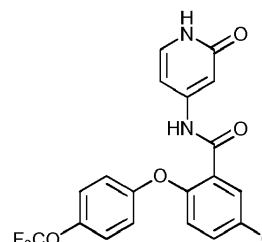
2-(2-hlorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



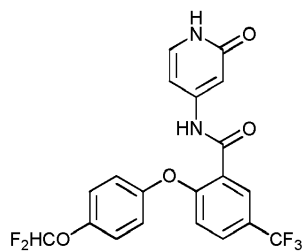
5-hlor-2-(3-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



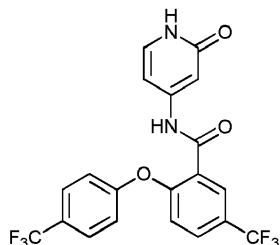
5-hlor-2-(2-hlor-4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



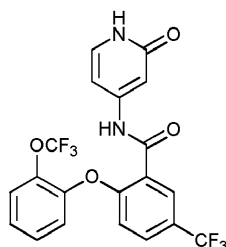
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluormetoksi)fenoksi)-5-(trifluormetil)benzamīda;



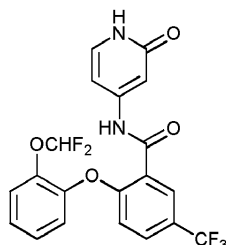
2-(4-(difluorometoksi)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



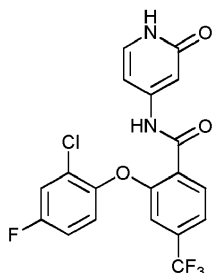
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenoksi)benzamīda;



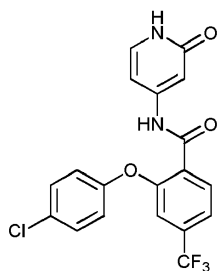
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoksi)fenoksi)-5-(trifluorometil)benzamīda;



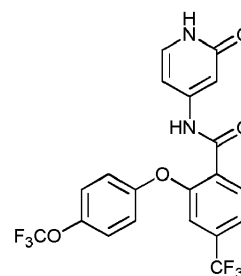
2-(2-(difluorometoksi)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



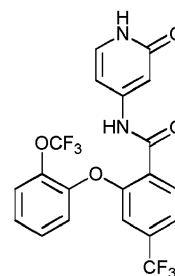
2-(2-hlor-4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



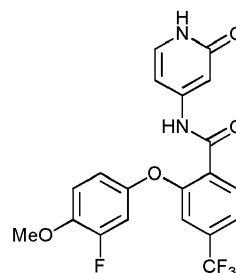
2-(4-hlorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



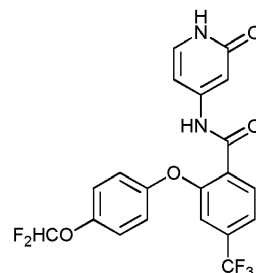
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoksi)fenoksi)-4-(trifluorometil)benzamīda;



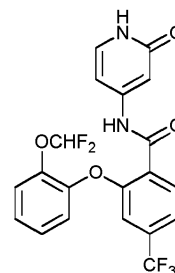
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoksi)fenoksi)-4-(trifluorometil)benzamīda;



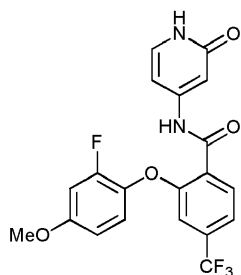
2-(3-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



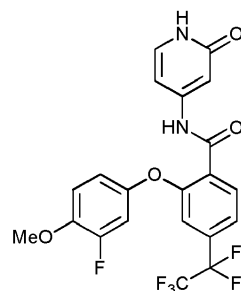
2-(4-(difluorometoksi)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



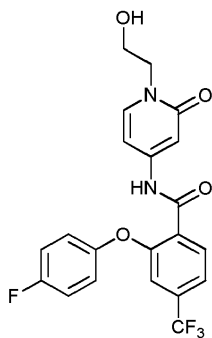
2-(2-(difluorometoksi)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



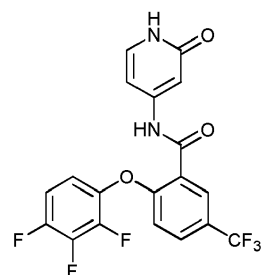
2-(2-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



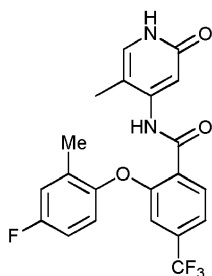
2-(3-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoretil)benzamīda;



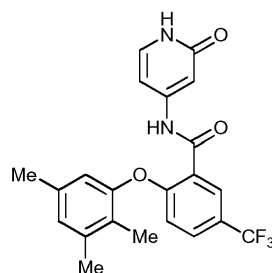
2-(4-fluorfenoksi)-N-(1-(2-hidroksietil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



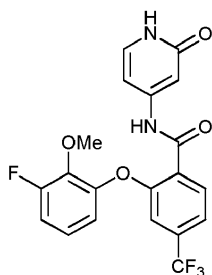
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)-2-(2,3,4-trifluorfenoksi)benzamīda;



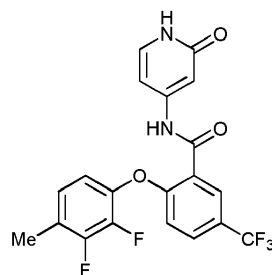
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(5-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



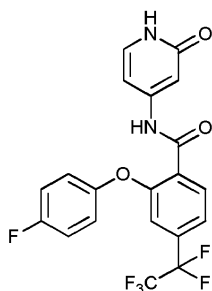
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)-2-(2,3,5-trimetilfenoksi)benzamīda;



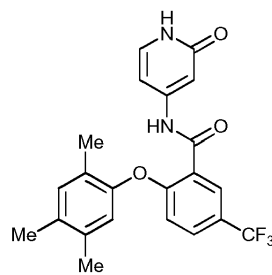
2-(3-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



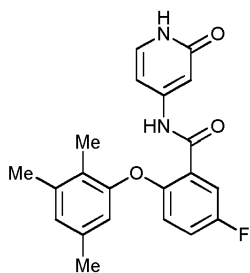
2-(2,3-difluor-4-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



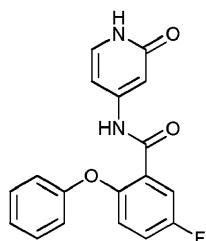
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoretil)benzamīda;



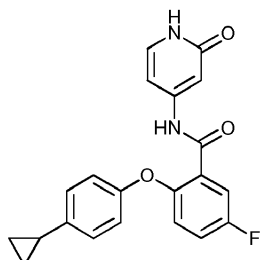
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)-2-(2,4,5-trimetilfenoksi)benzamīda;



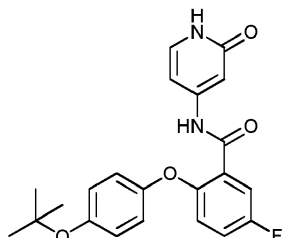
5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2,3,5-trimetilfenoksi)benzamīda;



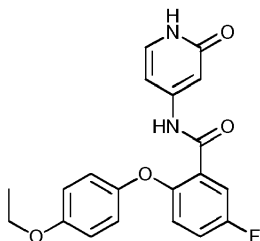
5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-fenoksibenzamīda;



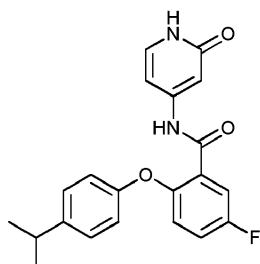
2-(4-ciklopropilfenoksi)-5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



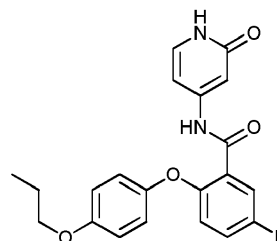
2-(4-(*terc*-butoksi)fenoksi)-5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



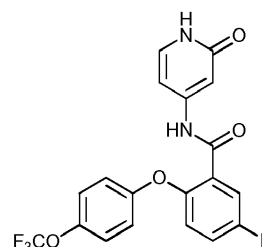
2-(4-etoksifenoksi)-5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



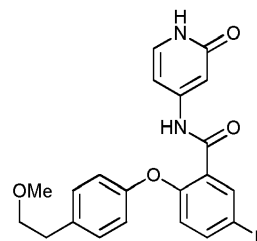
5-fluor-2-(4-izopropilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



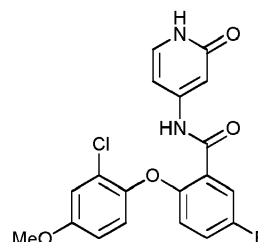
5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-propoksifenoksi)benzamīda;



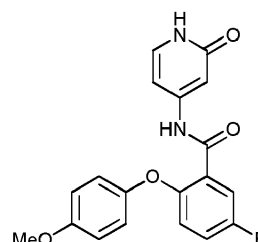
5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluormetoksi)fenoksi)benzamīda;



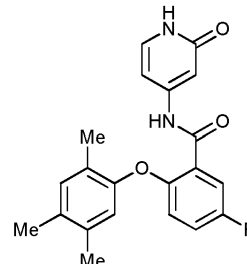
5-fluor-2-(4-(2-metoksietil)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



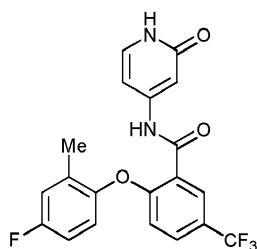
2-(2-hlor-4-metoksifenoksi)-5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



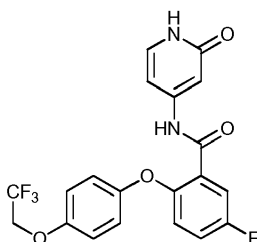
5-fluor-2-(4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



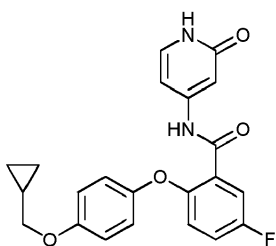
5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2,4,5-trimetilfenoksi)benzamīda;



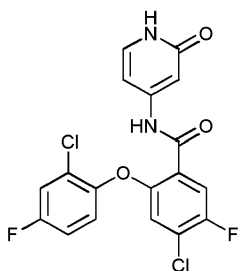
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



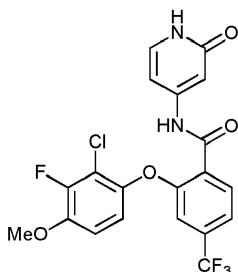
5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoretoksi)fenoksi)benzamīda;



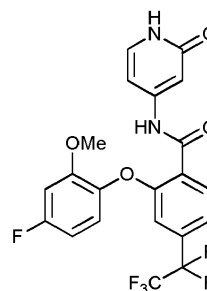
2-(4-(ciklopropilmetoksi)fenoksi)-5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



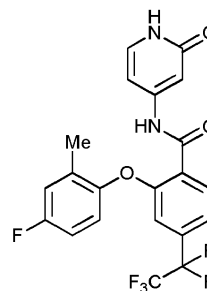
4-hlor-2-(2-hlor-4-fluorfenoksi)-5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



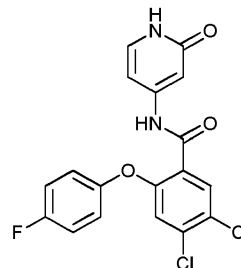
2-(2-hlor-3-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



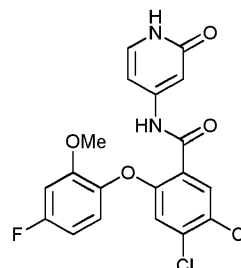
2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoretil)benzamīda;



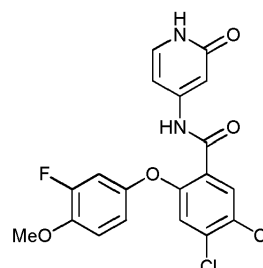
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoretil)benzamīda;



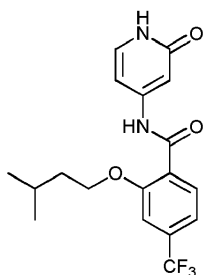
4,5-dihlor-2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



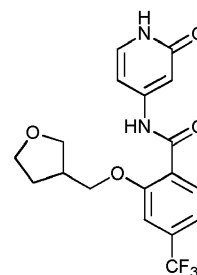
4,5-dihlor-2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



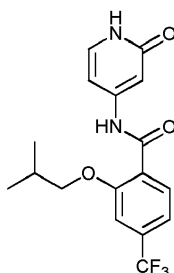
4,5-dihlor-2-(3-fluor-4-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



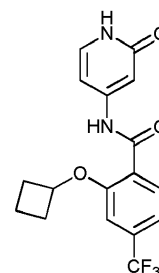
2-(izopentiloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



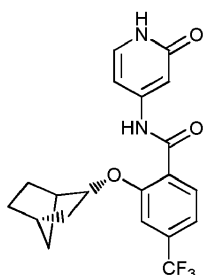
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-((tetrahidrofuran-3-il)metoksi)-4-(trifluorometil)benzamīda;



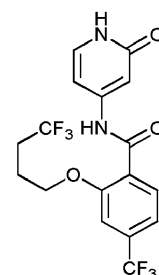
2-izobutoksi-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



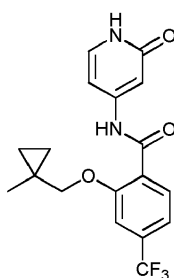
2-ciklobutoksi-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



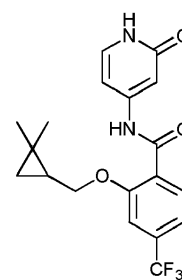
2-((2R)-biciklo[2,2,1]heptan-2-iloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



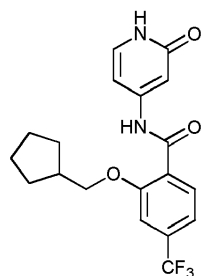
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4,4,4-trifluorbutoksi)-4-(trifluorometil)benzamīda;



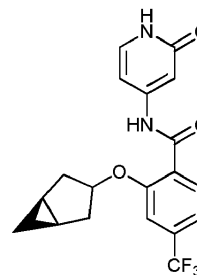
2-((1-metilciklopropil)metoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



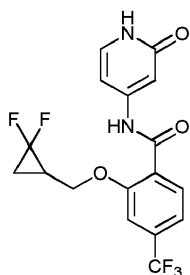
2-((2,2-dimetilciklopropil)metoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



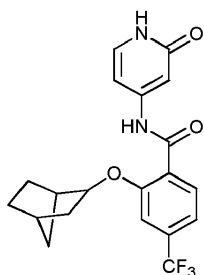
2-(ciklopentilmetoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



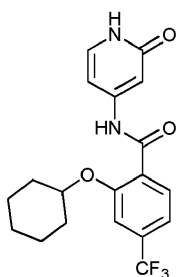
2-((1R,5S)-biciklo[3,1,0]heksan-3-iloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



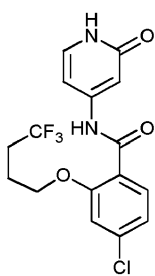
2-((2,2-difluorciklopropil)metoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



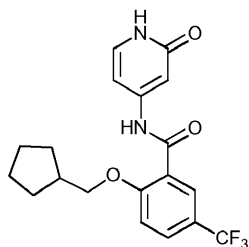
2-(biciklo[2,2,1]heptan-2-iloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



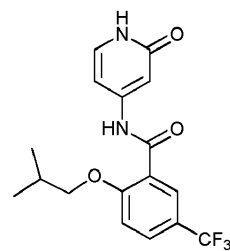
2-(cikloheksiloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



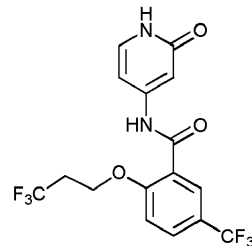
4-hlor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4,4,4-trifluorbutoksi)benzamīda;



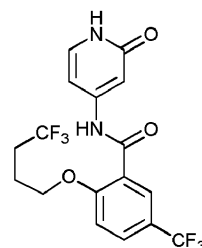
2-(ciklopentilmetoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



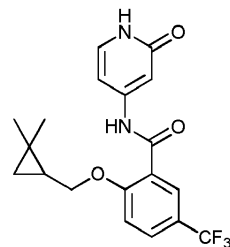
2-izobutoksi-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



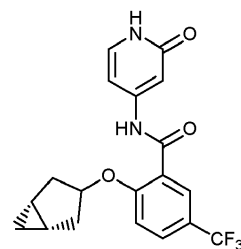
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)-2-(3,3,3-trifluorpropoksi)benzamīda;



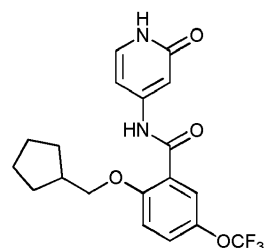
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4,4,4-trifluorbutoksi)-5-(trifluormetil)benzamīda;



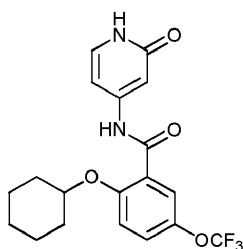
2-((2,2-dimetilciklopropil)metoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



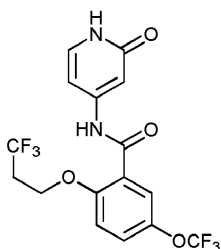
2-((1R,5S)-biciklo[3,1,0]heksan-3-iloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



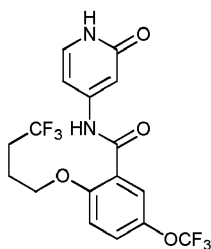
2-(ciklopentilmetoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



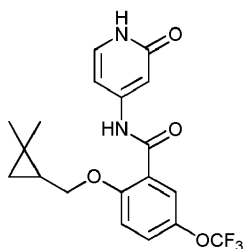
2-(cikloheksiloksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



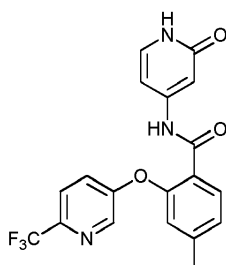
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)-2-(3,3,3-trifluoropropoksi)benzamīda;



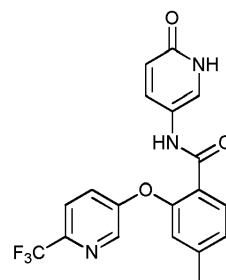
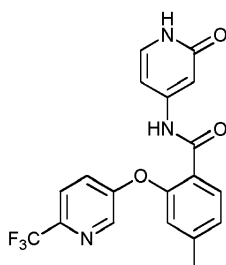
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4,4,4-trifluorbutoksi)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



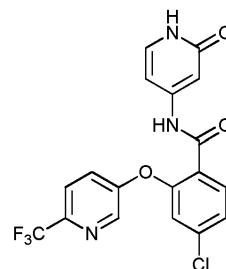
2-((2,2-dimetilciklopropil)metoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetoksi)benzamīda;



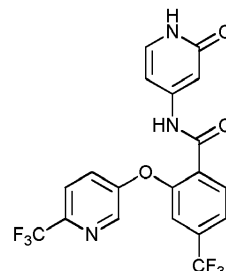
4-(*tert*-butil)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



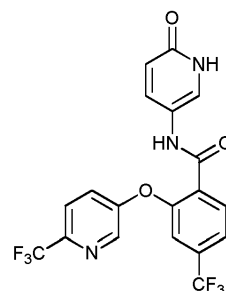
4-(*tert*-butil)-N-(6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



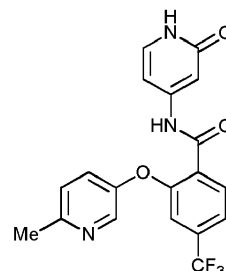
4-hlor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



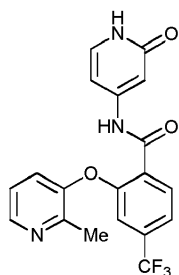
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)-2-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



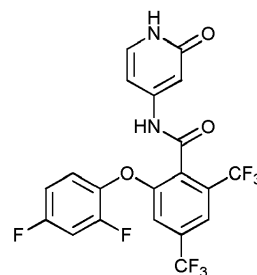
N-(6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-2-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



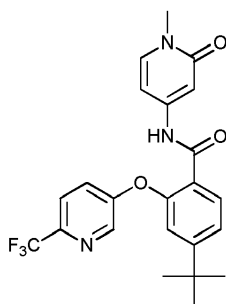
2-((6-metilpiridin-3-il)oksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



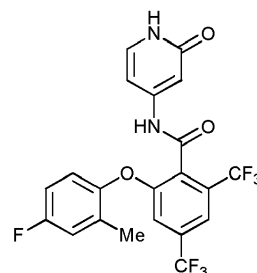
2-((2-metilpiridin-3-il)oksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamīda;



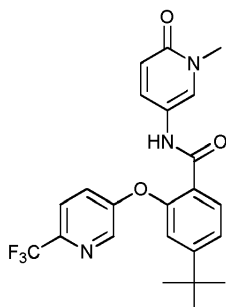
2-(2,4-difluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-bis(trifluorometil)benzamīda;



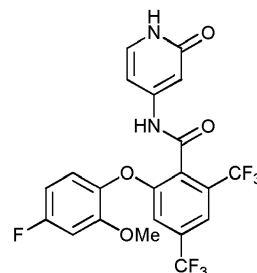
4-(*tert*-butil)-N-(1-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



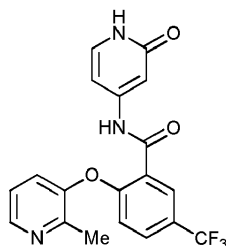
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-bis(trifluorometil)benzamīda;



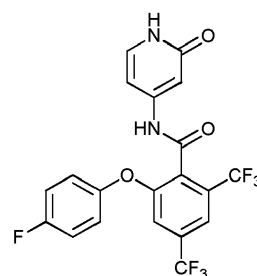
4-(*tert*-butil)-N-(1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oksi)benzamīda;



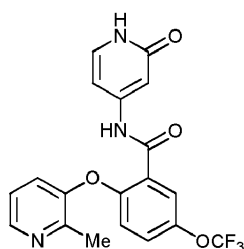
2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-bis(trifluorometil)benzamīda;



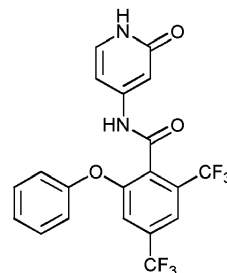
2-((2-metilpiridin-3-il)oksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamīda;



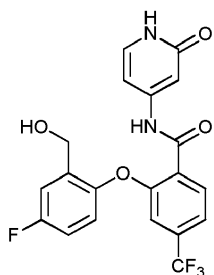
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-bis(trifluorometil)benzamīda;



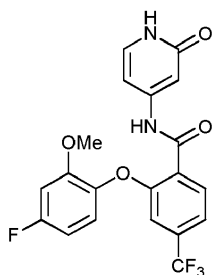
2-((2-metilpiridin-3-il)oksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometoksi)benzamīda;



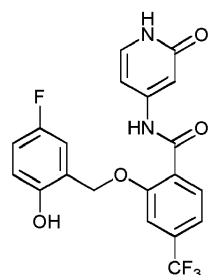
N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-fenoksi-4,6-bis(trifluorometil)benzamīda;



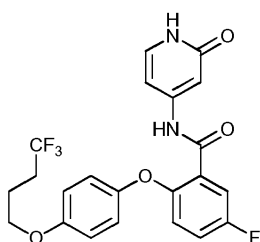
2-(4-fluor-2-(hidroksimetil)fenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;

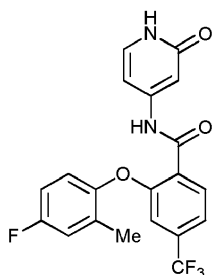


2-((5-fluor-2-hidroksibenzil)oksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda un

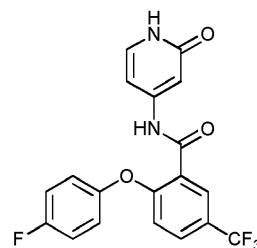


5-fluor-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoksi)fenoksi)benzamīda;
vai to farmaceitiski pieņemama sāls.

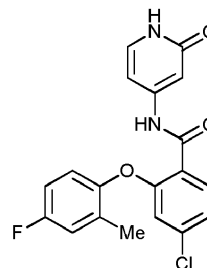
11. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:



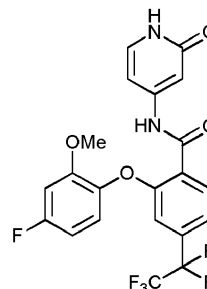
2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluormetil)benzamīda;



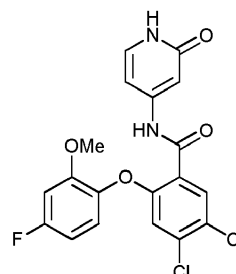
2-(4-fluorfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluormetil)benzamīda;



4-hlor-2-(4-fluor-2-metilfenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda;



2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoretil)benzamīda un



4,5-dihlor-2-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-N-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamīda,

vai to farmaceitiski pieņemama sāls.

12. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojuma vai tā farmaceitiski pieņemamā sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai terapeitiski efektīvu daudzumu un vienu vai vairākus farmaceitiski pieņemamus nesējus vai pildvielas.

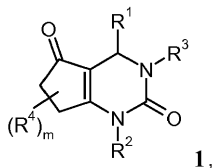
13. Savienojums vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai vai farmaceitiskā kompozīcija saskaņā ar 12. pretenziju lietošanai potenciālatkarīgā nātrija jonu kanāla inhibēšanas metodē individuālam, turklāt galvenokārt potenciālatkarīgais nātrija jonu kanāls ir Nav1.8.

14. Savienojums vai tā farmaceitiski pieņemamais sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai vai farmaceitiskā kompozīcija saskaņā ar 12. pretenziju lietošanai hronisku sāpju, zarnu sāpju, neiropatisku sāpju, muskuļu un skeleta sāpju, akūtu sāpju, iekaisuma sāpju, vēža sāpju, idiopātisku sāpju, multiplās sklerozes, Šarko-Mari-Tūta sindroma, inkontinences vai sirds aritmijas ārstēšanas vai smaguma mazināšanas metodē individuālam, turklāt, galvenokārt, zarnu sāpēs ietver iekaisīgas zarnu slimības sāpēs, Krona slimības sāpēs vai intersticiālā cistīta sāpēs, vai turklāt neiropatiskās sāpēs ietver postherpētisku neiralģiju, diabētisku neiralģiju, sāpīgu, ar

HIV asociētu sensoro neiropātiju, trigeminālu neiralģiju, dedzinošas mutes sindromu, pēcamputācijas sāpes, fantomās sāpes, sāpīgu neiromu, traumatisku neiromu, Mortona neiromu, saspiesta nerva bojājumu, spinālā kanāla stenozi, karpālā kanāla sindromu, radikulīta sāpes, išiasa sāpes, atrauta nerva bojājumu, atrauta pleca pinuma bojājumu, komplekso reģionālo sāpju sindromu, zāļu terapijas izraisītu neiralģiju, vēža ķīmijterapijas izraisītu neiralģiju, antiretrovirālās terapijas izraisītu neiralģiju, sāpes pēc muguras smadzeņu bojājuma, idiopātisku sīko nervu šķiedru neiropātiju, idiopātisku sensoru neiropātiju vai trigeminālu autonomu cefalģiju, vai turklāt muskuļu un skeleta sāpes ietver osteoartrīta sāpes, muguras sāpes, apsaldējuma sāpes, apdeguma sāpes vai zobu sāpes, vai turklāt iekaisuma sāpes ietver reimatoīdā artrīta sāpes vai vulvodīniju, vai turklāt idiopātiskās sāpes ietver fibromialģijas sāpes.

15. Savienojums vai farmaceitiski pieņemamais sāls, vai farmaceitiskā kompozīcija lietošanai saskaņā ar 13. vai 14. pretenziju, turklāt minētais indivīds tiek ārstēts ar vienu vai vairākiem papildu terapeitiskiem līdzekļiem, kas tiek ievadīti vienlaicīgi ar ārstēšanu ar savienojumu vai farmaceitiski pieņemamo sāli, vai farmaceitisko kompozīciju, pirms tās vai pēc tās.

- (51) **C07D 403/12**^(2006.01) (11) **2953943**
C07D 239/70^(2006.01)
C07D 487/04^(2006.01)
A61K 31/517^(2006.01)
A61P 11/06^(2006.01)
A61P 19/02^(2006.01)
C07D 401/04^(2006.01)
C07D 401/06^(2006.01)
C07D 401/12^(2006.01)
C07D 403/06^(2006.01)
C07D 405/06^(2006.01)
C07D 405/12^(2006.01)
C07D 409/12^(2006.01)
C07D 413/12^(2006.01)
C07D 471/04^(2006.01)
- (21) 14705723.6 (22) 05.02.2014
(43) 16.12.2015
(45) 12.04.2017
(31) 13154256 (32) 06.02.2013 (33) EP
(86) PCT/EP2014/052217 05.02.2014
(87) WO2014/122160 14.08.2014
(73) Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(72) GNAMM, Christian, DE
OOST, Thorsten, DE
PETERS, Stefan, DE
HOESCH, Holger, DE
RIES, Uwe Jörg, DE
(74) Simon, Elke Anna Maria, et al, Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā tpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
(54) **AIZVIETOŅI BICIKLISKI DIHIDROPIMIDINONI UN TO IZMANTOŠANA PAR NEITROFILU ELASTĀZES INHIBITORIEM**
SUBSTITUTED BICYCLIC DIHYDROPYRIMIDINONES AND THEIR USE AS INHIBITORS OF NEUTROPHIL ELASTASE ACTIVITY
(57) 1. Savienojums ar formulu (1):



turklāt:

R¹ ir fenilgrupa vai piec- vai sešlocekļu heteroarilgrupa, kurā viens, divi vai trīs elementi ir aizvietoti ar elementu, kas neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no N atoma, O atoma vai S atoma; katrs gredzens neobligāti ir aizvietots ar vienu, diviem vai trim

aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no halogēna atoma, O₂N-, NC-, H₂N-, HO-, R^{1.1}, R^{1.1O}-, R^{1.2}, R^{1.3S}-, R^{1.3(O)}₂S- un R^{1.3(O)}₂S-;

R^{1.1} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₆cikloalkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas un C₃₋₆halogēncikloalkilgrupas;

R^{1.2} ir HO-C₁₋₆alkilgrupa vai R^{1.1}-O-C₁₋₆alkilgrupa;

R^{1.3} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H, HO-, R^{1.1} un R^{1.2};

R² ir fenilgrupa vai piec- vai sešlocekļu heteroarilgrupa, kurā viens vai divi elementi ir aizvietoti ar elementu, kas neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no N atoma, O atoma vai S atoma; katrs gredzens neobligāti ir aizvietots ar aizvietotāju, kas neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas, C₁₋₄halogēnalkilgrupas un C₁₋₄alkil-O- grupas;

R³ ir atlikums, kas neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:

- R^{3.1}-;
- R^{3.2}(O)C-;
- R^{3.2}O(O)C-;
- R^{3.2O}(O)Ca-;
- R^{3.2}S-; R^{3.2}(O)S-; R^{3.2}(O)₂S-;
- (R^{3.2})₂N(O)C un
- (R^{3.2})₂N(O)Ca-;

R^{3.1} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H atoma, R^{3.3}, R^{3.4}, C₁₋₆alkil-C₃₋₆cikloalkilgrupas un C₃₋₆cikloalkil-C₁₋₆alkilgrupas, kura neobligāti ir aizvietota ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no R^{3.1.1}-;

R^{3.1.1} ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no HO-, halogēna atoma, NC-, R^{3.3O}-, R^{3.5}, R^{3.6} un R^{3.7} vai

R^{3.1.1} apzīmē gredzenu, kas neatkarīgi izvēlēts no fenilgrupas un četrlocekļu heterocikliska gredzena, kas satur vienu elementu, kas neatkarīgi ir izvēlēts no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂;

R^{3.1.1} apzīmē piec- vai sešlocekļu heterociklisku gredzenu vai heteroarilgredzenu, kas satur vienu, divus vai trīs elementus, kas neatkarīgi izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂;

katrs no gredzeniem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no HO-, O atoma, halogēna atoma, NC-, R^{3.3}, R^{3.3O}-, R^{3.3(O)C}-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} un R^{3.7}, vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3.8};

R^{3.2} neatkarīgi ir izvēlēts no R^{3.1}, fenilgrupas un piec- vai sešlocekļu heterocikliska gredzena vai heteroarilgredzena, kas satur vienu, divus vai trīs elementus, kas neatkarīgi izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂; katrs gredzens neobligāti ir aizvietots ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no HO-, O atoma, NC-, halogēna atoma, R^{3.3}, R^{3.3O}-, R^{3.3(O)C}-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} un R^{3.7}, vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3.8};

vai divi R^{3.2} kopā ir trīs-, četr-, piec- vai sešlocekļu monocikliska vai seš-, septiņ-, astoņ-, deviņ- vai desmitlocekļu bicikliska, heterocikliska gredzens vai heteroarilgredzens, kas neobligāti papildus slāpekļa atomam satur vienu vai divus elementus, kas neatkarīgi ir izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂; neobligāti aizvietots ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3O}-, R^{3.3(O)C}-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6}, R^{3.7}, fenilgrupas un piec- vai sešlocekļu heterocikliska gredzena vai heteroarilgredzena, kas satur vienu, divus vai trīs elementus, kas neatkarīgi izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂; vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3.8};

R^{3.3} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₆cikloalkilgrupas, C₁₋₆halogēnalkilgrupas un C₃₋₆halogēncikloalkilgrupas;

R^{3.4} ir HO-C₁₋₆alkilgrupa vai R^{3.3O}-C₁₋₆alkilgrupa,

R^{3.5} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N-, R^{3.3(O)C}-HN- un R^{3.3(O)C}-(R^{3.3})N-;

R^{3.6} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no R^{3.3(O)S}-, R^{3.3(O)}₂S-, R^{3.3(HN)S}-, R^{3.3(HN)(O)S}-, R^{3.3(R^{3.3}N)S}-, R^{3.3(R^{3.3}N)(O)S}-, R^{3.3(R^{3.4}N)S}-, R^{3.3(R^{3.4}N)(O)S}-, R^{3.3(NC-N)S} un R^{3.3(NC-N)(O)S};

R^{3.7} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3.3O}-(O)C-, R^{3.3NH}-(O)C- un (R^{3.3})₂N-(O)C-;

R^{3.8} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no C₁₋₆alkilēngrupas un C₁₋₆haloalkilēngrupas, turklāt neobligāti viena vai divas CH₂ grupas ir aizvietotas ar -HN-, -(R^{3.3})N-, -(R^{3.4})N-, -(R^{3.3}(O)C)-N-, -(R^{3.4}(O)C)-N-, -O-, -S-, -S(O) - vai -S(O)₂-;

A ir CH₂-, CH₂-CH₂- vai CH₂-CH₂-CH₂-, kas neobligāti ir aizvietota ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no halogēna atoma, R^{3,3}, R^{3,3}O- un R^{3,4}, vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3,8};

R⁴ neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no halogēna atoma, C_{1,6}alkilgrupas, C_{3,6}cikloalkilgrupas, C_{1,6}halogēnalkilgrupas un C_{3,6}halogēncikloalkilgrupas; vai divi R⁴ kopā ir C_{1,6}alkilēngrupa vai C_{1,6}halogēnalkilēngrupa;

m ir 0, 1 vai 2;

vai tā sāls.

2. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir R^{1,c}, bet R^{1,c} ir fenilgrupa vai piridīnigrupa; katrs gredzens neobligāti ir aizvietots ar vienu, diviem vai trim atlikumiem, kas neatkarīgi izvēlēti no grupas, kas sastāv no F atoma, Cl atoma, Br atoma, NC-, R^{1,1}, R^{1,3}(O)S- un R^{1,3}(O)₂S-;

R^{1,1} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no C_{1,6}alkilgrupas, C_{3,6}cikloalkilgrupas, C_{1,6}halogēnalkilgrupas un C_{3,6}halogēncikloalkilgrupas;

R^{1,2} ir HO-C_{1,6}alkilgrupa vai R^{1,1}-O-C_{1,6}alkilgrupa;

R^{1,3} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H atoma, HO-, R^{1,1} un R^{1,2};

vai tā sāls.

3. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir R^{1,e}, bet R^{1,e} ir fenilgrupa vai piridīnigrupa; katrs gredzens neobligāti aizvietots ar vienu vai diviem atlikumiem, kas neatkarīgi izvēlēti no grupas, kas sastāv no NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S un Et(O)₂S; vai tā sāls.

4. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt R² ir R^{2,b} un R^{2,b} ir fenilgrupa vai sešlocekļu heteroarilgrupa; turklāt viens vai divi elementi ir aizvietoti ar N atomu; katrs gredzens neobligāti aizvietots ar aizvietotāju, kas neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no halogēna atoma, C_{1,4}alkilgrupas un C_{1,4}halogēnalkilgrupas; vai tā sāls.

5. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt R² ir R^{2,f}, bet R^{2,f} ir piridīnigrupa, kas neobligāti aizvietota ar aizvietotāju, kas neatkarīgi izvēlēts no grupas, kas sastāv no F₃C- un F₂HC-; vai tā sāls.

6. Savienojums ar formulu (1), saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt A ir A^b, bet A^b ir CH₂-, kas neobligāti ir aizvietota ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no grupas, kas sastāv no F, Me, Et, *i*-Pr, MeO, EtO, HOCH₂O- un MeOCH₂-; vai tā sāls.

7. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt R⁴ ir R^{4,a}, bet R^{4,a} ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no halogēna atoma, C_{1,6}alkilgrupas, C_{3,6}cikloalkilgrupas, C_{1,6}halogēnalkilgrupas un C_{3,6}halogēncikloalkilgrupas; vai tā sāls.

8. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt R³ ir atlikums, kas neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:

- R^{3,1}-;
- R^{3,2}O(O)C- vai R^{3,2}O(O)C-CH₂-;
- R^{3,2}(O)₂S- un
- (R^{3,2})₂N(O)C- vai (R^{3,2})₂N(O)C-CH₂-;

R^{3,1} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H atoma, R^{3,3}, R^{3,4}, C_{1,6}alkil-C_{3,6}cikloalkilgrupas- un C_{3,6}cikloalkil-C_{1,6}alkilgrupas, kura neobligāti ir aizvietota ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no R^{3,1,1}-;

R^{3,1,1} ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no HO-, halogēna atoma, NC-, R^{3,3}O-, R^{3,5}, R^{3,6} un R^{3,7} vai

R^{3,1,1} ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no gredzena, kas neatkarīgi ir izvēlēts no fenilgrupas un četlocekļu heterocikliska gredzena ar vienu elementu, kas neatkarīgi ir izvēlēts no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂; vai

R^{3,1,1} apzīmē piec- vai sešlocekļu heterociklisku gredzenu vai heteroarilgredzenu ar vienu, diviem vai trim elementiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂; katrs no gredzeniem neobligāti ir aizvietots ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no HO-, O atoma, halogēna atoma, R^{3,3}, R^{3,3}O-, R^{3,3}(O)C-, R^{3,4}, R^{3,5}, R^{3,6} un R^{3,7}, vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3,8};

R^{3,2} ir neatkarīgi ir izvēlēts no R^{3,1}, fenilgrupas vai piec- vai sešlocekļu heterocikliska gredzena vai heteroarilgredzena ar vienu, diviem vai trim elementiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂; katrs gredzens neobligāti ir

aizvietots ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no HO-, O atoma, NC-, halogēna atoma, R^{3,3}, R^{3,3}O-, R^{3,3}(O)C-, R^{3,4}, R^{3,5}, R^{3,6} un R^{3,7}, vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3,8};

vai divi R^{3,2} kopā ir piec- vai sešlocekļu monociklisks vai astoņ-, deviņ- vai desmitlocekļu biciklisks heterociklisks vai heteroarila gredzens, kas neobligāti papildus slāpekļa atomam satur vienu vai divus elementus, kas neatkarīgi ir izvēlēti no N atoma, O atoma, S atoma, S(O) un S(O)₂, kas neobligāti aizvietots ar vienu vai diviem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no HO-, F atoma, O atoma, R^{3,3}, R^{3,3}O-, R^{3,3}(O)C-, R^{3,4}, R^{3,5}, R^{3,7} un R^{3,6}, vai divi aizvietotāji kopā ir R^{3,8};

R^{3,3} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no C_{1,6}alkilgrupas, C_{3,6}cikloalkilgrupas, C_{1,6}halogēnalkilgrupas un C_{3,6}halogēncikloalkilgrupas;

R^{3,4} ir HO-C_{1,6}alkilgrupa vai R^{3,3}-O-C_{1,6}alkilgrupa;

R^{3,5} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no H₂N-, R^{3,3}HN-, (R^{3,3})₂N- un R^{3,3}-(O)C-HN-;

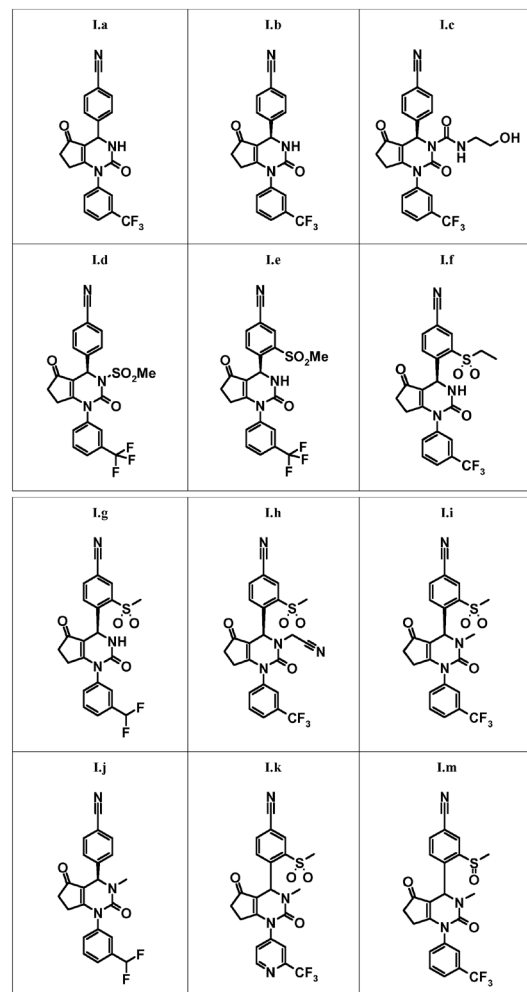
R^{3,6} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no R^{3,3}-(O)S-, R^{3,3}(O)₂S-, R^{3,3}(HN)S-, R^{3,3}(HN)(O)S-, R^{3,3}(R^{3,3}N)S-, R^{3,3}(R^{3,3}N)(O)S-, R^{3,3}(R^{3,4}N)S- un R^{3,3}(R^{3,4}N)(O)S-;

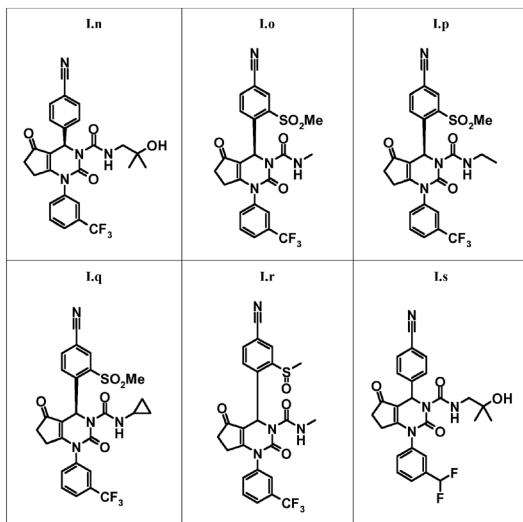
R^{3,7} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3,3}-O-(O)C-, R^{3,3}-NH-(O)C- un (R^{3,3})₂N-(O)C-;

R^{3,8} neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no C_{1,6}alkilēngrupas vai C_{1,6}haloalkilēngrupas, turklāt neobligāti viena vai divas CH₂-grupas ir aizvietotas ar -HN-, -(R^{3,3})N-, -(R^{3,4})N-, -(R^{3,3}(O)C-)N-, -(R^{3,4}(O)C-)N-, -O-, -S-, -S(O)- un -S(O)₂-; vai tā sāls.

9. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kurā R³ neatkarīgi ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidīnīl-(O)C-H₂C-, pirrolidīnīl-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- un Me(O)₂S-; vai tā sāls.

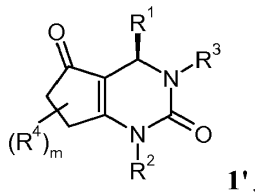
10. Savienojums ar formulu no (I.a) līdz (I.s) saskaņā ar 1. pretenziju:





vai tā sāls.

11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turklāt konfigurācija ar formulu (1) ir formula (1'):



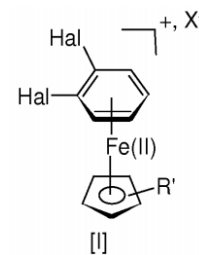
vai tā sāls.

12. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai izmantošanai par medikamentu.

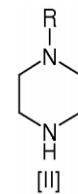
13. Savienojums ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai izmantošanai par medikamentu, kas paredzēts astmas un alergisku slimību, kuņģa un zarnu trakta iekaisuma slimību, eozinofilo slimību, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, *alfa* 1-antitripsīna trūkuma, patogēno mikrobu infekciju un reimatoidā artrīta ārstēšanai.

14. Farmaceutiska kompozīcija, kas raksturīga ar to, ka tā satur vienu vai vairākus savienojumus ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai vai tā farmaceutiski aktīvu sāli.

15. Farmaceutiska kompozīcija, kas papildus savienojumam ar formulu (1) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai ietver farmaceutiski aktīvu vielu, kas izvēlēta no grupas, kas sastāv no betamimētiķiem, antiholīnērgiskiem līdzekļiem, kortikosteroīdiem, PDE4 inhibitoriem, LTD4 antagonistiem, EGFR inhibitoriem, katepsīna C inhibitoriem, CRTH2 inhibitoriem, 5-LO inhibitoriem, histamīna receptoru antagonistiem un Syk inhibitoriem, kā arī divu vai trīs aktīvo vielu kombinācijām.

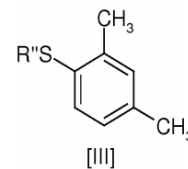


kur katrs Hal neatkarīgi ir fluora atoms vai hlora atoms; R' ir H atoms vai R' ir viena vai divas daļas, kas neatkarīgi izvēlētas no CHO, COOH, COOR''' vai COONR₂''' grupas, vai R' ir viena līdz piecas daļas, kas neatkarīgi izvēlētas no C₁₋₆alkilgrupas; R''' neatkarīgi ir H atoms vai C₁₋₆alkilgrupa; un X' ir nekoordinējošs un nenukleofils anjons, reakciju ar piperazīnu ar formulu II:

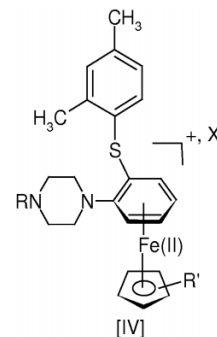


kur R ir H atoms,

un ar savienojumu ar formulu III:



kur R'' ir H atoms vai katjons un bāze kā vajadzīgs šķīdinātājā, lai iegūtu savienojumu ar formulu IV:



kam seko dekompleksēšanas darbība, kurā neobligāti aizvietotais ciklopentadieniljons ir dekompleksēts, lai iegūtu 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]-piperazīnu (vortioксеfīnu).

2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kur Hal ir hlora atoms.

3. Paņēmiens saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur R' ir ūdeņraža atoms.

4. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kur X ir izvēlēts no PF₆⁻, AlCl₄⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻, [B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ un Al(OC(CF₃)₃)₄⁻.

5. Paņēmiens saskaņā ar 4. pretenziju, kur X- ir PF₆⁻.

6. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, kur minētais šķīdinātājs ir izvēlēts no toluola, THF (tetrahidrofurāna), MTBE (metiltercetilētera), ūdens, etanola, 2-propanola, NMP (N-metil-2-pirolidona), DMF (dimetilformamīda), MIBK (metilizobutilketona), TEA (trietilamīna), DIPEA (N,N-diizopropilētilamīna), DCM (dihlormetāna), etilacetāta, izopropilacetāta un to kombinācijām.

7. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, kur R'' ir H atoms.

8. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, kur minētā dekompleksēšanas darbība ietver fotolīzi.

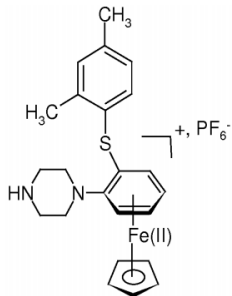
9. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kur 1 ekvivalents no savienojuma ar formulu I ir sajaukts ar savienojumu ar formulu II

(51) C07D 295/096 ^(2006.01)	(11) 2958903	
(21) 14705524.8	(22) 20.02.2014	
(43) 30.12.2015		
(45) 12.04.2017		
(31) 201300104	(32) 22.02.2013	(33) DK
201361767883 P	22.02.2013	US
(86) PCT/EP2014/053313	20.02.2014	
(87) WO2014/128207	28.08.2014	
(73) H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK		
(72) RUHLAND, Thomas, DK		
CHRISTENSEN, Kim Lasse, DK		
(74) H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK		
Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV		
(54) VORTIOKSETĪNA IZGATAVOŠANAS PROCESS		
VORTIOXETĪNE MANUFACTURING PROCESS		
(57) 1. Paņēmiens vortioксеfīna vai tā farmaceutiski pieņema-		
mu sāļu pagatavošanai, turklāt paņēmiens ietver savienojuma ar		
formulu I:		

(1–5 ekvivalenti) un savienojumu ar formulu III (1–5 ekvivalenti) šķīdinātājā kopā ar bāzi atbilstoši nepieciešamajam (vairāk nekā 0,5 ekvivalentu), lai iegūtu savienojumu ar formulu IV, kam seko dekompleksēšana, lai iegūtu 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazīnu.

10. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kur 1 ekvivalents no savienojuma ar formulu I ir sajaukts ar bāzi (no 0,5 līdz 20 ekvivalenti), piperazīnu (1–5 ekvivalenti) un 2,4-dimetiltiofenolu (1–5 ekvivalenti) šķīdinātājā, lai iegūtu savienojumu ar formulu IV, kam seko dekompleksēšana, lai iegūtu 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazīnu.

11. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kur 1 ekvivalents no η⁶-1,2-dihlorbenzol-η⁵-ciklopentadienildzelzs (II) heksafluorofosfāta ir sajaukts ar 1–5 ekvivalentiem bāzes, 1–3 ekvivalentiem 2,4-dimetiltiofenola un 1–3 ekvivalentiem piperazīna šķīdinātājā pie 10 °C–50 °C, lai iegūtu savienojumu ar formulu:



kam seko dekompleksēšana, lai iegūtu 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazīnu.

12. Paņēmiens saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, kur iegūtais 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazīns ir reaģējis ar piemērotu skābi, lai iegūtu līdzvērtīgu farmaceitiski pieņemamu sāli.

4. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas ir tabletes vai kapsulas formā.

5. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt minētā viena vai vairākas palīgvielas ir izvēlētas no pildvielas, zīežvielas, slīdvielas, irdinātāja un saistvielas.

6. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt pildviela ir daudzumā 15–90 masas %.

7. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 5. vai 6. pretenziju, turklāt zīežviela ir daudzumā 0,1–1 masas %.

8. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 7. pretenzijai, turklāt slīdviela ir daudzumā 0,1–1 masas %.

9. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 8. pretenzijai, turklāt saistviela ir daudzumā 1–20 masas %.

10. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 9. pretenzijai, turklāt irdinātājs ir daudzumā 1–20 masas %.

11. Paņēmiens farmaceitiskas kompozīcijas, kas ir piemērota perorālai ievadīšanai, kas satur (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-onu, ražošanai, kas ietver stadijas:

a) (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona acetāta sāls samaisīšanu ar pildvielu un slīdvielu, lai iegūtu sākotnējo maisījumu;

b) sākotnējā maisījuma, kas iegūts a) stadijā, samaisīšanu ar papildu pildvielu un irdinātāju, lai iegūtu pulveri;

c) zīežvielas pievienošanu pulverim, kas iegūts b) stadijā, lai iegūtu galīgo maisījumu; un

d) galīgā maisījuma, kas iegūts c) stadijā, pārstrādi farmaceitiskā kompozīcijā, kas ir piemērota perorālai ievadīšanai.

12. Paņēmiens saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona acetāta sāls ir izmantots daudzumā, kas ir pietiekams, lai farmaceitiskajā kompozīcijā nodrošinātu 0,01–15 masas % (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona.

13. Farmaceutiska kompozīcija cietas perorālas devas formā, kas satur 0,01 līdz 15 masas % (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona un vienu vai vairākas farmaceitiski pieņemamas palīgvielas, turklāt (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ons ir acetāta sāls formā, izmantošanai par medikamentu.

14. Farmaceutiska kompozīcija cietas perorālas devas formā, kas satur 0,01 līdz 15 masas % (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona un vienu vai vairākas farmaceitiski pieņemamas palīgvielas, turklāt (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ons ir acetāta sāls formā, izmantošanai muskuļu masas zuduma ārstēšanā vai profilaksē.

15. Farmaceutiska kompozīcija cietas perorālas devas formā saskaņā ar 14. pretenziju izmantošanai muskuļu distrofijas, ar nekustīgumu saistītas atrofijas, kaheksijas vai sarkopēnijas ārstēšanā vai profilaksē.

- (51) **A61K 9/20**^(2006.01) (11) **2961391**
A61K 9/48^(2006.01)
A61K 31/428^(2006.01)
- (21) 14708700.1 (22) 26.02.2014
(43) 06.01.2016
(45) 17.05.2017
- (31) 201361770584 P (32) 28.02.2013 (33) US
(86) PCT/IB2014/059270 26.02.2014
(87) WO2014/132205 04.09.2014
(73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(72) ACHOUR, Miloud, CH
FAIRHURST, Robin Alec, CH
GRANDEURY, Arnaud, CH
HATAKEYAMA, Shinji, CH
KOZICZAK-HOLBRO, Magdalena, CH
TUFILLI, Nicola, CH
ULLRICH, Thomas, CH
- (74) Campbell, Lachlan Clive, et al, Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **SASTĀVS, KAS SATUR BENZOTIAZOLONA SAVIENOJUMU FORMULATION COMPRISING BENZOTHIAZOLONE COMPOUND**
- (57) 1. Farmaceutiska kompozīcija cietas perorālas devas formā, kas satur 0,01 līdz 15 masas % (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona un vienu vai vairākas farmaceitiski pieņemamas palīgvielas, turklāt (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ons ir acetāta sāls formā.
2. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur 0,01 līdz 5 masas % (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona.
3. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas satur 0,1 līdz 1 masas % (R)-7-(2-(1-(4-butoksifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroksietil)-5-hidroksibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona.

- (51) **C10B 47/46**^(2006.01) (11) **2964726**
C10B 47/06^(2006.01)
- (21) 13802858.4 (22) 21.10.2013
(43) 13.01.2016
(45) 05.04.2017
- (31) 20130677 (32) 04.09.2013 (33) CZ
(86) PCT/CZ2013/000133 21.10.2013
(87) WO2015/032367 12.03.2015
(73) HEDVIGA GROUP, A.S., Husova 464, 738 01 Mistek, Frydek-Mistek, CZ
- (72) CUBER, Petr, CZ
PULLMANOVÁ, Monika, CZ
- (74) Rylkova, Iva, Polska 1525, CZ-708 00 Ostrava-Poruba, CZ
Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
- (54) **METODE DEGVIELAS RAŽOŠANAI ENERĢĒTIKAI METHOD OF FUEL FOR ENERGETICS PRODUCTION**
- (57) 1. Metode degvielas ražošanai enerģētikai, kurā tiek apstrādāts ogleklī saturošs materiāls termiskās sadalīšanas ceļā

bez liesmas klātbūtnes, kad mobilā konteinerā kamerā tiek ievietots zināms daudzums materiāla un mobilais konteiners tiek uzkaršēts attiecīgi uzkaršētā telpā, kamēr mobilajam konteineram vismaz kādā materiāla termiskās sadalīšanās fāzē tiek pievienota izeja un gāzes vads (7) termiskās sadalīšanās ceļā ģenerēto gāzu izvadīšanai, ar kura palīdzību šīs gāzes tiek aizvadītas projām turpmāki apstrādei, līdz beidzot no mobilajā konteinerā ievietotā materiāla paliek pāri sausais atlikums, piemēram, pārrogļotas daļiņas, kuras enerģētiski var izmantot kā degvielu,

kas raksturīga ar to, ka izmantotais konteiners ir spiediena tvertne (1) ar gāzes izvadu (5), kura pēc materiāla ieviešanas tiek aizvērta un novietota priekšsildīšanas kamerā (2), kuras gāzes izvads (5) tiek pievienots gāzes vadam (7) un pirms un/vai pēc šīs pievienošanas esošais gaiss ar varbūtējām gāzēm tiek izvadīts no spiediena tvertnes (1) caur gāzes izvadu (5), un, tā rīkojoties, spiediens tvertnē (1) tiek samazināts līdz robežlielumam no 2 līdz 5 kPa, turklāt: spiediena tvertne (1) stāvoklī, kad tā ir pievienota pie gāzes vada (7), tiek priekšsildīta līdz robežlielumam no 90 līdz 120 °C; šī priekšsildīšana tiek veikta 60 līdz 120 minūtes un šajā laikā periodā pievienotajā gāzes vadā (7) tiek uzturēts spiediens robežās no 2 līdz 5 kPa; spiediena tvertnē (1) ievietotā materiāla termiskās sadalīšanās ceļā radušos gāzu maisījums tiek aizvadīts pa gāzes vadu (7) un pēc tam gāzes izvads (5) tiek aizvērts un gāzes vads atvienots; spiediena tvertne (1) aizvērtā stāvoklī tiek pārvietota uz citu kameru, t.i., uz pēcusildīšanas kameru (3), kuras telpa tiek uzkaršēta līdz augstākai temperatūrai, bet ne augstākai par 550 °C, un šeit spiediena tvertnes (1) gāzes izvads (5) arī tiek pievienots gāzes vadam (7); minētais gāzes izvads (5) tiek atvērts un spiediena tvertne (1) tiek pēcusildīta maksimāli 180 minūtes, pie kam šajā laikā periodā pievienotajā gāzes vadā (7) tiek uzturēts no 2 līdz 5 kPa liels spiediens, un spiediena tvertne (1) ģenerēto gāzu maisījums tiek aizvadīts pa gāzes vadu (7).

2. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka gāzēm, kas izdalās no ievietotā materiāla, tiek ļauts brīvi izdalīties spiediena tvertnes (1) priekšsildīšanas laikā, kā arī pēcusildīšanas laikā, pie kam vismaz gāzes, kas izdalījušās spiediena tvertnes (1) pēcusildīšanas stadijā, tiek aizvadītas uz dzesētāju (17), kur tās tiek atdzesētas maksimāli līdz 60 °C, un šajā laikā atdalītais eļļainais kondensāts tiek izolēts un nekondensēto gāzu maisījums tiek izvadīts laukā un pēc tam, virzoties pa gāzes vadu (7), materiāla termiskās apstrādes nekondensēto gāzu maisījums ar dažādām frakcijām tiek savākts glabāšanas telpā, piemēram, gāzes tvertnē (19) ar tilpumu, kas ir četras līdz sešas reizes lielāks par spiediena tvertnes (1) iekšējo tilpumu, kur tas tiek mikšēts vismaz 10 minūtes bez turpmākas karsēšanas, bet pēc tam, ja uzliesmojošo sastāvdaļu saturs savāktajā gāzu maisījumā ir pieaudzis vismaz līdz 20 tilpuma % un ir panākta minimālā siltumspēja vismaz 10 MJ/m³, gāzu maisījums tiek izvadīts ārā no glabāšanas telpas un tikmēr, arī tā savākšanas un izvadīšanas laikā, gāzu maisījuma spiediens tiek uzturēts robežās no 3 līdz 5 kPa.

3. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka karsēšanas kameru (2, 3) uzkaršētās telpas tiek nepārtraukti uzturētas uzkaršētā stāvoklī un materiāls tiek ievietots vismaz divās spiediena tvertnēs (1), kuras tiek uzkaršētas pakāpeniski tā, ka pēc vienas spiediena tvertnes (1) aizvākšanas tās vietā tiek novietota cita spiediena tvertne (1).

4. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 3. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka materiāls tiek ievietots sistēmā no vairāk nekā divām spiediena tvertnēm (1), vismaz dažas no kurām tiek uzkaršētas pakāpeniski, lai aizvāktās spiediena tvertnes (1) aizstātu ar citām spiediena tvertnēm (1) un saturu atbilstoši attiecīgajam procedūras posmam.

5. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 3. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka spiediena tvertnes (1) uzkaršēšanai tiek izmantots šķidrums siltumnesējs (8), ar kuru spiediena tvertnes (1) karsēšanas laikā vismaz daļēji tiek papildīta to aptverošā telpa, un pēcusildīšanas gadījumā spiedtvertne (1) arī tiek papildus uzkaršēta vismaz ar vienu papildu siltuma avota palīdzību, kas darbojas pēc cita principa, piemēram, ar elektrisko sildelementu (10).

6. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 5. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka šķidrums siltumnesējs (8), kurš priekšsilda spiedtvertni (1), tiek vismaz īslaicīgi savstarpēji savienots ar šķidro siltumnesēju (8), kurš pēcusilda citu spiedtvertni (1)

ierīces citā vietā līdz augstākai temperatūrai tā, ka, izmantojot šo starpsavienojumu, tiek radīta cirkulācijas ķēde šķidrā siltumnesēja (8) cirkulācijai no priekšsildīšanas vietas uz pēcusildīšanas vietu un šķidrajam siltumnesējam (8) tiek ļauts vismaz īslaicīgi cirkulēt pa šo ķēdi materiāla termiskās apstrādes procesa gaitā, pēc vajadzības regulējot plūsmas ātrumu cirkulācijas ķēdē.

7. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 6. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pēc tam, kad no spiediena tvertnes (1) tiek aizvadīts projām ekonomisks daudzums ģenerētās gāzes maisījuma, pēcusildīšanas kamera (1) gāzes izvads (5) tiek aizvērts un atvienots un spiediena tvertne (1) atkal tiek pārvietota no pēcusildīšanas vietas, t.i., no pēcusildīšanas kameras (3), uz priekšsildīšanas vietu, kas ir priekšsildīšanas kamerā (2), kur tai ekonomisku laika periodu tiek ļauts pārņemt savu siltumu atpakaļ uz šķidro siltumnesēju (8).

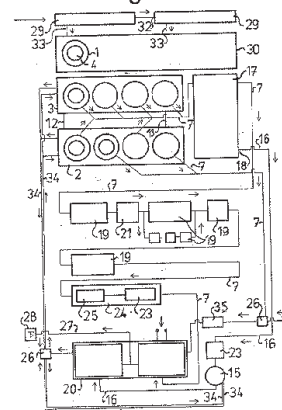
8. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 7. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka procesa sākumā šķidrā siltumnesējā (8) tiek novietota vismaz viena spiediena tvertne (1) un nākamās spiediena tvertnes (1) tur tiek pakāpeniski novietotas papildus un/vai alternatīvi, turklāt ģenerētās gāzes tiek nepārtraukti aizvadītas projām un tas tiek darīts ar tādu spiediena tvertņu (1) daudzumu un tik ilgi, līdz tiek iegūts iepriekš noteikts gāzes maisījuma daudzums.

9. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 8. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka šķidrums siltumnesējs (8), kuru izmanto spiediena tvertņu (1) uzkaršēšanai, ir šķidrums uz eļļas bāzes, kurš tiek uzkaršēts līdz temperatūrai robežās no 120 līdz 300 °C un kura temperatūra tiek uzturēta šajā diapazonā visā nepārtrauktas ģenerēto gāzu aizvadīšanas no spiedtvertnēm (1) periodā.

10. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar 8. vai 9. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pie ierīces daļas, kura satur šķidro siltumnesēju (8), ir pievienots vismaz viens siltummainis (15) un šķidrajam siltumnesējam (8) tiek ļauts vismaz īslaicīgi plūst caur šo siltummaini (15) kā vismaz vienu tā darba vidi, pie kam dažu minēto siltummaiņu darba vides temperatūra tiek regulēta, izmantojot siltumu, kas iegūts vai novadīts no šķidrā siltumnesēja (8) ar siltummaiņa (15) palīdzību, un šādā veidā regulēta darba vide tiek vadīta caur šo siltummaini (15) kā otro darba vidi.

11. Metode degvielas ražošanai enerģētiskai saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka iegūtais gāzu maisījums tiek saspiests no 2 kPa līdz 20 000 kPa spiedienam un šajā stāvoklī uzglabāts turpmāki izmantošanai un/vai ar 2 līdz 5 kPa spiedienu tiek izvadīts laukā, lai sadedzinātu kā degvielu, piemēram, koģenerācijas blokā (20).

Fig.1



(51) **C07D 401/14**^(2006.01)
C07D 401/04^(2006.01)
C07D 403/14^(2006.01)
A61K 31/4725^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)

(11) **2970202**

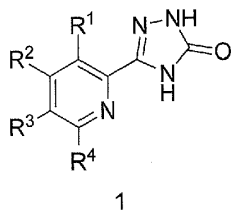
(21) 14719130.8

(22) 10.03.2014

(43) 20.01.2016

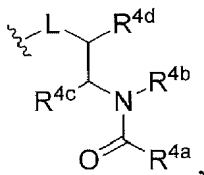
(45) 01.02.2017

- (31) 201361776445 P (32) 11.03.2013 (33) US
 (86) PCT/US2014/022801 10.03.2014
 (87) WO2014/164558 09.10.2014
 (73) Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP
 (72) LAWSON, John David, US
 SABAT, Mark, US
 SCORAH, Nicholas, US
 SMITH, Christopher, US
 VU, Phong H., US
 WANG, Haixia, US
 (74) D Young & Co LLP, 120 Holborn, London EC1N 2DY, GB
 Aleksandrs SMIRNOVS, Patentū aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
 (54) **PIRIDINIL- UN KONDENSĒTI PIRIDINIL-TRIAZOLONA ATVASINĀJUMI**
PYRIDINYL AND FUSED PYRIDINYL TRIAZOLONE DERIVATIVES
 (57) 1. Savienojums ar formulu 1:



tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

R¹ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, -CN grupas, C₁₋₄ alkilgrupas, C₁₋₄ halogēnalkilgrupas un -OR¹⁴ grupas;
 R² un R³ katrs neatkarīgi ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma, -CN, R⁶ un R⁷ grupas, vai R² un R³ kopā ar oglekļa atomiem, kuram tie ir pievienoti, veido benzolgredzenu vai pīridīngredzenu, turklāt benzolgredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz četriem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, -CN, R⁶ un R⁷ grupas, un pīridīngredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz trim aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, -CN, R⁶ un R⁷ grupas;
 R⁴ atbilst formulai:



kurā \sim apzīmē savienošanas vietu;
 L ir izvēlēts no -O-, -CH₂O- un -N(R^{4e})- grupas;
 R^{4a} ir izvēlēts no -CH₂R⁵ grupas un etenilgrupas, kas neobligāti ir aizvietota ar vienu līdz trim aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, cianogrupas un R⁷ grupas; un

(a) R^{4c} ir ūdeņraža atoms, R^{4e} ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₄ alkilgrupas, kad L ir -N(R^{4e})- grupa, un R^{4b} un R^{4d} kopā ar slāpekļa atomu un oglekļa atomiem, kuriem tie ir pievienoti, veido pīrolidīngredzenu vai pīperidīngredzenu, turklāt katrs gredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz sešiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas un C₁₋₄ halogēnalkilgrupas; vai

(b) R^{4b} ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₄ alkilgrupas, R^{4d} ir ūdeņraža atoms, L ir -N(R^{4e})- grupa un R^{4c} un R^{4e} kopā ar oglekļa atomiem, kuriem R^{4c}, R^{4d} un R^{4e} ir attiecīgi pievienoti, veido pīrolidīngredzenu vai pīperidīngredzenu, turklāt katrs gredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz sešiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas un C₁₋₄ halogēnalkilgrupas; vai

(c) R^{4d} ir ūdeņraža atoms, R^{4e} ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₄ alkilgrupas, kad L ir -N(R^{4e})- grupa, un R^{4b} un R^{4c} kopā ar slāpekļa un oglekļa atomiem, kuriem R^{4b} un R^{4c} ir attiecīgi pievienoti, veido pīrolidīngredzenu vai pīperidīngredzenu, turklāt katrs gredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz sešiem aizvietotājiem,

kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas un C₁₋₄ halogēnalkilgrupas;

R⁶ ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, halogēna atoma un C₁₋₄ alkilgrupas; katrs R⁶ ir neatkarīgi izvēlēts no -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NHC(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)NHR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁸)R⁹, -C(O)N(R⁸)OR⁹, -C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -SR⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷ un -S(O)₂N(R⁸)R⁹ grupas;

katrs R⁷ ir neatkarīgi izvēlēts no:

(a) C₁₋₆ alkilgrupas, C₂₋₆ alkenilgrupas un C₂₋₆ alkinilgrupas, turklāt katra grupa ir neobligāti aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN grupas un R¹⁰ grupas; un

(b) C₃₋₁₀ cikloalkil-(CH₂)_m-, C₆₋₁₄ aril-(CH₂)_m-, C₂₋₆ heterociklil-(CH₂)_m- un C₁₋₉ heteroaril-(CH₂)_m- grupas, turklāt katra grupa ir neobligāti aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN grupas, R¹⁰ grupas un C₁₋₆ alkilgrupas, kas neobligāti ir aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN grupas un R¹⁰ grupas;

katrs R⁸ un R⁹ ir neatkarīgi izvēlēts no:

(a) ūdeņraža atoma;

(b) C₁₋₆ alkilgrupas, C₂₋₆ alkenilgrupas un C₂₋₆ alkinilgrupas, turklāt katra grupa ir neobligāti aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN grupas un R¹⁰ grupas; un

(c) C₃₋₁₀ cikloalkil-(CH₂)_m-, C₆₋₁₄ aril-(CH₂)_m-, C₂₋₆ heterociklil-(CH₂)_m- un C₁₋₉ heteroaril-(CH₂)_m- grupas, turklāt katra grupa ir neobligāti aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN grupas, R¹⁰ grupas un C₁₋₆ alkilgrupas, kas neobligāti ir aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN grupas un R¹⁰ grupas;

katrs R¹⁰ ir neatkarīgi izvēlēts no -OR¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -NHC(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NHR¹², -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)OR¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹³, -NR¹¹S(O)₂R¹³, -SR¹¹, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³ un -S(O)₂N(R¹¹)R¹² grupas;

katrs R¹¹ un R¹² ir neatkarīgi izvēlēts no:

(a) ūdeņraža atoma; un

(b) C₁₋₆ alkilgrupas un C₃₋₁₀ cikloalkil-(CH₂)_m- grupas, turklāt katra grupa ir neobligāti aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN, -OH un -NH₂ grupas;

katrs R¹³ ir neatkarīgi izvēlēts no C₁₋₆ alkilgrupas un C₃₋₁₀ cikloalkil-(CH₂)_m- grupas, turklāt katra grupa ir neobligāti aizvietota ar vienu līdz pieciem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, oksogrupas, -CN, -OH un -NH₂ grupas; katrs R¹⁴ ir neatkarīgi izvēlēts no ūdeņraža atoma, C₁₋₄ alkilgrupas un C₁₋₄ halogēnalkilgrupas; un

katrs m ir neatkarīgi izvēlēts no 0, 1, 2, 3 un 4;

turklāt katra heteroarilgrupa un heterociklilgrupa no R⁷, R⁸ un R⁹ neatkarīgi satur no viena līdz četriem heteroatomiem, turklāt katrs no heteroatomiem neatkarīgi ir izvēlēts no N, O un S atomiem.

2. Savienojums, tautomērs vai farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R¹ ir ūdeņraža atoms.

3. Savienojums, tautomērs vai farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt R² un R³ kopā ar oglekļa atomiem, kuriem tie ir pievienoti, veido benzolgredzenu vai pīridīngredzenu, turklāt benzolgredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz četriem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, -CN, R⁶, un R⁷ grupas, un pīridīngredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz trim aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, -CN, R⁶ un R⁷ grupas.

4. Savienojums, tautomērs vai farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt R^{4a} ir neaizvietota etenilgrupa.

5. Savienojums, tautomērs vai farmaceutiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt R^{4c} ir ūdeņraža atoms, R^{4e} ir izvēlēts no ūdeņraža atoma un C₁₋₄ alkilgrupas, kad L ir -N(R^{4e})- grupa, un R^{4b} un R^{4d} kopā ar slāpekļa atomu un oglekļa atomiem, kuriem R^{4b}, R^{4c} un R^{4d} ir attiecīgi pievienoti, veido pīrolidīngredzenu vai pīperidīngredzenu, turklāt katrs gredzens ir neobligāti aizvietots ar vienu līdz sešiem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, C₁₋₄ alkilgrupas un C₁₋₄ halogēnalkilgrupas.

6. Savienojums, tautomērs vai farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt R^{4b} un R^{4d} kopā ar slāpekļa atomu un oglekļa atomiem, kuriem R^{4b}, R^{4c} un R^{4d} ir attiecīgi pievienoti, veido pirolidīngredzenu, kas neobligāti ir aizvietots ar vienu līdz četriem aizvietotājiem, kas neatkarīgi ir izvēlēti no halogēna atoma, C₁₋₄alkilgrupas un C₁₋₄halogēnalkilgrupas.

7. Savienojums, tautomērs vai farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 6. pretenzijai, turklāt gredzens, kuru veido R^{4b} un R^{4d} kopā ar slāpekļa atomu un oglekļa atomiem, kuriem R^{4b}, R^{4c} un R^{4d} ir attiecīgi pievienoti, ir neaizvietots.

8. Savienojums, tautomērs vai farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt L ir -N(R^{4e})-grupa.

9. Savienojums, tautomērs vai farmaceitiski pieņemams sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt L ir -O- grupa.

10. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēts no šādiem savienojumiem:

(R)-3-(1-(((1-metakriloilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(R)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(R,E)-3-(1-(((1-(but-2-enoil)pirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

N-(1-(3-(5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)izohinolin-1-il)pirolidin-3-il)akrilamīds;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-2-il)metil)amino)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-2-il)metoksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(R)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-2-il)metoksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-metakriloilpirolidin-3-il)amino)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)metil)amino)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-metakriloilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)metil)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S,E)-5-(1-(((1-(4-dimetilamino)but-2-enoil)pirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ons;

(S,E)-3-(1-(((1-(but-2-enoil)pirolidin-3-il)amino)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(8-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(8-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-7-fluorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

3-(1-(((trans-1-akriloil-4-metilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

3-(1-(((3R,4S)-1-akriloil-4-metilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

3-(1-(((3S,4R)-1-akriloil-4-metilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-8-fluorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-8-fluorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-7-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-7-fluorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-7-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-8-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-8-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-8-metoksiizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(6-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-4-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(6-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-3-(6-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-5-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons;

(S)-5-(1-(((1-(2-hloracetil)pirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ons;

(S)-5-(1-(((1-(2-hloracetil)pirolidin-3-il)amino)izohinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ons;

(S)-5-(1-(((1-akriloilpiperidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ons;

(S)-5-(1-(((1-acetilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ons;

(S)-5-(1-(((1-propionilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ons;

jebkura no iepriekšminētajiem savienojumiem tautomērs; jebkura no iepriekšminētajiem savienojumiem vai tautomēriem stereozomērs; un jebkura no iepriekšminētajiem savienojumiem, tautomēriem vai stereozomēriem farmaceitiski pieņemams sāls.

11. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

12. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)izohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(8-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

14. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(8-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

15. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-8-fluorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

16. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-8-fluorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

17. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-7-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

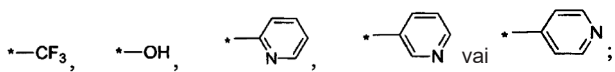
18. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-7-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

19. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)oksi)-8-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

20. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir (S)-3-(1-(((1-akriloilpirolidin-3-il)amino)-8-hlorizohinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ons, tā tautomērs vai savienojuma vai tautomēra farmaceitiski pieņemams sāls.

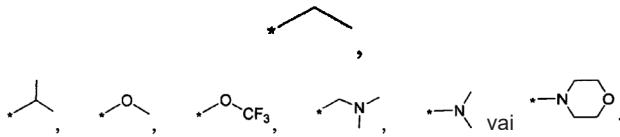
21. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur: savienojumu, tautomēru vai farmaceitiski pieņemamu sāli, kā definēts jebkurā no 1. līdz 20. pretenzijai; un farmaceitiski pieņemamu palīgvielu.

R⁸ ir:

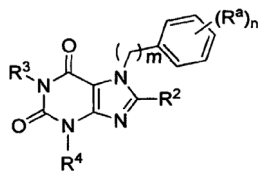


un

R⁹ ir $\text{*}-\text{CH}_3$, $\text{*}-\text{CF}_3$, $\text{*}-\text{CN}$, $\text{*}-\text{Cl}$, $\text{*}-\text{F}$,



2. Savienojums ar formulu (III):



Formula III

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, kur:

R² ir C₁₋₆alkoksigrupa vai C₆₋₁₀ariloksigrupa, kas aizvietota ar 1-3 R⁶;

R³ ir C₂₋₆hidroksialkilgrupa vai C₁₋₆heteroalkilgrupa;

R⁴ ir C₁₋₆alkilgrupa;

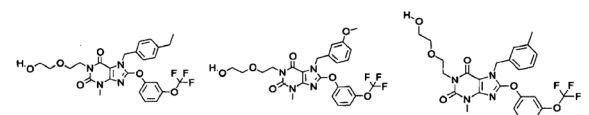
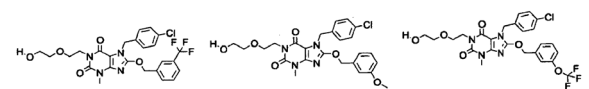
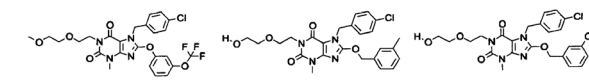
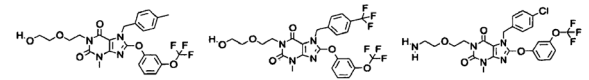
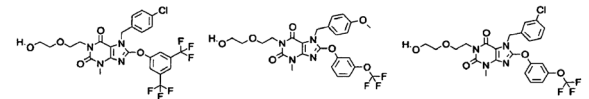
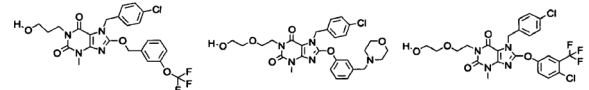
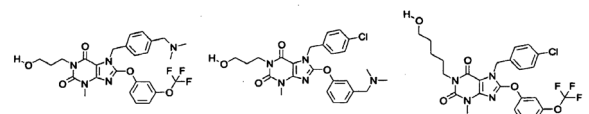
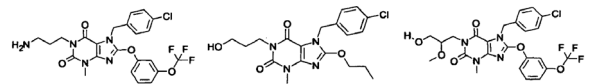
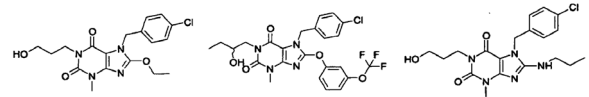
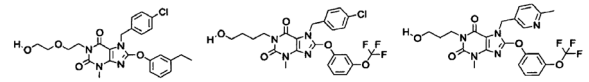
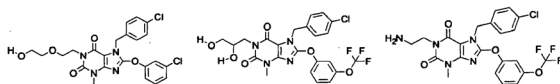
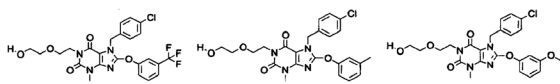
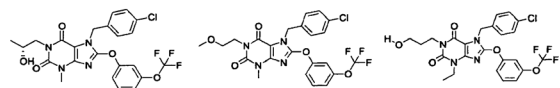
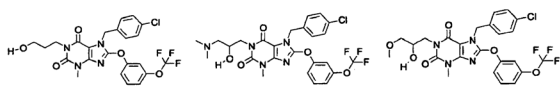
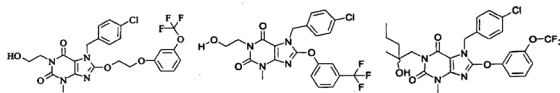
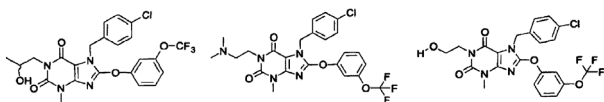
R⁶ ir neatkarīgi C₁₋₆alkilgrupa, halogēna atoms, C₁₋₆halogēnalkilgrupa, C₁₋₆halogēnalkoksigrupa vai C₁₋₆alkoksigrupa;

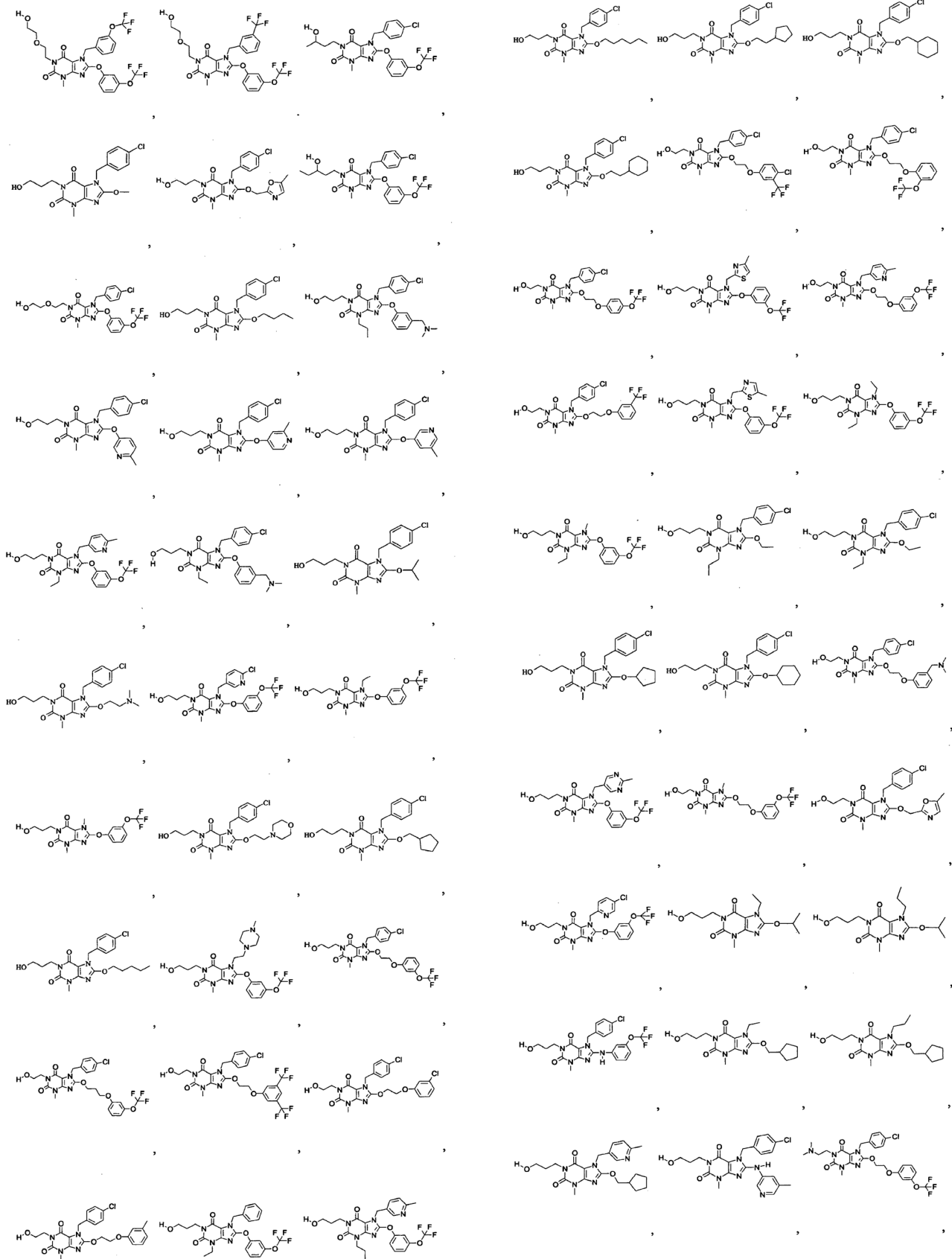
katrs R⁹ ir C₁₋₆alkilgrupa, C₁₋₆halogēnalkilgrupa vai halogēna atoms;

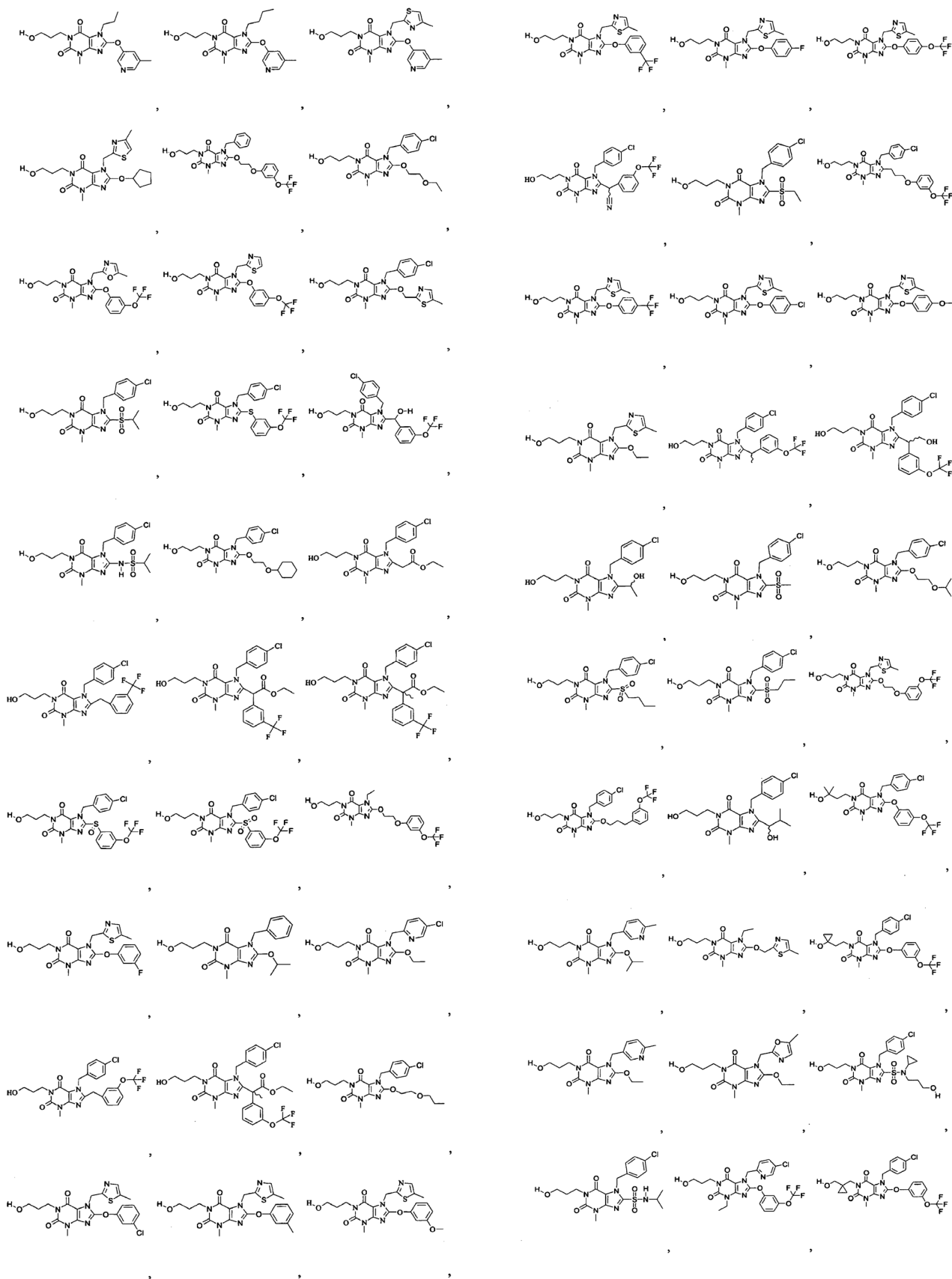
n ir 1 vai 2; un

m ir 1, 2, vai 3.

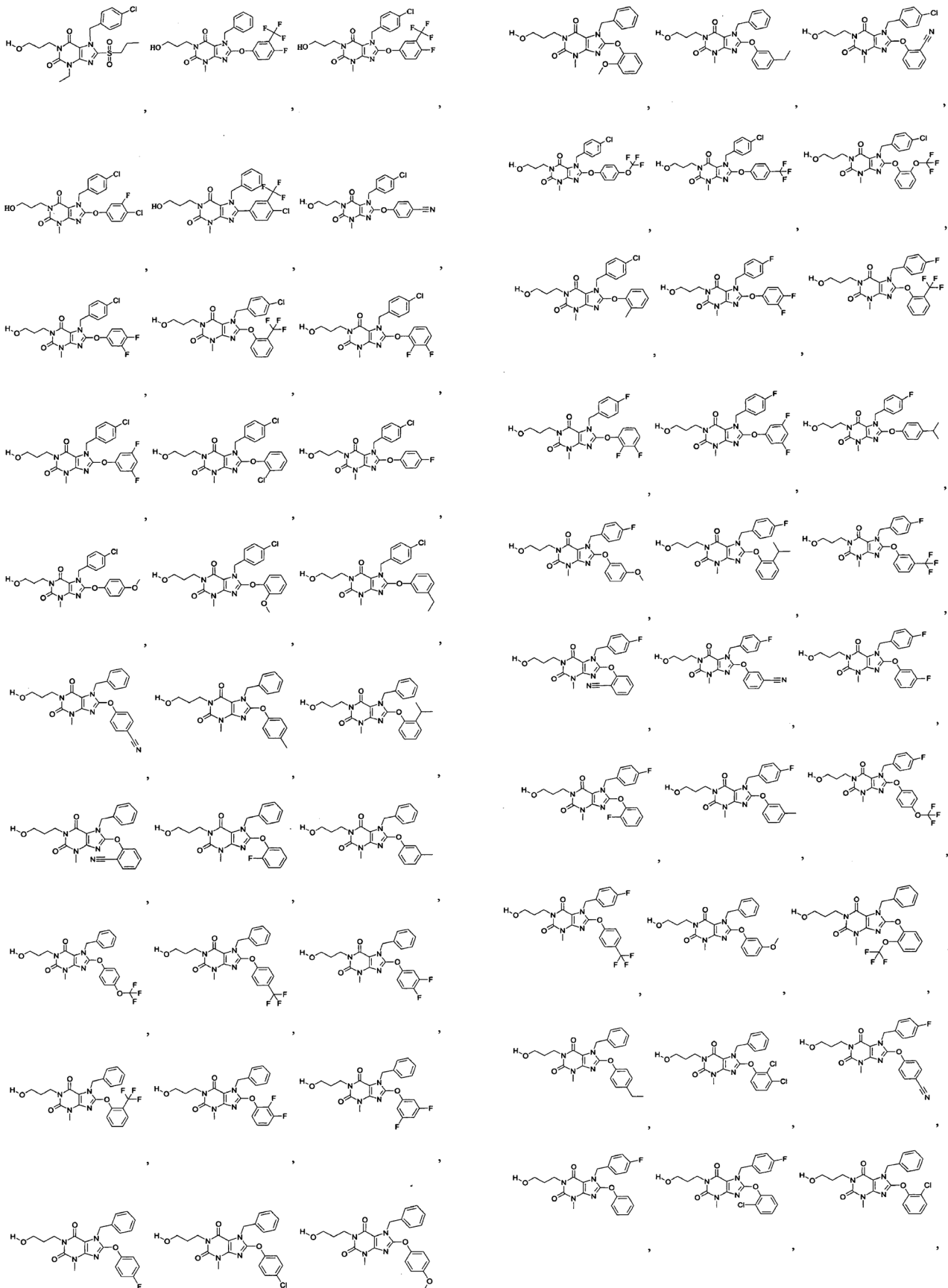
3. Savienojums, kas izvēlēts no grupas, kura sastāv no:

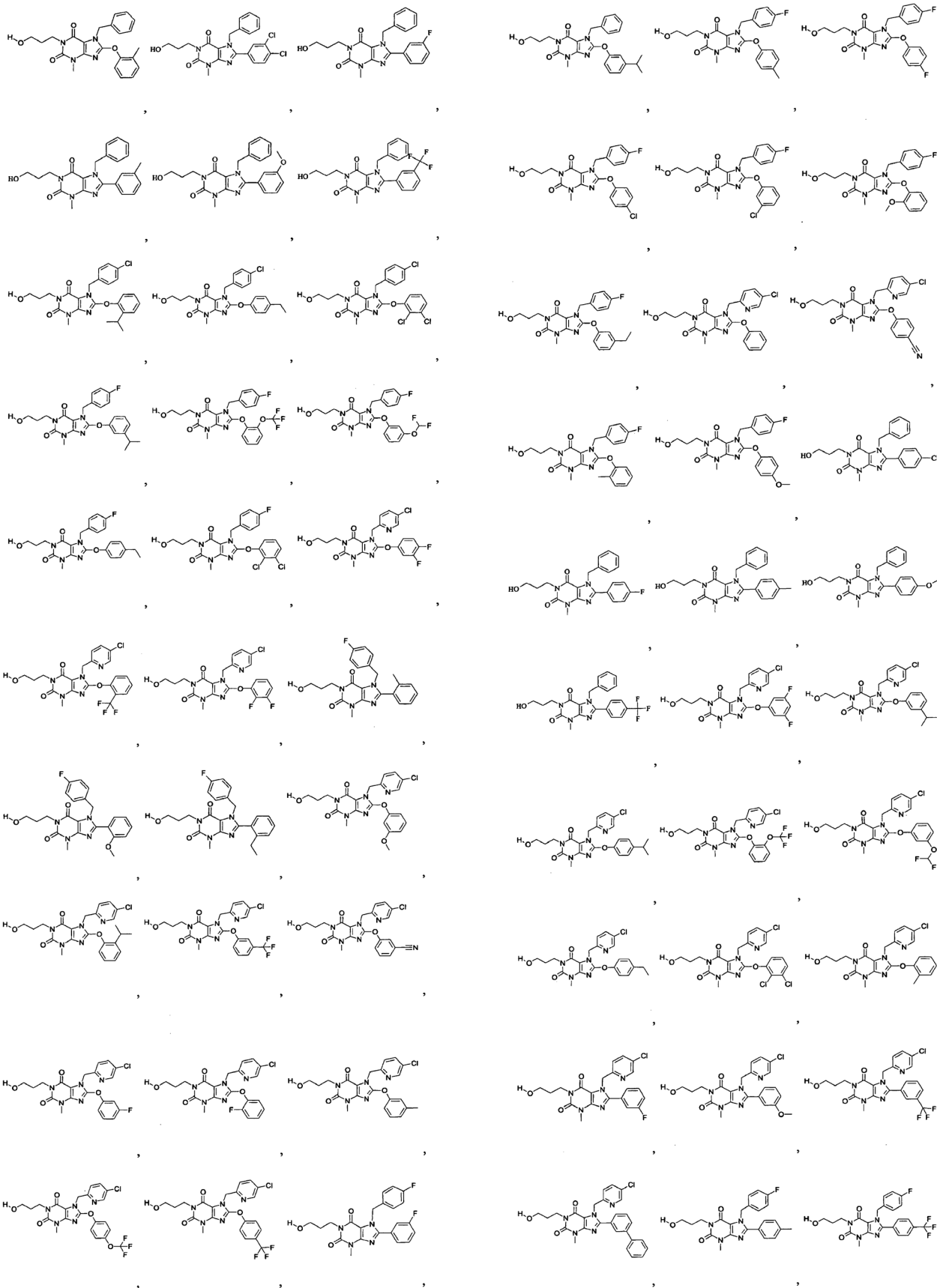


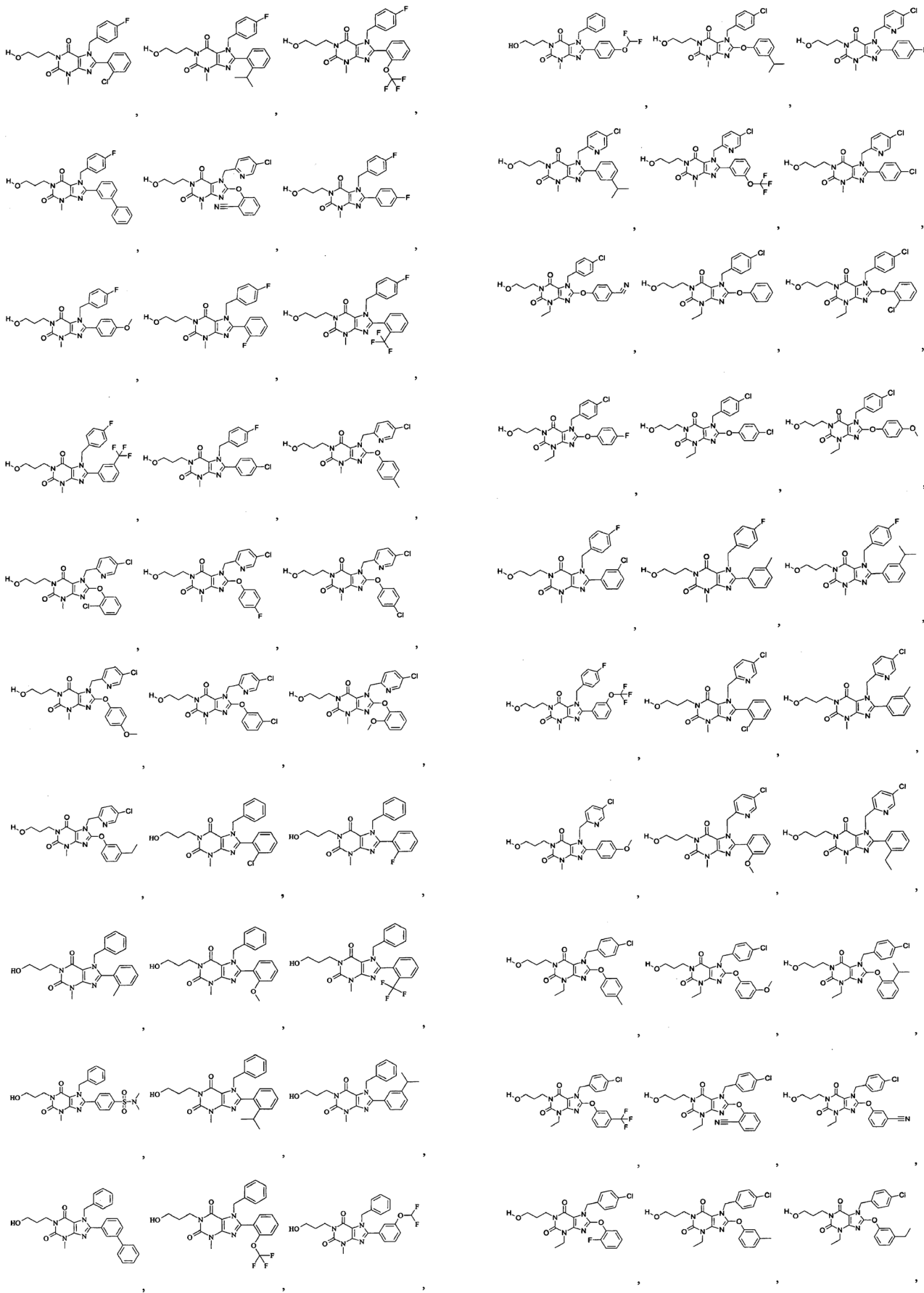


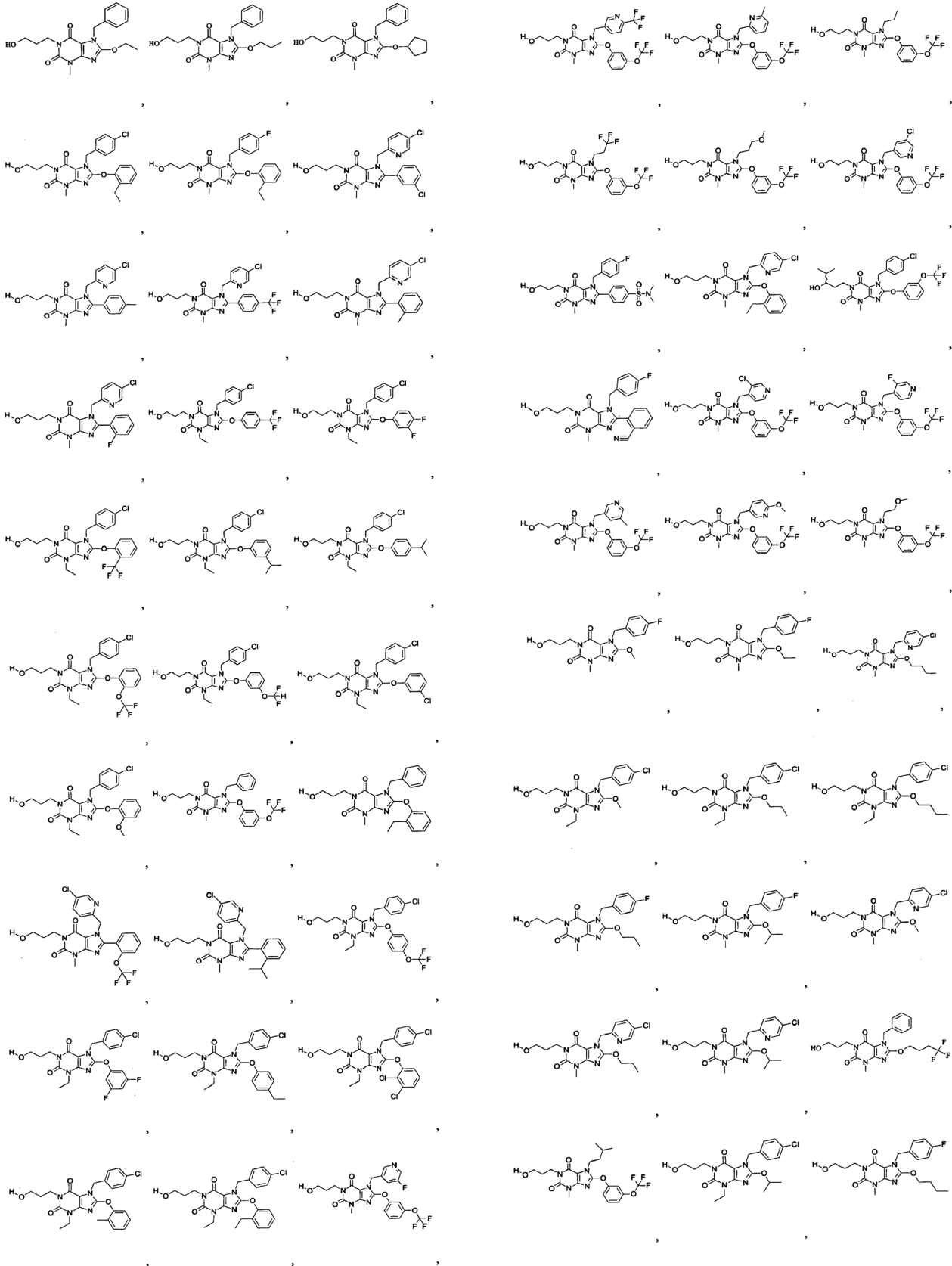


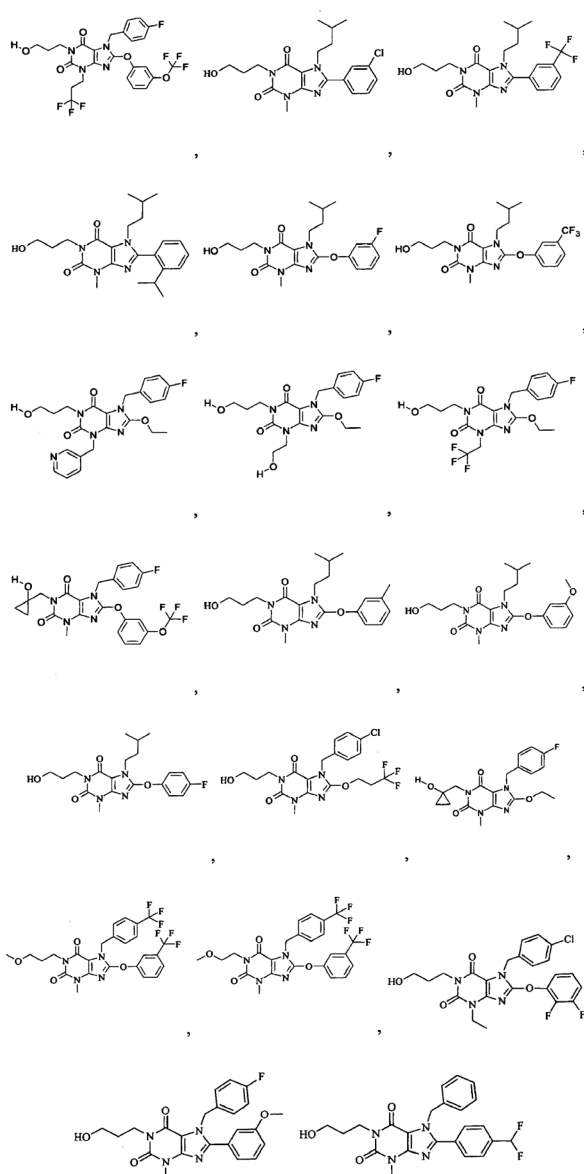
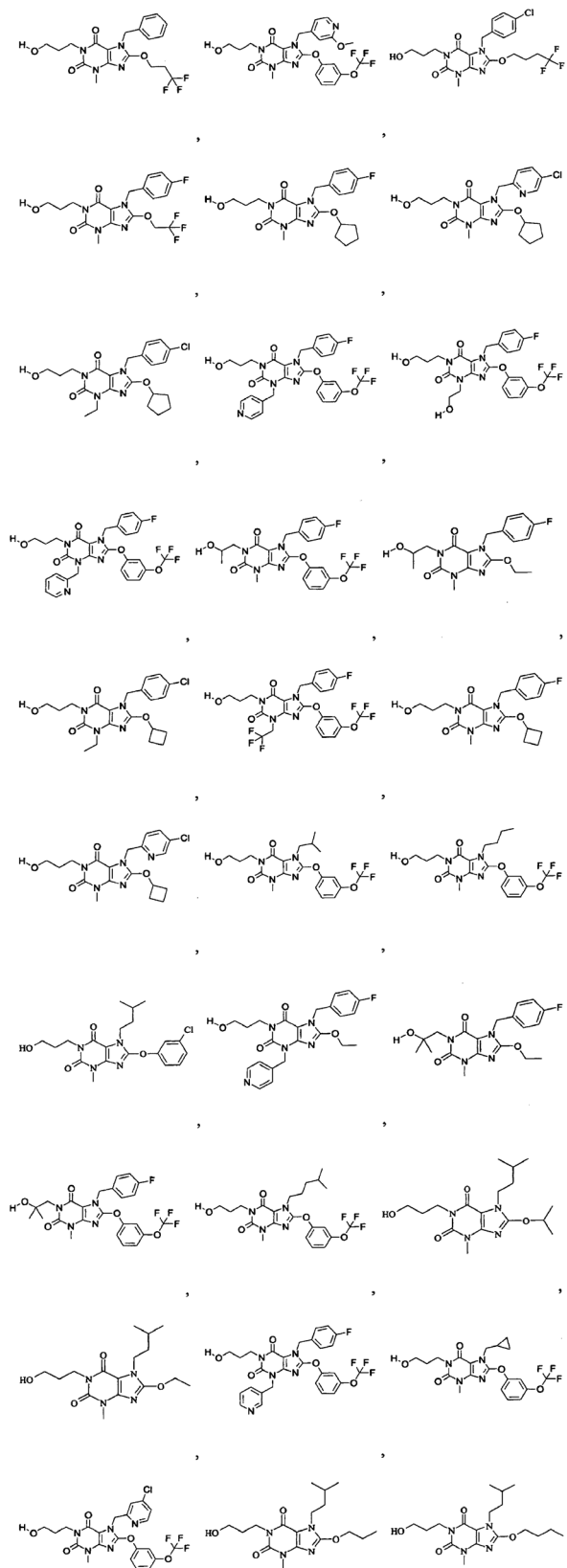




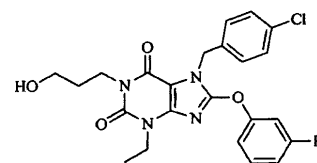




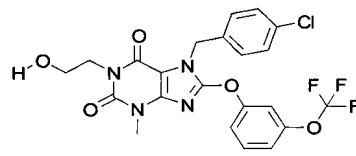




un

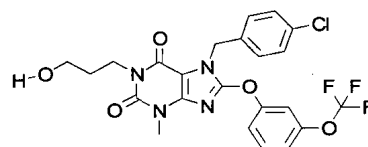


4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kura struktūra ir:



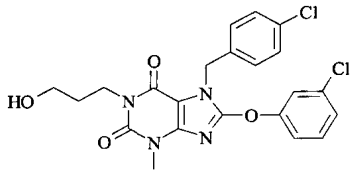
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kura struktūra ir:



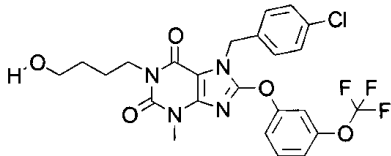
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kura struktūra ir:



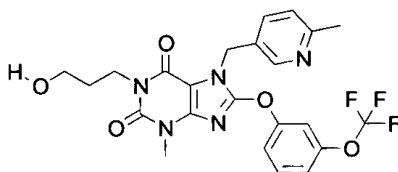
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kura struktūra ir:



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

8. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kura struktūra ir:



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

9. Farmaceutiska kompozīcija, kura satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli.

10. Savienojums vai farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām lietošanai slimības ārstēšanā, kas izvēlēta no grupas, kas sastāv no neiropsihiskiem traucējumiem, neirodeģeneratīviem traucējumiem, nefropātijas un lēkmēm.

vadošā elementa (38) ir radiāli nodalīta no pirmā siltumvadošā elementa (36), un

vienu vai vairākas pirmās gaisa iepļūdes (40) ap aerosolu veidojošā substrāta (10) perimetru.

2. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt viss otrs siltumvadošais elements (38) ir radiāli nodalīts no pirmā siltumvadošā elementa (36).

3. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt pirmais siltumvadošais elements (36) un otrs siltumvadošais elements (38) ir radiāli nodalīti ar siltumizolācijas materiālu.

4. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt pirmais siltumvadošais elements (36) un otrs siltumvadošais elements (38) ir radiāli nodalīti par aptuveni 50 mikroniem.

5. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt otrs siltumvadošais elements (38) nosedz vismaz daļu no sadedzināmā siltuma avota (4) un vismaz daļu no aerosolu veidojošā substrāta (10).

6. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt otrs siltumvadošais elements (38) stiepjas plūsmas virzienā aiz pirmā siltumvadošā elementa (36).

7. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt otrs siltumvadošais elements (38) nosedz visu aerosolu veidojošo substrātu (10).

8. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas papildus satur ap otro siltumvadošo elementu (38) izvietotu ārējo ietinumu (20).

9. Smēķēšanas izstrādājums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt otrs siltumvadošais elements ir ierīkots smēķēšanas izstrādājuma ārpusē tā, ka otrs siltumvadošais elements ir redzams uz smēķēšanas izstrādājuma ārējās virsmas.

10. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt otrs siltumvadošais elements (38) ir izveidots no laminēta materiāla, kas satur vienu vai vairākus siltumvadoša materiāla slāņus (38b).

11. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt otrs siltumvadošais elements (38) satur vienu vai vairākus siltumu atstarojoša materiāla slāņus (38b).

12. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt siltumu atstarojošais materiāls atstaro vairāk nekā 50 % krītošā starojuma.

13. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt otrs siltumvadošais elements (38) satur tēraudu.

14. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt sadedzināmais siltuma avots (4) ir smēķētāja ieelpojamo gaisu necaurļaidošs sadedzināms siltuma avots.

15. Smēķēšanas izstrādājums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai, kas papildus satur vienu vai vairākus gaisa plūsmas kanālus, kas stiepjas no sadedzināmā siltuma avota priekšējās virsmas uz aizmugurējo virsmu.

16. Smēķēšanas izstrādājums (2) saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, turklāt aerosolu veidojošais substrāts (10) balstās pret sadedzināmā siltuma avota (4) aizmugurējo virsmu (8).

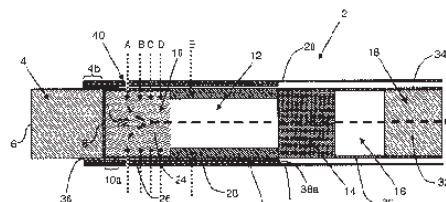
17. Smēķēšanas izstrādājums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, turklāt aerosolu veidojošais substrāts ir novietots ar atstarpi no sadedzināmā siltuma avota aizmugurējās virsmas.

18. Smēķēšanas izstrādājums saskaņā ar 17. pretenziju, kas papildus satur vienu vai vairākas otrās gaisa iepļūdes starp sadedzināmā siltuma avota aizmugurējo virsmu un aerosolu veidojošo substrātu.

19. Smēķēšanas izstrādājums saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas papildus satur vienu vai vairākus aerosolu uzlabojošus līdzekļus lejpus no aerosolu veidojošā substrāta.

(51) **A24F 47/00**^(2006.01) (11) **2975955**
 (21) 14750482.3 (22) 12.08.2014
 (43) 27.01.2016
 (45) 14.06.2017
 (31) 13180307 (32) 13.08.2013 (33) EP
 (86) PCT/EP2014/067236 12.08.2014
 (87) WO2015/022320 19.02.2015
 (73) Philip Morris Products S.A., Quai Jeanrenaud 3, 2000 Neuchâtel, CH
 (72) BORGES, Ana, CH
 APETREI BIRZA, Cristina, CH
 KUCHEN, David, CH
 LAVANCHY, Frédéric, CH
 POGET, Laurent Edouard, CH
 (74) Millburn, Julie Elizabeth, Reddie & Grose LLP, 16 Theobalds Road, London WC1X 8PL, GB
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) **SMĒĶĒŠANAS IZSTRĀDĀJUMS AR DUĻĪEM SILTUMVADOŠIEM ELEMENTIEM UN UZLABOTU GAISA PLŪSMU**
SMOKING ARTICLE WITH DUAL HEAT-CONDUCTING ELEMENTS AND IMPROVED AIRFLOW

(57) 1. Smēķēšanas izstrādājums (2), kas satur: sadedzināmu siltuma avotu (4), kam ir pretstatītas priekšējā (6) un aizmugurējā (8) virsma, aerosolu veidojošu substrātu (10), kas izvietots lejpus no sadedzināmā siltuma avota (4) aizmugurējās virsmas (8), pirmo siltumvadošo elementu (36), kas aptver sadedzināmā siltuma avota (4) aizmugurējo daļu (4b) un vismaz aerosolu veidojošā substrāta (10) priekšējo daļu (10a), otro siltumvadošo elementu (38) vismaz ap daļu no pirmā siltumvadošā elementa (36), turklāt vismaz daļa no otrā siltum-



- (51) **A47J 31/54**^(2006.01) (11) **2975981**
 (21) 14716009.7 (22) 03.03.2014
 (43) 27.01.2016
 (45) 03.05.2017
 (31) BS20130037 (32) 21.03.2013 (33) IT
 (86) PCT/IB2014/059395 03.03.2014
 (87) WO2014/147501 25.09.2014
 (73) Modbar, LLC, 628 Leesburg Rd., Fort Wayne, IN 46808, US
 (72) BESCHI, Alessandro, IT
 (74) Colombo, Stefano Paolo, et al, MARCHI & PARTNERS S.r.l.,
 Via G.B. Pirelli, 19, 20124 Milano, IT
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma
 aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **KAFIJAS APARĀTS
 COFFEE MACHINE**

- (57) 1. Kafijas aparāts (100), kas satur:
 - aparāta korpusu (10), kas ir aprīkots ar vismaz vienu padeves bloku (30) kafijas padošanai,
 - vismaz vienu boileri (20), kas izveidots ūdens uzkarsēšanai līdz darba temperatūrai,
 - līdzekli (25) ūdens padevei no boilerā (20) un tā piegādei uz minēto vismaz vienu padeves bloku (30), kas raksturīgs ar to, ka minētais vismaz viens boileris (20) ir uzstādīts ārpus aparāta korpusa (10) un atstāts no tā.
 2. Kafijas aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, pie kam arī minētais ūdens padeves un piegādes līdzeklis (25) ir uzstādīts ārpus aparāta korpusa (10) un atstāts no tā.
 3. Kafijas aparāts saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, pie kam ūdens padeves un piegādes līdzeklis (25) satur:
 - vismaz vienu hidraulisku savienojumu (27), kas fluidāli savieno boileri (20) ar vismaz vienu padeves bloku (30), un
 - augsta spiediena uzturēšanas ierīci (26), kas paceļ ūdeni no boilerā (20) un paaugstina tā spiedienu līdz darba spiedienam, lai radītu ūdens plūsmu (29), kas tiek piegādāta vismaz uz vienu hidraulisko savienojumu (27) un ieplūst vismaz vienā padeves blokā (30).
 4. Kafijas aparāts saskaņā ar 3. pretenziju, pie kam vismaz boileris (20) ir nomaināms, un ir vēlams, ka boileris (20) un augstā spiediena uzturēšanas ierīce (26) ir uzstādīti un apvienoti vienā nomaināma veida piegādes blokā (40).
 5. Kafijas aparāts saskaņā ar 4. pretenziju, pie kam piegādes bloks (40) ir konstruēts tā, lai to izņemamā veidā varētu ievietot atbilstošā telpā (64), kas iepriekš sagatavota zem darba virsmas vai letes (62), uz kuras var tikt novietots aparāta korpus.
 6. Kafijas aparāts saskaņā ar 5. pretenziju, kas papildus satur minēto telpu (64), kura savukārt satur apakšējo sienu (64a), uz kuras ir iepriekš uzstādīti ātras savienošanas krāni vai savienotāji (70) priekš barošanas bloka (40) attiecīgajiem noslēgumiem (42) fluidāla savienojuma veidošanai ar hidrauliskajiem savienojumiem (27), kas saistīti ar padeves bloku (30).
 7. Kafijas aparāts saskaņā ar 5. vai 6. pretenziju, kas ir aprīkots ar vairākiem padeves blokiem (30), katrs no kuriem ir ievietots attiecīgajā aparāta korpusā (10), pie tam aparāta korpusi (10) ir iepriekš novietoti atstāts viens no otra uz minētās darba virsmas (62).
 8. Kafijas aparāts saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 7. pretenzijai, pie kam barošanas bloks (40) ir izņemamā veidā ievietots telpā (64), izmantojot slīdvadotnes (68), kuras pieļauj atvilknei līdzīgu iebīdīšanu un izvilkšanu.
 9. Kafijas aparāts saskaņā ar 7. vai 8. pretenziju, pie kam tas ir aprīkots ar vienu boileri (20), kas piegādā ūdeni visiem padeves blokiem (30) kafijas vienlaicīgai padošanai zem spiediena, vai alternatīvi katrs bloks (30) kafijas padošanai ir aprīkots ar atbilstošu boileri (20).
 10. Kafijas aparāts saskaņā ar jebkuru no 3. līdz 9. pretenzijai, pie kam aparāta korpus (10) ir izveidots kolonnas (67) veidā, kas piestiprināta darba virsmai (62), kura balsta atbilstošu padeves bloku (30) augstumā, kādā tas pacelts, ņemot vērā darba virsmu (62), pie tam balstošā kolonna (67) arī ļauj izveidot hidraulisko savienojumu (27) ar padeves bloku (30).
 11. Kafijas aparāts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, pie kam aparāta korpus (10) papildus satur palīgsildierīci, kura ūdens plūsmā (29), kas ieplūst padeves blokā (30), kas ļauj uzturēt vai atjaunot pareizu darba temperatūru.

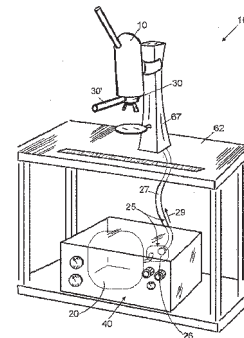
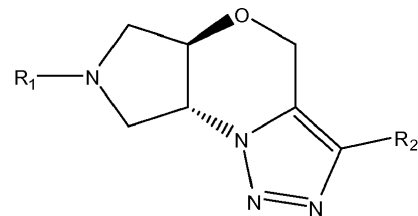


Fig.1

- (51) **C07D 498/14**^(2006.01) (11) **2986616**
A61K 31/5383^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)
 (21) 14720538.9 (22) 21.04.2014
 (43) 24.02.2016
 (45) 29.03.2017
 (31) 13382143 (32) 19.04.2013 (33) EP
 (86) PCT/EP2014/058036 21.04.2014
 (87) WO2014/170494 23.10.2014
 (73) Laboratorios del. Dr. Esteve, S.A., Avda Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 Barcelona, ES
 (72) DIAZ-FERNÁNDEZ, José-Luis, ES
 ALMANSA-ROSALES, Carmen, ES
 CUEVAS-CORDOBÉS, Félix, ES
 (74) Carpintero Lopez, Francisco, et al, Herrero & Asociados, S.L.,
 Cedaceros 1, 28014 Madrid, ES
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma
 aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) **TRICIKLISKIE TRIAZOLU SAVIENOJUMI KĀ SIGMA RECEPTORU LIGANDI
 TRICYCLIC TRIAZOLIC COMPOUNDS AS SIGMA RECEPTORS LIGANDS**
 (57) 1. Savienojums ar vispārīgo formulu (I):



(I)

kurā

- R_1 ir izvēlēts no:
 - $(C(R_3)_2)_m$ arilgrupas, turklāt arilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu halogēna atomu;
 - $(C(R_3)_2)_m$ heteroarilgrupas, turklāt heteroarilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, turklāt heteroarilgrupa neobligāti var būt kondensēta ar papildu gredzenu sistēmu;
 - $(C(R_3)_2)_n$ heterocikloalkilgrupas, turklāt heterocikloalkilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, un satur vismaz vienu skābekļa atomu;
 R_2 ir izvēlēts no:
 - fenilgrupas, kas neobligāti ir aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkilgrupas vai hidroksilgrupas;
 - heteroarilgrupas, kas neobligāti ir aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkilgrupas

vai hidroksilgrupas;

- heterocikloalkilgrupas un neobligāti ir aizvietots ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C₁₋₃alkilgrupas, C₁₋₃alkoksigrupas, C₁₋₃halogēnalkoksigrupas, C₁₋₃halogēnalkilgrupas vai hidroksilgrupas;

R₃ ir H atoms vai C₁₋₃ alkilgrupa;

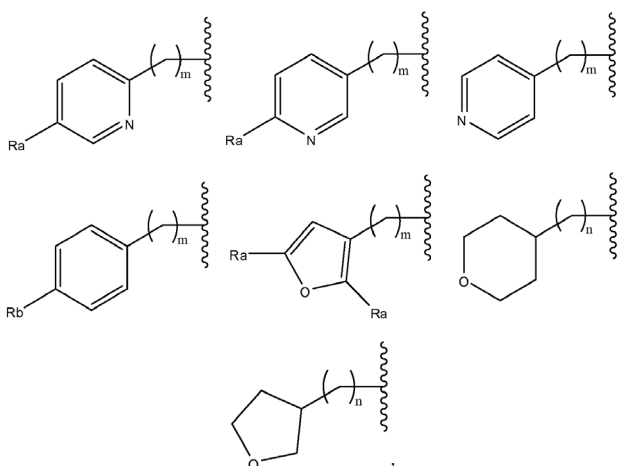
m ir 1 līdz 3; un

n ir 0 līdz 3;

ar nosacījumu, ka, ja R₁ ir (C(R₃)₂)_m-arilgrupa, R₂ nav fenilgrupa; vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai solvāts.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kurā R₁ ir benzilgrupa, kas neobligāti ir aizvietota ar vismaz vienu halogēna atomu; (C(R₃)₂)_m heteroarilgrupa, kur heteroarilgrupa ir 5- vai 6-locekļu heteroarilgrupa, kas satur no 1 līdz 3 heteroatomiem, kas ir izvēlēti no N atoma vai O atoma, un neobligāti ir aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C₁₋₃alkilgrupas, C₁₋₃alkoksigrupas vai C₁₋₃halogēnalkilgrupas; vai (C(R₃)₂)_n heterocikloalkilgrupa, turklāt heterocikloalkilgrupa ir tetrahidropiranilgrupa vai kā tetrahidrofuranilgrupa.

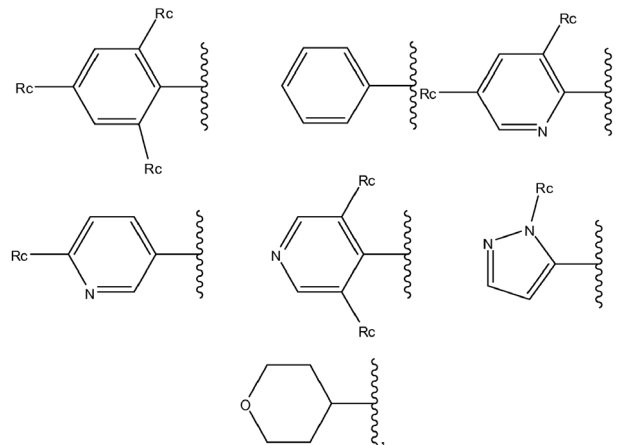
3. Savienojums saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt R₁ ir izvēlēts no:



turklāt R_a ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃alkoksigrupa vai C₁₋₃halogēnalkilgrupa, R_b ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms, bet m un n ir, kā definēts 1. pretenzijā.

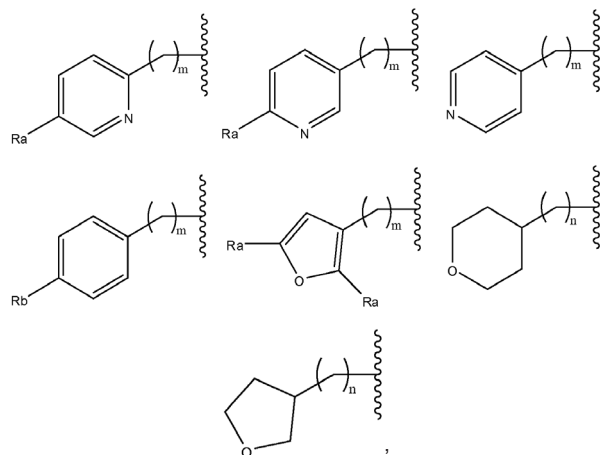
4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R₂ ir fenilgrupa, kas neobligāti ir aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas izvēlēts no halogēna atoma vai C₁₋₃halogēnalkilgrupas; 5- vai 6-locekļu heteroarilgrupa, kas satur no 1 līdz 3 N atomiem un kas neobligāti ir aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kurš ir izvēlēts no halogēna atoma, C₁₋₃alkilgrupas vai C₁₋₃alkoksigrupas; vai tetrahidropiranilgrupa.

5. Savienojums saskaņā ar 1. vai 4. pretenziju, turklāt R₂ ir izvēlēts no:

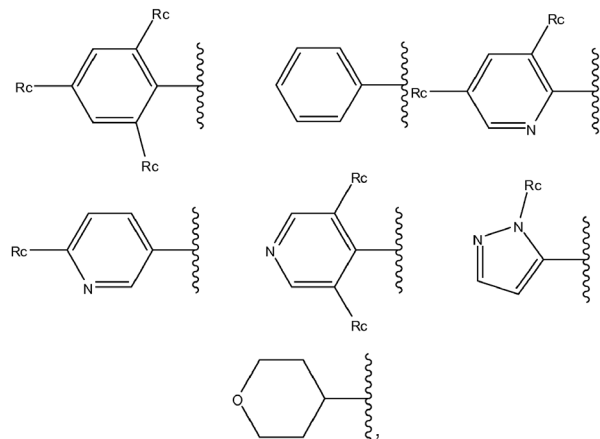


turklāt R_c ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃alkoksigrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa.

6. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R₁ ir izvēlēts no:



R₂ ir izvēlēts no:



turklāt R_a ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃alkoksigrupa vai C₁₋₃halogēnalkilgrupa, R_b ir ūdeņraža atoms vai halogēna atoms, R_c ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃alkoksigrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, bet m un n ir, kā definēts 1. pretenzijā.

7. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēts no grupas, kura sastāv no:

- (5aR,8aR)-3-(2-fluorfenil)-7-(piridin-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorfenil)-7-(piridin-4-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorfenil)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aS,8aS)-3-(4-fluorfenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aR,8aR)-3-(4-fluorfenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aS,8aS)-3-(2-fluorfenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aR,8aR)-3-(2-fluorfenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aS,8aS)-3-(6-metoksipiridin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aS,8aS)-3-(2-fluorfenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aR,8aR)-3-(2-fluorfenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,
- (5aR,8aR)-3-(2-fluorfenil)-7-((6-fluorpiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,

• (5a*S*,8a*S*)-7-(4-fluorbenzil)-3-(tetrahidro-2H-pirān-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda,

• (5a*R*,8a*R*)-7-(4-fluorbenzil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5a,6,7,8,8a-heksahidropirolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oksazīna hidrohlorīda.

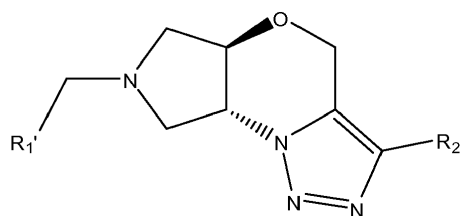
8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai izmantošanai par medikamentu.

9. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 8. pretenziju ar sigma receptoru izraisītu slimību vai veselības stāvokļu ārstēšanai vai profilaksē.

10. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 9. pretenziju, kurā slimība ir sāpes, it īpaši, neiropatiskas sāpes, iekaisuma sāpes vai citas sāpes, tajā skaitā aloģinija un/vai hiperalgēzija.

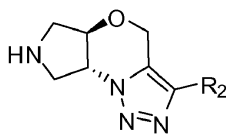
11. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 9. pretenziju, kurā slimība vai traucējumi ir caureja, lipoproteīnu vielmaiņas traucējumi, hiperlipidēmija, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, aptaukošanās, migrēna, artrīts, hipertensija, aritmija, čūla, glaukoma, mācīšanās traucējumi, atmiņas un uzmanības deficīts, kognitīvie traucējumi, neirodeģeneratīvās slimības, demielinizējoša slimība, atkarība no narkotikām un ķīmiskām vielām, tostarp kokaīna, amfetamīna, etanola un nikotīna; tardīvā diskinēzija, išēmisks insults, epilepsija, trieka, stress, vēzis, psihiskas saslimšanas, jo īpaši depresija, trauksme vai šizofrēnija; iekaisuma vai autoimūnas slimības.

12. Savienojuma ar vispārīgo formulu (Ia):



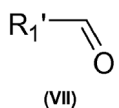
(Ia)

iegūšanas paņēmieni, kas ietver savienojuma ar vispārīgo formulu (VI):



(VI)

pakļaušanu reakcijai ar aldehīdu ar vispārīgo formulu (VII):



(VII)

turklāt R_2 ir, kā definēts 1. pretenzijā, bet R_1' ir izvēlēts no:

- $(C(R_3)_2)_m$ arilgrupas, turklāt arilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu halogēna atomu;

- $(C(R_3)_2)_m$ heteroarilgrupas, turklāt heteroarilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, un turklāt heteroarilgrupa neobligāti var būt kondensēta ar papildu gredzenu sistēmu;

- $(C(R_3)_2)_n$ heterocikloalkilgrupas, turklāt heterocikloalkilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, un satur vismaz vienu skābekļa atomu;

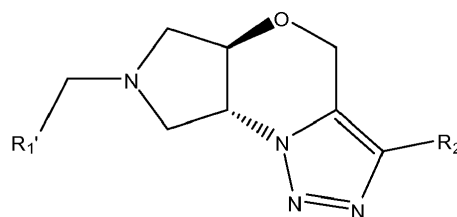
R_3 ir H atoms vai C_{1-3} alkilgrupa;

m ir 1 līdz 2; un

n ir 0 līdz 2;

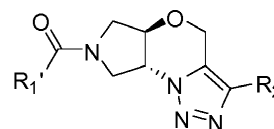
ar nosacījumu, ka, ja R_1 ir $(C(R_3)_2)_m$ arilgrupa, R_2 nav fenilgrupa.

13. Savienojuma ar vispārīgo formulu (Ia):



(Ia)

iegūšanas paņēmieni, kas ietver savienojuma ar vispārīgo formulu (IX):



(IX)

reducēšanu, kurā R_2 ir, kā definēts 1. pretenzijā, bet R_1' ir izvēlēts no:

- $(C(R_3)_2)_m$ arilgrupas, turklāt arilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu halogēna atomu;

- $(C(R_3)_2)_m$ heteroarilgrupas, turklāt heteroarilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, un turklāt heteroarilgrupa neobligāti var būt kondensēta ar papildu gredzenu sistēmu;

- $(C(R_3)_2)_n$ heterocikloalkilgrupas, turklāt heterocikloalkilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, un satur vismaz vienu skābekļa atomu;

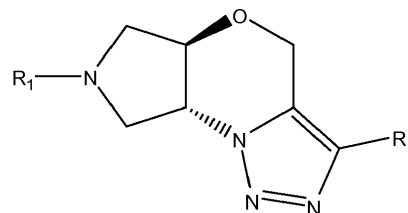
R_3 ir H atoms vai C_{1-3} alkilgrupa;

m ir 1 līdz 2; un

n ir 0 līdz 2;

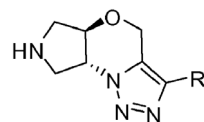
ar nosacījumu, ka, ja R_1 ir $(C(R_3)_2)_m$ arilgrupa, R_2 nav fenilgrupa.

14. Paņēmieni savienojuma ar vispārīgo formulu (I):



(I)

iegūšanai, kas ietver savienojuma ar vispārīgo formulu (VI):



(VI)

pakļaušanu reakcijai ar ketonu ar vispārīgo formulu (VIIa):



(VIIa)

turklāt R_1 ir $-(C(R_3)_2)_n$ heterocikloalkilgrupa, turklāt heterocikloalkilgrupa neobligāti var būt aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju, kas ir izvēlēts no halogēna atoma, C_{1-3} alkilgrupas, C_{1-3} alkoksigrupas, C_{1-3} halogēnalkoksigrupas vai C_{1-3} halogēnalkilgrupas, un satur vismaz vienu skābekļa atomu, un n ir 0.

15. Farmaceutiska kompozīcija, kas ietver vismaz vienu savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemamu sāli vai solvātu un vismaz farmaceutiski pieņemamu nesējvielu, piedevu, palīgvielu vai saistvielu.

- (51) **H04N 19/117**^(2014.01) (11) **2988501**
H04N 19/176^(2014.01)
H04N 19/82^(2014.01)
H04N 19/593^(2014.01)
H04N 19/159^(2014.01)
H04N 19/61^(2014.01)
- (21) 15187283.5 (22) 29.07.2011
(43) 24.02.2016
(45) 24.05.2017
- (31) 20100074462 (32) 31.07.2010 (33) KR
20110062603 28.06.2011 KR
- (62) EP11814798.2 / EP2600614
(73) M&K Holdings Inc., 3rd Floor, Kisan Building, 67, Seocho-Daero 25-Gil, Seocho-Gu, Seoul 06586, KR
(72) OH, Soo Mi, KR
YANG, Moonock, SG
(74) Grünecker Patent- und Rechtsanwälte PartG mbB, Leopoldstrasse 4, 80802 München, DE
Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **APARĀTS ATTĒLA KODĒŠANAI**
APPARATUS FOR ENCODING AN IMAGE

(57) 1. Aparāts attēla kodēšanai, turklāt aparāts satur:
iekšējās prognozēšanas bloku (150), kas konfigurēts tā, lai ģenerētu prognozēšanas bloku, kas atbilst esošajam blokam, saskaņā ar iekšējās prognozēšanas režīmu, kas izvēlēts no vairākiem iekšējās prognozēšanas režīmiem;
pārveidošanas bloku (120), kas konfigurēts tā, lai pārveidotu atlikušo bloku, kas iegūts, aprēķinot starpību starp esošā bloka oriģinālo bloku un prognozēto bloku, un lai ģenerētu pārveidošanas bloku;
kvantēšanas bloku (130), kas konfigurēts tā, lai kvantētu pārveidošanas bloku un lai ģenerētu kvantētu pārveidošanas bloku, izmantojot kvantēšanas soļa izmēru;
skenēšanas bloku (131), kas konfigurēts, lai skenētu kvantētā pārveidošanas bloka kvantētos pārveidošanas koeficientus un lai ģenerētu viendimensionālus (1D) kvantētus pārveidošanas koeficientus, turklāt, pārveidošanas bloka izmēram esot lielākam par 4x4, skenēšanas bloks (131) sadala kvantētos pārveidošanas koeficientus vairākos apakšblokus, un iekšējās prognozēšanas bloks (150) satur references pikseļu ģenerēšanas bloku (151), kas konfigurēts, lai ģenerētu references pikseļus, izmantojot esošā bloka pieejamos references pikseļus, kad eksistē nepieejamie references pikseļi;
references pikseļu filtrēšanas bloku (152), kas konfigurēts, lai adaptīvi filtrētu references pikseļus, kas atrodas blakus esošajam blokam, balstoties uz izvēlēto iekšējās prognozēšanas režīmu un esošā bloka izmēru;
prognozēšanas bloku ģenerēšanas bloku (153), kas konfigurēts, lai ģenerētu esošā bloka prognozēšanas bloku saskaņā ar izvēlēto iekšējās prognozēšanas režīmu, un
prognozēšanas bloka filtrēšanas bloku (154), kas konfigurēts, lai adaptīvi filtrētu dažus prognozēšanas bloka prognozēšanas pikseļus, balstoties uz izvēlēto iekšējās prognozēšanas režīmu un esošā bloka izmēru,
kas raksturīgs ar to, ka skenēšanas bloks (131) skenē vairākus apakšblokus un katra apakšbloka kvantētos pārveidošanas koeficientus, izmantojot skenēšanas modeli, kas noteikts saskaņā ar izvēlēto iekšējās prognozēšanas režīmu, turklāt, kad izvēlētais iekšējās prognozēšanas režīms ir horizontālais režīms, tad skenēšanas modelis ir vertikālā skenēšana.

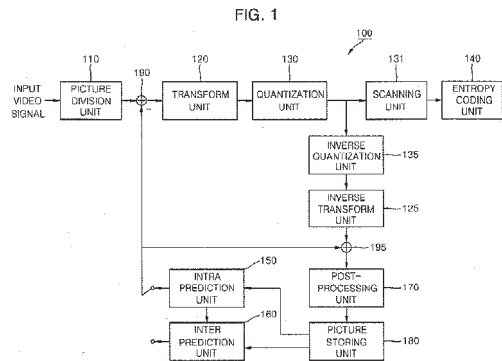
2. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt, kad izvēlētais iekšējās prognozēšanas režīms ir viens no vairākiem iepriekš noteikta skaita iekšējās prognozēšanas režīmiem blakus horizontālajam režīmam, tad skenēšanas modelis ir vertikālā skenēšana.

3. Aparāts saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt iepriekš noteiktais skaits ir 8.

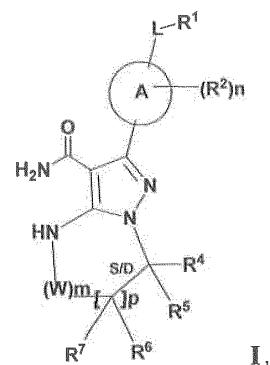
4. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt, kad izvēlētais iekšējās prognozēšanas režīms ir režīms bez noteikta virziena, tad skenēšanas modelis ir iepriekš noteikts skenēšanas modelis.

5. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt kvantēšanas bloks (130) nosaka iepriekšējā kodēšanas bloka kvantēšanas soļa izmēru skenēšanas secībā kā esošā kodēšanas bloka kvantēšanas soļa izmēra prognozētāju, kad nav pieejami esošā kodēšanas bloka kreisā kodēšanas bloka kvantēšanas soļa izmērs un esošā kodēšanas bloka augšējā kodēšanas bloka kvantēšanas soļa izmērs.

6. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt vairāki apakšbloki tiek skenēti atpakalējošā virzienā.
7. Aparāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt kvantēšanas soļa izmērs tiek noteikts pēc iepriekš noteikta izmēra kodēšanas bloka.



- (51) **C07D 487/04**^(2006.01) (11) **2989106**
C07D 487/12^(2006.01)
A61K 31/5517^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
A61P 37/00^(2006.01)
- (21) 14787642.9 (22) 22.04.2014
(43) 02.03.2016
(45) 14.12.2016
- (31) PCT/CN2013/074728 (32) 25.04.2013 (33) WO
(86) PCT/CN2014/075943 22.04.2014
(87) WO2014/173289 30.10.2014
- (73) Beigene, Ltd., 94 Solaris Avenue, PO Box 1348, George Town, Grand Cayman KY1-1108, KY
(72) GUO, Yunhang, CN
WANG, Zhiwei, CN
(74) Viering, Jentschura & Partner, Patent- und Rechtsanwälte, Kennedydamm 55 / Roßstrasse, 40476 Düsseldorf, DE
Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
- (54) **KONDENSĒTU HETEROCIKLU SAVIENOJUMI KĀ PROTEĪNU KINĀZES INHIBITORI**
FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS
- (57) 1. Savienojums ar formulu:



tā stereoisomēri un tā farmaceutiski pieņemamie sāļi, kur:
A ir 5 vai 6 locekļu aromātisks gredzens, kas satur 0-3 heteroatomus N, S vai O;
katrs W ir neatkarīgi -(CH₂)- vai -C(O)-;
L ir saite, CH₂, NR¹², O vai S;
S/D ir vienkāršā vai divkāršā saite, un, kad tā ir divkāršā saite, R⁵ un R⁷ neeksistē;
m ir 0 vai vesels skaitlis 1-4;
n ir 0 vai vesels skaitlis 1-4, turklāt, kad n ir lielāks par 1, katrs R² var būt dažāds;
p ir 0 vai vesels skaitlis 1-2, turklāt, kad p ir 0, m nav nulle, un, kad p ir lielāks par 1, katrs R⁶ un katrs R⁷ var būt dažāds;

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 un R^7 katrs neatkarīgi ir H, halogēna atoms, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, cikloalkilgrupa, arilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, heteroarilgrupa, alkinilgrupa, -CN, -NR¹³R¹⁴, OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ vai -NR¹³SO₂R¹⁴, turklāt alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, heteroarilgrupa, arilgrupa, un piesātinātā vai nepiesātinātā heterocikliskā grupa ir iespējami aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶, kur (R⁴ un R⁵), vai (R⁴ un R⁶), vai (R un R⁷), vai (R⁶ un R⁶, kad p ir 2), kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, var veidot gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātinātas vai nepiesātinātas heterocikliskas grupas, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas ir iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶;

R² ir halogēna atoms, alkilgrupa, -S-alkilgrupa, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ vai -NR¹³SO₂R¹⁴;

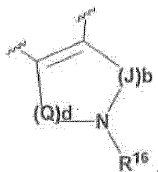
R¹² ir H vai zemākā alkilgrupa;

R¹³, R¹⁴ un R¹⁵ katrs neatkarīgi ir H, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, arilgrupa vai heteroarilgrupa; turklāt (R¹³ un R¹⁴), un/vai (R¹⁴ un R¹⁵), kopā ar atom(-i), pie kura(-iem) tie ir pievienoti, katri var veidot gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶;

R¹⁶ ir halogēna atoms, aizvietota vai neaizvietota alkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota alkenilgrupa, aizvietota vai neaizvietota alkinilgrupa, aizvietota vai neaizvietota cikloalkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota heterocikliska grupa, oksogrūpa, -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilgrupa, -NR'SO₂NR''R''' vai -NR'SO₂R'', kur R', R'' un R''' ir neatkarīgi ūdeņraža atoms, halogēna atoms, aizvietota vai neaizvietota alkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota alkenilgrupa, aizvietota vai neaizvietota alkinilgrupa, aizvietota vai neaizvietota cikloalkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota arilgrupa, aizvietota vai neaizvietota heteroarilgrupa, aizvietota vai neaizvietota heterocikliska grupa, turklāt (R' un R''), un/vai (R un R'''), kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, var veidot gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas satur vienu vai vairākus iemiesojumus:

- S/D ir divkāršā saite un R⁵ un R⁷ neeksistē;
- R¹ ir H, halogēna atoms, alkoksigrūpa, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, cikloalkilgrupa, arilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, heteroarilgrupa, kur alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, heteroarilgrupa, arilgrupa, un piesātinātā vai nepiesātinātā heterocikliskā grupa ir iespējami aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶;
- p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2;
- A ir fenilgrupa;
- katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa;
- R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶;
- R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu ar formulu:



kur:

Q ir -CH₂-; J ir -CH₂-; un d un b katrs neatkarīgi ir 0, vai vesels skaitlis 1-4;

- S/D ir vienkāršā saite; un/vai
- p ir 0, un R un R⁷ neeksistē.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kur:

(i) S/D ir divkāršā saite un R⁵ un R⁷ neeksistē; R¹ ir H, halogēna atoms, alkoksigrūpa, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, cikloalkilgrupa, arilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, heteroarilgrupa, turklāt alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, heteroarilgrupa, arilgrupa, un piesātinātā vai nepiesātinātā heterocikliskā grupa ir iespējami aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; un R¹⁶ ir halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa; vai

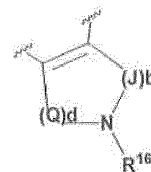
(ii) S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; vai

(iii) S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; un katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa; vai

(iv) S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; un R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; vai

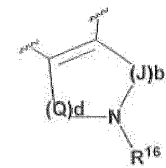
(v) S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; A ir fenilgrupa; un katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa, vai zemākā alkoksigrūpa; vai

(vi) S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa; un R⁴-R⁶ gredzens ir ar formulu:



kur Q ir -CH₂-; J ir -CH₂-; un d un b katrs neatkarīgi ir 0 vai vesels skaitlis 1-4; vai

(vii) S/D ir divkāršā saite un R⁵ un R⁷ neeksistē; R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu, kas atlasīts no cikloalkilgrupas, piesātināta vai nepiesātināta heterocikla, arilgrupas un heteroarilgrupas gredzeniem, kas iespējami aizvietoti ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; p ir 1 un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa; un R⁴-R⁶ gredzens ir ar formulu:



kur Q ir -CH₂-; J ir -CH₂-; un d un b katrs ir neatkarīgi 0 vai vesels skaitlis 1-4; un R¹ ir H, halogēna atoms, alkoksigrūpa, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, cikloalkilgrupa, arilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, heteroarilgrupa, turklāt alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, heteroarilgrupa, arilgrupa, un piesātinātā vai nepiesātinātā heterocikliskā grupa ir iespējami aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; vai

(viii) S/D ir vienkāršā saite; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa; vai

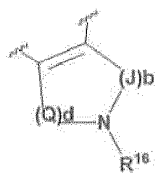
(ix) S/D ir vienkāršā saite; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrūpa, un R¹ ir H, halogēna atoms, alkoksigrūpa, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, cikloalkilgrupa, arilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, heteroarilgrupa, turklāt alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, heteroarilgrupa, arilgrupa, un piesātinātā vai nepiesātinātā heterocikliskā

grupa ir iespējami aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶; un R¹⁶ ir halogēna atoms, zemākā alkilgrupa, vai zemākā alkoksigrupa; vai

(x) S/D ir vienkāršā saite; p ir 0, un R⁶ un R⁷ neeksistē; A ir fenilgrupa; un katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrupa; vai

(xi) S/D ir vienkāršā saite; p ir 0, un R⁶ un R⁷ neeksistē; A ir fenilgrupa; un katrs R² ir neatkarīgi halogēna atoms, zemākā alkilgrupa vai zemākā alkoksigrupa, un R¹ ir H, halogēna atoms, alkoksigrupa, heteroalkilgrupa, alkilgrupa, alkenilgrupa, cikloalkilgrupa, arilgrupa, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, heteroarilgrupa, turklāt alkilgrupa, alkenilgrupa, alkinilgrupa, cikloalkilgrupa, heteroarilgrupa, arilgrupa, un piesātinātā vai nepiesātinātā heterocikliskā grupa ir iespējami aizvietota ar vismaz vienu aizvietotāju R¹⁶.

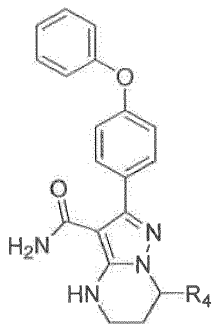
4. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kur:
S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa;
S/D ir divkāršā saite, un R⁵ un R⁷ neeksistē; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; un R⁴ un R⁶, kopā ar atomiem, pie kuriem tie pievienoti, veido gredzenu ar formulu:



kur Q ir -CH₂-; J ir -CH₂-; un d un b katrs neatkarīgi ir 0, vai vesels skaitlis 1-4;

S/D ir vienkāršā saite; p ir 1, un m ir 0, 1 vai 2; A ir fenilgrupa; vai S/D vienkāršā saite; p ir 0, un R⁶ un R⁷ neeksistē; A ir fenilgrupa.

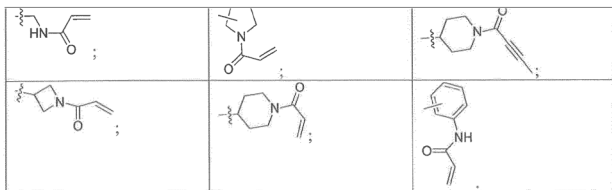
5. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kur:
A ir fenilgrupa; W ir -(CH₂)_n; L ir O; S/D ir vienkāršā saite; m ir 1; n ir 0; p ir 1; R¹ ir fenilgrupa; R² neeksistē; R⁵ ir H; un R⁶ un R⁷ ir H; kopā veidojot struktūru:



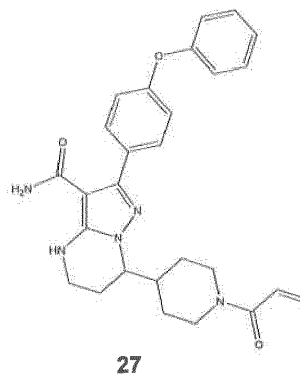
6. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir N atomu saturoša C₁-C₈ alkilgrupa, N atomu saturoša C₃-C₈ cikloalkilgrupa un fenilgrupa, katra iespējami aizvietota.

7. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir metilamīns, anilīns, azetidīns, pīrolidīns, piperidīns, azacikloheptenilgrupa, katra pie N atoma aizvietota ar atlikumu, kas atlasīts no benzilgrupas, acilgrupas, akrilolilgrupas, aizvietotas akrilolilgrupas, propiolilgrupas un aizvietotas propiolilgrupas.

8. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir atlasīts no struktūrām:

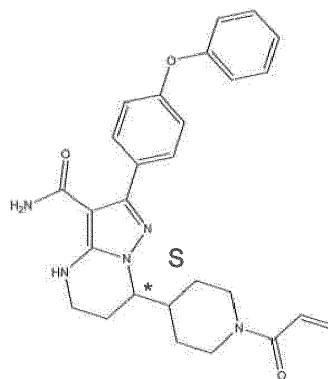


9. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir 1-akriloilpiperidin-4-ilgrupa (savienojums 27), ar formulu:

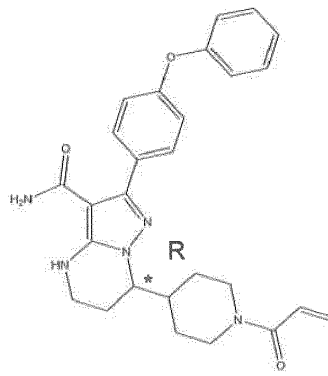


27

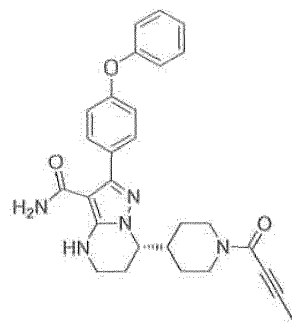
10. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir 1-akriloilpiperidin-4-ilgrupa (savienojums 27), enantiomērais stereozomērs S ar struktūru:



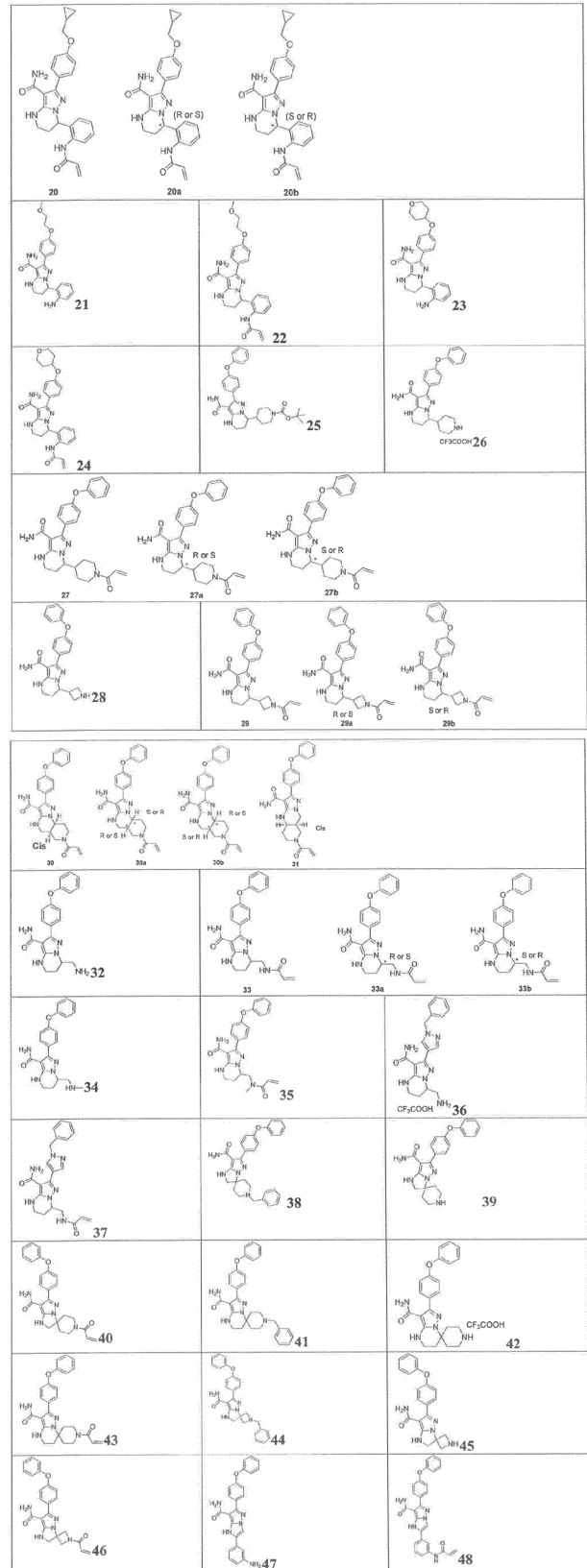
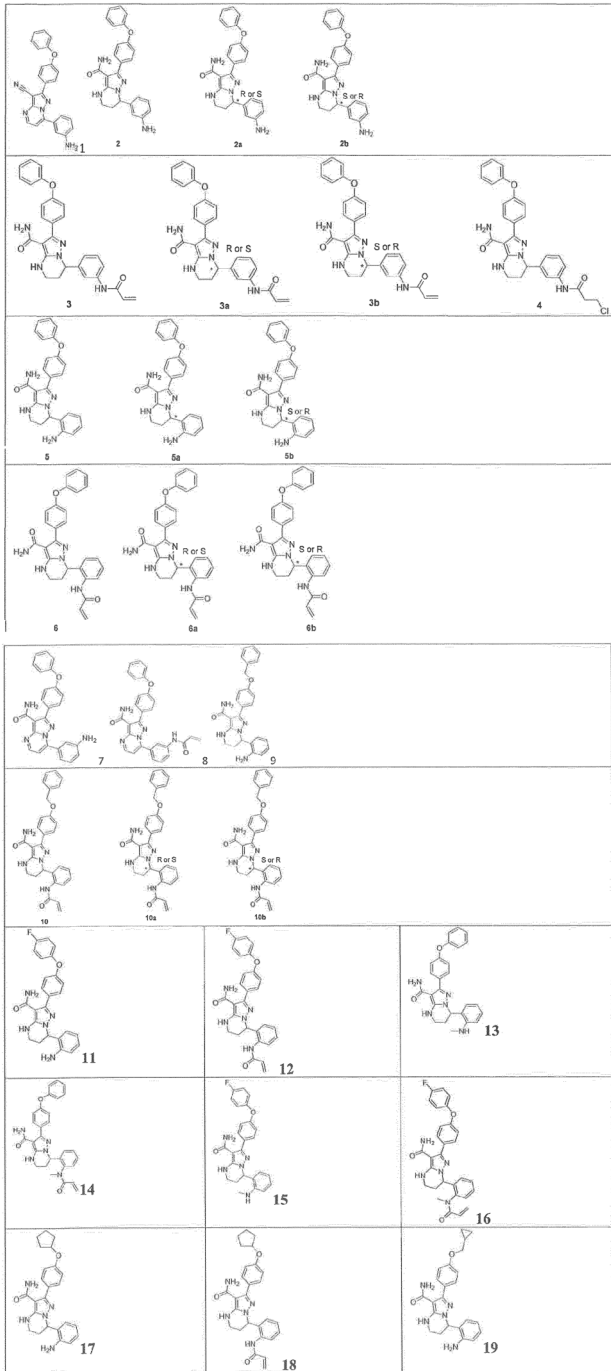
11. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir 1-akriloilpiperidin-4-ilgrupa (savienojums 27), enantiomērais stereozomērs R ar struktūru:

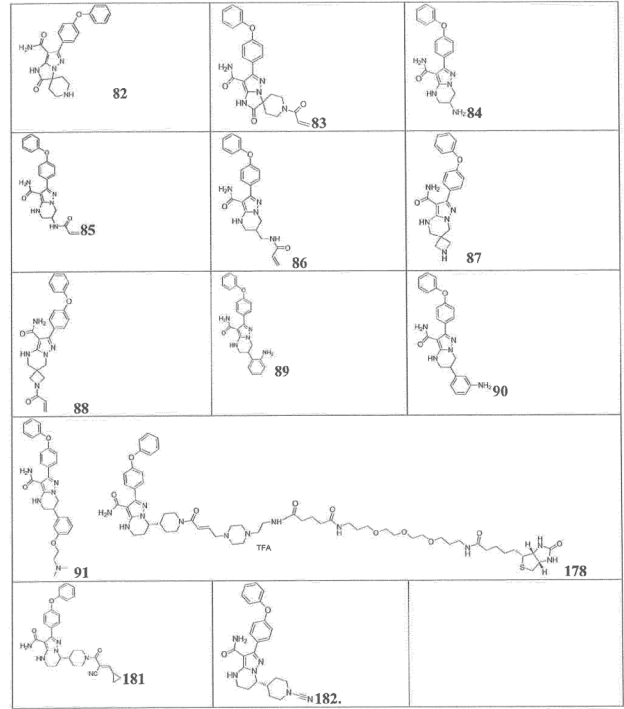
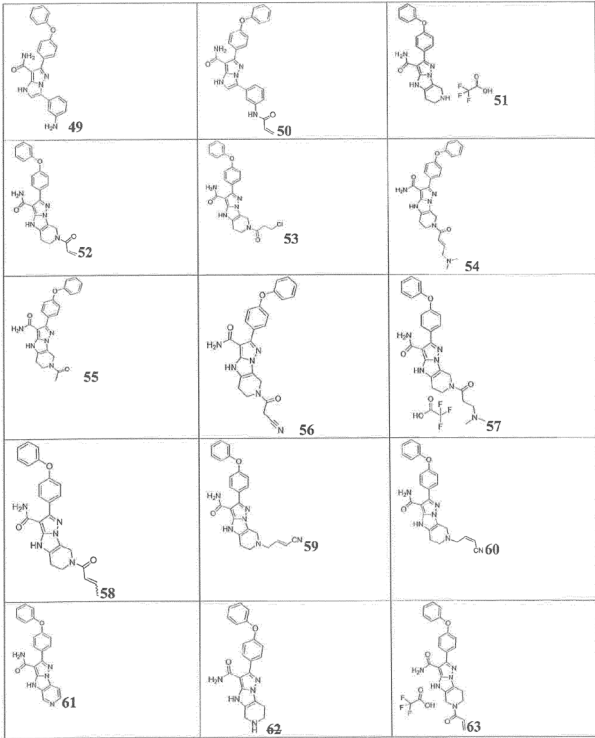


12. Savienojums saskaņā ar 5. pretenziju, kur R⁴ ir 1-(but-2-inoil)piperidin-4-ilgrupa (savienojums 176):

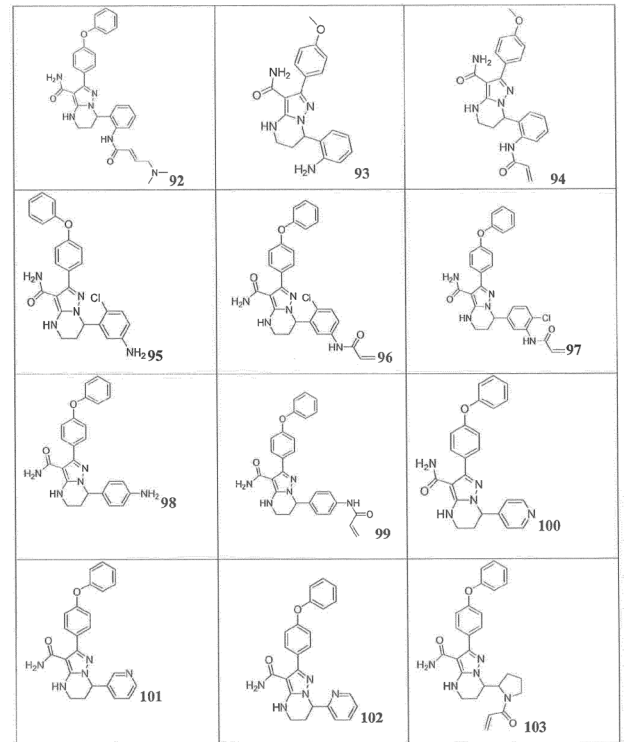
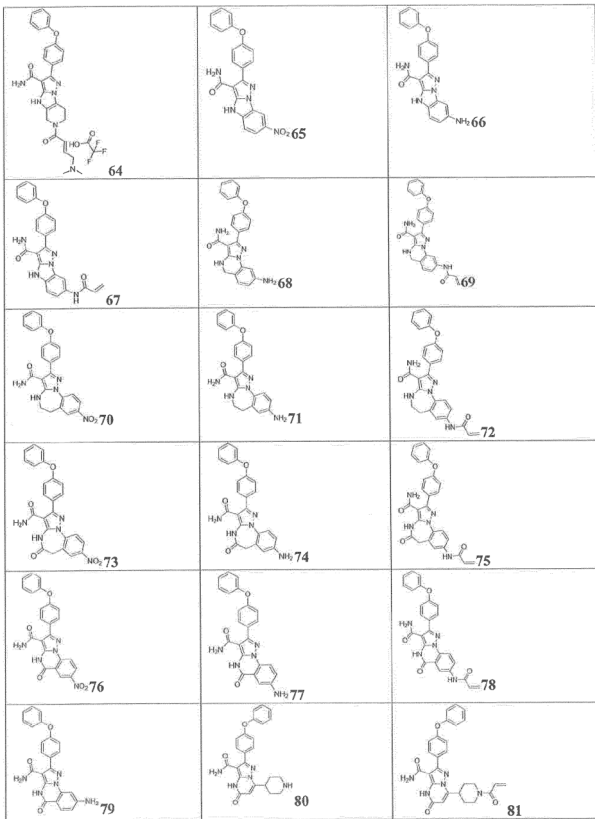


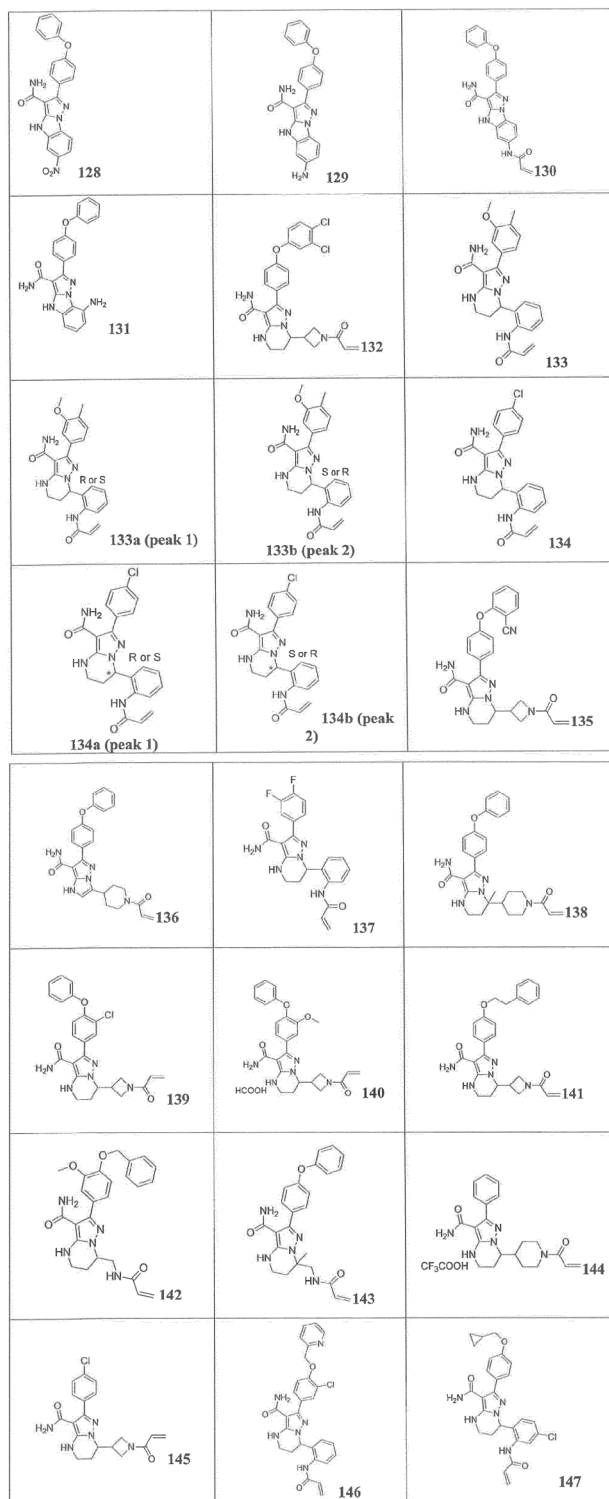
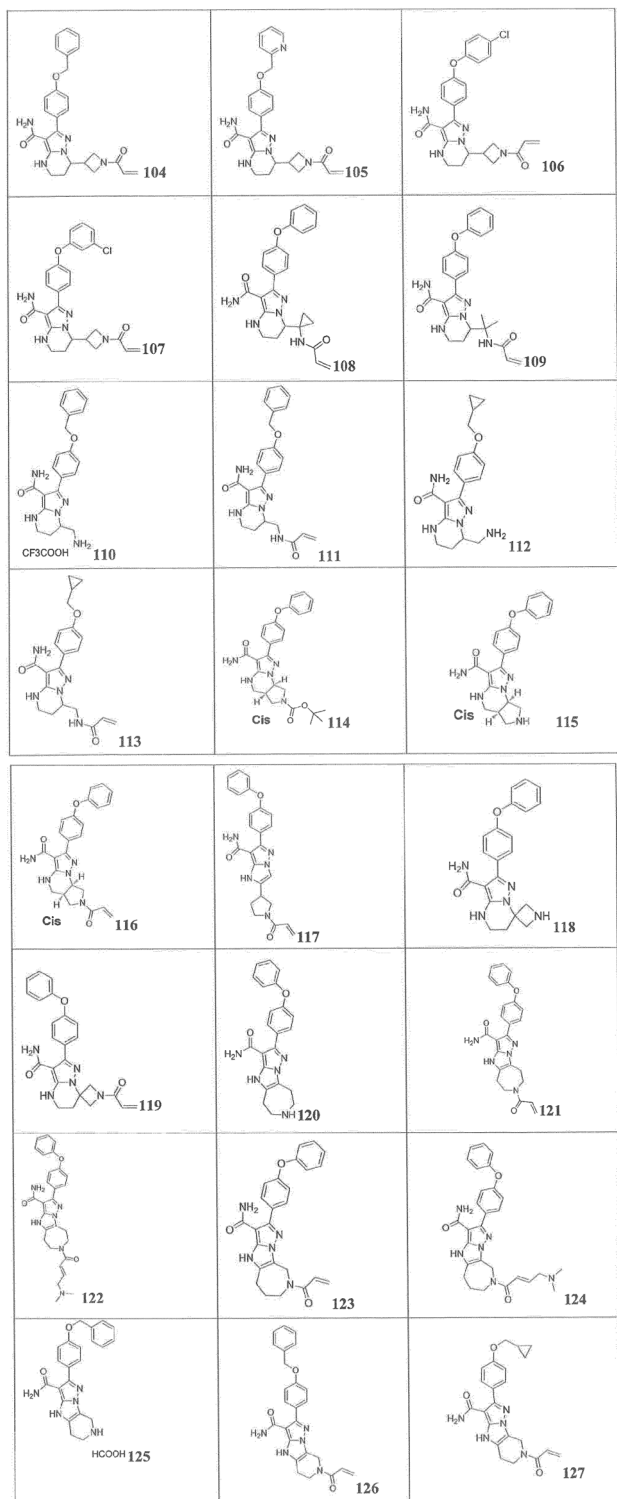
13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, tā stereozomēri un tā farmaceutiski pieņemamie sāļi, kas atlasīti no grupas:

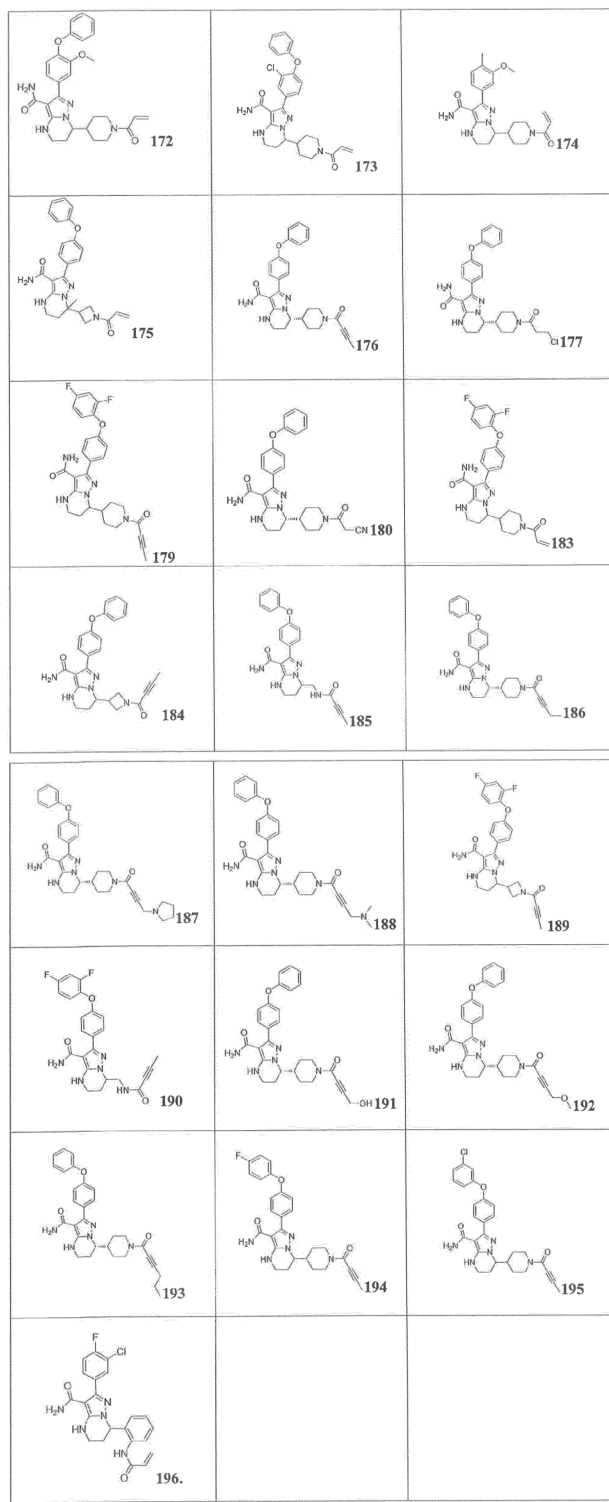
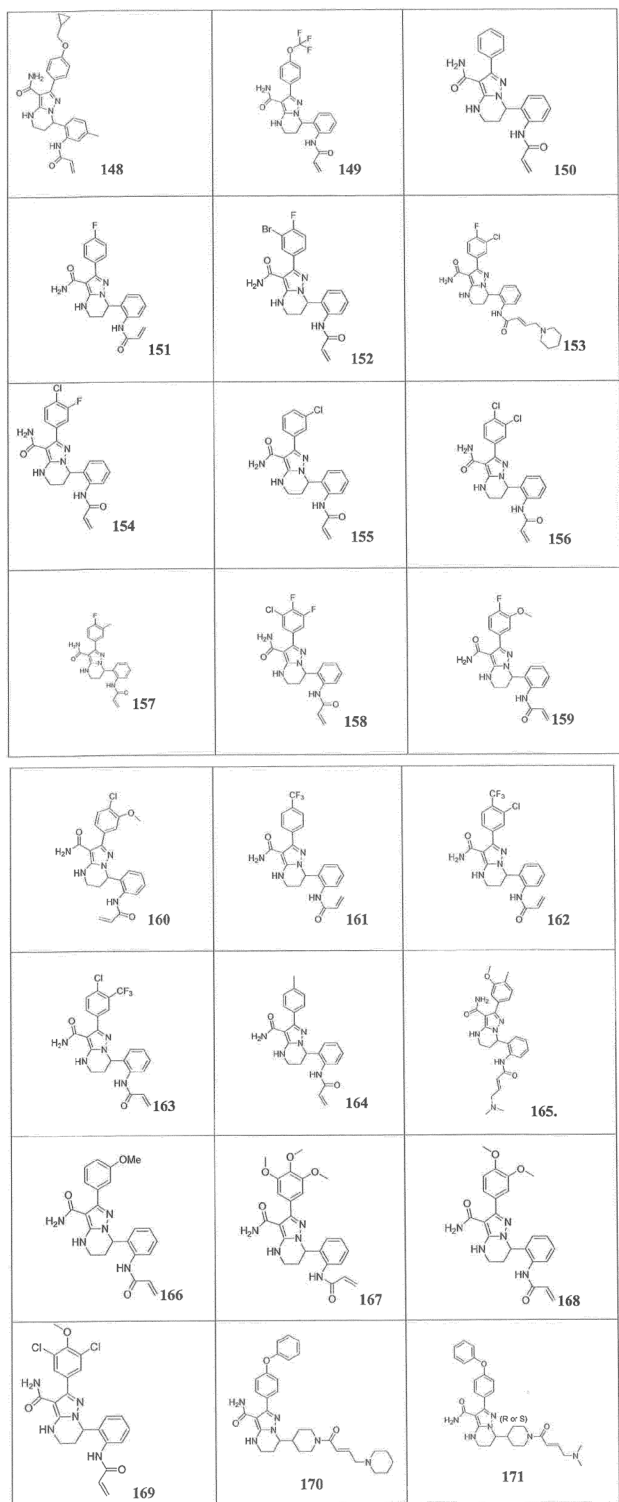




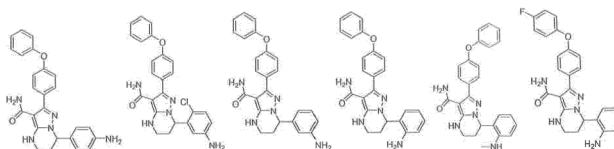
14. Savienojums saskaņā ar 1. pretziju, tā stereoizomēri un tā farmaceutiski pieņemamie sāļi, kas atlasīti no grupas:

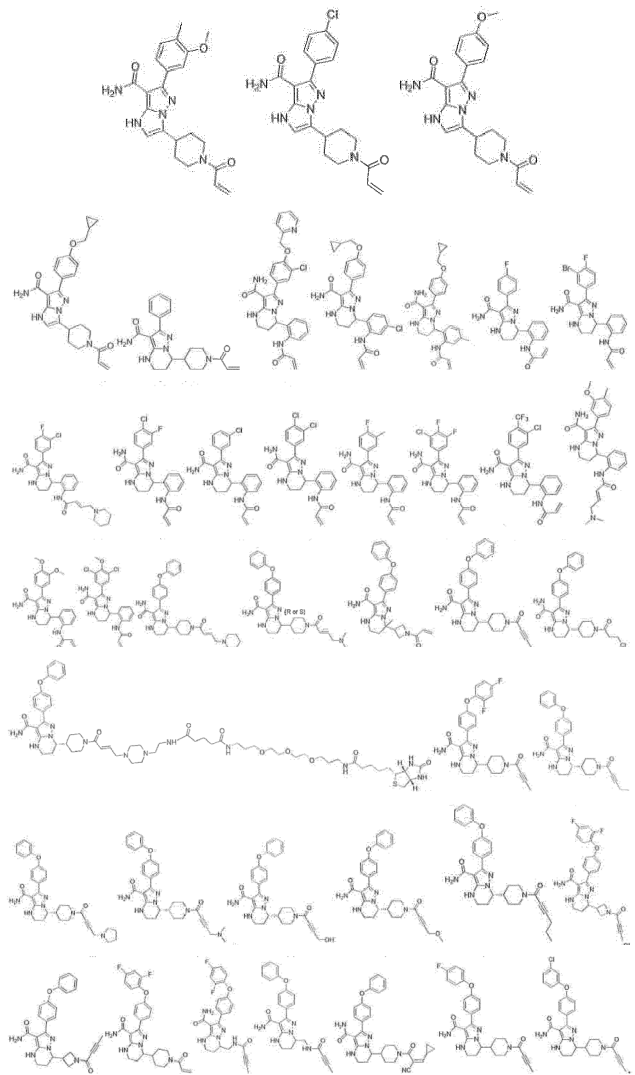
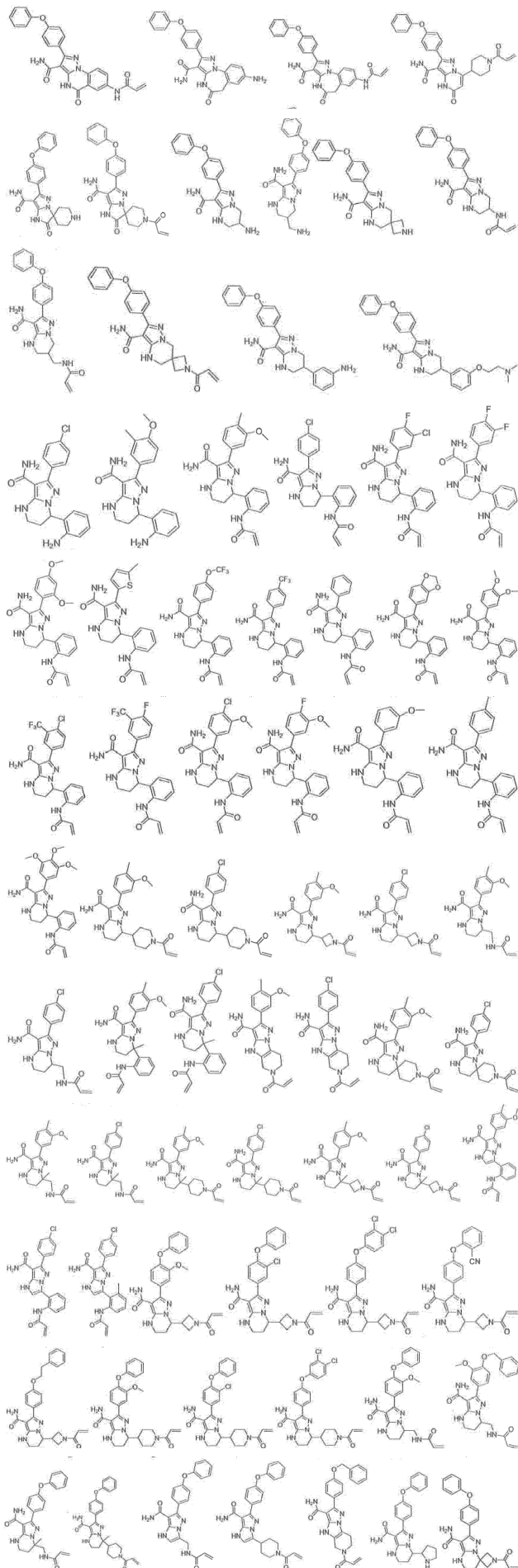






15. Savienojums saskaņā ar 1. pretzījumu, tā stereoisomēri un tā farmaceutiski pieņemami sāļi, kas atlasīti no grupas, kura sastāv no:





16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, kura Btk inhibējošā aktivitāte atbilst IC50 10 uM vai mazākai Btk kināzes testā.

17. Farmaceutiskais sastāvs, kas satur terapeitiski efektīvu daudzumu savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, vienas gatavās zāļu formas veidā un vienu vai vairākus farmaceitiski pieņemamus nesējus.

18. Sastāvs, kas satur terapeitiski efektīvu daudzumu savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai un dažādus līdzekļus, kas ir terapeitiski aktīvi pret autoimūnu un/vai iekaisīgu slimību, vai vēzi.

19. Savienojums pielietojamam slimības ārstēšanas paņēmienā, kura saistīta ar nevēlamu Btk aktivitāti, kur šis paņēmienš paredz ievadīt personai, kurai tas nepieciešams, efektīvu daudzumu savienojuma saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 15. pretenzijai, tā N-oksīda vai tā priekstečvielas, turklāt šī slimība ir alerģiska slimība, autoimūna slimība, iekaisīga slimība vai vēzis.

20. Savienojums pielietojamam saskaņā ar 19. pretenziju, kur slimība ir B šūnu proliferatīvs traucējums, kas atlasīts no hroniskās limfocītu limfomas, ne-Hodžkina limfomas, difūzās lielo B šūnu limfomas, mantijas šūnu limfomas, folikulārās limfomas un hroniskās limfocītu leikēmijas.

(51) **C07D 403/14**^(2006.01)
A61K 31/4155^(2006.01)
A61P 37/00^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
A61P 29/00^(2006.01)

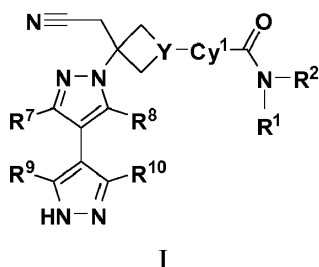
(11) **2997023**

(21) 14732705.0

(22) 16.05.2014

(43) 23.03.2016

- (45) 22.03.2017
 (31) 201361824683 P (32) 17.05.2013 (33) US
 (86) PCT/US2014/038388 16.05.2014
 (87) WO2014/186706 20.11.2014
 (73) Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US
 (72) LI, Yun-Long, US
 ZHUO, Jincong, US
 QIAN, Ding-Quan, US
 MEI, Song, US
 CAO, Ganfeng, US
 PAN, Yongchun, US
 LI, Qun, US
 JIA, Zhongjiang, US
 (74) Carpmails & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
 Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **DIPIRAZOLA ATVASINĀJUMI KĀ JAK INHIBITORI BIPYRAZOLE DERIVĀTĪVĒS AS JAK INHIBITORS**
 (57) 1. Savienojums ar formulu (I):



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

Cy¹ ir fenilgrupa, piridilgrupa, pirimidinilgrupa, pirazinilgrupa vai piridazinilgrupa, no kurām katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2, 3 vai 4 grupām, neatkarīgi izvēlētām no R³, R⁴, R⁵ un R⁶,

Y ir N vai CH,

R¹ ir C₁₋₆alkilgrupa, C₁₋₆halogēnalkilgrupa, C₃₋₇cikloalkilgrupa, C₃₋₇cikloalkilgrupa-C₁₋₃alkilgrupa, 4- līdz 7-locekļu heterocikloalkilgrupa, 4- līdz 7-locekļu heterocikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa, fenilgrupa, fenil-C₁₋₃alkilgrupa, 5- vai 6-locekļu heteroarilgrupa vai 5- vai 6-locekļu heteroaril-C₁₋₃alkilgrupa, no kurām katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, hlora atoma, C₁₋₃alkilgrupas, -OH, -OC₁₋₃alkilgrupas, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupas, -N(C₁₋₃alkil)₂grupas, -C(=O)N(C₁₋₃alkil)₂grupas, -C(=O)NHC₁₋₃alkilgrupas, -C(=O)NH₂, -C(=O)OC₁₋₃alkilgrupas, -S(=O)₂C₁₋₃alkilgrupas, -S(=O)₂C₃₋₆cikloalkilgrupas, -C(=O)C₃₋₆cikloalkilgrupas un -C(=O)C₁₋₃alkilgrupas,

R² ir H vai C₁₋₃alkilgrupa, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, hlora atoma, -OH, -OC₁₋₃alkilgrupas, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupas un -N(C₁₋₃alkil)₂grupas, vai

R¹ un R² kopā ar slāpekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 4-, 5- vai 6-locekļu heterocikloalkilgredzenu, kurš ir eventuāli aizvietots ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no F, Cl, -OH, -OC₁₋₃alkilgrupas, -CN, C₁₋₃alkilgrupas, C₁₋₃halogēnalkilgrupas, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupas, -N(C₁₋₃alkil)₂grupas, -CH₂CN un -CH₂OH,

R³ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃fluoralkilgrupa, -OC₁₋₃alkilgrupa vai -OC₁₋₃fluoralkilgrupa,

R⁴ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃fluoralkilgrupa, -OC₁₋₃alkilgrupa vai -OCC₁₋₃fluoralkilgrupa,

R⁵ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃fluoralkilgrupa, -OC₁₋₃alkilgrupa vai -OCC₁₋₃fluoralkilgrupa,

R⁶ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃fluoralkilgrupa, -OC₁₋₃alkilgrupa vai -OCC₁₋₃fluoralkilgrupa,

R⁷ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, -NR^{17a}R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} vai -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ un -OCH₂F,

R⁸ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa vai C₁₋₃halogēnalkilgrupa,

R⁹ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, ciklopropilgrupa, -CN, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupa vai -N(C₁₋₃alkil)₂grupa, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotā-

jiem, izvēlētiem no F, hlora atoma, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ un OH,

R¹⁰ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, ciklopropilgrupa, -CN, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupa vai -N(C₁₋₃alkil)₂grupa, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, hlora atoma, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ un OH,

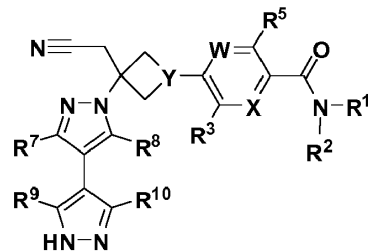
R¹⁷ ir C₁₋₆alkilgrupa, fenilgrupa vai 5- līdz 6-locekļu heteroarilgrupa, no kurām katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2, 3 vai 4 neatkarīgi izvēlētiem R²⁷ aizvietotājiem,

R^{17a} ir H vai C₁₋₃alkilgrupa,

R^{17b} ir C₁₋₃alkilgrupa, eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, hlora atoma, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃ un -OCF₃, -OCHF₂ un -OCH₂F, un

katrs R²⁷ ir neatkarīgi izvēlēts no halogēna atoma, -OH, NO₂, -CN, C₁₋₃alkilgrupas, C₂₋₃alkenilgrupas, C₂₋₃alkinilgrupas, C₁₋₃halogēnalkilgrupas, ciano-C₁₋₃alkilgrupas, HO-C₁₋₃alkilgrupas, CF₃-C₁₋₃hidroksilalkilgrupas, C₁₋₃alkoksi-C₁₋₃alkilgrupas, C₃₋₇cikloalkilgrupas, C₁₋₃alkoksigrupas, C₁₋₃halogēnalkoksigrupas, H₂N-, (C₁₋₃alkil)NH-, (C₁₋₃alkil)₂N-, HS-, C₁₋₃alkil-S-, C₁₋₃alkil-S(=O)-, C₁₋₃alkil-S(=O)₂-, karbamilgrupas, C₁₋₃alkilkarbamilgrupas, di(C₁₋₃alkil)karbamilgrupas, karboksilgrupas, C₁₋₃alkil-C(=O)-, C₁₋₄alkoksi-C(=O)-, C₁₋₃alkil-C(=O)O-, C₁₋₃alkil-C(=O)NH-, C₁₋₃alkil-S(=O)NH-, H₂N-SO₂-, C₁₋₃alkil-NH-S(=O)-, (C₁₋₃alkil)₂N-S(=O)-, H₂N-S(=O)₂NH-, C₁₋₃alkil-NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃alkil)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃alkil-NHC(=O)NH- un (C₁₋₃alkil)₂N-C(=O)NH-.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (Ia):

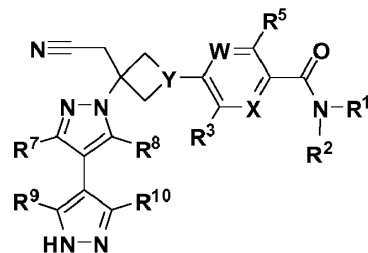


vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

X ir N vai CR⁴ un

W ir N vai CR⁶.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju ar formulu (Ia):



vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

X ir N vai CR⁴,

W ir N vai CR⁶,

Y ir N vai CH,

R¹ ir C₁₋₆alkilgrupa, C₁₋₆halogēnalkilgrupa, C₃₋₆cikloalkilgrupa, C₃₋₆cikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa, 4- līdz 6-locekļu heterocikloalkilgrupa vai 4- līdz 6-locekļu heterocikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa, no kurām katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, hlora atoma, C₁₋₃alkilgrupas, -OH, -OC₁₋₃alkilgrupas, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupas, -N(C₁₋₃alkil)₂grupas, -C(=O)N(C₁₋₃alkil)₂grupas, -C(=O)NHC₁₋₃alkilgrupas, -C(=O)NH₂, -C(=O)OC₁₋₃alkilgrupas, -S(=O)₂C₁₋₃alkilgrupas, -S(=O)₂C₃₋₆cikloalkilgrupas, -C(=O)C₃₋₆cikloalkilgrupas un -C(=O)C₁₋₃alkilgrupas,

R² ir H vai C₁₋₃alkilgrupa, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, hlora atoma, -OH, -OC₁₋₃alkilgrupas, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupas un -N(C₁₋₃alkil)₂grupas, vai

R¹ un R² kopā ar slāpekļa atomu, pie kura tie ir pievienoti, veido 4-, 5- vai 6-locekļu heterocikloalkilgredzenu, kurš ir eventuāli aizvietots ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, -OH, -OC₁₋₃alkilgrupas, -CN, C₁₋₃alkilgrupas, C₁₋₃halogēnalkilgrupas, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupas, -N(C₁₋₃alkil)grupas un -CH₂CN, R³ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa, -OCF₃, -CF₃ vai -OC₁₋₃alkilgrupa, R⁴ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa vai -OC₁₋₃alkilgrupa, R⁵ ir H, F, Cl, -CN, C₁₋₃alkilgrupa vai -OC₁₋₃alkilgrupa, R⁶ ir H, F, Cl, -CN vai C₁₋₃alkilgrupa, R⁷ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, -NR^{17a}R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)R^{17b} vai -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ un OH,

R⁸ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa vai C₁₋₃halogēnalkilgrupa, R⁹ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, ciklopropilgrupa, -CN, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupa vai -N(C₁₋₃alkil)₂grupa, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, hlora atoma, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ un OH,

R¹⁰ ir H, F, Cl, C₁₋₃alkilgrupa, C₁₋₃halogēnalkilgrupa, ciklopropilgrupa, -CN, -NH₂, -NHC₁₋₃alkilgrupa vai -N(C₁₋₃alkil)₂grupa, turklāt minētā C₁₋₃alkilgrupa ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, hlora atoma, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ un OH,

R¹⁷ ir C₁₋₆alkilgrupa, fenilgrupa vai 5- līdz 6-locekļu heteroarilgrupa, no kurām katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2, 3 vai 4 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no R²⁷,

R^{17a} ir H vai C₁₋₃alkilgrupa,

R^{17b} ir C₁₋₃alkilgrupa, eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, izvēlētiem no F, hlora atoma, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ un OH, un

katrs R²⁷ ir neatkarīgi izvēlēts no halogēna atoma, -OH, NO₂, -CN, C₁₋₃alkilgrupas, C₂₋₃alkenilgrupas, C₂₋₃alkinilgrupas, C₁₋₃halogēnalkilgrupas, ciano-C₁₋₃alkilgrupas, HO-C₁₋₃alkilgrupas, CF₃-C₁₋₃hidroksilalkilgrupas, C₁₋₃alkoksi-C₁₋₃alkilgrupas, C₃₋₇cikloalkilgrupas, C₁₋₃alkoksigrupas, C₁₋₃halogēnalkoksigrupas, H₂N-, C₁₋₃alkil-NH-, (C₁₋₃alkil)₂N-, HS-, C₁₋₃alkil-S-, C₁₋₃alkil-S(=O)-, C₁₋₃alkil-S(=O)₂-, karbamilgrupas, C₃₋₃alkilkarbamilgrupas, di(C₁₋₃alkil)karbamilgrupas, karboksilgrupas, C₁₋₃alkil-C(=O)-, C₁₋₄alkoksi-C(=O)-, C₁₋₃alkil-C(=O)O-, C₁₋₃alkil-C(=O)NH-, C₁₋₃alkil-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C₁₋₃alkil-NH-S(=O)₂-, (C₁₋₃alkil)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C₁₋₃alkil-NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃alkil)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃alkil-NHC(=O)NH- un (C₁₋₃alkil)₂N-C(=O)NH-.

4. Savienojums saskaņā ar 3. pretenziju vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

R¹ ir C₁₋₆alkilgrupa, C₁₋₆halogēnalkilgrupa, C₃₋₆cikloalkilgrupa vai C₃₋₆cikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa, turklāt minētā C₁₋₆alkilgrupa, C₃₋₆cikloalkilgrupa un C₃₋₆cikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, -CF₃ un metilgrupas,

R² ir H vai metilgrupa,

R³ ir H, F vai Cl,

R⁴ ir H vai F,

R⁵ ir H vai F,

R⁶ ir H vai F,

R⁷ ir H, metilgrupa, etilgrupa vai HO-CH₂-,

R⁸ ir H vai metilgrupa,

R⁹ ir H, metilgrupa vai etilgrupa un

R¹⁰ ir H, metilgrupa, etilgrupa vai HO-CH₂-.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 4. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) Y ir N vai

b) Y ir CH.

6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 5. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) X ir N vai

b) X ir CR⁴, vai

c) X ir CR⁴, un R⁴ ir H vai F.

7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 6. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) W ir N vai

b) W ir CR⁶, vai

c) W ir CR⁶, un R⁶ ir H, F vai Cl, vai

d) W ir CR⁶, un R⁶ ir H vai F, vai

e) W ir CR⁶, un R⁶ ir H.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 7. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt R³ ir H vai F.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 8. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt R⁵ ir H vai F.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) R² ir H vai metilgrupa vai

b) R² ir H.

11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) R¹ ir C₁₋₆alkilgrupa, C₁₋₆halogēnalkilgrupa, C₃₋₆cikloalkilgrupa vai C₃₋₆cikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa, turklāt minētā C₁₋₆alkilgrupa, C₃₋₆cikloalkilgrupa un C₃₋₆cikloalkil-C₁₋₃alkilgrupa katra ir eventuāli aizvietota ar 1, 2 vai 3 aizvietotājiem, neatkarīgi izvēlētiem no fluora atoma, -CF₃ un metilgrupas, vai

b) R¹ ir izopropilgrupa, etilgrupa, 1-metilpropilgrupa, 2,2,2-trifluor-1-metiletilgrupa, 1-ciklopropiletilgrupa, ciklopropilgrupa, 1-trifluorometil-ciklopropilgrupa, 1-ciklopropil-2,2,2-trifluoretilgrupa, 2,2,2-trifluoretilgrupa vai 2,2-difluoretilgrupa, vai

c) R¹ ir izopropilgrupa, etilgrupa, 1-metilpropilgrupa vai 2,2,2-trifluor-1-metiletilgrupa.

12. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt R⁷ ir H, metilgrupa, etilgrupa vai HO-CH₂-.

13. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) R⁸ ir H vai metilgrupa vai

b) R⁸ ir H.

14. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) R⁹ ir H, metilgrupa vai etilgrupa vai

b) R⁹ ir H, vai

c) R⁹ ir metilgrupa.

15. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, turklāt:

a) R¹⁰ ir H, metilgrupa, etilgrupa vai HO-CH₂- vai

b) R¹⁰ ir H, vai

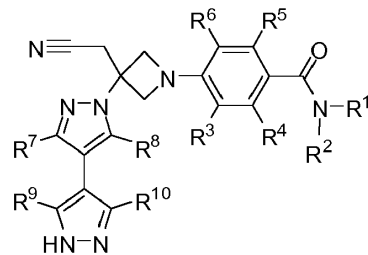
c) R¹⁰ ir metilgrupa, vai

d) R¹⁰ ir etilgrupa, vai

e) R¹⁰ ir HO-CH₂-.

16. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. un 6. līdz 15. pretenzijai vai tā farmaceutiski pieņemams sāls:

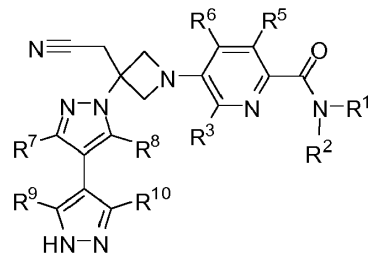
a) ar formulu (II):



II

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls vai

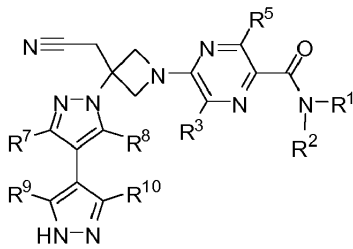
b) ar formulu (III):



III

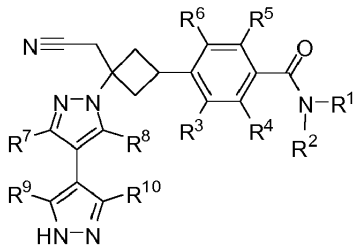
vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai

c) ar formulu (IV):



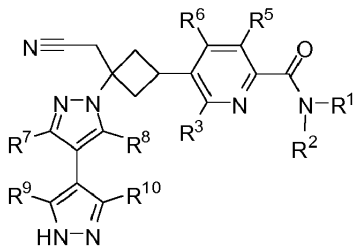
IV

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai
d) ar formulu (IIa):



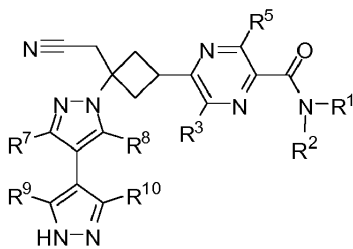
IIa

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai
e) ar formulu (IIIa):



IIIa

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai
f) ar formulu (IVa):



IVa

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

17. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēts no:
5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]pirazīn-2-karboksamīda;
5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-izopropilpirazīn-2-karboksamīda;
4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-izopropilbenzamīda;
4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda;
4-[3-(1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-izopropilpirazīn-2-karboksamīda;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-izopropilpirazīn-2-karboksamīda;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]pirazīn-2-karboksamīda;

5-[3-(cianometil)-3-(3-metil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-izopropilpirazīn-2-karboksamīda;

5-[3-(cianometil)-3-(3'-etil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]pirazīn-2-karboksamīda;

4-[3-(cianometil)-3-[3'-(hidroksimetil)-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il]azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda;

4-[3-(cianometil)-3-[3-(hidroksimetil)-3'-metil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il]azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda; vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

18. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīds vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

19. Sāls saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēts no:

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda fosforskābes sāls;

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda sālskābes sāls;

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda bromūdeņražskābes sāls un

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamīda sērskābes sāls.

20. Kompozīcija, kas satur savienojumu vai sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai un farmaceutiski pieņemamu nesēju.

21. Metode JAK1 aktivitātes inhibēšanai, kas ietver:

a) JAK1 kontaktēšanu *in vitro* ar savienojumu vai sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai vai

b) JAK1 kontaktēšanu *in vitro* ar savienojumu vai sāli saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai, turklāt minētais savienojums vai sāls ir selektīvāks pret JAK1 nekā pret JAK2.

22. Savienojums vai sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai lietošanai metodē autoimūnas slimības, vēža, mieloproliferatīva traucējuma, iekaisuma slimības, kaulu resorbcijas slimības vai orgānu transplantāta atgrūšanas ārstēšanā.

23. Savienojums vai sāls lietošanai saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt:

a) minētā autoimūnā slimība ir ādas saslimšana, multiplā skleroze, reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, juvenils artrīts, 1. tipa diabēts, vilkēde, iekaisīga zarnu slimība, Krona slimība, miastēnija, imūnglobulīna nefropātijas, miokardīts vai autoimūni vairogdziedzera traucējumi vai

b) minētā autoimūnā slimība ir reimatoīdais artrīts, vai

c) minētā autoimūnā slimība ir ādas saslimšana, vai

d) minētā autoimūnā slimība ir ādas saslimšana, turklāt minētā ādas saslimšana ir atopiskais dermatīts, psoriāze, ādas sensibilizācija, ādas kairinājums, izsitumi uz ādas, kontaktdermatīts vai alerģiska kontaktsensibilizācija.

24. Savienojums vai sāls lietošanai saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt:

a) minētais vēzis ir solīds audzējs vai

b) minētais vēzis ir prostatas vēzis, nieru vēzis, aknu vēzis, krūts vēzis, plaušu vēzis, vairogdziedzera vēzis, Kapoši sarkoma, Kāslmena slimība vai aizkuņģa dziedzera vēzis, vai

c) minētais vēzis ir limfoma, leikoze vai multiplā mieloma.

25. Savienojums vai sāls lietošanai saskaņā ar 22. pretenziju, turklāt:

a) minētais mieloproliferatīvais traucējums ir īstā policitēmija (ĪP), esenciāla trombocitēmija (ET), primāra mielofibroze (PMF), hroniska mielogēna leikoze (HML), hroniska mielomonocitāra leikoze (HMML), hipereozinofīlais sindroms (HES), idiopātiska mielofibroze (IMF) vai sistēmiska tuklo šūnu slimība (STŠS) vai

b) minētais mieloproliferatīvais traucējums ir mielofibroze, vai

c) minētais mieloproliferatīvais traucējums ir primārā mielofibroze (PMF), vai

d) minētais mieloproliferatīvais traucējums ir mielofibroze pēc īstās policitēmijas (pēc-ĪP MF), vai

e) minētais mieloproliferatīvais traucējums ir mielofibroze pēc esenciālās trombocitēmijas (pēc-ET MF).

26. Savienojums vai sāls saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 19. pretenzijai izmantošanai:

a) mielodisplastiska sindroma (MDS) vai
 b) mielodisplastiska sindroma (MDS), turklāt minētais mielodisplastiskais sindroms ir izvēlēts no refraktāras citopēnijas ar vienas šūnu līnijas displāziju (RCUD), refraktāras anēmijas ar gredzenveida sideroblastiem (RAGS), refraktāras citopēnijas ar vairāku šūnu līniju displāziju, refraktāras anēmijas ar blastu 1 pārsvaru (RAEB-1), refraktāras anēmijas ar blastu 2 pārsvaru (RAEB-2), neklasificēta mielodisplastiska sindroma (MDS-U) un mielodisplastiska sindroma, kas saistīts ar izolētu del(5q), ārstēšanas metodē.

27. Metode 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamidā fosforskābes sāls iegūšanai, kas ietver:

(a) 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamidā fosforskābes sāls izšķīdināšanu metanolā 40 līdz 70 °C temperatūrā, lai veidotu pirmo maisījumu,

(b) *n*-heptāna pievienošanu pirmajam maisījumam 40 līdz 70 °C temperatūrā, lai veidotu otro maisījumu, un

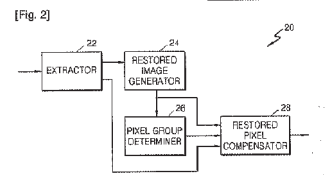
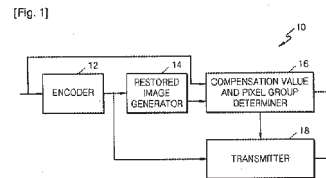
(c) otrā maisījuma atzdesēšanu, lai iegūtu 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-dipirazol-1-il)azetidīn-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamidā fosforskābes sāli.

(51) **H04N 19/82**^(2014.01) (11) **2999227**
H04N 19/117^(2014.01)
 (21) 15191967.7 (22) 05.04.2011
 (43) 23.03.2016
 (45) 07.06.2017
 (31) 20100031143 (32) 05.04.2010 (33) KR
 (62) EP11766124.9 / EP2545710
 (73) Samsung Electronics Co., Ltd., 129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16677, KR
 (72) ALSHIN, Alexander, KR
 ALSHINA, Elena, KR
 SHLYAKHOV, Nikolay, KR
 (74) Appleyard Lees, 15 Clare Road, Halifax HX1 2HY, GB
 Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **METODE UN APARĀTS VIDEO KODĒŠANAI, KOMPENSĒJOT PIKSEĻA VĒRTĪBU SASKAŅĀ AR PIKSEĻU GRUPĀM, UN TĀDA PATI METODE UN APARĀTS VIDEO DEKODĒŠANAI**
METHOD AND APPARATUS FOR ENCODING VIDEO BY COMPENSATING FOR PIXEL VALUE ACCORDING TO PIXEL GROUPS, AND METHOD AND APPARATUS FOR DECODING VIDEO BY THE SAME

(57) 1. Aparāts video dekodēšanai, turklāt aparāts satur: procesoru, kas ir konfigurēts, lai no bitu plūsmas iegūtu informāciju par pikseļu vērtību korekcijas tipu un lai no bitu plūsmas iegūtu vairākas kompensēšanas vērtības, kad informācija par pikseļu vērtību korekcijas tipu norāda joslas tipu un malas tipu;

joslas tipa kompensatoru, kas ir konfigurēts tā, lai, kad informācija par pikseļu vērtību korekcijas tipu norāda joslas tipu, starp vairākām kompensēšanas vērtībām pievienotu kompensēšanas vērtību pikselim, kas atrodas joslā starp esošā bloka pikseļiem; turklāt pikseļu vērtību kopējais diapazons ir no pikseļu minimālās vērtības līdz pikseļu maksimālajai vērtībai, un daļa, kas ietver visu pikseļu vērtību diapazonu, ir viendabīgi sadalīta vairākās joslās, pie tam: josla ir viena no vairākām joslām; pikseļa vērtība ir pikseļu vērtību diapazonā, kas ir saskaņā ar joslu; daudzas kompensēšanas vērtības atbilst daudzām joslām un kompensēšanas vērtība atbilst joslai; un

malas tipa kompensatoru, kas ir konfigurēts tā, lai, kad informācija par pikseļu vērtību korekcijas tipu norāda malas tipu, starp vairākām kompensēšanas vērtībām pikselim pievienotu kompensēšanas vērtību, kas ir saskaņā ar malas vērtības līmeni starp esošā bloka pikseļiem, turklāt malas līmeni nosaka, balstoties uz to, vai pikseļa (30) vērtība ir lielāka vai mazāka par blakus esošo atjaunināto pikseļu (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 un 38) vērtībām vertikālā, horizontālā vai diagonālā virzienā, turklāt daudzas kompensēšanas vērtības atbilst daudzajiem malu vērtību līmeņiem, un kompensēšanas vērtība atbilst malas vērtības līmeņim starp vairākiem malas vērtību līmeņiem.



(51) **A01F 15/07**^(2006.01) (11) **3005855**
A01F 15/10^(2006.01)
 (21) 14187807.4 (22) 06.10.2014
 (43) 13.04.2016
 (45) 07.06.2017
 (73) Kverneland Group Ravenna S.r.l., Via Alcide de Gasperi 34, 48026 Russi (RA), IT
 (72) SEAMUS, Varley, IE
 (74) Bittner, Thomas L., Boehmert & Boehmert, Anwaltspartnerschaft mbB, Patentanwälte Rechtsanwälte, Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München, DE
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Ipašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **RUĻĻU PRESE**
A ROUND BALER

(57) 1. Ruļļu prese ķīpu veidošanai no augkopības kultūras, kas ietver:

- pirmo ķīpu veidošanas kameru (100), kas aprīkota ar pirmo ķīpu veidošanas mehānismu (101),
- otro ķīpu veidošanas kameru (102), kas aprīkota ar otro ķīpu veidošanas mehānismu (103),
- izpildmehānismu (104), kas satur rotoru (105), kurš griežas ap griešanas mehānisma un/vai padeves mehānisma (107) griešanās asi (106),

- skrēpera bloku (108) ar skrēperi (109), kurš ir funkcionāli piesaistīts griešanas mehānismam un/vai padeves mehānismam (107), un

- pārvietošanas mehānismu (110), kas ir piemērots daļēji izveidotu ķīpu pārvietošanai no pirmās ķīpu veidošanas kameras (100) otrajā ķīpu veidošanas kamerā (102) un satur pārvietošanas mehānismu (110a),

kas raksturīgs ar to, ka skrēperis (109) un pārvietošanas mehānisms (110a) ir pārvietojami uz lokveida arkas, kuras centrā atrodas rotora ass (106) tā, ka skrēperis (109) un pārvietošanas mehānisms (110a) tiek atkābināti viens no otra, kā arī no rotora (105) griešanās.

2. Ruļļu prese saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka skrēpera bloks (108) kā vienots veselums ir pārvietojams uz lokveida arkas, kuras centrā atrodas rotora ass (106).

3. Ruļļu prese saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pārvietošanas mehānisms (110) kā vienots veselums ir pārvietojams uz lokveida arkas, kuras centrā atrodas rotora ass (106).

4. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka skrēperis (109) un/vai pārvietošanas mehānisms (110a), kas ir savienoti ar piedziņas bloku, ir piemēroti virzoša spēka pielikšanai skrēperim (109) un/vai pārvietošanas mehānismam (110a) neatkarīgi no dzinējspēka, kas ir pielikts rotoram (105).

5. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka vismaz skrēpera darba rīks (109) ir izveidots ar griešanās iespēju gultnī, kurš ir piestiprināts pie kameras sienas (111; 112).

6. Ruļļu prese saskaņā ar 5. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka skrēpera bloks (108) kā vienots veselums ir izveidots ar griešanās iespēju gultnī, kurš ir piestiprināts pie kameras sienas (111; 112).

7. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka vismaz pārvietošanas mehānisms (110a) ir izveidots ar griešanās iespēju papildgultnī, kurš ir piestiprināts pie kameras sienas (111; 112).

8. Ruļļu prese saskaņā ar 7. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pārvietošanas mehānisms (110) kā vienots veselums ir izveidots ar griešanās iespēju gultnī, kurš ir piestiprināts pie kameras sienas (111; 112).

9. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka gultnis un papildgultnis atrodas kameras sienas (111; 112) pretējās pusēs.

10. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 9. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka vismaz viens no gultņiem, kas minēti kā gultnis un papildgultnis, satur gultņa ieliktna pirkstu (118, 119).

11. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no 5. līdz 10. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka vismaz viens no gultņiem, kas minēti kā gultnis un papildgultnis, ir vērsts uz rotora (105) caurules iekšpusi.

12. Ruļļu prese saskaņā ar 11. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka vismaz viens no gultņiem, kas minēti kā gultnis un papildgultnis, nepieskaroties rotora caurules iekšējai sienai, ievirzās rotora caurules iekšpusē.

13. Ruļļu prese saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar to, ka pirmais ķīpu veidošanas mehānisms (101) un otrā ķīpu veidošanas kamera (103) attiecīgi ir piemēroti daļēji izveidotas ķīpas ar noteiktu sākotnējo lielumu un pilnībā izveidotas ķīpas ar noteiktu galīgo lielumu izveidošanai.

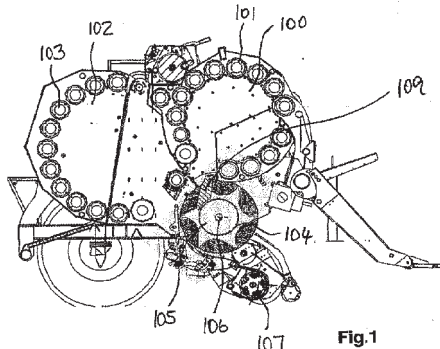


Fig.1

- eventuāli, dārzeņu gabaliņu žāvēšanu;
 - eventuāli, dārzeņu gabaliņu sadalīšanu vienādos izmēros;
 - izskaloto vai vārīto dārzeņu gabaliņu pakļaušanu neilgam kontaktam ar inerti vielu ar pietiekami zemu temperatūru un pietiekami ilgu laiku, lai dārzeņu gabaliņu ārējam slānim nodrošinātu temperatūru, kas ir <0 °C, kamēr dārzeņu gabaliņu iekšējās daļas temperatūra ir >0 °C;

- izskaloto vai vārīto dārzeņu gabaliņu, kuri tikuši pakļauti neilgam kontaktam ar inerti vielu, lēnu saldēšanu, pakļaujot dārzeņu gabaliņus kontaktam ar gaisu, līdz gabaliņi ir pilnībā dziļi saldēti tā, ka tiek iegūts dziļi saldēts dārzeņa gabaliņš bez taukiem, kas ir piemērots taukvārei.

2. Metode saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt inertās vielas temperatūra ir no -20 līdz -200 °C, labāk no -25 līdz -175 °C, un vislabāk no -25 līdz -120 °C.

3. Metode saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt kontakta laiks starp inerti vielu un dārzeņu gabaliņiem nav ilgāks par 7 minūtēm, un labāk ir no 10 sekundēm līdz 7 minūtēm, un vēl labāk ir no 1 līdz 3 minūtēm.

4. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt inertā viela ir izvēlēta no grupas, kas sastāv no slāpekļa, oglekļa dioksīda un hēlija, un, vēlams, ir slāpeklis.

5. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt ārējā slāņa biezums ir mazāks nekā 2 mm, un, vēlams, mazāks nekā 1 mm.

6. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt metode pirms soļa, kurā dārzeņu gabaliņi tiek pakļauti kontaktam ar vielu, papildus ietver izskaloto, vārīto dārzeņu gabaliņu, eventuāli biezenī pārstrādāto un formēto dārzeņu un/vai eventuāli žāvēto dārzeņu gabaliņu atdzesēšanas soli, līdz dārzeņu gabaliņu temperatūra ir no 0 līdz 10 °C.

7. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt dārzeņu gabaliņu pakļaušana kontaktam ar inerti vielu notiek, inerti vielu izsmidzinot uz dārzeņu gabaliņiem, un/vai turklāt inertā viela ir šķidrās slāpekļi, kas tiek uzsmidzināts, un kontakts ar dārzeņu gabaliņiem notiek, uzsmidzinātā slāpekļa temperatūru uzstādot no -20 līdz -200 °C, labāk no -25 līdz -175 °C un vēl labāk no -25 līdz -120 °C, un vislabāk no -35 un -80 °C, turklāt kontakta brīdī ar dārzeņu gabaliņiem šķidrās slāpekļi ir kļuvusi gāzveida, un/vai turklāt dārzeņu gabaliņu pakļaušana kontaktam notiek slēgtā telpā.

8. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt dārzeņu gabaliņu skalošana notiek vienā vai vairākos soļos ūdenī vai tvaikā zināmu laiku un temperatūrā, kas ir pietiekami zema, līdz dārzeņa gabaliņa serde sasniedz 60 līdz 85 °C, vai labāk 70 °C, un/vai turklāt dārzeņu gabaliņu skalošana notiek ūdenī, sālsūdenī un/vai konservantu saturošā ūdenī.

9. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt dārzeņu gabaliņu lēnā saldēšana notiek gaisā, ievietojot dārzeņu gabaliņus saldēšanas tunelī ar temperatūru no -15 līdz -50 °C un labāk no aptuveni -20 līdz -30 °C, un labāk, līdz dārzeņu gabaliņu temperatūra sasniedz aptuveni -18 °C; turklāt vēlams, ka lēnās saldēšanas laikā dārzeņu gabaliņu temperatūra pazeminās ar ātrumu no 1 °C/1,5 minūtēs līdz 1 °C/10 minūtēs, labāk no 1 °C/6 minūtēs līdz 1 °C/8 minūtēs.

10. Metode saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt dārzenis ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no kartupeļa, pastinaka, burkāna, selerijas, rāceņa, topinambūra, Ķīnas artišoka (Japānas artišoka) un bumbulaugiem, un labāk ir kartupelis, vēlams, kartupelis ar zemūdens masu no 360 līdz 450 g, kad kartupeļi, kuru masa ir 5 kg atmosfēras apstākļos, tiek svērti zem ūdens.

11. Dārzeņa gabaliņš, kas iegūstams ar metodi saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai.

12. Dārzeņa gabaliņš, kas piemērots taukvārei, kas satur ātrās saldēšanas kontakta ar inerti vielu ietekmētu ārējo slāni un iekšējo daļu, kas ir vārīta, turklāt dārzeņa gabaliņš nesatur taukus, un turklāt dārzeņa gabaliņš ir lēni saldēts un tā temperatūra ir no 0 līdz -50 °C, un labāk apmēram -18 °C.

13. Dārzeņa gabaliņš saskaņā ar 12. pretenziju, turklāt inertās vielas temperatūra ir no -20 līdz -200 °C, labāk no -25 līdz -175 °C, un vēl labāk no -25 līdz -120 °C un vislabāk no -35 līdz -80 °C, un/vai turklāt ātrās saldēšanas procesā dārzeņa gabaliņa kontakta laiks ar uzsmidzināto slāpekli nav ilgāks par 7 minūtēm, un labāk no 10 sekundēm līdz 7 minūtēm, un vēl labāk no 1 līdz 3 minūtēm, un/vai turklāt dārzeņa gabaliņa ārējā slāņa temperatūra

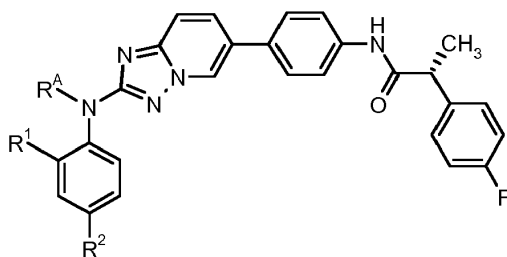
- (51) **A23B 7/06**^(2006.01) (11) **3007561**
A23B 7/04^(2006.01)
A23L 19/18^(2016.01)
A23B 7/055^(2006.01)
- (21) 14732066.7 (22) 06.06.2014
 (43) 20.04.2016
 (45) 10.05.2017
 (31) 201300415 (32) 12.06.2013 (33) BE
 (86) PCT/BE2014/000027 06.06.2014
 (87) WO2014/197950 18.12.2014
 (73) Xinir Bvba, Nachtegaalstraat 5, 8640 Vleteren, BE
 24hournames.com Nv, Eikhoekstraat 23, 8640 Vleteren, BE
 Brammies Bvba, Roggestraat 8, 8691 Alveringem, BE
- (72) LAMAIRE, Bart, BE
 LAMAIRE, Jose, BE
 LAMAIRE, Bram, BE
- (74) D'Halleweyn, Nele Veerle Trees Gertrudis, et al, Arnold & Siedsma, Bezuidenhoutseweg 57, 2594 AC The Hague, NL
 Lūcija KUJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
- (54) **METODE DZIĻI SASALDĒTU DĀRZEŅU GABALIŅU SAGATAVOŠANAI**
METHOD FOR PREPARING DEEP-FROZEN VEGETABLES PIECES
- (57) 1. Metode dziļi sasaldētu dārzeņu gabaliņu, vēlams, kartupeļu gabaliņu, tādu kā frī kartupeļi, sagatavošanai, kas ietver šādus soļus:
 - dārzeņu gabaliņu skalošanu vai vārīšanu;
 - eventuāli, dārzeņu, vēlams, kartupeļu, gabaliņu pārstrādi biezenī un/vai formēšanu formā;

uzreiz pēc ātrās saldēšanas kontakta ar uzsmidzināto slāpekli ir zemāka par 0 °C un labāk ir aptuveni -2 °C, un dārzena gabaliņa iekšējās daļas temperatūra ir augstāka par 0 °C.

14. Dārzena gabaliņš saskaņā ar 12. vai 13. pretenziju, turklāt ārējais slānis ir plānāks par 2 mm un labāk plānāks par 1 mm.

15. Dārzena gabaliņš saskaņā ar jebkuru no 12. līdz 14. pretenzijai, turklāt dārzenis ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no kartupeļa, pastinaka, burkāna, selerijas, rāceņa, topinambūra, Ķīnas artišoka (Japānas artišoka) un bumbuļaugiem, un labāk ir kartupelis, vēlams, kartupelis ar zemūdens masu no 360 līdz 450 g, kad kartupeļi, kuri sver 5 kg atmosfēras apstākļos, tiek svērti zem ūdens.

- (51) **C07D 471/04**^(2006.01) (11) **3008062**
A61K 31/437^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
A61K 38/00^(2006.01)
C07F 9/6561^(2006.01)
C07K 5/062^(2006.01)
C07K 5/068^(2006.01)
- (21) 14728949.0 (22) 06.06.2014
(43) 20.04.2016
(45) 05.04.2017
(31) 13171508 (32) 11.06.2013 (33) EP
(86) PCT/EP2014/061779 06.06.2014
(87) WO2014/198647 18.12.2014
(73) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE
(72) SCHULZE, Volker, DE
LERCHEN, Hans-Georg, DE
BIERER, Donald, DE
WENGMER, Antje Margret, DE
SIEMEISTER, Gerhard, DE
LIENAU, Philip, DE
KRENTZ, Ursula, DE
KOSEMUND, Dirk, DE
STÖCKIGT, Detlef, DE
BRÜNING, Michael, DE
LÜCKING, Ulrich, DE
TEREBESI, Ildikó, DE
(74) BIP Patents, c/o Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Straße 10, 40789 Monheim am Rhein, DE
Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
(54) **AIZVIETOTU TRIAZOLOPIRIDĪNU PRIEKŠTEČVIELU ATVASINĀJUMI**
PRODRUG DERIVATIVES OF SUBSTITUTED TRIAZOLO-PYRIDINES
(57) 1. Savienojums ar vispārīgo formulu (I):

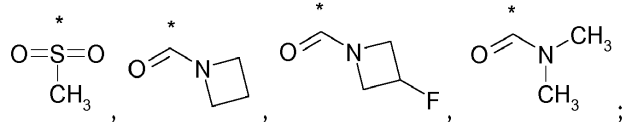


(I)

kurā:

- R^A apzīmē grupu, kas izvēlēta no:
 - C(=O)-(CH₂)₃-N(H)R³ grupas;
 - C(=O)-(CR⁴R⁵)-N(R⁶)R⁷ grupas;
 - C(=O)-O-(CH₂)₂-N(H)R³ grupas;
 - C(=O)-O-(CR⁴R⁵)-O-P(=O)(OH)₂ grupas;
 - C(=O)-O-(CR⁴R⁵)-O-C(=O)-R⁸ grupas;
 - C(=O)-O-(CR⁴R⁵)-O-C(=O)-CH(R⁶)-NH-C(=O)-R⁹ grupas;
- R¹ apzīmē grupu, kas izvēlēta no metoksigrupas un 2,2,2-trifluor-oksigrupas;

R² apzīmē grupu, kas izvēlēta no:



turklāt "*" apzīmē pievienošanās vietu fenilgredzenam, kuram ir pievienots R²;

R³ apzīmē grupu, kas izvēlēta no C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₆cikloalkilgrupas, 4- līdz 7-locekļu heterocikloalkilgrupas; minētā grupa ir neobligāti aizvietota vienu vai vairākas reizes, identiski vai atšķirīgi, ar grupu, kas izvēlēta no -OH, -NH₂, -N(H)R¹⁰, -N(R¹⁰)R¹¹, -O-P(=O)(OH)₂ grupas;

R⁴ un R⁵ neatkarīgi viens no otra apzīmē grupu, kas izvēlēta no ūdeņraža atoma un C₁₋₃alkilgrupas; vai

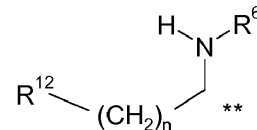
R⁴ un R⁵ kopā ar oglekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, veido C₃₋₆cikloalkilgredzenu;

R⁶ apzīmē ūdeņraža atomu vai C₁₋₃alkilgrupu; R⁷ apzīmē ūdeņraža atomu vai grupu -C(=O)R⁹;

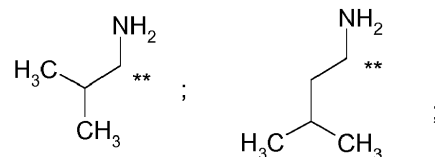
R⁸ apzīmē grupu, kas izvēlēta no C₁₋₆alkilgrupas, C₃₋₆cikloalkilgrupas, 4- līdz 7-locekļu heterocikloalkilgrupas;

minētā grupa ir neobligāti aizvietota vienu vai vairākas reizes, identiski vai atšķirīgi, ar grupu, kas izvēlēta no -OH, -NH₂, -N(H)R¹⁰, -N(R¹⁰)R¹¹ -O-P(=O)(OH)₂ grupas;

R⁹ apzīmē grupu:



vai R⁹ apzīmē grupu, kas izvēlēta no:



turklāt "*" apzīmē pievienošanās vietu karbonilgrupai, kurai ir pievienots R⁹;

R¹⁰ un R¹¹ neatkarīgi viens no otra apzīmē grupu, kas izvēlēta no ūdeņraža atoma un C₁₋₃alkilgrupas; vai

R¹⁰ un R¹¹ kopā ar slāpekļa atomu, kuram tie ir pievienoti, veido 4- līdz 7-locekļu heterocikloalkilgredzenu;

R¹² apzīmē grupu, kas izvēlēta no ūdeņraža atoma, -OH, -NR¹⁰R¹¹, -NH-C(=NH)-NH₂ grupas;

n ir vesels skaitlis 0, 1, 2, 3 vai 4; vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

2. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt: R^A apzīmē grupu, kas izvēlēta no:

- C(=O)-(CH₂)₃-N(H)R³ grupas;
- C(=O)-O-(CR⁴R⁵)-O-C(=O)-R⁸ grupas;
- C(=O)-O-(CR⁴R⁵)-O-C(=O)-CH(R⁶)-NH-C(=O)-R⁹ grupas;

vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls vai to maisījums.

3. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt R^A apzīmē grupu:

- C(=O)-O-(CR⁴R⁵)-O-C(=O)-R⁸, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

4. Savienojums saskaņā ar 1., 2. vai 3. pretenziju, turklāt R¹ apzīmē metoksigrupu, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

5. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt R² apzīmē -S(=O)₂CH₃ grupu, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

6. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 5. pretenzijai, turklāt R³ apzīmē C₁₋₃alkilgrupu, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

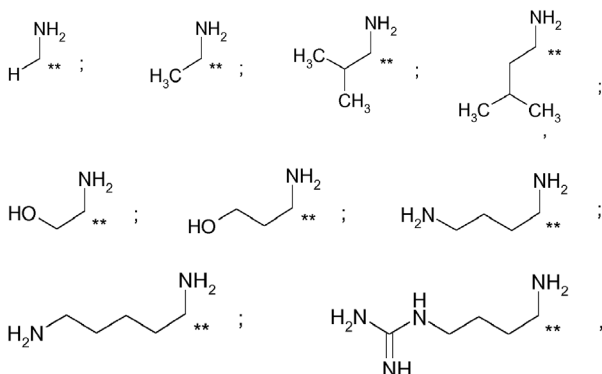
7. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. pretenzijai, turklāt:

- R⁴ apzīmē ūdeņraža atomu vai C₁₋₃alkilgrupu; un
- R⁵ apzīmē ūdeņraža atomu, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

8. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 7. pretenzijai, turklāt R⁹ apzīmē ūdeņraža atomu vai metilgrupu, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

9. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, turklāt R⁸ apzīmē grupu, kas izvēlēta no C₁₋₆alkilgrupas, kas ir aizvietota vienu vai vairākas reizes, identiski vai atšķirīgi, ar grupu, kas ir izvēlēta no -NH₂, -N(H)R¹⁰, -N(R¹⁰)R¹¹ grupas, 4- līdz 7-locekļu heterocikloalkilgrupas, kas neobligāti ir aizvietota vienu vai vairākas reizes, identiski vai atšķirīgi, ar grupu, kas izvēlēta no -NH₂, -N(H)R¹⁰, -N(R¹⁰)R¹¹ grupas, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

10. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 9. pretenzijai, turklāt R⁹ apzīmē grupu, kas izvēlēta no:



turklāt "*" apzīmē pievienošanās vietu karbonilgrupai, kurai ir pievienots R⁹, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

11. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 10. pretenzijai, turklāt R¹⁰ un R¹¹ neatkarīgi viens no otra apzīmē grupu, kas izvēlēta no ūdeņraža atoma un C₁₋₃alkilgrupas, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

12. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 11. pretenzijai, turklāt R¹² apzīmē grupu -NR¹⁰R¹¹, vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

13. Savienojums saskaņā ar 1. pretenziju, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no:

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)-metil-piperidīn-4-karboksilāta trifluoracetāta;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-L-valināta hidrohlorīda;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-L-leicināta hidrohlorīda;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-N-metil-L-valināta hidrohlorīda;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-3-amino-2,2-dimetilpropanoāta trifluoracetāta;

(fosfonoksi)metil [6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-3-amino-2,2-dimetilpropanoāta trifluoracetāta;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-3-metil-L-izovalināta hidrohlorīda;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-3-amino-2,2-dimetilpropanoāta trifluoracetāta;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-L-lizil-L-valināta dihidrohlorīda;

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-L-lizil-L-valināta dihidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-L-valil-L-valināta hidrohlorīda;

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-L-valil-L-valināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-L-valināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-3-metil-L-valināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

(1R vai 1S)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-3-metil-L-valināta hidrohlorīda (atsevišķs stereozomērs A);

(1S vai 1R)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-3-metil-L-valināta hidrohlorīda (atsevišķs stereozomērs B);

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-L-izoleicināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

(1S vai 1R)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-L-izoleicināta hidrohlorīda (atsevišķs stereozomērs B);

(1R vai 1S)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)etil-L-izoleicināta hidrohlorīda (atsevišķs stereozomērs A);

N-[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il]-N-[2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(metilamino)butānamīda trifluoracetāta;

N-[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il]-N-[2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(metilamino)butānamīda hidrohlorīda;

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)-2-metilpropil-3-metil-L-valināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

(1R vai S)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)-2-metilpropil-L-valināta hidrohlorīda (atsevišķs stereozomērs A);

(1S vai R)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)-2-metilpropil-L-valināta hidrohlorīda (atsevišķs stereozomērs B);

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)-2-metilpropil-L-valināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

(1RS)-1-{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)-2-metilpropil-2-metilalanināta hidrohlorīda (2 epimēru maisījums);

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]karbamoi]oksi)metil-3-metil-L-valināta hidrohlorīda;

{{[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]karbamoi]oksi)metil-L-valināta hidrohlorīda;

{{[4-{{(3-fluorazetidīn-1-il)karbonil}-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil][6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il]karbamoi]oksi)metil-3-metil-L-valināta hidrohlorīda;

2-(metilamino)etil[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorfenil)propanoīl}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]karbamoi]oksi)metil-3-amino-2,2-dimetilpropanoāta trifluoracetāta;

(2R)-2-(4-fluorfenil)-N-[4-(2-{{[2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil](N-metilglicil)amino}[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il]fenil]propānamīda trifluoracetāta;

vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, vai to maisījums.

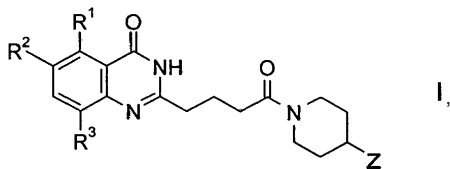
14. Savienojums saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai tā tautomērs, N-oksīds, hidrāts, solvāts vai sāls, it īpaši tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai to maisījums izmantošanai slimības ārstēšanā vai profilaksē.

15. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur savienojumu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 13. pretenzijai vai tā tautomēru, N-oksīdu, hidrātu, solvātu vai sāli, it īpaši tā farmaceutiski pieņemamu sāli, vai to maisījumu un farmaceutiski pieņemamu atšķaidītāju vai nesēju.

16. Savienojums izmantošanai saskaņā ar 14. pretenziju, turklāt minētā slimība ir nekontrolētas šūnu augšanas, proliferācijas un/vai izdzīvošanas, nespecifiskas šūnu imūnās atbildes vai nespecifiskas šūnu iekaisuma atbildes slimība, it īpaši, kurā nekontrolētā šūnu augšana, proliferācija un/vai izdzīvošana, nespecifiskā šūnu imūnā

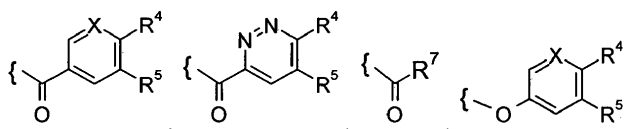
atbilde vai nespecifiskā šūnu iekaisuma atbilde tiek mediēta ar Mps-1, it īpaši kurā nekontrolētas šūnu augšanas, proliferācijas un/vai izdzīvošanas, nespecifiskas šūnu imūnās atbildes vai nespecifiskas šūnu iekaisuma atbildes slimība ir hematoloģiskais audzējs, ciets audzējs un/vai to metastāzes, piemēram, leukēmijas un mielodisplastiskais sindroms, ļaundabīgās limfomas, galvas un kakla audzēji, ieskaitot smadzeņu audzējus un smadzeņu metastāzes, krūškurvja audzēji, ieskaitot nesīkšūnu un sīkšūnu plaušu audzējus, gastroenteroloģiskie audzēji, endokrīnie audzēji, krūts un citi ginekoloģiskie audzēji, uroloģiskie audzēji, ieskaitot nieru, urīnpūšļa un prostatas audzējus, ādas audzēji un sarkomas, un/vai to metastāzes.

- (51) **C07D 401/14**^(2006.01) (11) **3027598**
C07D 413/14^(2006.01)
C07D 401/06^(2006.01)
A61K 31/517^(2006.01)
A61P 9/00^(2006.01)
A61P 25/00^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01)
- (21) 14739045.4 (22) 10.07.2014
(43) 08.06.2016
(45) 12.04.2017
(31) 13003815 (32) 31.07.2013 (33) EP
(86) PCT/EP2014/001895 10.07.2014
(87) WO2015/014442 05.02.2015
(73) Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE
(72) DORSCH, Dieter, DE
BUCHSTALLER, Hans-Peter, DE
(74) Lūcija KUŽJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
(54) **OKSAHINAZOLINILBUTĀNAMĪDA ATVASINĀJUMI OXOQUINAZOLINYL-BUTANAMIDE DERIVATIVES**
(57) 1. Savienojumi ar formulu (I):

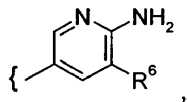


kurā:

Z nozīmē:



vai



X nozīmē CH vai N,
R¹, R² katrs neatkarīgi viens no otra nozīmē H, F vai Cl,
R³ nozīmē H, F, Cl, CH₃ vai OCH₃,
R⁴ nozīmē H, F, A, CN, OA vai Y,
R⁵ nozīmē H, F, A vai OA,
R⁶ nozīmē CN vai 2-pīrimidinilgrupu,
R⁷ nozīmē Het²,

A nozīmē nesazarotu vai sazarotu alkilgrupu ar 1–8 C atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas CH un/vai CH₂ grupas var būt aizstātas ar N vai O atomiem un turklāt 1–7 H atomi var būt aizstāti ar F, Cl un/vai OH,

Y nozīmē pirazolilgrupu, kas var būt aizvietota ar A vai (CH₂)_nHet¹, Het¹ nozīmē pirolidinilgrupu, piperidinilgrupu, morfolinilgrupu vai piperazinilgrupu, kuras katra var būt aizvietota ar A,

Het² nozīmē pirazolilgrupu, imidazolilgrupu, oksazolilgrupu, izoksazolilgrupu, pirolilgrupu, tiazolilgrupu, furanilgrupu vai tienilgrupu, kuras katra var būt aizvietota ar A,

n ir 0, 1, 2, 3 vai 4,

un to farmaceitiski pieņemami sāļi, tautomēri un stereoizomēri, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās.

2. Savienojumi saskaņā ar 1. pretenziju, kuros A nozīmē nesazarotu vai sazarotu alkilgrupu ar 1–6 C atomiem, turklāt viena vai divas blakus neesošas CH₂ grupas var būt aizstātas ar O atomiem un turklāt 1–7 H atomi var būt aizstāti ar F un/vai OH, un to farmaceitiski pieņemami solvāti, sāļi, tautomēri un stereoizomēri, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās.

3. Savienojumi saskaņā ar 1. pretenziju, kuros:

R¹, R² katrs neatkarīgi viens no otra nozīmē H, F vai Cl,

R³ nozīmē H, F, Cl, CH₃ vai OCH₃,

R⁴ nozīmē H, F, A, CN, OA vai Y,

R⁵ nozīmē H, F, A vai OA,

A nozīmē nesazarotu vai sazarotu alkilgrupu ar 1–6 C atomiem, turklāt 1–3 H atomi var būt aizstāti ar F un/vai OH,

Y nozīmē pirazolilgrupu, kas var būt aizvietota ar A, metoksietilgrupu vai (CH₂)_nHet¹,

Het¹ nozīmē pirolidinilgrupu, piperidinilgrupu, morfolinilgrupu vai piperazinilgrupu, kuras katra var būt aizvietota ar A,

Het² nozīmē pirazolilgrupu, imidazolilgrupu, oksazolilgrupu, izoksazolilgrupu, pirolilgrupu, tiazolilgrupu, furanilgrupu vai tienilgrupu, kuras katra var būt aizvietota ar A,

A nozīmē nesazarotu vai sazarotu alkilgrupu ar 1–6 C atomiem, turklāt 1–3 H atomi var būt aizstāti ar F un/vai OH,

n ir 0, 1, 2, 3 vai 4,

un to farmaceitiski pieņemami sāļi, tautomēri un stereoizomēri, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās.

4. Savienojumi saskaņā ar 1. pretenziju, kuros:

R¹ nozīmē H,

R² nozīmē H vai F,

R³ nozīmē H, CH₃ vai F,

R⁴ nozīmē H, CN, OCH₃, 1-etil-1H-pirazol-4-ilgrupu, 1-(2-metoksi-etil)-1H-pirazol-4-ilgrupu vai 1-(2-pirolidin-1-iletīl)-1H-pirazol-4-ilgrupu,

R⁵ nozīmē H, CH₃, F vai OCH₃,

Het² nozīmē pirazolilgrupu vai imidazolilgrupu, kuras katra var būt aizvietota ar A,

A nozīmē nesazarotu vai sazarotu alkilgrupu ar 1–6 C atomiem, turklāt 1–3 H atomi var būt aizstāti ar F un/vai OH,

un to farmaceitiski pieņemami sāļi, tautomēri un stereoizomēri, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās.

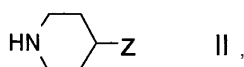
5. Savienojumi saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir izvēlēti no grupas:

Nr.	Nosaukums
"A1"	2-{4-[4-(4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A2"	2-[4-(4-benzoilpiperidin-1-il)-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A3"	2-[4-(4-benzoilpiperidin-1-il)-4-oksobutil]-6-fluor-8-metil-3H-hinazolin-4-ons
"A4"	6-fluor-2-{4-[4-(4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-8-metil-3H-hinazolin-4-ons
"A5"	6,8-difluor-2-{4-[4-(4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A6"	2-[4-(4-benzoilpiperidin-1-il)-4-oksobutil]-6,8-difluor-3H-hinazolin-4-ons
"A7"	2-{4-[4-(3-metilbenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A8"	2-{4-[4-(3-fluor-4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A9"	2-{4-[4-(3-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A10"	2-(4-[4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)benzoil]piperidin-1-il]-4-oksobutil)-3H-hinazolin-4-ons
"A11"	2-[4-[4-{4-[1-(2-metoksietil)-1H-pirazol-4-il]benzoil]piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A12"	2-[4-okso-4-(4-{4-[1-(2-pirolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]benzoil]piperidin-1-il)butil]-3H-hinazolin-4-ons
"A13"	2-[4-[4-(4-metoksi-3-metilbenzoil)-1-piperidil]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A14"	6,8-difluor-2-[4-[4-(4-metoksi-3-metilbenzoil)-1-piperidil]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons

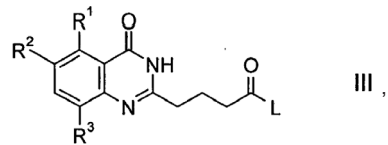
"A15"	6-fluor-2-[4-[4-(4-metoksi-3-metilbenzoil)-1-piperidil]-4-oksobutil]-8-metil-3H-hinazolin-4-ons
"A16"	2-[4-[4-(6-metoksipiridīn-3-karbonil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A17"	4-[1-[4-(4-okso-3,4-dihidrohiazolin-2-il)butiril]piperidin-4-iloksi]benzoniitriils
"A18"	2-[4-[4-(4-fluorbenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A19"	6-fluor-2-[4-[4-(4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A20"	6-fluor-2-[4-[4-(3-fluor-4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A21"	6-fluor-2-[4-[4-(6-metoksipiridīn-3-karbonil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A22"	4-[1-[4-(6-fluor-4-okso-3,4-dihidrohiazolin-2-il)butiril]piperidin-4-iloksi]benzoniitriils
"A23"	6-fluor-2-[4-[4-(4-fluorbenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A24"	6-fluor-2-[4-[4-(4-metoksi-3-metilbenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A25"	8-fluor-2-[4-[4-(4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A26"	8-fluor-2-[4-[4-(3-fluor-4-metoksibenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A27"	4-[1-[4-(8-fluor-4-okso-3,4-dihidrohiazolin-2-il)butiril]piperidin-4-iloksi]benzoniitriils
"A28"	8-fluor-2-[4-[4-(4-fluorbenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A29"	8-fluor-2-[4-[4-(4-metoksi-3-metilbenzoil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A30"	2-[4-(6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']dipiridinil-1'-il)-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A31"	6-amino-1'-[4-(6-fluor-4-okso-3,4-dihidrohiazolin-2-il)butiril]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']dipiridinil-5-karbonitriils
"A32"	2-[4-(6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']dipiridinil-1'-il)-4-oksobutil]-6-fluor-3H-hinazolin-4-ons
"A33"	8-fluor-2-[4-[4-(6-metoksipiridīn-3-karbonil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A34"	6-amino-1'-[4-(8-fluor-4-okso-3,4-dihidrohiazolin-2-il)butiril]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']dipiridinil-5-karbonitriils
"A35"	2-[4-(6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']dipiridinil-1'-il)-4-oksobutil]-8-fluor-3H-hinazolin-4-ons
"A36"	6-amino-1'-[4-(4-okso-3,4-dihidrohiazolin-2-il)butiril]-1',2',3',4',5',6'-heksahidro-[3,4']dipiridinil-5-karbonitriils
"A37"	8-fluor-2-[4-[4-(1-hidroksi-1-metiletil)benzoil]piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A38"	2-[4-[4-(1-hidroksi-1-metiletil)benzoil]piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A39"	6-fluor-2-[4-[4-(1-hidroksi-1-metiletil)benzoil]piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A40"	2-[4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-karbonil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A41"	2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-karbonil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons
"A42"	6,8-difluor-2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-karbonil)piperidin-1-il]-4-oksobutil]-3H-hinazolin-4-ons

un to farmaceitiski pieņemami solvāti, sāļi, tautomēri un stereoizomēri, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās.

6. Metode savienojumu ar formulu (I) saskaņā ar 1. līdz 5. pretenziju un to farmaceitiski pieņemamu sāļu, solvātu, tautomēru un stereoizomēru iegūšanai, kas raksturīga ar to, ka savienojums ar formulu (II):



kurā Z ir ar 1. pretenzijā dotajām nozīmēm, tiek pakļauts reakcijai ar savienojumu ar formulu (III):



kurā R¹, R² un R³ ir ar 1. pretenzijā dotajām nozīmēm un L nozīmē Cl, Br, I vai brīvu vai reaģētspējīgi funkcionāli modificētu OH grupu, un/vai bāze vai skābe ar formulu (I) tiek pārvērsta kādā no tās sāļiem.

7. Medikamenti, kas satur vismaz vienu savienojumu ar formulu (I) saskaņā ar 1. pretenziju un/vai tā farmaceitiski pieņemamus sāļus, solvātus, tautomērus un stereoizomērus, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās, un eventuāli farmaceitiski pieņemamu nesēju, palīgvielu vai pildvielu.

8. Savienojumi ar formulu (I) saskaņā ar 1. pretenziju un to farmaceitiski pieņemami sāļi, solvāti, tautomēri un stereoizomēri, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās, lietošanai vēža, multiplās sklerozes, kardiovaskulāru slimību, centrālās nervu sistēmas bojājuma un dažādu iekaisuma formu ārstēšanā un/vai profilaksē.

9. Savienojumi lietošanai saskaņā ar 8. pretenziju slimību, kas ir izvēlētas no grupas: galvas, kakla, acs, mutes, rīkles, barības vada, bronhu, balsenes, rīkles gala, krūškurvja, kaulu, plaušu, resnās zarnas, taisnās zarnas, kuņģa, prostatas, urīnpūšļa, dzemdes, dzemdes kakla, krūts, olnīcu, sēklinieku vai citu reproduktīvo orgānu, ādas, vairogdziedzera, asins, limfmezglu, nieru, aknu, aizkuņģa dziedzera, smadzeņu, centrālās nervu sistēmas vēzis, solidi audzēji un hematoloģiskie audzēji, ārstēšanai un/vai profilaksei.

10. Medikamenti, kas satur vismaz vienu savienojumu ar formulu (I) saskaņā ar 1. pretenziju un/vai tā farmaceitiski pieņemamus sāļus, solvātus un stereoizomērus, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās, un vismaz vienu papildu medikamenta aktīvo vielu.

11. Komplekts, kas sastāv no:

- (a) savienojuma ar formulu (I) saskaņā ar 1. pretenziju un/vai tā farmaceitiski pieņemamu sāļu, solvātu, sāļu un stereoizomēru, ieskaitot to maisījumus visās attiecībās, efektīva daudzuma un
- (b) papildu medikamenta aktīvās vielas efektīva daudzuma atsevišķiem iepakojumiem.

- (51) **C07K 14/59**^(2006.01) (11) **3045471**
A61K 38/24^(2006.01)
A61K 38/00^(2006.01)
- (21) 16158141.8 (22) 16.04.2009
- (43) 20.07.2016
- (45) 29.03.2017
- (31) 45424 P (32) 16.04.2008 (33) US
08251528 25.04.2008 EP
- (62) EP13193214.7 / EP2722339
- (73) Ferring B.V., Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL
- (72) COTTINGHAM, Ian, CH
PLAKSIN, Daniel, CH
WHITE, Richard, Boyd, US
- (74) Bates, Philip Ian, Reddie & Grose LLP, 16 Theobalds Road, London WC1X 8PL, GB
Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
- (54) **REKOMBINANTS FSH, KAS IETVER ALFA 2,3- UN ALFA 2,6-SIALILĒŠANU RECOMBINANT FSH INCLUDING ALPHA 2,3- AND ALPHA 2,6-SIALYLATION**
- (57) 1. Paņēmiens rFSH, kas ietver α2,3- un α2,6-sialilēšanu, producēšanai, paņēmiens ietver rFSH producēšanas vai ekspresēšanas Per.C6 šūnu līnijā soli, turklāt Per.C6 šūnu līnija ir konstruēta tā, lai ekspresētu α2,3-sialiltransferāzi.
- 2. Paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt Per.C6 šūnu līnijai piemīt endogēna α2,6-sialiltransferāzes aktivitāte.
- 3. Paņēmiens saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt 10 līdz 90 % kopējās sialilēšanas ir α2,3-sialilēšana.

(51) F25B 49/02 ^(2006.01)	(11) 3047219	
(21) 14777987.0	(22) 15.09.2014	
(43) 27.07.2016		
(45) 31.05.2017		
(31) 201361878156 P	(32) 16.09.2013	(33) US
201462027071 P	21.07.2014	US
(86) PCT/US2014/055634	15.09.2014	
(87) WO2015/039022	19.03.2015	
(73) Phononic Devices, Inc., 800 Capitola Drive Suite 7, Durham, North Carolina 27713, US		
(72) EDWARDS, Jesse W., US		
MCCAIN, Paul Brian, US		
(74) Boyce, Conor, et al, Hanna Moore + Curley, Garryard House, 25/26 Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02 PX51, IE		
Artis KROMANIS, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV		

(54) **UZLABOTA SILTUMA TRANSPORTĒŠANAS SISTĒMA DZESĒŠANAS KAMERĀM UN VIRSMĀM ENHANCED HEAT TRANSPORT SYSTEMS FOR COOLING CHAMBERS AND SURFACES**

(57) 1. Siltuma transportēšanas sistēma (200, 250), kas izveidota, lai uzturētu iestatītu kameras vai virsmas mērķtemperatūru vai iestatītu mērķtemperatūras diapazonu, turklāt siltuma transportēšanas sistēma satur:

vismaz vienu siltummaini (208, 258),
fluīda kanālu (214, 264), kas satur siltuma pārnese fluīdu termiskā savienojumā ar vismaz vienu siltummaini,

vismaz vienu piespiedu konvekcijas bloku (221, 271), kas ir selektīvi darbināms, lai uzlabotu konvekcijas siltuma pārnese attiecībā uz vismaz vienu siltummaini, un

kontrolleri, kas ir izveidots:

lai saņemtu temperatūras datus, kas ir indikatīvi vismaz par vienu no temperatūrām: (i) apkārtējās vides temperatūra, kura satur siltuma transportēšanas sistēmu, un (ii) kameras vai virsmas temperatūra,

lai aktivizētu vismaz vienu piespiedu konvekcijas bloku pēc stāvokļa detektēšanas, kas ir indikatīvs vismaz par vienu no sekojošiem stāvokļiem (a) un (b): (a) kameras vai virsmas temperatūra pārsniedz stacionāra stāvokļa temperatūras diapazonu, kas ietver iestatītu mērķtemperatūru vai iestatītu mērķtemperatūras diapazonu; (b) apkārtējās vides temperatūra pārsniedz apkārtējās vides sliekšņa temperatūru vai apkārtējās vides sliekšņa temperatūras diapazonu,

lai deaktivizētu vismaz vienu piespiedu konvekcijas bloku pēc stāvokļa detektēšanas, kas ir indikatīvs vismaz par vienu no sekojošiem stāvokļiem (I) un (II): (I) kameras vai virsmas temperatūra ir stacionāra stāvokļa temperatūras diapazonā; (II) apkārtējās vides temperatūra ir zemāka par apkārtējās vides sliekšņa temperatūru vai apkārtējās vides sliekšņa temperatūras diapazonu,

kas raksturīga ar to, ka siltuma pārnese fluīds fluīda kanālā satur šķidru fāzi un gāzveida fāzi, un ar to, ka sistēma ir izveidota pasīvai plūsmai fluīda kanālā.

2. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt fluīda kanāls satur termosifonu vai siltumvadu.

3. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt vismaz viens siltummainis, fluīda kanāls un siltuma pārnese fluīds ir izvietots, lai uzturētu iestatītu kameras vai virsmas mērķtemperatūru vai iestatītu mērķtemperatūras diapazonu, bez piespiedu konvekcijas bloka darbības stacionāra stāvokļa laikā, kad apkārtējās vides temperatūra nepārsniedz apkārtējās vides sliekšņa temperatūru vai apkārtējās vides sliekšņa temperatūras diapazonu.

4. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt vismaz viens siltummainis satur noraidītā siltuma siltummaini, kas pakļauts apkārtējās vides iedarbībai, un vismaz viens piespiedu konvekcijas bloks ir izveidots, lai uzlabotu siltumdevi no noraidītā siltuma siltummaiņa uz apkārtējo vidi.

5. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt noraidītā siltuma siltummainis satur vairākas ribas (305, 517), un fluīda kanāls ir vadītspējīgā termiskā savienojumā ar vairākām ribām.

6. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt siltuma transportēšanas sistēma satur vismaz vienu termoelektrisko siltumsūkni, kas ir izvietots, lai saņemtu siltumu no fluīda

kanāla un transportētu siltumu uz noraidītā siltuma siltummaini, un vismaz vienu termoelektrisko siltumsūkni, kas ir darbināms, reaģējot uz kameras vai virsmas temperatūru.

7. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 6. pretenziju, turklāt vismaz viens termoelektriskais siltumsūknis satur vairākus termoelektriskos siltumsūknus un kontrolleri, kas ir izvietots, lai atsevišķi vadītu vismaz divus termoelektriskos siltumsūknus no vairākiem termoelektriskajiem siltumsūkņiem.

8. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt vismaz viens siltummainis satur saņemta siltuma siltummaini, kas ir izvietots starp kameru vai virsmu un fluīda kanālu, un vismaz vienu piespiedu konvekcijas bloku, kas ir izvietots, lai uzlabotu siltuma aizvadišanu no kameras vai virsmas uz saņemta siltuma siltummaini.

9. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt apstākļi ir indikatīvi par stāvokli, kurā apkārtējās vides temperatūra pārsniedz apkārtējās vides sliekšņa temperatūru no apkārtējās vides sliekšņa temperatūras diapazona, kas ir noteikts, uztverot temperatūru no vismaz viena siltummaiņa.

10. Siltuma transportēšanas sistēma saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, turklāt vismaz viens piespiedu konvekcijas bloks satur elektriski darbināmu ventilatoru (311, 321, 721).

11. Metode siltuma transportēšanas sistēmas kontrolinga īstenošanai, lai uzturētu iestatītu kameras vai virsmas mērķtemperatūru vai iestatītu mērķtemperatūru diapazonu, turklāt siltuma transportēšanas sistēma satur vismaz vienu siltummaini, fluīda kanālu, kas satur siltuma pārnese fluīdu termiskā savienojumā ar vismaz vienu siltummaini un vismaz vienu piespiedu konvekcijas bloku, kas ir selektīvi darbināms, lai uzlabotu konvekcijas siltuma pārnese attiecībā uz vismaz vienu siltummaini, turklāt metode satur:

temperatūras datu indikatīvu saņemšanu vismaz par vienu no temperatūrām: (i) apkārtējās vides temperatūra, kas satur siltuma transportēšanas sistēmu, un (ii) kameras vai virsmas temperatūra,

vismaz viena piespiedu konvekcijas bloka aktivizēšanu pēc vismaz viena apstākļa detektēšanas, kas ir indikatīvs vismaz par vienu no sekojošiem stāvokļiem (a) un (b): (a) kameras vai virsmas temperatūra pārsniedz stacionāra stāvokļa temperatūras diapazonu, kas ietver iestatītu mērķtemperatūru vai iestatītu mērķtemperatūras diapazonu; (b) apkārtējās vides temperatūra pārsniedz apkārtējās vides sliekšņa temperatūru vai apkārtējās vides sliekšņa temperatūras diapazonu,

vismaz viena piespiedu konvekcijas bloka deaktivizēšanu pēc apstākļa detektēšanas, kas ir indikatīvs vismaz par vienu no sekojošiem stāvokļiem (I) un (II): (I) kameras vai virsmas temperatūra ir stacionāra stāvokļa temperatūras diapazonā; (II) apkārtējās vides temperatūra ir zem apkārtējās vides sliekšņa temperatūras vai apkārtējās vides sliekšņa temperatūras diapazona,

kas raksturīga ar to, ka siltuma pārnese fluīds fluīda kanālā satur šķidru fāzi un gāzveida fāzi, un ar to, ka fluīda kanālā tiek izvietota pasīva plūsma.

12. Metode saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt:

vismaz viens siltummainis satur noraidītā siltuma siltummaini, kas ir pakļauts apkārtējās vides iedarbībai,

vismaz vienu piespiedu konvekcijas bloku, kas ir izvietots, lai uzlabotu siltumdevi no noraidītā siltuma siltummaiņa uz apkārtējo vidi,

siltuma transportēšanas sistēma satur vismaz vienu termoelektrisko siltumsūkni, kas ir izvietots, lai saņemtu siltumu no fluīda kanāla un transportētu siltumu uz noraidītā siltuma siltummaini, un metode papildus satur vismaz viena piespiedu konvekcijas bloka, kas reaģē uz kameras vai virsmas temperatūru, selektīvu kontrolingu.

13. Metode saskaņā ar 11. vai 12. pretenziju, turklāt:

vismaz viens siltummainis satur saņemta siltuma siltummaini, kas ir izvietots starp kameru vai virsmu un fluīda kanālu,

vismaz viens piespiedu konvekcijas bloks ir izvietots, lai uzlabotu siltuma pārnese no kameras vai virsmas uz saņemta siltuma siltummaini,

siltuma transportēšanas sistēma satur vismaz vienu termoelektrisko siltumsūkni, kas ir izvietots, lai saņemtu siltumu no saņemta siltuma siltummaiņa, un

metode papildus satur vismaz viena piespiedu konvekcijas bloka, kas reaģē uz kameras vai virsmas temperatūru, selektīvu kontrolingu.

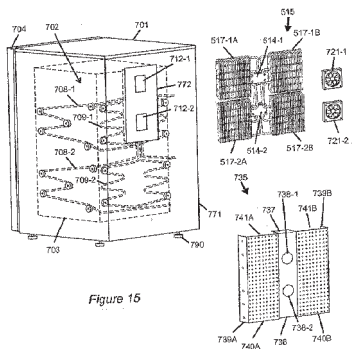


Figure 15

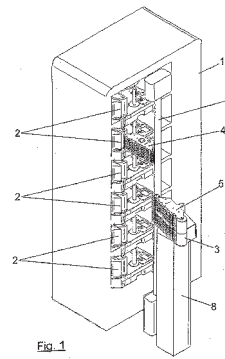


Fig. 1

- (51) **B65C 1/02**^(2006.01) (11) **3070015**
B65C 9/18^(2006.01)
 (21) 14809060.8 (22) 13.11.2014
 (43) 21.09.2016
 (45) 29.03.2017
 (31) 201331664 (32) 15.11.2013 (33) ES
 (86) PCT/ES2014/070839 13.11.2014
 (87) WO2015/071519 21.05.2015
 (73) Albéniz Etiquetaje Industrial, S.L., Polígono Industrial Landaben, E Nave B, 31012 Pamplona, ES
 (72) ALBENIZ GARCÍA-FALCES, Eduardo, ES LORENTE RODA, Josu, ES
 (74) Carvajal y Urquijo, Isabel, et al, Clarke, Modet & Co., Suero de Quiñones, 34-36, 28002 Madrid, ES
 Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā Tīpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV

(54) **MARKĒŠANAS MAŠĪNA LABELLING MACHINE**

(57) 1. Markēšanas mašīna, kas satur: vairākas izsniegšanas ierīces (2) apdrukātu un/vai daļēji apdrukātu etiķešu izsniegšanai; etiķešu uzklāšanas ierīci (3), kas ir nodalīta no etiķešu izsniegšanas ierīces (2); transportēšanas līdzekli etiķešu transportēšanai no dažādām etiķešu izsniegšanas ierīcēm (2) uz etiķešu uzklāšanas ierīci (3); turklāt: transportēšanas līdzeklis satur pirmo transportēšanas moduli (4) katrā pozīcijā apdrukātu etiķešu saņemšanai no etiķešu izsniegšanas ierīces (2) un otro fiksēto transportēšanas moduli (5), kas atbild par etiķešu uzklāšanas ierīces (3) nodrošināšanu ar etiķetēm; pirmo moduli ir iespējams novietot pretī otrajam, lai nodotu etiķetes no minētā pirmā moduļa uz otro moduli, turklāt minētā markēšanas mašīna ir raksturīga ar to, ka izsniegšanas ierīces (2) atrodas dažādos augstumos un ir sakārtotas kolonnā, un ar to, ka pirmais transportēšanas modulis pārvietojas vertikāli starp pozīcijām, kas sakrīt ar tām pozīcijām, ko aizņem etiķešu izsniegšanas ierīce (2).

2. Mašīna saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka kustīgais modulis ir uzstādīts uz vadīklas vai vertikālās piedziņas ierīces, kas ir aprīkota ar vilkšanas līdzekli, kas spēj virzīt minēto moduli starp pozīcijām pretī etiķešu izsniegšanas ierīcei (2) un otrajam fiksētajam modulim.

3. Mašīna saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka etiķešu uzklāšanas ierīce (3) ir uzstādīta pie otrā fiksētā transportēšanas moduļa (5) izejas.

4. Mašīna saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka otrais transportēšanas modulis (5) un etiķešu uzklāšanas ierīce (3) atrodas augstāk par pirmo transportēšanas moduli (4), turklāt minēto pirmo transportēšanas moduli (4) ir iespējams dažādos augstumos novietot pretī otrajam transportēšanas modulim (5).

5. Mašīna saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka pirmais un otrais transportēšanas moduli (4, 5) ir izveidoti, izmantojot nepārtrauktas auklas vai lentes (12), kuras var pārvietot longitudināli un kuras atrodas tuvu viena otrai un ir paralēlas, veidojot plakanu transportēšanas virsmu, kuras iekšpusē ir izvietota vakuuma sistēma, kas atbild par uzlīmju (14) piespiešanu pie plakanās transportēšanas virsmas.

6. Mašīna saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka otrais transportēšanas modulis (5) ir uzstādīts uz nekustīga atbalsta, izmantojot vertikālu asi (9).

- (51) **B65D 85/804**^(2006.01) (11) **3080012**
 (21) 15805497.3 (22) 08.12.2015
 (43) 19.10.2016
 (45) 26.04.2017
 (31) 14197488 (32) 11.12.2014 (33) EP
 (86) PCT/EP2015/078939 08.12.2015
 (87) WO2016/091860 16.06.2016
 (73) Qbo Coffee GmbH, Birkenweg 4, 8304 Wallisellen, CH
 (72) ASCHWANDEN, Ivo, CH
 (74) Frei Patent Attorneys, Frei Patentanwaltsbüro AG, Postfach 1771, 8032 Zürich, CH
 Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV

(54) **DZĒRIENA KAPSULA, DZĒRIENA SAGATAVOŠANAS SISTĒMA UN PAŅĒMIENS DZĒRIENA KAPSULAS IDENTIFICĒŠANAI BEVERAGE CAPSULE, BEVERAGE PREPARATION SYSTEM AND METHOD FOR IDENTIFYING A BEVERAGE CAPSULE**

(57) 1. Kapsula dzēriena pagatavošanai vārīšanas mašīnā, turklāt kapsulai ir ar ekstrakcijas materiālu pildīts kapsulas kausiņš (11) ar būtībā kvadrātveida dibenu (12) un ar kapsulas kausiņu (11) noslēdzošu kapsulas vāciņu (16),

kas raksturīga ar vismaz vienu pirmo optiski nolasāmu kodu (50) uz kapsulas kausiņa (11) dibena (12), turklāt: minētais kods satur divdimensionālu vairāku koda elementu (52, 53) izkārtojumu; pirmais kods (50) ir sadalīts iedomātā regulārā koda lauku (61, 62, 63, 64) izkārtojumā, kuri vismaz pa pāriem ir sagrupēti koda grupās (60); koda grupā (60) tikai viens vienīgs koda lauks (61, 62, 63, 64) ir aprīkots ar koda elementu (52, 53).

2. Kapsula atbilstoši 1. pretenzijai, turklāt koda elementa (52, 53) atrašanās vieta koda grupā (60) satur informāciju.

3. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt koda grupa (60) satur vismaz četrus koda laukus (61, 62, 63, 64).

4. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt vairākas koda grupas (60) un/vai koda lauki (61, 62, 63, 64) ir salikti kopā koda vārdā (70).

5. Kapsula atbilstoši 4. pretenzijai, turklāt katrs koda vārds (70) satur identisku skaitu koda elementu (52, 53).

6. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt koda informāciju redundanti satur vairāki koda vārdi (70).

7. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt katrs no koda elementiem (52, 53) katrā gadījumā satur informāciju, no kuras var tikt viennozīmīgi iegūts viens no vairākiem iespējamiem koda (50) izkārtojumiem dibena (12) plaknē.

8. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt pirmais kods (50) satur zināmu daudzumu būtībā identisku un būtībā identiski izkārtotu pirmo koda elementu (52, 53).

9. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt pirmie koda elementi (52) satur vismaz divus taisnu līniju posmus (52a, 52b), kas viens otram piekļaujas zem iepriekšnoteikta leņķa.

10. Kapsula atbilstoši 9. pretenzijai, turklāt vismaz viens pirmā koda elementa (52) līniju posms (52a, 52b) stiepjas būtībā paralēli būtībā taisnstūrveida vai kvadrātveida koda (50) ārējām malām (54) un/vai paralēli kvadrātveida dibena (12) ārējām malām (13).

11. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt koda elementi (52, 53) ir ar lāzera staru uznesti uz kapsulas kausiņa (11) dibena (12) vai ir iestrādāti dibenā (12).

12. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, turklāt pirmais kods (50) satur 50 līdz 400 koda elementus, vēlams 70 līdz 100 koda elementus.

13. Kapsula atbilstoši jebkurai no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīga ar vismaz vienu otro optiski nolasāmu kodu (150) uz kapsulas kausiņa (11) dibena (12), turklāt minētais otrais optiski nolasāmais kods satur vairāku otrā koda elementu (52') divdimensionālu izkārtojumu, kas attiecībā pret pirmā koda (50) viduspunktu (55) izvietoti radiāli ārpus pirmā koda (50).

14. Kapsula atbilstoši 13. pretenzijai, turklāt pirmā koda elementi (52) un otrā koda elementi (52') ir identiski, un pirmā koda elementi (52) salīdzinājumā ar otrā koda elementiem (52') ir izkārtoāti atšķirīgi.

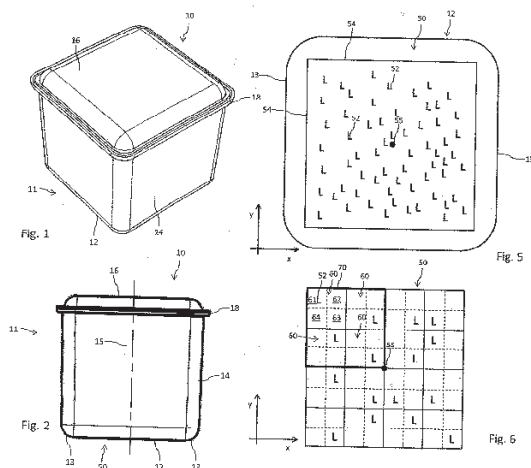
15. Sistēma dzēriena pagatavošanai no jebkurai iepriekšējai pretenzijām atbilstošas kapsulas, turklāt sistēma satur: dzēriena vārīšanas mašīnu (20), kurai ir dzēriena pagatavošanas kamera (26) kapsulas uzņemšanai, kapsulas kausiņš (11) ar būtībā kvadrātveida dibenu (12), kā arī optisks detektēšanas mezgls (24) pirmā koda (50) ar vairāku koda elementu (52, 53) divdimensionālu izkārtojumu uz dibena (12) nolasīšanai, kamēr kapsula (10) atrodas nolasīšanas pozīcijā (L) virs dzēriena pagatavošanas kameras (26), turklāt:

detektēšanas mezgls (24) ir izveidots tā, ka tas pirmo kodu (50) sadala iedomātā regulārā koda lauku (61, 62, 63, 64) izkārtojumā, tos sagrupē vismaz pa pāriem koda grupās (60), koda integritātes pārbaudīšanai nosaka koda elementu (52, 53) skaitu katrā koda grupā (50) un izvēlas koda grupas, kurās vienā koda grupā (60) ar vienu koda elementu (52, 53) ir izveidots tikai viens vienīgs koda lauks (61, 62, 63, 64),

sistēma papildus satur kapsulu (10) ar būtībā kvadrātveida dibenu kā arī ar pirmo optiski nolasāmo kodu (50) uz dibena (12), kura identitātes testa rezultātā parādās vairākas koda grupas (60) ar tieši vienu koda lauku (61, 62, 63, 64), kurā ir iekļauts koda elements (52, 53).

16. Paņēmiens kapsulas (10) identifikācijai, kura satur kapsulas kausiņu (11) ar būtībā kvadrātveida dibenu un kodu (50, 150) ar divdimensionālu vairāku koda elementu (52, 53) izkārtojumu uz dibena (12), dzēriena vārīšanas mašīnā (20), lai pagatavotu dzērienu, veicot šādus soļus:

- kapsulas, kuru lietotājs ievietojis dzēriena sagatavošanas mašīnā (20), pārvietošanu nolasīšanas pozīcijā (L),
- koda (50, 150), kas atrodas uz kapsulas kausiņa (1) dibena (12), sadalīšanu iedomātā regulārā koda lauku (61, 62, 63, 64) izkārtojumā un vismaz divu koda lauku (61, 62, 63, 64) sagrupēšanu vismaz pa pāriem koda grupās (60),
- integritātes pārbaudes veikšanu kodam (50), nosakot koda elementu (52, 53) skaitu katrā koda grupā (60) un izvēloties koda grupas, kurām koda grupā (60) tikai vienā vienīgā koda laukā (61, 62, 63, 64) ir iekļauts koda elements (52, 53), un
- koda (50, 150) dekodēšanu un kapsulas tipa identificēšanu, balstoties uz informāciju, ko satur kods (50, 150).



- (51) **E04F 15/02**^(2006.01) (11) **3105392**
 (21) 15710949.7 (22) 26.02.2015
 (43) 21.12.2016
 (45) 05.04.2017
 (31) PCT/NL2014/050118 (32) 26.02.2014 (33) WO
 20150107 23.02.2015 BY
 (86) PCT/NL2015/050120 26.02.2015
 (87) WO2015/130169 03.09.2015
 (73) Innovations 4 Flooring Holding N.V., Landhuis Joonchi, Kaya Richard J. Beaujon z/n, Willemstad, CW
 (72) BOUCKÉ, Eddy Alberic, BE
 RIETVELDT, Johan Christiaan, NL
 (74) Patentwerk B.V., P.O. Box 1514, 5200 BN 's-Hertogenbosch, NL
 Nīna DOLGICERE, Patentu aģentūra KDK, a/k 185, Rīga, LV-1084, LV

(54) **AR LĪDZĪGIEM PANEĻIEM SAVSTARPĒJI SAVIENOJAMS PANELIS PĀRSEGUMA VEIDOŠANAI PANEL INTERCONNECTABLE WITH SIMILAR PANELS FOR FORMING A COVERING**

(57) 1. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57), jo īpaši grīdas paneļis (1, 42, 43, 46, 53, 57), kas savstarpēji savienojams ar līdzīgiem paneļiem (1, 42, 43, 46, 53, 57), lai veidotu pārsegumu, kas satur:
 - centrā novietotu serdeni (2, 58), kas nodrošināts ar augšējo malu (3, 58a) un apakšējo malu (4, 58b), un minētais serdenis (2, 58) ir nodrošināts ar:

- o pirmo pretēju šķautņu (5, 6, 40, 41, 44, 45, 47, 48) pāri, kas satur:
 - pirmās šķautnes (5, 40, 44, 47), kuras satur sānu tapas (9, 49, 54), kas stiepjas būtībā paralēli paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšējai malai (3, 58a), pie tam: minēto sānu tapu (9, 49, 54) apakšējās priekšējās zonas ir noapaļotas vismaz daļēji; minēto tapu apakšējās aizmugurējās zonas ir konfigurētas kā atbalsta zona (12); apakšējās aizmugurējās zonas ir novietotas tuvāk paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšējās malas (3, 58a) līmenim nekā apakšējās priekšējās zonas zemākā daļa,
 - pretējās otrās šķautnes (6, 41, 45, 48), kuras satur padziļinājumu (15), lai izvietotu vismaz daļu no papildu paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) uz sāniem vērstas tapas (9, 49, 54), pie tam: minētais padziļinājums (15) ir norobežots ar augšējo malu (13, 52) un apakšējo malu (14); minētā apakšējā mala (14) ir nodrošināta ar uz augšu izvirzīto izcilni (17), lai balstītu uz sāniem vērstās tapas (9, 49, 54) atbalsta zonu (12),
 - uz sāniem vērstas tapas (9, 49, 54), kas ir konstruētas tā, ka bloķēšana notiek ar ievadīšanas kustību papildu paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) uz sāniem vērstās tapas (9, 49, 54) padziļinājumā (15) un slīpu lejpurvērstu kustību pa asi, kas paralēla pirmajai šķautnei (5, 40, 44, 47), kā rezultātā uz sāniem vērstās tapas (9, 49, 54) augšpuse saslēgsies ar augšējo malu (13, 52) un uz sāniem vērstās tapas (9, 49, 54) atbalsta zona (12) tiks atbalstīta ar un/vai saskarsies ar apakšējās malas (14) izcilni (17), kas noved pie blakusesošo paneļu bloķēšanas pirmajā (5, 40, 44, 47) un otrajā (6, 41, 45, 48) šķautnē gan horizontālā virzienā, gan vertikālā virzienā;

o otro pretēju šķautņu (7, 8) pāri, kurš satur:
 ■ trešo šķautni (7), kas satur vienu augšpurvērstu tapu (19, 61), vismaz vienu augšpurvērstu spārnu (20, 62), kas attālināts no augšpurvērstās tapas (19, 61) un vienas augšpurvērstās rievas (21, 63), kas izveidota starp augšpurvērsto tapu (19, 61) un augšpurvērsto spārnu (20, 62), pie tam vismaz daļa no augšpurvērstās tapas (19, 61) puses (19e, 61e) ir vērstā prom no augšpurvērstā spārna (20, 62), kas satur būtībā nekustīgu pirmo bloķēšanas elementu (23, 64), un
 ■ ceturto šķautni (8), kura satur vienu lejpurvērstu tapu (25, 66), vismaz vienu lejpurvērstu spārnu (26, 67), kas attālināts no lejpurvērstās tapas (25, 66), un vienu lejpurvērstu rievu (27, 68), kas izveidota starp lejpurvērsto tapu (25, 66) un lejpurvērsto spārnu (26, 67), pie tam lejpurvērstais spārns (26, 67) satur, vēlams, būtībā nekustīgu otro bloķēšanas elementu (30, 69), kas pielāgots sadarbībai ar trešās šķautnes (7) pirmo bloķēšanas elementu (23, 64) vēl papildu panelī (1, 42, 43, 46, 53, 57),

■ pie tam trešā (7) un ceturkā (8) šķautnes ir konstruētas tā, ka bloķēšana notiek paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) slīpas virzības laikā uz leju, sakabinot pie papildu paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) pirmās

šķautnes (5, 40, 44, 47) ar papildu paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) otro šķautni (6, 41, 45, 48), pie kam sakabināmā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) ceturta šķautne (8) veic šķērēšanas kustību pretim vēl viena paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) trešajai šķautnei (7) tā, ka sakabināmā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) ceturtais šķautnes (8) lejuvērsta tapa (25, 66) tiek spiesta minētā cita paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) trešās šķautnes (7) augšpūvētajā rievā (21, 63), un minētā cita paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšpūvētā tapa (19, 61) tiek spiesta sakabināmā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) lejuvērsta rievā (27, 68), deformējot trešo šķautni (7) un/vai ceturto šķautni (8), kā rezultātā tiek bloķēti blakus esošie paneļi (1, 42, 43, 46, 53, 57) trešajā (7) un ceturtajā (8) šķautnē gan horizontālā virzienā, gan vertikālā virzienā,

kas raksturīgs ar to, ka vismaz daļa no augšpūvēstās tapas (19, 61) malas (19a, 61a), kas vērsta pret augšpūvēsto spārnu (20, 62), ir noliekta pret augšpūvēsto spārnu (20, 62), un ar to, ka vismaz daļa no lejuvērstās tapas (25, 66) puses (25a), kas saskaras ar lejuvērsto spārnu (26, 67), ir noliekta lejuvērsta spārna (26, 67) virzienā.

2. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā 1. pretenziju, pie kam izciļņa pusei (17), kas vērsta pret serdeni (2, 58), ir slīpa orientācija, spiežot divus paneļus (1, 42, 43, 46, 53, 57) samontētā stāvoklī vienu pret otru.

3. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, pie kam: panelim (1, 42, 43, 46, 53, 57) ir būtībā taisnstūra forma; pretējo šķautņu (5, 6, 40, 41, 44, 45, 47, 48) pirmais pāris ir izvietots uz paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) garajām malām, bet pretējo šķautņu (7, 8) otrais pāris ir izvietots uz paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) īsajām malām.

4. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam vismaz daļa no augšpūvēstās tapas (19, 61) malas (19b), kas vērsta pret augšpūvēsto spārnu (20, 62), veido augšpūvēsto izlīdzināšanas šķautni (19b) nolūkā sakabināt trešo šķautni (7) ar blakus esošā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) ceturto šķautni (8), un/vai vismaz daļa no lejuvērstās tapas (25, 66) malas (25b), kas vērsta prom no lejuvērsta spārna (26, 67), veido slīpu lejuvērstu izlīdzināšanas šķautni (25b) nolūkā sakabināt ceturto šķautni (8) ar blakus esošā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) trešo šķautni (7).

5. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam katra no augšpūvētajām tapām (19, 61) un lejuvērstajām tapām (25, 66) ir būtībā nekustīgas un/vai būtībā cietas.

6. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam vismaz daļa no augšpūvēstās spārna (20, 62), kas atrodas blakus paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšējai malai (3, 58a), ir pielāgota, lai saskartos ar vismaz daļu no lejuvērstās tapas (25, 66), kas atrodas blakus cita paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšējai malai (3, 58a) samontētā stāvoklī.

7. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšējā mala (3, 58a) ir pielāgota, lai būtībā vienlaidus saslēgtos ar cita paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšējo malu (3, 58a).

8. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam pirmais bloķēšanas elements (23, 64) ir novietots atstātus no augšpūvēstās tapas (19, 61) apakšējās malas.

9. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam otrais bloķēšanas elements (30, 69) ir novietots atstātus no lejuvērstās rievās (27, 68) augšējās malas un/vai kur otrais bloķēšanas elements (30, 69) ir novietots atstātus no lejuvērstās rievās (27, 68) apakšējās malas.

10. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam leņķis, ko no vienas puses veido virziens, kurā stiepjas vismaz daļa no augšpūvēstās tapas (19, 61) malas (19a, 61a), kas vērsta pret augšpūvēsto spārnu (20, 62), un no otras puses veido serdeni (2, 58) augšējās malas (3, 58a) perpendikuls (N1), atrodas robežās no 0 līdz 60 grādiem, jo īpaši no 0 līdz 45 grādiem, un/vai leņķis, ko no vienas puses veido virziens, kurā plešas vismaz daļa no lejuvērstās tapas (25, 66) sānu malas (25a), kas vērsta pret lejuvērsto spārnu (26, 67), un no otras puses veido serdeni apakšējās malas (4, 58b)

perpendikuls (N2), atrodas robežās no 0 līdz 60 grādiem, jo īpaši no 0 līdz 45 grādiem.

11. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam: vismaz daļa no augšpūvēstās tapas (19, 61) augšējās malas (19d, 61d) virzās slīpi uz leju augšpūvēstās tapas (19, 61) malas (19e) virzienā, kas vērsta prom no augšpūvēstās spārna (20, 62); lejuvērstās rievās (27, 68) augšējai malai (68a) analogi ir slīpi augšpūvēsta orientācija lejuvērstās tapas (25, 66) malas (25a) virzienā, kas vērsta pret lejuvērsto spārnu (26, 67).

12. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam vismaz daļai no ceturtais šķautnes (8) izlīdzināšanas šķautnes (66b) ir būtībā lēzenāka orientācija nekā vismaz daļai no trešās šķautnes (7) augšpūvēstās spārna (20, 62).

13. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam daļa no trešās šķautnes (7) augšpūvēstās spārna (20, 62), kas savienots ar serdeni (2, 58), veido apturēšanas virsmu (20b) vismaz daļai no lejuvērstās tapas (25, 66) malas, kas vērsta prom no lejuvērsta spārna (26, 67).

14. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam daļa no trešās šķautnes (7) augšpūvēstās spārna (20, 62), kas savienots ar serdeni (2, 58), ir orientēta būtībā vertikāli un/vai vismaz daļa no lejuvērstās tapas (25, 66) malas, kas vērsta prom no lejuvērsta spārna (26, 67), būtībā ir orientēta vertikāli.

15. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam: augšpūvēstajai rievai (21, 63) ir piešķirta tāda forma, ka šī augšpūvēstā rievā (21, 63) ir pielāgota, lai uztvertu bloķētā veidā vismaz daļu no blakus esošā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) lejuvērstās tapas (25, 66); augšpūvēstā rievā (21, 63), vēlams, ir pielāgota, lai ar sajūguma efektu uztvertu blakus esošā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) lejuvērsto tapu (25, 66); lejuvērsta rievā (27, 68), vēlams, ir pielāgota tā, lai ar sajūguma efektu uztvertu blakus esošā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) augšpūvēsto tapu (19, 61).

16. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam augšpūvēstais spārns (20, 62) un lejuvērstais spārns (26, 67) plešas būtībā paralēlos virzienos.

17. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam pirmais bloķēšanas elements (23, 64) satur vismaz vienu izliekumu uz āru (23, 64), bet otrais bloķēšanas elements (30, 69) satur vismaz vienu padziļinājumu (30, 69), kura izliekums uz āru (23, 64) ir pielāgots, lai vismaz daļēji ieiētu blakus esošā piekabinātā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) padziļinājumā (30, 69) un lai nodrošinātu bloķētu sakabi.

18. Panelis saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam otrais bloķēšanas elements (30, 69) satur vismaz vienu izliekumu uz āru, bet pirmais bloķēšanas elements (23, 64) satur vismaz vienu padziļinājumu, kura izliekums uz āru ir pielāgots, lai vismaz daļēji tiktu uztverts blakus esošā piekabinātā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) padziļinājumā un lai nodrošinātu bloķētu sakabi.

19. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam: lejuvērstās tapas (25, 66) mala (25c), kas ir vērsta prom no lejuvērsta spārna (26, 67), ir nodrošināta ar trešo bloķēšanas elementu (24); augšpūvēstais spārns (20, 62) ir nodrošināts ar ceturto bloķēšanas elementu (29); minētais trešais bloķēšanas elements (24) ir pielāgots, lai sadarbotos ar cita paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) ceturto bloķēšanas elementu (29).

20. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam šķautnes (5, 6, 7, 8) ir cieši saistītas ar serdeni (2, 58).

21. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) ir izgatavots vismaz daļēji no koka un/vai no plastmasas, jo īpaši no termoplastmasas, vēlams polivinilhlorīda (PVC).

22. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) satur līdzsvarojošā slāņa laminātu, serdes slāni un augšējo struktūru, kas ir izvietota serdes slāņa augšpusē, pie kam augšējās struktūras sastāvā, vēlams, ir dekoratīvs slānis un aizsargslānis, kas izvietots dekoratīvā slāņa augšpusē.

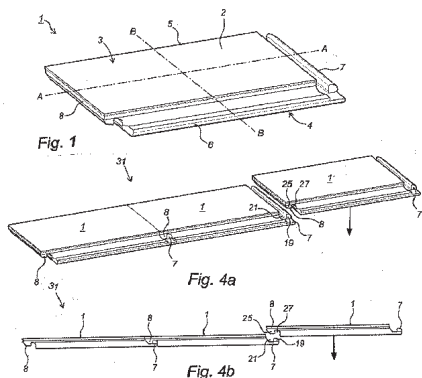
23. Panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) saskaņā ar jebkuru no iepriekšminētajām pretenzijām, pie kam pirmais bloķēšanas elements (23,

64) ir novietots zemākā līmenī nekā augšupvērstās tapas (19, 61) augšupvērstā izlīdzinošā šķautne (19b, 61b).

24. Pārsegums, it īpaši grīdas segums, kas sastāv no savstarpēji saistītiem paneļiem (1, 42, 43, 46, 53, 57) atbilstoši konstrukcijai, kas definēta jebkurā no iepriekšminētajām pretenzijām.

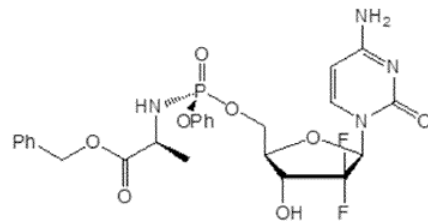
25. Savstarpēji savienojamu paneļu (1, 42, 43, 46, 53, 57) montāžas metode, kuru konstrukcija definēta jebkurā no 1. līdz 23. pretenzijai, kas veido 24. pretenzijā definēto pārsegumu, turklāt metode satur šādas darbības:

- A) pirmā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) nodrošināšanu,
- B) otrā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) pirmās šķautnes (5, 40, 44, 47) uz sāniem vērstas tapas (9, 49, 54) virzīšanu slīpā stāvoklī pirmā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) otrās šķautnes (6, 41, 45, 48) padziļinājumā (15),
- C) otrā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) virzīšanu slīpi uz leju attiecībā pret pirmo paneli (1, 42, 43, 46, 53, 57), līdz abi paneļi (1, 42, 43, 46, 53, 57) atrodas vienā plaknē,
- D) trešā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) pirmās šķautnes (5, 40, 44, 47) uz sāniem vērstas tapas (9, 49, 54) virzīšanu slīpā stāvoklī pirmā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) otrās šķautnes (6, 41, 45, 48) padziļinājumā (15), un
- E) trešā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) virzīšanu slīpi uz leju attiecībā pret pirmo un otro paneli (1, 42, 43, 46, 53, 57), līdz paneļi (1, 42, 43, 46, 53, 57) atrodas vienā plaknē, trešā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) ceturtās šķautnes (8) lejupvērstā tapa (25, 66) iekeras otrā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) trešās šķautnes (7) augšupvērstajā rievā (21, 63) un otrā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) trešās šķautnes (7) augšupvērstā tapa (19, 61) iekeras trešā paneļa (1, 42, 43, 46, 53, 57) ceturtās šķautnes (8) lejupvērstajā rievā (27, 68), kā rezultātā trešais panelis (1, 42, 43, 46, 53, 57) bloķēties attiecībā pret pirmo paneli (1, 42, 43, 46, 53, 57) pirmajā un otrajā šķautnēs (5, 6, 40, 41, 44, 45, 47, 48) un attiecībā uz otro paneli (1, 42, 43, 46, 53, 57) bloķēties trešajā un ceturtajā šķautnēs (5, 6, 40, 41, 44, 45, 47, 48) gan horizontālā virzienā, gan vertikālā virzienā.

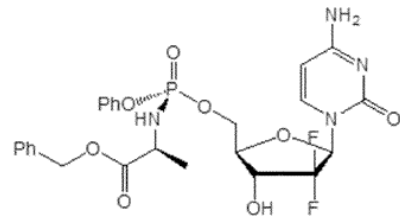


- (51) **C07H 1/00**^(2006.01) (11) **3150616**
C07H 19/06^(2006.01)
C07H 19/16^(2006.01)
- (21) 16195036.5 (22) 15.11.2013
(43) 05.04.2017
(45) 10.05.2017
(31) 201220666 (32) 16.11.2012 (33) GB
201307314 23.04.2013 GB
- (62) EP13792965.9 / EP2920192
(73) University College Cardiff Consultants Limited, P.O. Box 497, 30 - 36 Newport Road, Cardiff CF24 0DE, GB
(72) McGUIGAN, Christopher, GB
PERTUSATI, Fabrizio, GB
(74) Harrison Goddard Foote, Belgrave Hall, Belgrave Street, Leeds LS2 8DD, GB
Svetlana MAKEJEVA, SIA Intelektuālā īpašuma juridiskā firma LATISS, Stabu iela 44-21, Rīga, LV-1011, LV
- (54) **RP/SP GEMCITABĪN-[FENIL(BENZILOKSI-L-ALANINIL)]-FOSFĀTA MAISĪJUMS**
MIXTURE OF RP/SP GEMCITABINE-[PHENYL-(BENZYL-OXY-L-ALANINYL)]-PHOSPHATE

(57) 1. Gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-fosfāts
gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-(S)-fosfāts:

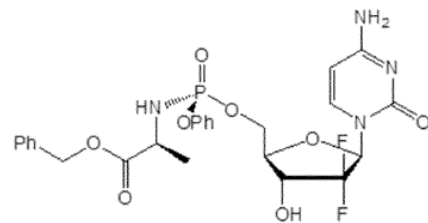


un gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-(R)-fosfāts:



maisījuma formā, turklāt (S) epimēra un (R) epimēra attiecība ir vismaz 20:1.

2. Gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-fosfāts saskaņā ar 1. pretenziju, kas ir 100 % gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-(S)-fosfāts:



3. Gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-fosfāts saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju izmantošanai vēža ārstēšanā.

4. Gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-fosfāts izmantošanai saskaņā ar 3. pretenziju, turklāt vēzis ir cietis no vēža.

5. Gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-fosfāts izmantošanai saskaņā ar 4. pretenziju, turklāt cietis no vēža ir izvēlēts no krūts, resnās zarnas un priekšdziedzera vēža.

6. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur gemcitabīn-[fenil-(benziloksi-L-alaninil)]-fosfātu saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju kopā ar farmaceutiski pieņemamu nesēju, atšķaidītāju vai palīgvielu.

7. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 6. pretenziju intravenozai lietošanai.

8. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 7. pretenziju, turklāt kompozīcija satur sterilu ūdens šķīdumu.

9. Farmaceutiska kompozīcija saskaņā ar 8. pretenziju, turklāt ūdens šķīdums ir Ringera šķīdums vai izotonisks nātrija hlorīds.

10. Kompozīcija saskaņā ar 6. līdz 9. pretenzijai, turklāt kompozīcija ir paredzēta izmantošanai vēža ārstēšanā.

11. Kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 10. pretenziju, turklāt cietis no vēža ir izvēlēts no krūts, resnās zarnas un priekšdziedzera vēža.

12. Kompozīcija izmantošanai saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt cietis no vēža ir izvēlēts no krūts, resnās zarnas un priekšdziedzera vēža.

Latvijā apstiprināto Eiropas patentu publikācijas

(Publikācijas saskaņā ar 2007. gada 15. februāra Patentu likuma 71. panta trešo un piekto daļu)

- (51) **B42D 25/00**⁽²⁰¹⁴⁰¹⁾ (11) **1893416**
B24D 15/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
 (21) 06754268.8 (22) 09.06.2006
 (43) 05.03.2008
 (45) 11.03.2009
 (45) 01.11.2017 (publikācija pēc iebilduma)
 (31) 102005027380 (32) 14.06.2005 (33) DE
 (86) PCT/EP2006/005567 09.06.2006
 (87) WO 2006/133863 21.12.2006
 (73) OVD Kinegram AG, Zählerweg 12, 6301 Zug, CH
 (72) SCHILLING, Andreas, CH
 TOMPKIN, Wayne, Robert, CH
 SCHAEDLER, René, CH
 (74) Zinsinger, Norbert, et al, Louis, Pöhlau, Lohrentz,
 Patentanwälte, Postfach 30 55, 90014 Nürnberg, DE
 Ilze VEISA, Bērziņu iela 25, Ogre, Ogres novads, LV-5001,
 Latvija
 (54) **DROŠĪBAS DOKUMENTS**
SECURITY DOCUMENT

(57) 1. Drošības dokuments, kas sastāv no pamata nesējslāņa un caurspīdīga drošības elementa (12, 62, 72, 92), kurš izvietots logā vai pamata nesējslāņa caurspīdīgajā rajonā un kuram ir caurspīdīgs strukturāls slānis (16, 66, 96) un difraktīva reljefa struktūra, kas izveidota pirmajā strukturālā slāņa virsmā, pie kam: strukturālā slāņa (16, 66, 96) pirmajā rajonā (12f, 72a) ir izveidota pirmā reljefa struktūra strukturālā slāņa (16, 66, 96) pirmajā virsmā, kas ir izveidota kā asimetriska difraktīva reljefa struktūra ar perioda garumu līdz 20 μm un satur burtu un ciparu un/vai grafisku informāciju, kura ir redzama novērotājam no drošības elementa (12, 62, 72, 92) priekšējās un/vai aizmugurējās puses; pirmās virsmas pusē viens vai vairāki slāņi uz strukturālā slāņa (16, 66, 96) ir izveidoti kā atstarojoši slāņi, caurspīdīgi slāņi vai caurspīdīgi slāņi ar atstarošanas indeksa atšķirību, lielāku par 0,2 attiecībā pret strukturālo slāni, tā ka reljefā struktūra uz drošības elementa (12, 62, 72, 92) priekšējās un aizmugurējās virsmas krītošo gaismu noliec pirmajā rajonā (12f, 72a); pirmā reljefā struktūra ir izveidota tā, ka krītošā gaisma pirmā reljefā struktūra veido optisku efektu, kas atšķiras skatā no priekšpusē un no aizmugures, tā ka informācija, kas redzama novērotājam priekšpusē un/vai aizmugures pusē, nav vienkārši spoguļskatā apgriezta otrās puses informācija; strukturālā slāņa (16, 66, 96) otrajā reģionā (12t, 72b) pirmajā strukturālā slāņa (16, 66, 96) virsmā ir iespiesta otra reljefa struktūra, kura ir izveidota kā asimetriska difraktīva reljefa struktūra un kuras virziens ir izveidots kā spoguļattēls attiecībā pret pirmo reljefo struktūru, kas iespiesta pirmajā rajonā (12f, 72a); krītošā gaisma otrā reljefā struktūra veido optisku efektu, kas atšķiras skatā no priekšpusē un no aizmugures, un pirmā reljefā struktūra un/vai otrā reljefā struktūra ir izveidotas kā spīdošs režģis, kurš ir izveidots kā ahromatisks spīdošs režģis ar režģa konstanti no 20 μm līdz 3 μm, īpaši 10 μm, un kura profila dziļums ir no 0,3 μm līdz 5 μm, īpaši 1,5 μm.

2. Drošības dokuments saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka strukturālā slāņa (16) pirmais rajons (12f) un otrs rajons (12t) veido intermitējošus režģus.

3. Drošības dokuments saskaņā ar 2. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka strukturālā slāņa (16) pirmais rajons (12f) un otrs rajons (12t) veido lineāri intermitējošus režģus.

4. Drošības dokuments saskaņā ar 2. vai 3. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka režģa platums ir mazāks par 300 μm, īpaši 50 μm.

5. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka strukturālā slāņa (16) pirmā virsma vismaz daļēji ir pārklāta ar atstarojošu metālisku slāni (96m).

6. Drošības dokuments saskaņā ar 5. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka atstarojošais metāliskais slānis (96m) ir izveidots

no dažādiem materiāliem, jo īpaši pirmais rajons (12f) ir pārklāts ar pirmo metālisko slāni un otrs rajons (12t) ir pārklāts ar otro metālisko slāni.

7. Drošības dokuments saskaņā ar 5. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka metāliskajam slānim (96m) ir necaurspīdīga raksta zonas.

8. Drošības dokuments saskaņā ar 5. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka metāliskais slānis (96m) vismaz reģionāli ir izveidots ar tādu biežumu, ka tas ir caurspīdīgs gaismā.

9. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka pirmais strukturālais slānis (16, 66, 96) vismaz reģionāli ir pārklāts ar dielektrisku augstas atstarošanas indeksa (*High Reflective Index*) HRI slāni, pie kam noklātie reģioni ir izveidoti daļēji caurspīdīgi.

10. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka pirmā reljefā struktūra vai otrā reljefā struktūra ir asimetriska difraktīva reljefa struktūra (96r), kas ir izveidota ar mainīgu telpisko frekvenci vai dziļumu, sākot no atskaites punkta, vismaz divos virzienos un ir uznesta uz viena atstarojošā slāņa.

11. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka strukturālā slāņa (16, 66, 96) trešajā reģionā pirmajā strukturālā (16, 66, 96) slāņa virsmā ir izformēta trešā reljefā struktūra, pie kam krītošā gaisma trešā reljefā struktūra veido optisko efektu, kas ir vienāds skatā no priekšpusē un no aizmugures.

12. Drošības dokuments saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka trešā reljefā struktūra ir izveidota kā simetriska difraktīva reljefa struktūra.

13. Drošības dokuments saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka trešā reljefā struktūra ir izveidota kā matēta struktūra.

14. Drošības dokuments saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka trešajā rajonā ir izvietota plānu slāņu sistēma.

15. Drošības dokuments saskaņā ar 10. pretenziju, kas raksturīgs ar to, ka trešajā rajonā ir izvietots šķidru kristālu slānis.

16. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, kas raksturīgs ar to, ka drošības elements ir daudzslāņu plēve ar caurspīdīgu nesējslāni.

17. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka drošības elements ir pārneses plēves pārneses slānis.

18. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka strukturālais slānis (16, 66, 96) ir drošības dokumenta ārējais slānis vai daļa no drošības dokumenta ārējā slāņa.

19. Drošības dokuments saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, kas raksturīgs ar to, ka strukturālais slānis (16, 66, 96) ir drošības dokumenta iekšējais slānis vai daļa no drošības dokumenta iekšējā slāņa.

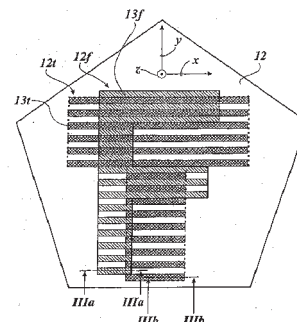
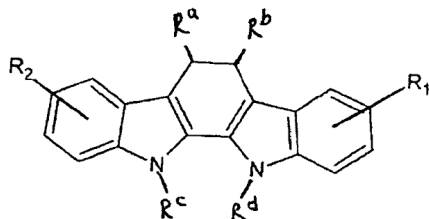


Fig. 2

- (51) **A61K 31/765**⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾ (11) **1919979**
A61P 17/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
A61P 35/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
A61P 19/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
A61P 25/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
C08G 61/12⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
C08G 73/06⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾
A61K 47/50⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

- (21) 06777076.8 (22) 25.08.2006
 (43) 14.05.2008
 (45) 15.01.2014
 (45) 29.03.2017 (publikācija pēc iebilduma)
 (31) 710890 P (32) 25.08.2005 (33) US
 720454 P 27.09.2005 US
 811469 P 07.06.2006 US
 (86) PCT/EP2006/008374 25.08.2006
 (87) WO2007/022999 01.03.2007
 (73) Creabilis Therapeutics S.P.A., BioIndustry Park, Via Ribes, 5, 10010 Colleretto Giacosa, IT
 (72) TRAVERSA, Silvio, IT
 BAGNOD, Raffaella, IT
 BARONE, Domenico, IT
 BERTARIONE RAVA ROSSA, Luisa, IT
 FUMERO, Silvano, IT
 MAINERO, Valentina, IT
 MARCONI, Alessandra, IT
 ODERDA, Cecilia, CH
 PINCELLI, Carlo, IT
 LORENZETTO, Chiara, IT
 BECCARIA, Luca, IT
 (74) Weickmann & Weickmann PartmbB, Postfach 860 820, 81635 München, DE
 Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
 (54) **K-252A POLIMĒRKONJUGĀTI UN TO ATVASINĀJUMI**
POLYMER CONJUGATES OF K-252A AND DERIVATIVES
THEREOF
 (57) 1. Indolokarbazola savienojuma ar vispārīgo formulu (I):



Formula (I),

kur R^a un R^b neatkarīgi ir ūdeņraža atoms vai organiska grupa, kas izvēlēta no rindas, kas sastāv no aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkenilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkinilgrupas, hidroksilgrupas, zemākās alkoksigrupas, karboksilgrupas vai alkoksikarbonilgrupas; vai

R^a un R^b kopā veido 5- līdz 7-locekļu ciklisku struktūru, tieši kondensētu ar indolo[2,3-a]karbazola kodola struktūru, kas satur 0, 1 vai 2 heteroatomus un eventuāli satur karbonilgrupu, un turklāt cikliskā struktūra ir neaizvietota vai ir aizvietota ar vismaz vienu aizvietotājgrupu, kas izvēlēta no karbonilgrupas vai W_1 , vai W_2 , un turklāt, ja cikliskās struktūras heteroatoms ir slāpekļa atoms, slāpekļa atoms ir aizvietots ar grupu R_3 ; un kur R^c un R^d ir:

(a) neatkarīgi ūdeņraža atoms vai organiska grupa, kas ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkenilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkinilgrupas, hidroksilgrupas, zemākās alkoksigrupas, karboksilgrupas vai alkoksikarbonilgrupas; vai

viena no R^c un R^d ir izvēlēta no ūdeņraža atoma, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas un hidroksilgrupas, kamēr otra no R^c un R^d ir 3- līdz 7-locekļu cikliska grupa, turklāt cikliskā grupa ir neaizvietota vai ir aizvietota ar vismaz vienu funkcionālu grupu, kas ir piemērota polimērgrupas konjugēšanai; vai

(b) R^c un R^d kopā veido 3- līdz 7-locekļu ciklisku grupu, turklāt cikliskā grupa ir neaizvietota vai ir aizvietota ar vismaz vienu funkcionālu grupu, kas ir piemērota polimērgrupas konjugēšanai; un

kur R^1 un R^2 ir vienādas vai dažādas grupas un katra neatkarīgi ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no:

(a) ūdeņraža atoma, halogēna atoma, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkenilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkinilgrupas,

hidroksilgrupas, zemākās alkoksigrupas, karboksilgrupas, zemākās alkoksikarbonilgrupas, acilgrupas, nitrogrupas, karbamoilgrupas, zemākās alkilaminokarbonilgrupas, $-NR^5R^6$, kur R^5 un R^6 katra neatkarīgi ir izvēlēta no ūdeņraža atoma, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkenilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkinilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas heteroarilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas aralkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilaminokarbonilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas arilaminokarbonilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, karbamoilgrupas, acilgrupas, vai R^5 un R^6 ir apvienotas ar heterocikliskās grupas slāpekļa atomu,

(b) $-CO(CH_2)_jR^4$, kur j ir 1 līdz 6 un R^4 ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no:

(i) ūdeņraža atoma, halogēna atoma, $-N_3$,

(ii) $-NR^5R^6$, kur R^5 un R^6 ir, kā noteikts iepriekš,

(iii) $-SR^7$, kur R^7 ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkenilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkinilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas heteroarilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas aralkilgrupas, $-(CH_2)_aCO_2R^{10}$ (kur a ir 1 vai 2 un kur R^{10} ir izvēlēts no rindas, kas sastāv no ūdeņraža atoma un aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas) un $-(CH_2)_aCO_2NR^5R^6$,

(iv) $-OR^8$, $-OCOR^8$, kur R^8 ir izvēlēts no ūdeņraža atoma, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkenilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkinilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas arilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas heteroarilgrupas,

(c) $-CH(OH)(CH_2)_jR^4$, kur j un R^4 ir, kā noteikts iepriekš,

(d) $-(CH_2)_dCHR^{11}CO_2R^{12}$ vai $-(CH_2)_dCHR^{11}CONR^5R^6$, kur d ir 0 līdz 5, R^{11} ir ūdeņraža atoms, $-CONR^5R^6$ vai $-CO_2R^{13}$, kur R^{13} ir ūdeņraža atoms vai aizvietota vai neaizvietota zemākā alkilgrupa un R^{12} ir ūdeņraža atoms vai aizvietota vai neaizvietota zemākā alkilgrupa,

(e) $-(CH_2)_kR^{14}$, kur k ir 2 līdz 6 un R^{14} ir halogēna atoms, aizvietota vai neaizvietota arilgrupa, aizvietota vai neaizvietota heteroarilgrupa, $-COOR^{15}$, $-OR^{15}$ (kur R^{15} ir ūdeņraža atoms, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkenilgrupa, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkinilgrupa, aizvietota vai neaizvietota arilgrupa, aizvietota vai neaizvietota heteroarilgrupa vai acilgrupa), $-SR^7$ (kur R^7 ir, kā noteikts iepriekš), $-CONR^5R^6$, $-NR^5R^6$ (kur R^5 un R^6 ir, kā noteikts iepriekš) vai $-N_3$,

(f) $-CH=CH(CH_2)_mR^{16}$, kur m ir 0 līdz 4 un R^{16} ir ūdeņraža atoms, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkenilgrupa, aizvietota vai neaizvietota arilgrupa, aizvietota vai neaizvietota heteroarilgrupa, $-COOR^{15}$, $-OR^{15}$ (kur R^{15} ir, kā noteikts iepriekš), $-CONR^5R^6$ vai $-NR^5R^6$ (kur R^5 un R^6 ir, kā noteikts iepriekš),

(g) $-CH=C(CO_2R^{12})_2$, kur R^{12} ir, kā noteikts iepriekš,

(h) $-C\equiv C(CH_2)_nR^{16}$, kur n ir 0 līdz 4 un R^{16} ir, kā noteikts iepriekš,

(i) $-CH_2OR^{22}$, kur R^{22} ir (tri-zemākā alkil)siililgrupa, kurā trīs zemākās alkilgrupas ir vienādas vai dažādas, vai kur R^{22} ir ar tādu pašu nozīmi kā R^8 ,

(j) $-CH(SR^{23})_2$ un $-CH_2-SR^7$, kur R^{23} ir zemākā alkilgrupa, zemākā alkenilgrupa vai zemākā alkinilgrupa un kur R^7 ir, kā noteikts iepriekš; un

R_3 ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, acilgrupa, karbamoilgrupa, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkilgrupa, aizvietota vai neaizvietota alkenilgrupa, aizvietota vai neaizvietota zemākā alkinilgrupa vai aminogrupa; un

W^1 un W^2 neatkarīgi ir ūdeņraža atoms, hidroksilgrupa vai W^1 un W^2 kopā apzīmē skābekļa atomu,

polimērkonjugāts

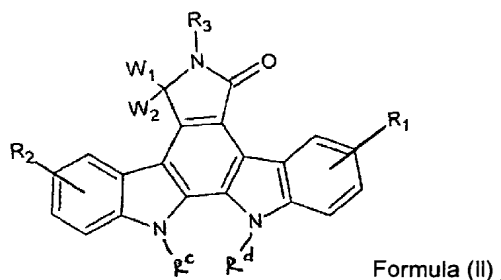
vai tā farmaceitiski pieņemams sāls,

raksturīgs ar to, ka savienojumam ar formulu (I) ir vismaz viena funkcionālā grupa, pie kuras ir konjugēta polimērgrupa,

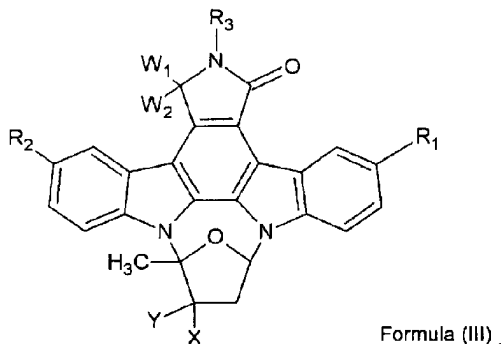
turklāt minētā vismaz viena funkcionālā grupa, pie kuras ir konjugēta polimērgrupa, ir izvēlēta no hidroksilgrupas, aizvietotas vai neaizvietotas zemākās alkilgrupas, zemākās alkoksigrupas, karboksilgrupas, alkoksikarbonilgrupas, aminogrupas, zemākās alkilaminogrupas, zemākās alkilaminokarbonilgrupas un/vai oksimgrupas, un

turklāt polimērgrupa ir polimērgrupa, kas izvēlēta no polialkilēnglikola, polialkilēnoksīda, poliakrilskābes, poliakrilāta, poliakrilamīda vai tā N-alkilatvasinājumu, polimetakrilskābes, polimetakrilāta, polietilakrilskābes, polietilakrilāta, polivinilpirolidona, poli(vinilspirta), poliglikolskābes, polipienskābes, poli(pien-ko-glikol)skābes, dekstrāna vai hitozāna grupas, un turklāt termins "zemākā alkilgrupa", kad tas lietots viens pats vai kombinācijā ar citām grupām, attiecas uz lineāras virknes vai sazarotu zemāko alkilgrupu, kas satur 1 līdz 6 oglekļa atomus, termins "zemākā alkenilgrupa" attiecas uz (C₂-C₆)alkenilgrupu, kas var būt lineāras virknes vai sazarota un var būt Z vai E formā, termins "zemākā alkinilgrupa" attiecas uz (C₂-C₆)alkinilgrupu, kas var būt lineāras virknes vai sazarota, un termins "zemākā alkoksigrupa" attiecas uz alkoksigrupu, kas satur 1 līdz 6 oglekļa atomus.

2. Polimērkonjugāts saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt indolokarbazola savienojums ar formulu (I) ir savienojums ar vispārīgo formulu (II):



3. Polimērkonjugāts saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas attēlots ar šādu formulu (III):



kur R₁, R₂, R₃ un W₁ un W₂ ir, kā noteikts 1. pretenzijā, un kur X apzīmē -L¹-X' un Y apzīmē -L²-Y', kur vismaz viena no X' un Y' ir polimērgrupa, vai nu lineāra, vai sazarota, kas ar L¹ un/vai L² ir saistīta pie savienojuma ar formulu (III) tetrahidrofurāna gredzena; L¹ un/vai L² ir kovalenta ķīmiska saite vai savienotājgrupa; kad Y' ir polimērgrupa un X' nav polimērgrupa, L¹ ir kovalenta ķīmiska saite, un X' ir izvēlēta no rindas, kas sastāv no:

(a) ūdeņraža atoma, zemākās hidroksilalkilgrupas, acilgrupas, karboksilgrupas, zemākās alkoksikarbonilgrupas;

(b) -CONR^{17a}R^{17b}, kur R^{17a} un R^{17b} katrs neatkarīgi ir izvēlēta no:

(i) ūdeņraža atoma, zemākās alkilgrupas, zemākās alkenilgrupas, zemākās alkinilgrupas,

(ii) -CH₂R¹⁸, kur R¹⁸ ir hidroksilgrupa, vai

(iii) -NR¹⁹R²⁰, kur R¹⁹ vai R²⁰ katrs neatkarīgi ir izvēlēta no ūdeņraža atoma, zemākās alkilgrupas, zemākās alkenilgrupas, zemākās alkinilgrupas, vai R¹⁹ vai R²⁰ neatkarīgi ir α-aminoskābes atlikums, kurā ir izslēgta karboksilgrupas hidroksilgrupa, vai R¹⁹ vai R²⁰ ir apvienota ar slāpekļa atomu, lai veidotu heterociklisku grupu; un

(c) -CH=N-R²¹, kur R²¹ ir hidroksilgrupa, zemākā alkoksigrupa, aminogrupa, guanidinogrupa vai imidazolilaminogrupa;

kad X' ir polimērgrupa un Y' nav polimērgrupa, L² ir kovalenta ķīmiskā saite un Y' ir izvēlēta no hidroksilgrupas, zemākās alkoksigrupas, aralkiloksigrupas vai aciloksigrupas;

un kur polimērgrupa ir polimērgrupa, kas izvēlēta no polialkilēnglikola, polialkilēnoksīda, poliakrilskābes, poliakrilāta, poliakrilamīda vai tā N-alkilatvasinājumu, polimetakrilskābes, polimetakrilāta,

polietilakrilskābes, polietilakrilāta, polivinilpirolidona, poli(vinilspirta), poliglikolskābes, polipienskābes, poli(pien-ko-glikol)skābes, dekstrāna vai hitozāna grupas;

vai tā farmaceutiski pieņemams sāls.

4. Polimērkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, turklāt polimērgrupa ir polimērgrupa, kas izvēlēta no polietilēnglikola (PEG) vai metoksipolietilēnglikola (m-PEG) grupas.

5. Polimērkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, turklāt polimērgrupa ir polimērgrupa ar molekulmasu no 100 līdz 100000 Da.

6. Polimērkonjugāts saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, kur polimērgrupa ir PEG vai mPEG grupa ar vidējo molekulmasu 2000 Da vai 5000 Da.

7. Polimērkonjugāts saskaņā ar 4. vai 5. pretenziju, turklāt polimērgrupa ir PEG vai mPEG grupa ar vidējo molekulmasu 550 Da vai 1100 Da.

8. Polimērkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 7. pretenzijai, turklāt kovalentā ķīmiskā saite starp polimērgrupu un savienojumu ar formulu (I) vai (II) vai formulas (III) L¹ un/vai L² ir izvēlēta(-s) no karbamātsaites, ētersaites, estersaites, oglekļa saites, amīdsaites un/vai amīnsaites.

9. Polimērkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 8. pretenzijai, turklāt R₁, R₂, R₃, W₁ un W₂ ir ūdeņraža atoms, Y' ir polimērgrupa un X' ir metoksikarbonilgrupa vai karboksilgrupa.

10. Polimērkonjugāts saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt L² ir ētersaite vai karbamātsaite.

11. Polimērkonjugāts saskaņā ar jebkuru no 2. līdz 8. pretenzijai, turklāt R₁, R₂, R₃, W₁ un W₂ ir ūdeņraža atoms, X' ir polimērgrupa un Y' ir hidroksilgrupa.

12. Polimērkonjugāts saskaņā ar 11. pretenziju, turklāt L¹ ir amīnsaite vai amīdsaite.

13. Polimērkonjugāts saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām izmantošanai par aktīvo vielu medikamentā.

14. Polimērkonjugāts saskaņā ar 13. pretenziju izmantošanai par aktīvo vielu topiskā medikamentā.

15. Polimērkonjugāts saskaņā ar 13. pretenziju izmantošanai par aktīvo vielu medikamentā sistēmiskai ārstēšanai.

16. Farmaceutiska kompozīcija, kas satur vismaz vienu polimērkonjugātu saskaņā ar jebkuru no iepriekšējām pretenzijām, eventuāli kopā ar farmaceutiski pieņemamiem nesējiem, adjuvantiem, atšķaidītājiem vai/un piedevām.

17. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 16. pretenziju pielietojumam diagnostikā.

18. Farmaceutiskā kompozīcija saskaņā ar 16. pretenziju terapeitiskam pielietojumam.

19. Polimērkonjugāta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai ar augstas mobilitātes grupas proteīnu B1 (HMGB1) saistītu patoloģiju profilaksei, atvieglošanai vai/un ārstēšanai.

20. Izmantošana saskaņā ar 19. pretenziju, turklāt ar HMGB1 saistītās patoloģijas ir stenozes, restenoze, ateroskleroze, reimatoīdais artrīts, autoimūnas slimības, audzēji, infekcijas slimības, sepse, iekaisuma izraisīts akūts plaušu bojājums, sarkanā vilkēde, neirodeģeneratīvas slimības, centrālās un perifērās nervu sistēmas slimības un multiplā skleroze.

21. Izmantošana saskaņā ar 20. pretenziju, turklāt ar HMGB1 saistītā patoloģija ir stenozes vai restenoze.

22. Izmantošana saskaņā ar 19. līdz 21. pretenziju, turklāt polimērkonjugāts ir apgrieziski imobilizēts uz medicīniskas ierīces virsmas.

23. Polimērkonjugāta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai neiroloģisku traucējumu, neiro-pātijū un centrālās un perifērās nervu sistēmas neirodeģeneratīvu traucējumu profilaksei, atvieglošanai un/vai ārstēšanai.

24. Polimērkonjugāta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai ādas patoloģiju profilaksei, atvieglošanai vai/un ārstēšanai.

25. Izmantošana saskaņā ar 24. pretenziju, turklāt ādas patoloģijas ir raksturīgas ar keratinocītu hiperproliferāciju.

26. Izmantošana saskaņā ar 24. vai 25. pretenziju, turklāt ādas patoloģijas ir psoriāze, atopiskais dermatīts, hroniska ekzēma, akne, *pityriasis rubra pilaris*, keloīdi, hipertrofiskas rētas un ādas audzēji.

27. Izmantošana saskaņā ar 26. pretenziju, turklāt ādas patoloģija ir psoriāze.

28. Polimērkojugāta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai ar nervu augšanas faktoru (NGF) saistītu sāpju un hiperalgēzijas profilaksei, atvieglošanai vai/un ārstēšanai.

29. Izmantošana saskaņā ar jebkuru no 24. līdz 28. pretenzijai, turklāt medikaments ir pagatavots vietējai ievadīšanai.

30. Izmantošana saskaņā ar 29. pretenziju, turklāt ievadīšana tiek veikta liposomu formā.

31. Polimērkojugāta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai iekaisuma slimību, autoimūnu slimību, sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroma, reperfūzijas bojājuma pēc orgāna transplantācijas, kardiovaskulāru slimību, dzemdniecības un ginekoloģisku slimību, infekcijas slimību, alerģisku un atopisku slimību, solīdo un hematoloģisko audzēju patoloģiju, transplantāta atgrūšanas slimību, konģenitālu slimību, dermatoloģisku slimību, neiroloģisku slimību, kaheksijas, nieru slimību, jatroģēnu intoksikācijas stāvokļu, metabolisku un idiopātisku slimību un oftalmoloģisku slimību profilaksei, atvieglošanai un/vai ārstēšanai.

32. Polimērkojugāta saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 12. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanai Behčeta slimības, Šēgrēna sindroma, vaskulīta, uveīta, retinopātiju profilaksei, atvieglošanai un/vai ārstēšanai.

33. Izmantošana saskaņā ar 28., 31. vai 30. pretenziju, turklāt medikaments ir domāts sistēmiskai ievadīšanai.

saskaņā ar 5. pretenziju, kultivēšanu un peptīda izdalīšanu no saimniekšūnas vai tās kultivēšanas vides.

9. Peptīds saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, nukleīnskābe vai ekspresijas vektors saskaņā ar 5. pretenziju, vai šūna saskaņā ar 7. pretenziju lietošanai vēža ārstēšanā, vēlams, vakcīnas veidā.

10. Peptīds lietošanai saskaņā ar 9. pretenziju, turklāt minētais vēzis ir izvēlēts no astrocitomas, pilocītiskās astrocitomas, dizembrioplastiska neiroepiteliāla audzēja, oligodendrogliomām, ependimomas, daudzformu glioblastomas, jaukta tipa gliomām, oligoastrocitomām, meduloblastomas, retinoblastomas, neiroblastomas, germinomas, teratomas, gangliogliomām, gangliocitomas, centrālas gangliocitomas, primitīviem neiroektodermāliem audzējiem (PNET, piemēram, meduloblastomas, medulopiteliomas, neiroblastomas, retinoblastomas, ependimoblastomas), pineālā dziedzerā parenhīmas audzējiem (piemēram, pineocitomas, pineoblastomas), ependīmas šūnu audzējiem, asinsvadu pinuma (*choroid plexus*) audzējiem, nenoteiktas izcelsmes neiroepiteliāliem audzējiem (piemēram, smadzeņu gliomatozes, astroblastomas), glioblastomas, prostatas audzēja, krūts vēža, barības vada vēža, resnās zarnas vēža, kolorektālā vēža, nieru šūnu karcinomas, gaišo šūnu nieru šūnu karcinomas, plaušu vēža, CNS audzēja, olnīcu vēža, melanomas, aizkuņģa dziedzerā vēža, plakanšūnu karcinomas, leikozes un meduloblastomas, un citiem audzējiem vai vēžiem, kas uzrāda pārmērīgu survivīna ekspresiju.

11. Peptīds lietošanai saskaņā ar 9. vai 10. pretenziju kombinācijā ar vismaz vienu peptīdu, kas ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no SEQ ID NO: 4 līdz 13, nieru vēža ārstēšanai vai kombinācijā ar vismaz vienu peptīdu, kas ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no SEQ ID NO: 4, 8, 11, 12 un 15 līdz 23 resnās zarnas vēža ārstēšanai.

12. Komplekts, kas satur:

- (a) tvertni, kas šķīdumā vai liofilizētā formā satur farmaceitisku kompozīciju, kura satur peptīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, nukleīnskābi vai ekspresijas vektoru saskaņā ar 5. pretenziju, vai šūnu saskaņā ar 7. pretenziju;
- (b) eventuāli, otru tvertni, kas satur atšķaidītāju vai mitruma saturu atjaunojošu šķīdumu liofilizētajam preparātam;
- (c) eventuāli, vismaz vienu peptīdu, kas ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no SEQ ID NO: 4 līdz 23, un
- (d) eventuāli, instrukcijas šķīduma lietošanai un/vai mitruma satūra atjaunošanai, un/vai liofilizētā preparāta lietošanai.

(51) **C07K 14/47**⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾ (11) **2119726**

C07K 16/18⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

C12N 15/12⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

A61K 38/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

G01N 33/50⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

(21) 08008944.4 (22) 14.05.2008

(43) 18.11.2009

(45) 24.12.2014

(45) 29.11.2017 (publikācija pēc iebilduma)

(73) Immatics Biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) RAMMENSEE, Hans-Georg, Prof. Dr., DE

STEVANOVIC, Stefan, Prof. Dr., DE

GOUTTEFANGES, Cécile, Dr., DE

(74) Krauss, Jan, Boehmert & Boehmert, Anwaltspartnerschaft mbB, Pettenkoferstrasse 22 80336 München, DE

Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

(54) **JAUNI UN EFEKTĪVI NO SURVIVĪNA UN NEIROKĀNA ATVASINĀTI II KLAŠES GALVENĀ AUDU SADERĪBAS KOMPLEKSA (MHC) PEPTĪDI**

NOVEL AND POWERFUL MHC-CLASS II PEPTIDES DERIVED FROM SURVIVIN AND NEUROCAN

(57) 1. Peptīds, kas sastāv no aminoskābju sekvences SEQ ID NO: 1 (TLGEFLKDRERAKN).

2. Peptīds saskaņā ar 1. pretenziju, turklāt minētajam peptīdam ar SEQ ID NO: 1 piemīt spēja saistīties ar cilvēka leikocītu antigēnu (HLA) alēles HLA-DR molekulu.

3. Peptīds saskaņā ar 2. pretenziju, turklāt minētais peptīds ir spējīgs stimulēt CD4 vai CD8 T šūnas.

4. Sapludināts proteīns, kas sastāv no peptīda saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas ir sapludināts ar HLA-DR antigēna asociētās invariantās ķēdes (Ii) N-gala aminoskābēm.

5. Nukleīnskābe, kas kodē peptīdu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai, vai ekspresijas vektors, kas ir spējīgs ekspresēt minēto nukleīnskābi.

6. Peptīds saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai vai nukleīnskābe vai ekspresijas vektors saskaņā ar 5. pretenziju lietošanai medicīnā.

7. Saimniekšūna, kas satur nukleīnskābi vai ekspresijas vektoru saskaņā ar 5. pretenziju, turklāt minētā saimniekšūna, vēlams, ir antigēnprezentējoša šūna, jo īpaši dendrītiska šūna vai antigēnprezentējoša šūna.

8. Metode peptīda saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 4. pretenzijai iegūšanai, turklāt metode ietver saimniekšūnas saskaņā ar 7. pretenziju, kura ekspresē nukleīnskābi vai ekspresijas vektoru

(51) **A41D 31/00**⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾ (11) **2186428**

A62B 17/00⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

B32B 5/26⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

B32B 5/24⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

B32B 27/02⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

B32B 27/34⁽²⁰⁰⁶⁰¹⁾

(21) 09175617.1 (22) 11.11.2009

(43) 19.05.2010

(45) 08.05.2013

(45) 17.01.2018 (publikācija pēc iebilduma)

(31) 17612008 (32) 13.11.2008 (33) AT
6772009 04.05.2009 AT

(73) Schneider, Otmar, Franz Martin Strasse 4, 5020 Salzburg, AT

(72) SCHNEIDER, Otmar, AT

(74) Babeluk, Michael, Patentanwalt, Florianigasse 26/3, 1080 Wien, AT

Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

(54) **AUDUMA STRUKTŪRA AIZSARGAPĢĒRBAM TISSUE DESIGN FOR PROTECTIVE CLOTHING**

(57) 1. Auduma struktūra (100, 100', 100") īpašo uzdevumu spēku aizsargapģērbam, kura satur ārējo audumu (2), odeses materiālu (3) un hidroizolācijas kārtu (4), kas atrodas starp ārējo audumu (2) un odeses materiālu (3), turklāt hidroizolācijas kārtai (4) ir klimatu uzturoša membrāna (40), kas ir laminēta uz nesējmateriāla (3, 41), un papildkārtai (5), kurai būtībā ir režģveida struktūra un kura ir izvietota starp ārējo audumu (2) un hidroizolācijas kārtu (4),

kas raksturīga ar to, ka papildkārtā (5) ir trikotāžas materiāls, turklāt trikotāžas materiālam ir vafeles struktūra.

2. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar 1. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka papildkārtas (5) maksimālais īpatnējais svars ir 150 g/m².

3. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka hidroizolācijas kārtas (4) klimatu uzturošā membrāna (40) ir vērsta uz odes materiāla (3) pusi.

4. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka hidroizolācijas kārtai (4) nesējmateriāla (41) pusē, kas vērsta uz ārējā auduma (2) pusi, ir starplikas (43).

5. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka starplikas (43) ir izgatavotas no plastmasas, tās ir vienmērīgi izvietotas uz nesējmateriāla (41) virsmas, kura vērsta uz ārējā auduma (2) pusi, un ir izveidotas galvenokārt kā nelieli izciļņi.

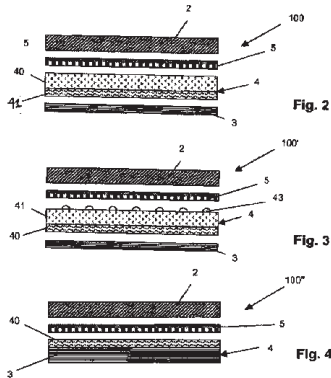
6. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar 4. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka starplikas ir vienmērīgi izvietotas uz ārējā auduma (2) virsmas, kura ir vērsta uz hidroizolācijas kārtas (4) pusi, un tām ir galvenokārt ribu forma.

7. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar vienu no 1. līdz 3. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka hidroizolācijas kārtas (4) klimatu uzturošā membrāna (40) ir neatdalāmi piestiprināta pie odes materiāla (3).

8. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar 7. pretenziju, kas raksturīga ar to, ka uz ārējā auduma (2) virsmas, kura vērsta uz hidroizolācijas kārtas (4) pusi, ir starplikas.

9. Auduma struktūra (100, 100', 100'') saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai, kas raksturīga ar to, ka tās īpatnējais svars ir mazāks par vai vienāds ar 500 g/m².

10. Auduma struktūras (100, 100', 100'') saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. pretenzijai izmantošana īpašo uzdevumu spēku aizsargapģērba, it īpaši ugunsdzēsēju jaku un bikšu, izgatavošanai.



Patentu ierobežošana

(Publikācijas saskaņā ar 2007. gada 15. februāra Patentu likuma 58. panta pirmās daļas 2. punktu un Eiropas Patentu konvencijas 105c. pantu)

(51) **C07K 16/28**^(2006.01) (11) **1504035**

C12N 15/13^(2006.01)

C12N 15/85^(2006.01)

C12N 5/10^(2006.01)

A61K 39/395^(2006.01)

A61K 31/7088^(2006.01)

A61P 35/00^(2006.01)

(21) 03718974.3 (22) 02.05.2003

(43) 09.02.2005

(45) 31.03.2010

(45) 20.12.2017 (publikācija pēc patenta ierobežošanas B3)

(31) 0210121 (32) 02.05.2002 (33) GB

(86) PCT/GB2003/001934 02.05.2003

(87) WO 2003/093320 13.11.2003

(73) UCB Pharma, S.A., Allée de La Recherche 60, 1070 Brussels, BE

(72) POPPLEWELL, Andrew George, GB

TICKLE, Simon Peter, GB

LADYMAN, Heather Margaret, GB

(74) Mercer, Christopher Paul, et al, Carpmaels & Ransford LLP,

One Southampton Row, London, WC1B 5HA, GB

Jevgenija GAINUTDINOVA, Patentu birojs ALFA-Patents,

a/k 109, Rīga, LV-1082, LV

(54) **CILVĒKA CD22 SPECIFISKAS PRETVIELAS UN TO TERAPEITISKI UN DIAGNOSTISKI PIELIETOJUMI ANTIBODIES SPECIFIC FOR HUMAN CD22 AND THEIR THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC USES**

(57) 1. Antivielas molekula ar specifitāti pret cilvēka CD22, kas satur smago ķēdi, turklāt mainīgais domēns satur SEQ ID NO: 1 apgabalam CDR-H1, Fig. 6 doto gH7 sekvenci GINPGNNYATYRRKFQG vai SEQ ID NO: 2, vai SEQ ID NO: 13, vai SEQ ID NO: 15, vai SEQ ID NO: 16 apgabalam CDR-H2 un SEQ ID NO: 3 apgabalam CDR-H3, un vieglo ķēdi, turklāt mainīgais domēns satur SEQ ID NO: 4 apgabalam CDR-L1, SEQ ID NO: 5 apgabalam CDR-L2 un SEQ ID NO: 6 apgabalam CDR-L3.

11. Antivielas molekula ar specifitāti pret cilvēka CD22 ar vieglo ķēdi, kas satur SEQ ID NO: 28 doto sekvenci, un smago ķēdi, kas satur SEQ ID NO: 30 doto sekvenci.

12. Antivielas molekula ar specifitāti pret cilvēka CD22 ar vieglo ķēdi, kas sastāv no SEQ ID NO: 28 dotās sekvences, un smago ķēdi, kas sastāv no SEQ ID NO: 30 dotās sekvences.

15. DNS sekvence, kas kodē antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai smago ķēdi.

16. DNS sekvence, kas kodē antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai vieglo ķēdi.

17. DNS sekvence, kas kodē antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai smago ķēdi un vieglo ķēdi.

18. Klonēšanas vai ekspresijas vektors, kas satur DNS sekvenci saskaņā ar jebkuru no 15. līdz 17. pretenzijai.

19. Saimniekšūna, kas satur klonēšanas vai ekspresijas vektoru saskaņā ar 18. pretenziju.

20. Antivielas molekula saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai vai DNS sekvence saskaņā ar jebkuru no 15. līdz 17. pretenzijai lietošanai terapijā.

24. Antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai ar specifitāti pret cilvēka CD22 vai DNS sekvences saskaņā ar jebkuru no 15. līdz 17. pretenzijai izmantošana medikamenta ražošanā CD22 ekspresējošu šūnu mediētas patoloģijas ārstēšanai.

27. Terapeitiska vai diagnostiska kompozīcija, kas satur antivielas molekulu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai vai DNS sekvenci saskaņā ar jebkuru no 15. līdz 17. pretenzijai.

28. Terapeitiska kompozīcija, kas satur antivielas molekulu saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai, turklāt antivielas molekula ir ar toksīnu, kas tai pievienots ar kovalentu tiltiņa struktūru, un satur farmaceitiski pieņemamu palīgvielu, atšķaidītāju vai nesēju.

30. Metode antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai ražošanai, kas ietver saimniekšūnas saskaņā ar 19. pretenziju kultivēšanu apstākļos, kas ir piemēroti novešanai līdz proteīna ekspresijai no minēto antivielas molekulu kodējošas DNS, un minētās antivielas molekulas izdalīšanu.

31. Metode terapeitiskās vai diagnostiskās kompozīcijas saskaņā ar 27. vai 29. pretenziju gatavošanai, kas ietver antivielas molekulas saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 14. pretenzijai samaisīšanu kopā ar farmaceitiski pieņemamu palīgvielu, atšķaidītāju vai nesēju.

Pieteikumi papildu aizsardzības sertifikātiem

(Eiropas Parlamenta un Padomes regulas (EK) Nr. 469/2009 (06.05.2009) par papildu aizsardzības sertifikātu zālēm 9. pants; un Eiropas Parlamenta un Padomes regulas (EK) Nr. 1610/96 (23.06.1996) par papildu aizsardzības sertifikāta ieviešanu attiecībā uz augu aizsardzības līdzekļiem 9. pants). Pieteikuma numurā „z” nozīmē zāles, bet „a” – augu aizsardzības līdzekli.

- (21) **C/LV2018/0004/z** (22) **23.01.2018**
 (71) DAIICHI SANKYO COMPANY, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP
 (74) Aija AUZIŅA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV
 (54) Farmaceitiska kompozīcija
 (92) EU/1/15/993/001-028, 23.06.2015
 (93) EU/1/15/993/001-028, 23.06.2015
 (95) Edoksabāns (LIXIANA)
 (96) 08720658.7, 28.03.2008
 (97) EP2140867, 30.08.2017

- (21) **C/LV2018/0005/z** (22) **12.02.2018**
 (71) SK CHEMICALS CO., Ltd., 600 Jeongja 1(il)-dong Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-300, KR
 (74) Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā ģipašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) Paņēmiens faktora VIII un tā atvasinājumu iegūšanai un apstrādei
 (92) EU/1/16/1158/001-007, 06.01.2017
 (93) EU/1/16/1158/001-007, 06.01.2017
 (95) Alfa lonoktokogs (AFSTYLA)
 (96) 07709081.9, 23.02.2007
 (97) EP2126106, 06.09.2017

Papildu aizsardzības sertifikāti

(Eiropas Parlamenta un Padomes regulas (EK) Nr. 469/2009 (06.05.2009) par papildu aizsardzības sertifikātu zālēm 11. panta pirmā daļa; un Eiropas Parlamenta un Padomes regulas (EK) Nr. 1610/96 (23.06.1996) par papildu aizsardzības sertifikāta ieviešanu attiecībā uz augu aizsardzības līdzekļiem 11. pants). Sertifikāta numurā „z” nozīmē zāles, bet „a” – augu aizsardzības līdzekli.

- (21) **C/LV2012/0001/z** (22) **19.01.2012**
 (73) ACORDA THERAPEUTICS, INC., 15 Skyline Drive, Hawthorne NY 10531, US
 (74) Baiba KRAVALE, Patentu birojs ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
 (54) Prolongētas iedarbības aminoopiridīna kompozīcijas izmantošanas paņēmiens
 (92) EU/1/11/699/001-002, 20.07.2011
 (93) EU/1/11/699/001-002, 20.07.2011
 (94) 25.07.2026
 (95) 4-aminopiridīns (FAMPYRA)
 (96) 05732613.4, 11.04.2005
 (97) EP1732548, 08.06.2011

- (21) **C/LV2016/0033/z** (22) **28.10.2016**
 (73) AbbVie Biotherapeutics INC., 1500 Seaport Boulevard, Redwood City, CA 94063, US
 Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue Boston, MA 02215-5450, US
 (74) Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
 (54) Multiplās meilomas ārstēšanas metodes, izmantojot uz anti-CS1 antivielām bāzētu kombinācijas terapiju
 (92) EU/1/16/1088, 13.05.2016
 (93) EU/1/16/1088, 13.05.2016
 (94) 13.05.2031
 (95) Elotuzumabs (EMPLICITI)
 (96) 07840746.7, 07.08.2007
 (97) EP2068874, 28.01.2015

- (21) **C/LV2017/0013/z** (22) **31.03.2017**
 (73) ImClone LLC, New York, NY 10016, US
 (74) Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (54) Antivielas pret PDGFR-alfa izmantošana audzēju ārstēšanā
 (92) EU/1/16/1143, 11.11.2016
 (93) EU/1/16/1143, 11.11.2016
 (94) 19.06.2031
 (95) Olaratumabs (LARTRUVO)
 (96) 09075103.3, 19.06.2006
 (97) EP2100614, 09.10.2013

- (21) **C/LV2017/0016/z** (22) **08.05.2017**
 (73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
 (74) Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā ģipašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV
 (54) Farmaceitiska kompozīcija, kas satur glikopiranozilaizvietota benzola atvasinājumu
 (92) EU/1/16/1146/001-08, 15.11.2016
 (93) EU/1/16/1146/001-08, 15.11.2016
 (94) 15.11.2031
 (95) Empagliflozīna un linagliptīna vai tā farmaceutiski pieņemama sāls kombinācija (GLYXAMBI)
 (96) 08787264.4, 15.08.2008
 (97) EP2187879, 12.10.2016

(21) C/LV2017/0018/z (22) 25.05.2017	(96) 06712292.9, 25.01.2006
(73) AbbVie Ireland Unlited Company, Clarendon House, 2 Shurch Street, Hamilton HM11, BM	(97) EP1849470, 21.06.2017
(74) Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV	
(54) Apoptozi izraisošs aģents vēža un imūnas, un autoimūnas slimības ārstēšanai	(21) C/LV2017/0028/z (22) 24.08.2017
(92) EU/1/16/1138, 07.12.2016	(73) RICHTER GEDEON NYRT., Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, HU
(93) EU/1/16/1138, 07.12.2016	(74) Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA, Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
(94) 07.12.2031	(54) (Tio)karbamoil-cikloheksāna atvasinājumi kā D3/D2 receptoru antagonisti
(95) Venetoklakss (VENCLYXTO)	(92) EU/1/17/1209, 17.07.2017
(96) 10721246.6, 26.05.2010	(93) EU/1/17/1209, 17.07.2017
(97) EP2435432, 24.06.2015	(94) 21.05.2029
	(95) Kariprazīns vai tā sāls, ietverot kariprazīna hidrohlorīdu (REAGILA)
(21) C/LV2017/0021/z (22) 20.06.2017	(96) 04734301.7, 21.05.2004
(73) SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, DE	(97) EP1663996, 20.06.2012
(74) Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co., Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV	
(54) Farmaceutiska kompozīcija, kas satur GLP-1 agonistu, insulīnu un metionīnu	(21) C/LV2017/0032/z (22) 16.10.2017
(92) EU/1/16/1157, 13.01.2017	(73) AbbVie BAHAMAS Ltd., Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, BS
(93) EU/1/16/1157, 13.01.2017	(74) Baiba KRAVALE, Patentu birojs ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
(94) 13.01.2032	(54) 1-fenil-2,5-dibenzimidazol-5-il-pirolidīna atvasinājums ar pretvīrusu iedarbību
(95) Glargīna insulīna un liksizenatīda kombinācija (SULIQUA)	(92) EU/1/17/1213, 28.07.2017
(96) 10776998.6, 11.11.2010	(93) EU/1/17/1213, 28.07.2017
(97) EP2498802, 07.01.2015	(94) 28.07.2032
	(95) Pibrentasvīrs vai tā farmaceutiski pieņemams sāls (MAVIRET)
(21) C/LV2017/0023/z (22) 07.07.2017	(96) 13191041.6, 12.10.2011
(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION, Wilmington, DE 19803, US	(97) EP2692346, 02.12.2015
(74) Vladimirs Anohins, TRIA ROBIT, Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV	
(54) Azetidīna un ciklobutāna atvasinājumi kā JAK inhibitori	(21) C/LV2017/0033/z (22) 16.10.2017
(92) EU/1/16/1170, 15.02.2017	(73) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC., 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, US
(93) EU/1/16/1170, 15.02.2017	(74) Baiba KRAVALE, Patentu birojs ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV
(94) 15.02.2032	(54) Makrocikliski prolīna atvasinājumi kā HCV serīnproteāzes inhibitori
(95) Baricitinibs (OLUMIANT)	(92) EU/1/17/1213, 28.07.2017
(96) 09718650.6, 10.03.2009	(93) EU/1/17/1213, 28.07.2017
(97) EP2288610, 31.08.2016	(94) 28.07.2032
	(95) Glekaprevīrs vai tā farmaceutiski pieņemams sāls, vai esteris (MAVIRET)
(21) C/LV2017/0024/z (22) 07.07.2017	(96) 11827336.6, 20.09.2011
(71) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, DE	(97) EP2618831, 06.01.2016
(74) Aleksandra FORTŪNA, FORAL Intelektuālā īpašuma aģentūra, SIA, a/k 98, Rīga, LV-1050, LV	
(54) Antikoagulantu antivielas	
(92) EU/1/15/1056/001, 24.11.2015	
(93) EU/1/15/1056/001, 24.11.2015	
(94) 24.11.2030	
(95) Idarucizumabs (PRAXBIND)	
(96) 11703410.8, 20.01.2011	
(97) EP2525812, 18.01.2017	
(21) C/LV2017/0027/z (22) 14.08.2017	
(73) TAIHO PHARMACEUTICALS CO., Ltd., 1-27 Kandanishiki-cho Chiyoda-ku, Yokyo 101-8444, JP	
(74) Baiba KRAVALE, ALFA-PATENTS, a/k 109, Rīga, LV-1082, LV	
(54) Pretvēža zāles, kas satur alfa, alfa, alfa-trifluortimidīnu un timidīna fosforilāzes inhibitoru	
(92) EU/1/16/1096, 27.04.2016	
(93) EU/1/16/1096, 27.04.2016	
(94) 25.01.2031	
(95) Trifluridīna un tipiracila vai tā sāls, īpaši, tipiracila hidrohlorīda, kombinācija (LONSURF)	

Atsauktie papildu aizsardzības sertifikātu pieteikumi

(Eiropas Parlamenta un Padomes regulas (EK) Nr. 469/2009 (06.05.2009) par papildu aizsardzības sertifikātu zālēm 14. panta b) daļa; un Eiropas Parlamenta un Padomes regulas (EK) Nr. 1610/96 (23.06.1996) par papildu aizsardzības sertifikāta ieviešanu attiecībā uz augu aizsardzības līdzekļiem 14. panta b) daļa. Pieteikuma numurā „z” nozīmē zāles un „a” – augu aizsardzības līdzekli.

(21) **C/LV2016/0031/z** (22) **28.10.2016**
(97) EP 2068874, 28.01.2015
(54) Multiplās mielomas ārstēšanas metodes, izmantojot uz anti-CS1 antivielām bāzētu kombinācijas terapiju
(92) EU/1/16/1088, 13.05.2016

(21) **C/LV2016/0032/z** (22) **28.10.2016**
(97) EP 2068874, 28.01.2015
(54) Multiplās mielomas ārstēšanas metodes, izmantojot uz anti-CS1 antivielām bāzētu kombinācijas terapiju
(92) EU/1/16/1088, 13.05.2016

Pieteicēju, izgudrotāju un īpašnieku alfabētiskais rādītājs

(71) Pieteicējs (72) Izgudrotājs (73) Īpašnieks	(21) Pieteikuma numurs	(51) Klase	(71) Pieteicējs (72) Izgudrotājs (73) Īpašnieks	(21) Pieteikuma numurs	(51) Klase	(71) Pieteicējs (72) Izgudrotājs (73) Īpašnieks	(21) Pieteikuma numurs	(51) Klase
Izgdrojumu pieteikumu publikācijas			PUTNIŠS, Aldis -			Izgdrojumu patentu publikācijas		
A			R			A		
ABADJEVA, Desislava	P-18-01	A61K36/00	RIKMANE, Maija	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00	AUZIŅŠ, Jānis	P-17-72	B63H1/12 B63H5/03
ALCOPACK, inostrannoje proizvodstvennoe unitarnoje predpriyatie	P-16-64	B65D41/32	RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00 A61K36/00	-	-	-
B			RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE	P-17-47	F02G1/06 F02G5/00 G05D23/19 G06F1/32	B		
BABARIKINS, Dmitrijs	P-17-94	A61K33/10 A61K45/00 A61K36/537	-	-	G06F1/32	BALAŠS, Rihards	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00 B63H1/12 B63H5/03
-	-	-	-	-	P-17-88	B82Y30/00 C08K3/36	-	-
BALTPUTNIS, Kārlis	P-17-47	F02G1/06 F02G5/00 G05D23/19 G06F1/32	-	-	P-17-92	C04B35/01 C04B38/02 C01F5/24 C01F7/02	P-17-72	B63H1/12 B63H5/03
-	-	-	-	-	-	H02H3/16 H02H3/26	-	-
BERKIS, Uldis	P-18-01	A61K36/00	ROMANOVA, Marina	P-17-88	B82Y30/00 C08K3/36	E		
BINDERS, Ceļu būves firma SIA	P-17-10	E01C7/10 C04B14/04	-	-	P-17-93	EIMANIS, Mārcis	P-17-72	B63H1/12 B63H5/03
BOKA, Sarmīte	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00	RUNDĀNS, Māris	P-17-92	C04B35/01 C04B38/02 C01F5/24 C01F7/02	ELEKTRONIKAS UN DATORZINĀTŅU INSTITŪTS	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00
-	-	-	-	-	-	-	-	-
C			S			G		
CHERVENKOV, Mihail	P-18-01	A61K36/00	SAUHATS, Antans	P-17-47	F02G1/06 F02G5/00 G05D23/19 G06F1/32	GREITĀNS, Modris	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00 G01N19/02 G01L5/00
D			-	-	G06F1/32	GROSS, Kārlis Agris	P-17-25	-
DEHTJARS, Jurijs	P-17-88	B82Y30/00 C08K3/36	SEDMALE, Gaida Maruta	P-17-92	C04B35/01 C04B38/02 C01F5/24 C01F7/02	-	-	-
-	-	-	-	-	-	J		
DĪŽBITE, Tatjana	P-18-01	A61K36/00 H02H3/16 H02H3/26	-	-	-	JANSONS, Ernests	P-17-25	G01N19/02 G01L5/00
DOLGICERS, Aleksandrs	P-17-93	H02H3/26 B82Y30/00 C08K3/36	SMIRNOVA, Gaļina	P-17-94	A61K33/10 A61K45/00 A61K36/537 A61K36/00	JUDVAITIS, Jānis	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00
-	-	-	-	-	-	-	-	-
DOMBROVSKIS, Ēriks	P-17-88	C08K3/36	STOYANOVA, Elena	P-18-01	A61K36/00	K		
-	-	-	-	-	-	KUĻIKOVSKIS, Guntis	P-17-72	B63H1/12 B63H5/03
F			Š			L		
FOLKMANIS, Valdis	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00	ŠPERBERGA, Ingunda	P-17-92	C04B35/01 C04B38/02 C01F5/24 C01F7/02	LAPSA, Didzis	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00 G01N19/02 G01L5/00
-	-	-	-	-	-	LUNGEVIČS, Jānis	P-17-25	-
I			T			-	-	-
IVANOVS, Igors	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00	TELIŠEVA, Galina	P-18-01	A61K36/00	N		
-	-	-	TRETJAKOVŠ, Pēteris	P-18-01	A61K36/00	NESENBERGS, Krišjānis	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00
K			Z			R		
KISTANOVA, Elena	P-18-01	A61K36/00 H02H3/16 H02H3/26	ZĀLĪTIS, Ivars	P-17-93	H02H3/16 H02H3/26	RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE	P-17-25	G01N19/02 G01L5/00 B63H1/12 B63H5/03
KOZADAJEVS, Jevgeņijs	P-17-93	B82Y30/00 C08K3/36	ZOCHTCHOUK, Jaroslav Valerievich	P-16-64	B65D41/32	-	-	-
-	-	-	-	-	-	S		
KOZAKS, Igors	P-17-88	A61K36/00 B82Y30/00 C08K3/36	-	-	-	SALMS, Arnis	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00
-	-	-	-	-	-	SEĻĀVO, Leo	P-17-69	H04W84/18 H04W40/00 G01N19/02 G01L5/00
KRASILŅIKOVA, Jelena	P-18-01	A61K36/00 B82Y30/00 C08K3/36	-	-	-	STIPRAIS, Klāvs	P-17-25	-
KRONBERGA, Sandra	P-17-88	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	L		
L			L			LATVIJAS UNIVERSITĀTE	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00
LAUBERTS, Māris	P-18-01	A61K36/00	-	-	-	-	-	-
M			M			M		
MUTALOVA, Maliika Abdurashidovna	P-17-94	A61K33/10 A61K45/00 A61K36/537	MUTALOVA, Maliika Abdurashidovna	P-17-94	A61K33/10 A61K45/00 A61K36/537	-	-	-
-	-	-	-	-	-	P		
P			P			PAKHOMOV, Dmitry Ivanovich	P-16-64	B65D41/32
PAVLOVSKIS, Edvards	P-17-10	E01C7/10 C04B14/04	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	PHARMATEK, SIA	P-17-94	A61K33/10 A61K45/00 A61K36/537
PHARMATEK, SIA	P-17-94	A61K33/10 A61K45/00 A61K36/537	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	PUPELIS, Guntars	P-17-13	A61B17/00 A61M5/00
-	-	-	-	-	-	-	-	-

Izgudrojumu pieteikumu un patentu numuru rādītājs

(21) Pieteikuma numurs	(11) Publikācijas vai patenta numurs	(51) Klase	(21) Pieteikuma numurs	(11) Publikācijas vai patenta numurs	(51) Klase
Izgudrojumu pieteikumu publikācijas			Izgudrojumu patentu publikācijas		
P-16-64	15312	B65D41/32	P-17-25	15305	G01N19/02
P-17-10	15315	E01C7/10	-		G01L5/00
-		C04B14/04	P-17-69	15308	H04W84/18
P-17-13	15309	A61B17/00	-		H04W40/00
-		A61M5/00	P-17-72	15296	B63H1/12
P-17-47	15316	F02G1/06	-		B63H5/03
-		F02G5/00			
-		G05D23/19			
-		G06F1/32			
P-17-88	15313	B82Y30/00			
-		C08K3/36			
P-17-92	15314	C04B35/01			
-		C04B38/02			
-		C01F5/24			
-		C01F7/02			
P-17-93	15317	H02H3/16			
-		H02H3/26			
P-17-94	15310	A61K33/10			
-		A61K45/00			
-		A61K36/537			
P-18-01	15311	A61K36/00			

Reģistrētās preču zīmes

Publikācijas par reģistrētajām preču zīmēm sakārtotas to reģistrācijas numuru secībā. Katra publikācija satur visus datus, kas reģistrācijas brīdī iekļauti Preču zīmju reģistra ziņās.

Preču zīmes reģistrācija ir spēkā 10 gadus, skaitot no pieteikuma datuma, ja tā netiek pirms šā termiņa dzēsta pēc preču zīmes īpašnieka iniciatīvas, atzīta par spēkā neesošu vai atcelta (likums „Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm”, 21. panta pirmā daļa). Ar dienu, kad publicēts paziņojums par preču zīmes reģistrāciju (datums, kas norādīts katras lappuses augšmalā), pilnā apjomā stājas spēkā izņēmuma tiesības uz reģistrēto zīmi, ieskaitot izņēmuma tiesības attiecībā pret citām personām (šā likuma 4. panta divpadsmitā daļa).

Ar publikācijas dienu iestājas arī iebildumu periods. Ieinteresētās personas, samaksājot attiecīgu maksu, triju mēnešu laikā no šīs dienas var iesniegt Patentu valdei iebilduma iesniegumu pret zīmes reģistrāciju, to pienācīgi argumentējot un pamatojot ar atsaucēm uz likuma noteikumiem saskaņā ar likuma „Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm” 18. pantu un Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likuma 60., 61. un 62. pantu.

Starptautiski pieņemtie kodi (INID kodi), kas izmantoti preču zīmju datu identificēšanai:

- | | |
|--|--|
| <p>(111) Reģistrācijas numurs
Registration number</p> <p>(116) Reģistrācijas atjaunojuma numurs, ja tas atšķiras no sākotnējā reģistrācijas numura
Renewal number where different from initial registration number</p> <p>(141) Reģistrācijas darbības pārtraukšanas datums
Date of the termination of the registration</p> <p>(151) Reģistrācijas datums
Registration date</p> <p>(210) Pieteikuma numurs
Application number</p> <p>(220) Pieteikuma datums
Filing date of the application</p> <p>(230) Izstādes prioritātes dati
Exhibition priority data</p> <p>(300) Konvencijas prioritātes dati:
pieteikuma numurs, pieteikuma datums, valsts kods
Convention priority data:
application number, filing date, code of country</p> <p>(350) Senioritātes dati (attiecībā uz Latviju):
reģistrācijas numurs, reģistrācijas datums
Seniority data (in relation to Latvia):
registration number, registration date</p> <p>(399) Ziņas par pārreģistrēto dokumentu, kas bija spēkā PSRS (pārreģistrētajām zīmēm)
Data relating to the registration previously in force in SU (for re-registered marks)</p> <p>(511) Preču un pakalpojumu starptautiskās klasifikācijas (Nicas klasifikācijas) indeksi; preču un/vai pakalpojumu saraksts
Indication of the International Classification of Goods and Services (Nice Classification); list of goods and/or services</p> <p>(526) Zīmes elementi, kas izslēgti no aizsardzības (disklamācija)
Elements excluded from protection (disclaimer)</p> <p>(531) Zīmju figurālo elementu starptautiskās klasifikācijas (Vīnes klasifikācijas – CFE) indeksi
Indication of the International Classification of the Figurative Elements of Marks (Vienna Classification – CFE)</p> <p>(540) Zīmes attēls
Reproduction of the mark</p> <p>(550) Norāde par zīmes veidu
Indication relating to the nature or kind of mark</p> <p>(551) Norāde, ka šī zīme ir kolektīvā preču zīme
Indication that the mark is a collective mark</p> <p>(554) Telpiska zīme
Three-dimensional mark</p> <p>(555) Hologrāfiska zīme
Hologram mark</p> <p>(556) Skaņu zīme, tās raksturojums
Sound mark, including characteristics</p> <p>(571) Zīmes apraksts
Description of mark</p> | <p>(580) Reģistrācijas grozījumu ieraksta datums (īpašumtiesību pāreja, grozījumi vārdos, nosaukumos vai adresēs, reģistrācijas darbības pārtraukšana u.tml.)
Date of recording of a transaction in respect of the registration (change in ownership, change in name or address, termination of protection, etc.)</p> <p>(591) Norāde par zīmes aizsardzību krāsās
Indication concerning colours claimed</p> <p>(600) Juridiski saistītu pieteikumu dati, piemēram, dati par bij. PSRS pieteikumu, uz kuru saskaņā ar LR Ministru Padomes 1992. gada 28. februāra lēmumu Nr. 72 pamatots Latvijas pieteikums, vai Eiropas Savienības preču zīmes pieteikumu
References to legally related applications, e.g., data of the SU application, on which LV application is based according to the provisions of the Decision of the Council of Ministers of the Republic of Latvia No. 72, adopted on February 28, 1992, or a European Union Trade Mark application</p> <p>(641) Sākotnējā pieteikuma dati (sadalīta pieteikuma gadījumā)
Initial application data (in case of divided application)</p> <p>(646) Sākotnējās reģistrācijas dati (sadalītas reģistrācijas gadījumā)
Initial registration data (in case of divided registration)</p> <p>(732) Zīmes īpašnieks, adrese, valsts kods
Name and address of the owner of the mark, code of country</p> <p>(740) Patentpilnvarnieks vai cits pārstāvis, adrese
Patent attorney or other representative, address</p> <p>(791) Licenciāts, adrese, valsts kods
Name and address of the licensee, code of country</p> <p>(881) Nacionālās reģistrācijas, kas aizstāta ar starptautisko reģistrāciju, numurs un datums
Number and date of the national registration replaced by an international registration</p> <p>(885) Starptautiskās reģistrācijas, kas pārveidota par nacionālo reģistrāciju, numurs un datums
Number and date of the international registration transformed into a national registration</p> |
|--|--|
-
- | | |
|---|--|
| <p>(111) Reģ. Nr. M 72 417</p> <p>(210) Pieteik. Nr. M-17-4</p> | <p>(151) Reģ. dat. 20.03.2018</p> <p>(220) Pieteik.dat. 03.01.2017</p> |
|---|--|
- ## FIXFLOW
- | |
|--|
| <p>(732) Īpašn. AMIT BALTIC, SIA; Ernestīnes iela 24 - 2, Rīga, LV-1046, LV</p> <p>(740) Pārstāvis Kristīne OSTROVSKA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV</p> <p>(511) 9 elektroniskās datubāzes, personiskās informācijas vadības programmatūra un programmatūra elektronisko ziņojumu, grafikas, attēlu, audio un audiovizuālā satura sūtīšanai un saņemšanai ar globālo sakaru tīklu starpniecību</p> |
|--|

(111) **Reģ. Nr.** M 72 418 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-652 (220) **Pieteik.dat.** 07.06.2017

Kalnciema kvartāls

- (732) **Īpašn.** Kārlis DAMBERGS; Kalnciema iela 35 - 1, Rīga, LV-1046, LV
 Mārtiņš DAMBERGS; Mālu iela 11, Kuldīga, LV-3301, LV
- (511) **19** nemetāliski būvmateriāli un būvelementi, tostarp apstrādāti un daļēji apstrādāti kokmateriāli, nemetāliskas durvis, logi, palodzes, kāpnes, margas, sienu apdares paneļi un grīdas segumi; nemetāliski jumta pārsegumi, žogi un vārti; koka grīdas; grīdas dēļi; parketa dēļi; pārvietojamas nemetāliskas būves un konstrukcijas
- 20** mēbeles, mēbeļu daļas, spoguļi, rāmji
- 35** reklāma; publicitātes veidošana un veicināšana; reklāma tiešsaistes režīmā, izmantojot datortīklus; reklāmas laukumu iznomāšana; sabiedrisko attiecību pakalpojumi; mārketinga pakalpojumi; izstāžu rīkošana komerciālos un reklāmas nolūkos; gadatirgu organizēšana; preču demonstrēšanas pakalpojumi; preču noieta veicināšana trešajām personām; preču atlase un izvietošana citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties; tirdzniecības organizēšana; tirdzniecības vietu, tirdzniecības moduļu un kiosku iznomāšanas pakalpojumi; tiešsaistes tirdzniecības pakalpojumu nodrošināšana preču un pakalpojumu pircējiem un pārdevējiem; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; konsultāciju sniegšana darījumu vadīšanā un organizēšanā; konsultācijas biznesa vadības un mārketinga jomā; komercstarpniecības pakalpojumi; tirgus izpēte un analīze; informācijas sistematizēšana datoru datubāzēs; būvniecībai un remontam paredzētu preču mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību; koku un kokmateriālu mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību; automobiļu, autodaļu, autotehnikas un autopiederumu tirdzniecības pakalpojumi; tirdzniecības pakalpojumi ar mākslas un antikvāriem priekšmetiem, dizaina un interjera priekšmetiem, senlietām un dārglietām, arī ar interneta starpniecību; mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību, attiecībā uz šādām precēm: pārtikas preces, alkoholiskie un bezalkoholiskie dzērieni, mēbeles un interjera priekšmeti, sanitārtehniskās iekārtas, apgaismes ķermeņi, tekstilpreces, iekšēlpām un ārēlpām paredzēti dizaina priekšmeti un dekorī, trauki, galda piederumi, apavi, somas, apģērbi, rotaslietas, aksesuāri, bērnu preces, sporta preces, mājsaimniecības preces, kosmētikas un parfimērijas izstrādājumi, ziedi, grāmatas, kancelejas preces, suvenīri, sadzīves preces, elektronikas preces, sadzīves tehnika, kompaktdiski, DVD diskī un citi digitālie datu nesēji, datorprogrammas, informācijas tehnoloģiju ierīces, datortehnika, datoru perifērijas ierīces, viedtālruni, tabakas izstrādājumi, cigaretes un smēķēšanas piederumi
- 36** nekustamā īpašuma lietas, tostarp darījumi ar nekustamo īpašumu, nekustamā īpašuma apsaimniekošana un pārvaldīšana, starpniecības pakalpojumi darījumos ar nekustamo īpašumu; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi; konsultāciju sniegšana nekustamā īpašuma jomā; nekustamā īpašuma izīrēšana un iznomāšana; nekustamā īpašuma iegādes pakalpojumi; nekustamā īpašuma projektu tirdzniecība; darījumi ar privāto nekustamo īpašumu; izpēte nekustamā īpašuma iegādei; nekustamā īpašuma novērtēšana; finansēšanas organizēšana nekustamā īpašuma iegādei; finansēšanas organizēšana būvniecības darbiem
- 37** būvniecība; specializēto būvniecības uzņēmumu pakalpojumi; ēku un būvju apkope, remonts, pārbūve, atjaunošana un restaurācija; telpu un teritorijas

- labiekārtošanas darbi; galdniecības pakalpojumi; grīdu ieklāšana; mēbeļu remonts un atjaunošana; konsultāciju, informācijas un atbalsta sniegšana būvniecības un būvmateriālu izmantošanas jomā; sauszemes transportlīdzekļu remonts, atjaunošana un restaurācija ceļojumu organizēšana, arī tūrisma objektu (ievērojamo vietu) apskates organizēšana, ekskursiju organizēšana audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumi; izglītojošu, kultūras un izklaides pasākumu organizēšana, arī ar interneta starpniecību, tostarp koncertu rīkošana un vadīšana, filmu demonstrēšana, izstāžu organizēšana kultūras vai izglītošanas nolūkos; mākslas galeriju pakalpojumi; vizuālās mākslas un literatūras darbu publiskošana kultūras vai izglītošanas nolūkos; konferenču, semināru, simpoziju, apmācības kursu un lekciju rīkošana un vadīšana, filmu demonstrēšanas pakalpojumi un apmācības nodrošināšana; bērnu nometņu organizēšana; elektroniskās publikācijas (izņemot lejupielādējamās publikācijas)
- 42** nekustamo īpašumu projektu attīstīšana; ēku un būvju projektēšana un dizaina izstrādāšana, mēbeļu un interjera dizaina pakalpojumi; rūpnieciskā dizaina pakalpojumi; informācijas tehnoloģiju risinājumu izstrāde un projektēšana; inženiertehniskie pakalpojumi informācijas tehnoloģiju jomā; konsultāciju, padomu un informācijas sniegšana informācijas tehnoloģiju jomā
- 43** apgāde ar uzturu un dzērieniem, arī bāru, kafejnīcu un restorānu pakalpojumi; viesu izmitināšana; telpu iznomāšana pasākumu un sanāksmju rīkošanai; izstāžu telpu iznomāšana; īslaicīgas uzturēšanās telpu iznomāšana; pagaidu darba telpu iznomāšana; bērnu aprūpes pakalpojumi; bērnu pieskatīšanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 419 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-653 (220) **Pieteik.dat.** 07.06.2017

Kalnciema ielas tirgus

- (732) **Īpašn.** Kārlis DAMBERGS; Kalnciema iela 35 - 1, Rīga, LV-1046, LV
 Mārtiņš DAMBERGS; Mālu iela 11, Kuldīga, LV-3301, LV
- (511) **35** reklāma; publicitātes veidošana un veicināšana; reklāma tiešsaistes režīmā, izmantojot datortīklus; reklāmas laukumu iznomāšana; mārketinga pakalpojumi; izstāžu rīkošana komerciālos un reklāmas nolūkos; gadatirgu organizēšana; preču demonstrēšanas pakalpojumi; preču noieta veicināšana trešajām personām; preču atlase un izvietošana citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties; tirdzniecības organizēšana; tirdzniecības vietu, tirdzniecības moduļu un kiosku iznomāšanas pakalpojumi; tiešsaistes tirdzniecības pakalpojumu nodrošināšana preču un pakalpojumu pircējiem un pārdevējiem; konsultācijas biznesa vadības un mārketinga jomā; komercstarpniecības pakalpojumi; tirgus izpēte un analīze; informācijas sistematizēšana datoru datubāzēs; tirdzniecības pakalpojumi ar mākslas un antikvāriem priekšmetiem, dizaina un interjera priekšmetiem, senlietām un dārglietām, arī ar interneta starpniecību; mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību, attiecībā uz šādām precēm: pārtikas preces, alkoholiskie un bezalkoholiskie dzērieni, mēbeles un interjera priekšmeti, sanitārtehniskās iekārtas, apgaismes ķermeņi, tekstilpreces, iekšēlpām un ārēlpām paredzēti dizaina priekšmeti un dekorī, trauki, galda piederumi, apavi, somas, apģērbi, rotaslietas, aksesuāri, bērnu preces, sporta preces, mājsaimniecības preces, kosmētikas un parfimērijas izstrādājumi, ziedi, grāmatas, kancelejas preces, suvenīri, sadzīves preces, elektronikas preces, sadzīves tehnika, kompaktdiski, DVD diskī un citi digitālie datu nesēji, datorprogrammas, informācijas tehnoloģiju ierīces, datortehnika, datoru

- perifērijas ierīces, viedtālruni, tabakas izstrādājumi, cigaretes un smēķēšanas piederumi
- 41** apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumi; izglītojošu, kultūras un izklaides pasākumu organizēšana, arī ar interneta starpniecību, tostarp koncertu rīkošana un vadīšana, filmu demonstrēšana, izstāžu organizēšana kultūras vai izglītošanas nolūkos; mākslas galeriju pakalpojumi; vizuālās mākslas un literatūras darbu publicēšana kultūras vai izglītošanas nolūkos; konferenču, semināru, simpoziju, apmācības kursu un lekciju rīkošana un vadīšana; izglītības pakalpojumi un apmācības nodrošināšana; bērnu nometņu organizēšana; elektroniskās publikācijas (izņemot lejupielādējamas publikācijas)
- 43** apgāde ar uzturu un dzērieniem, arī bāru, kafejnīcu un restorānu pakalpojumi; viesu izmitināšana; telpu iznomāšana pasākumu un sanāksmju rīkošanai; izstāžu telpu iznomāšana; īslaicīgas uzturēšanās telpu iznomāšana; pagaidu darba telpu iznomāšana; bērnu aprūpes pakalpojumi; bērnu pieskatīšanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 420 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-769 (220) **Pieteik.dat.** 28.06.2017

litri gaismas

- (732) **Īpašn.** Kaspars ŠMITS; Pulkveža Brieža iela 24A - 9, Sigulda, Siguldas nov., LV-2150, LV
- (511) **11** apgaismošanas ierīces un aparāti; griestu lampas; apgaismošanas lampas; stāvlampas; lampu abažūri; lampu kupoli; lustras

(111) **Reģ. Nr.** M 72 421 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-901 (220) **Pieteik.dat.** 11.07.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.3; 27.1.1; 27.1.2; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** gaiši zils, zils
- (732) **Īpašn.** SOLUT, SIA; Cēsu iela 31 k-2, Rīga, LV-1012, LV
- (740) **Pārstāvis** Aleksejs KORABOVSKIS; Institūta iela 36 - 17, Ulbroka, Stopiņu nov., LV-2130, LV
- (511) **35** starpniecības pakalpojumi uzņēmējdarbībā starp potenciālajiem privātajiem investoriem un uzņēmējiem, kam nepieciešams finansējums; atbalsta sniegšana uzņēmējdarbības darījumu vadīšanā; ekspertu pakalpojumi uzņēmējdarbības efektivitātes noteikšanā; komerciālas informācijas un uzņēmumu kontaktinformācijas nodrošināšana; konsultāciju sniegšana uzņēmējdarbības organizēšanas jomā; konsultāciju sniegšana uzņēmējdarbībā; uzņēmējdarbības projektu vadības pakalpojumi būvniecības projektiem; konsultāciju sniegšana uzņēmējdarbības vadības jautājumos; uzņēmumu novērtēšana
- 36** aizdevumu finansēšana; finansējuma nodrošināšana būvniecības projektiem; finansēšanas pakalpojumi; finansiālā sponsorēšana; muitas brokeru finanšu pakalpojumi; finanšu analīze; finanšu informācijas nodrošināšana tīmekļa vietnēs; finanšu informācijas sniegšana; finanšu konsultāciju sniegšana; finanšu līzings; finanšu norēķinu pakalpojumi; finanšu novērtēšana apdrošināšanas, banku darbības un nekustamā īpašuma jomās; finanšu pārvaldīšana; starpniecības pakalpojumi finanšu jomā; ar uzņēmumu likvidāciju saistīti finanšu pakalpojumi; aizdevumi pret ķīli; pa daļām atmaksājamo aizdevumu izsniegšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 422 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1030 (220) **Pieteik.dat.** 28.07.2017
 (531) **CFE ind.** 5.5.20; 5.5.21; 24.17.25; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** gaiši zaļš, zaļš, balts
- (732) **Īpašn.** Aleksandrs PAVLIKOVS; Raiņa iela 50 - 5, Jūrmala, LV-2011, LV
- (511) **44** konsultācijas veselības jautājumos; medicīniskie pakalpojumi; rehabilitācijas centru pakalpojumi; ārstnieciskā aprūpe

(111) **Reģ. Nr.** M 72 423 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1032 (220) **Pieteik.dat.** 28.07.2017

KURŠU

- (732) **Īpašn.** AROMA FLORIS, SIA; Rūpniecības iela 15 - 7, Rīga, LV-1010, LV
- (511) **33** alkoholiskie dzērieni (izņemot alu)

(111) **Reģ. Nr.** M 72 424 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1033 (220) **Pieteik.dat.** 28.07.2017

TORNADO

- (732) **Īpašn.** AROMA FLORIS, SIA; Rūpniecības iela 15 - 7, Rīga, LV-1010, LV
- (511) **33** alkoholiskie dzērieni (izņemot alu)

(111) **Reģ. Nr.** M 72 425 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1069 (220) **Pieteik.dat.** 03.08.2017

SMUBIC

- (732) **Īpašn.** Sergejs MAKSIMOVŠ; Rumbas iela 6 - 8, Kuldīga, Kuldīgas nov., LV-3301, LV
- (740) **Pārstāvis** Inese LEIMANE, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
- (511) **16** papīrs un kartons; iespaidprodukcija; rakstāmlietas; mākslinieku piederumu komplekti; krāsošanas piederumu komplekti; biroja piederumi, izņemot mēbeles; mācību un uzskates līdzekļi; saliekamas kartona kastītes izkrāsošanai; sintētisko materiālu loksnes, maisi un maisiņi iesaiņošanai
- 28** spēles; rotaļlietas; rotaļu klucīši (konstruktori); galda spēles; mīklu spēles; lauzīši (puzles); saliekamas un izkrāsojamas rotaļu mājas no kartona; leļļu mājas; rotaļu konstruktori; rotaļu būvklucīši; mēroga modeļu komplekti (rotaļlietas)

(111) **Reģ. Nr.** M 72 426 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1079 (220) **Pieteik.dat.** 04.08.2017

Sofwax

- (732) **Īpašn.** UNIFARMA, SIA; Vangažu iela 23, Rīga, LV-1024, LV
- (740) **Pārstāvis** Linda ŪLE, UNIFARMA, SIA; Vangažu iela 23, Rīga, LV-1024, LV

- (511) **3** parfimērijas izstrādājumi; kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem
35 parfimērijas izstrādājumu un kosmētisko līdzekļu mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 427 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1124 (220) **Pieteik.dat.** 14.08.2017

Pompier

- (732) **Īpašn.** FOOD SOCIETY, SIA; Balasta dambis 68B, Rīga, LV-1048, LV
 (511) **35** reklāma; reklāmas materiālu publicēšana, reklāmas materiālu izplatīšana; datu vākšana, apkopošana, formatēšana, kompilēšana un apstrāde, kā arī tekstu apstrāde; darījumu vadīšana; dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties
41 audzināšana; apmācība; izklaides, mācību, kultūras pasākumu organizēšana un vadīšana; praktiskā apmācība (demonstrācijas); televīzijas un radio raidījumu, to skaitā izklaides, mācību un kultūras raidījumu, veidošana, producēšana un vadīšana; šovu programmu un teatralizētu uzvedumu veidošana un vadīšana; konkursu organizēšana un vadīšana izklaides un mācību jomā; videofilmu un filmu uzņemšana; videoierakstu veikšana; videoierakstu montāža; tekstu, video un audiovideo materiālu publicēšana, arī elektroniskā veidā, arī Internetā; scenāriju rakstīšana; publikāciju sagatavošana; interaktīvā nodrošināšana ar elektroniskām publikācijām; reportāžu gatavošana, arī televīzijai un radio; fotoreportāžu gatavošana
43 apgāde ar uzturu un dzērieniem; viesu izmitināšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 428 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1142 (220) **Pieteik.dat.** 17.08.2017

CARGURU

- (732) **Īpašn.** SLYFOX, SIA; Ieriķu iela 3, Rīga, LV-1084, LV
 (740) **Pārstāvis** Sanda STRODE, ERNST & YOUNG BALTIC, SIA; Muitas iela 1A, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **9** lejupielādējamas datoru programmatūras lietotnes mobilajām ierīcēm, to skaitā viedtālruniem un planšetdatoriem; programmatūras platformas automašīnu iznomāšanas un koplietošanas pakalpojumu nodrošināšanai
35 informācijas sistematizēšana datoru datubāzēs; datu atjaunināšana un uzturēšana datoru datubāzēs; datu apstrādes pakalpojumi, arī datu uzturēšana, atjaunināšana un sistematizēšana datubāzēs automašīnu iznomāšanas un koplietošanas jomā
39 automašīnu iznomāšanas un koplietošanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 429 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1144 (220) **Pieteik.dat.** 17.08.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.11

CARGURU

- (591) **Krāsu salikums** tumši pelēks
 (732) **Īpašn.** SLYFOX, SIA; Ieriķu iela 3, Rīga, LV-1084, LV
 (740) **Pārstāvis** Sanda STRODE, ERNST & YOUNG BALTIC, SIA; Muitas iela 1A, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **9** lejupielādējamas datoru programmatūras lietotnes mobilajām ierīcēm, to skaitā viedtālruniem un

planšetdatoriem; programmatūras platformas automašīnu iznomāšanas un koplietošanas pakalpojumu nodrošināšanai

- 35** informācijas sistematizēšana datoru datubāzēs; datu atjaunināšana un uzturēšana datoru datubāzēs; datu apstrādes pakalpojumi, arī datu uzturēšana, atjaunināšana un sistematizēšana datubāzēs automašīnu iznomāšanas un koplietošanas jomā
39 automašīnu iznomāšanas un koplietošanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 430 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1147 (220) **Pieteik.dat.** 18.08.2017

Rīgas Lāči

- (732) **Īpašn.** Jekaterina KONDRATOVIČA; Ulbrokas iela 1 - 15, Rīga, LV-1021, LV
 (511) **28** mīkstās rotaļlietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 431 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1153 (220) **Pieteik.dat.** 21.08.2017
 (531) **CFE ind.** 26.11.12; 26.11.2; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** sarkans, pelēks
 (732) **Īpašn.** NIPPON AUTO, SIA; Krasta iela 42, Rīga, LV-1003, LV
 (511) **35** autotehnikas un lauksaimniecības tehnikas tirdzniecība; automobiļu tirdzniecība
36 apdrošināšana
37 autotehnikas un lauksaimniecības tehnikas remonts; automobiļu remonts
39 automobiļu iznomāšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 432 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1160 (220) **Pieteik.dat.** 22.08.2017
 (531) **CFE ind.** 3.1.2; 24.1.13; 24.1.15; 24.1.17; 25.1.15; 25.1.5; 25.12.1; 29.1.15



- (591) **Krāsu salikums** gaiši pelēks, pelēks, gaiši zaļš, zaļš, melns
 (732) **Īpašn.** ILGEZEEM, SIA; Daugavgrīvas iela 82, Rīga, LV-1007, LV
 (740) **Pārstāvis** Igors FREIMANIS, Patentu aģentūra "TESIO"; Elizabetes iela 63 - 5, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **32** alus

(111) **Reģ. Nr.** M 72 433 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1161 (220) **Pieteik.dat.** 22.08.2017
 (531) **CFE ind.** 3.1.2; 24.1.13; 24.1.15; 24.1.17; 25.1.5; 25.1.15;
 25.12.1; 29.1.15



(591) **Krāsu salikums** melns, gaiši pelēks, pelēks, oranžs, gaiši brūns, brūns, balts
 (732) **Īpašn.** ILGEZEEM, SIA; Daugavgrīvas iela 82, Rīga, LV-1007, LV
 (740) **Pārstāvis** Igors FREIMANIS, Patentu aģentūra "TESIO"; Elizabetes iela 63 - 5, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **32** alus

(111) **Reģ. Nr.** M 72 434 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1162 (220) **Pieteik.dat.** 22.08.2017

ILĢECIEMA EKSTRA

(732) **Īpašn.** ILGEZEEM, SIA; Daugavgrīvas iela 82, Rīga, LV-1007, LV
 (740) **Pārstāvis** Igors FREIMANIS, Patentu aģentūra "TESIO"; Elizabetes iela 63 - 5, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **32** alus; gāzēti ūdeņi un citi bezalkoholiskie dzērieni; sīrupi un citas sastāvdaļas dzērienu pagatavošanai; iesala dzērieni; kvass

(111) **Reģ. Nr.** M 72 435 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1239 (220) **Pieteik.dat.** 31.08.2017
 (531) **CFE ind.** 26.1.3; 26.1.11; 26.4.4; 26.4.17; 26.4.19; 29.1.14



(591) **Krāsu salikums** tumši sarkans, sarkans, pelēks, balts
 (732) **Īpašn.** BEST4SPORT, SIA; Braslas iela 29A - 2, Rīga, LV-1084, LV
 (511) **35** reklāma; reklāma ar Interneta starpniecību; televīzijas reklāma; darījumu vadīšana televīzijas reklāmas un reklāmas ar Interneta starpniecību jomā
38 telesakari; televīzijas programmu apraide; videotranslāciju nodrošināšana
41 audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana; raidījumu, filmu un videoierakstu veidošana; ierakstu studiju un filmu studiju pakalpojumi; televīzijas programmu veidošana; videoierakstu un ierakstītu televīzijas programmu iznomāšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 436 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1264 (220) **Pieteik.dat.** 05.09.2017
 (531) **CFE ind.** 2.7.23; 29.1.12



(591) **Krāsu salikums** sarkans, balts
 (732) **Īpašn.** SPORTLAND INTERNATIONAL GROUP AS; Pārnu mnt 139C, Tallinn, 11317, EE
 (740) **Pārstāvis** Kristīne OSTROVSKA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi, proti, dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties, kā arī vairumtirdzniecības un mazumtirdzniecības pakalpojumi, izmantojot elektroniskos medijus, tiešsaistes tirdzniecība un tirdzniecība ar pasta sūtījumu starpniecību (arī tiešsaistē) attiecībā uz šādām precēm: apģērbi, apavi, galvassegas, sporta preces, pārtikas preces, dzērieni, elektronikas preces, saimniecības preces, iespiedprodukcija, rotaļlietas, tekstilizstrādājumi, multimediji, datori, audiovizuālās ierīces, telefoni, mūzikas preces un fotopreces, kancelejas piederumi, grāmatas, ceļasomas, higiēnas un skaistumkopšanas preparāti, juvelierizstrādājumi, pulksteņi un rokaspulsteņi; preču demonstrēšana; preču un pakalpojumu demonstrēšana ar elektronisko līdzekļu starpniecību, arī mazumtirdzniecības, tiešsaistes tirdzniecības un tirdzniecības no attāluma nolūkos; mārketinga kampaņas; preču noieta veicināšanas kampaņas; pircēju lojalitātes, motivēšanas vai tirdzniecības veicināšanas programmu organizēšana, vadība un pārraudzība

(111) **Reģ. Nr.** M 72 437 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1283 (220) **Pieteik.dat.** 08.09.2017
 (531) **CFE ind.** 1.15.15; 29.1.12



(591) **Krāsu salikums** zeltains, balts
 (732) **Īpašn.** Ludmila STAVRO-FREIBERGA; Ūdens iela 12 - 66, Rīga, LV-1007, LV
 (511) **44** veselības un skaistumkopšanas pakalpojumi cilvēkam; slimību diagnostika un ārstēšana, izmantojot lāzeru tehnoloģijas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 438 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1284 (220) **Pieteik.dat.** 08.09.2017
 (531) **CFE ind.** 27.1.6; 29.1.14



(591) **Krāsu salikums** pelēks, melns, balts

- (732) **Īpašn.** Ludmila STAVRO-FREIBERGA; Ūdens iela 12 - 66, Rīga, LV-1007, LV
- (511) **3** ar kosmētiskiem losjoniem piesūcinātas salvetes; matu veidošanas līdzekļi; dekoratīvās kosmētikas līdzekļi; ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem; kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; kosmētiskās eļļas; parfimērijas izstrādājumi; ēteriskās eļļas; matu kopšanas līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; balzami, ne medicīniskiem nolūkiem; alvejas preparāti kosmētiskiem nolūkiem; kosmētisko līdzekļu komplekti; kosmētiskie līdzekļi notievēšanai; kosmētiskie līdzekļi uzacīm; kosmētiskie līdzekļi skropstām; dekoratīvās kosmētikas noņemšanas līdzekļi; kosmētiskie ādas balināšanas krēmi; kosmētiskie līdzekļi ādas kopšanai; balināšanas līdzekļi kosmētiskiem nolūkiem; losjoni kosmētiskiem nolūkiem
- 5** uztura bagātinātāji; pūtīšu ārstēšanas līdzekļi; preparāti ādas sabiezējumu ārstēšanai; farmaceitiskie preparāti ādas kopšanai; ar farmaceitiskiem losjoniem piesūcinātas salvetes; farmaceitiskie līdzekļi pret saules apdegumiem; farmaceitiskie preparāti pret blaugznām; losjoni farmaceitiskiem nolūkiem; farmaceitiskie losjoni acu attīrīšanai
- 35** kosmētisko līdzekļu, farmaceitisko, veterināro un higiēnas preparātu un medicīnisko preču mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi; preču demonstrēšana komunikācijas līdzekļos mazumtirdzniecības veicināšanai
- 44** skaistumkopšanas salonu pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 439 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1285 (220) **Pieteik.dat.** 08.09.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.8; 26.4.16; 26.4.22; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** pelēks, bēss, melns, balts
- (732) **Īpašn.** ALFA PROPERTY PURVCIEMS, SIA; Elizabetes iela 2 - 500, Rīga, LV-1010, LV
- (740) **Pārstāvis** Rūta OLMANE, OLMANE LAW FIRM, SIA; Krišjāņa Barona iela 119 - 13, Rīga, LV-1012, LV
- (511) **36** apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma pārvaldīšana; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi; nekustamā īpašuma nomas pakalpojumi; starpniecības pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā; rūpniecības nolūkiem paredzētu telpu, kā arī ēku un dzīvokļu iznomāšana; ēku un dzīvokļu apsaimniekošana; nekustamā īpašuma pārvaldīšanas plānu sagatavošana; konsultāciju un ieteikumu sniegšana saistībā ar iepriekš minētajiem pakalpojumiem
- 37** būvniecība, tai skaitā ēku būvniecība un ēku restaurācija; ēku rekonstrukcija; būvju nojaukšana; autoceļu, ielu un citu infrastruktūras objektu būvniecība un rekonstrukcija; apkārtējās vides labiekārtošanas (iekārtu uzstādīšanas) darbi; galdniecības pakalpojumi; signalizācijas iekārtu, slēdžu un seifu uzstādīšana; apkures, ventilācijas un gaisa kondicionēšanas sistēmu uzstādīšana; rūpniecisko iekārtu uzstādīšana; derīgo izrakteņu ieguve; nekustamā īpašuma objektu remonts un apkope; ēku un telpu remonts; ceļu un ielu remonts un apkope; dzelzceļu remonts un apkope; rotaļlaikumu un sporta kompleksu remonts un apkope; ostu un ūdensceļu remonts un apkope; ēku, rūpniecisku platību un būvlaikumu tīrīšana; slīpēšanas darbi; sniega tīrīšana un novākšana; apsildes, ūdensapgādes, ventilācijas, elektroapgādes un saldēšanas iekārtu uzstādīšana un remonts; nekustamā īpašuma objektu būvniecībai, iekārtošanai, uzturēšanai, remontam un

- likvidācijai paredzētu mašīnu, aparātu un tehnisko sistēmu uzstādīšana un remonts; nekustamā īpašuma uzturēšana; darbiem būvlaukumos un nekustamā īpašuma uzturēšanai paredzētu mašīnu, aparātu un tehnisko sistēmu uzstādīšana un remonts; būvniecībai, būvju nojaukšanai un nekustamā īpašuma uzturēšanai paredzētu darbarīku, mašīnu un iekārtu iznomāšana; būvju un dzīvokļu pārbaude, kas tiek veikta pārvākšanas gadījumā pirms remonta vai labiekārtošanas darbiem šo darbu apjoma noteikšanai; telpu renovācija un pārveidošana; bojājumu novēršana būvē; būvju bojājumu novēršanas un remonta dienestu pakalpojumi, mitruma pārbaude un žāvēšana; remonta un montāžas pakalpojumi, kas saistīti ar ēku tehnoloģisko objektu, kā arī rūpniecības, enerģijas sadales, telekomunikāciju, datu sakaru, automatizēšanas, enerģijas pārvaldības, atjaunojamās enerģijas ražošanas un uzglabāšanas, drošības un pilsētu inženiertehnisko objektu nodrošināšanu; civilās būvniecības uzraudzības pakalpojumi būvobjektos; būvuzraudzība būvobjektos; transportlīdzekļu apkope, remonts, uzturēšana un degvielas uzpildīšana; liftu un pacelēju uzstādīšana, apkope un remonts; iestiklošana, stiklu, logu un žalūziju uzstādīšana, apkope un remonts; tīrīšanas un mazgāšanas mašīnu un aprīkojuma iznomāšana; sanitārtehniko iekārtu uzstādīšana, apkope un remonts; būvniecības sastatņu un paceļamo platformu dažādu darbu veikšanai un būvniecībai uzstādīšana; elektroinstalācijas uzstādīšana; datoraparātūras un telekomunikācijas iekārtu uzstādīšana, apkope un remonts; ceļu marķēšana; cauruļvadu tīrīšana; konsultāciju un ieteikumu sniegšana saistībā ar iepriekš minētajiem pakalpojumiem
- 42** zinātniskie un tehnoloģiskie pakalpojumi būvniecības nozarē, izpēte un projektēšana šajās jomās; rūpnieciskā izpēte un izstrādes; datoru aparātūras un programmatūras projektēšana, izstrāde un pilnveidošana; ēku projektēšana; testēšana tehnisko prasību pārbaudei un kvalitātes kontrole; inženiertehniskie pakalpojumi; ergoaudīta pakalpojumi; konsultāciju sniegšana enerģijas taupīšanas un ergoefektivitātes jomā; izstrādes un izpētes pakalpojumi būvniecības tehnoloģiju, rūpniecības procesu, enerģijas sadales, telekomunikāciju un datu sakaru, automatizācijas, enerģijas pārvaldības, ergoefektivitātes, būvju un nekustamā īpašuma objektu ergoefektivitātes, atjaunojamās enerģijas ražošanas un uzglabāšanas, drošības un pilsētu inženiertehnisko risinājumu jomā; ģeoloģiskā vērtēšana un izpēte; mašīnu, aparātu un tehnisko sistēmu, kas tiek izmantotas nekustamā īpašuma objektu būvniecībai, iekārtošanai, uzturēšanai, remontam un likvidācijai, izstrāde un pilnveidošana; enerģijas patēriņa mērīšanas pakalpojumi; enerģijas un ūdens skaitītāju, kā arī citu inženiertehnisko mēraparātu un mērinstrumentu datu pārbaude; rūpniecisko informācijas sistēmu ekspluatācijas drošuma, drošības un datu pārvaldības izstrāde; datorsistēmu attālināts monitorings; projektu tehniskā vadīšana; nekustamā īpašuma objektu lietošanas un uzturēšanas tehniskā uzraudzība; nekustamā īpašuma objektu būvniecībai, iekārtošanai, uzturēšanai, remontam un likvidācijai paredzētu mašīnu, aparātu un tehnisko sistēmu tehniskā pārbaude, kontrole un uzraudzība; būvju pārbaude (izpēte); enerģijas ražošanu tehniskā kontrole un uzraudzība; interjera dizaina pakalpojumi; arhitektu pakalpojumi un pilsētplānošanas pakalpojumi; ziņojumu sagatavošana nekustamā īpašuma objektu plānošanai; sertificēšana (kvalitātes kontrole); konsultāciju un ieteikumu sniegšana saistībā ar iepriekš minētajiem pakalpojumiem
- 43** apgāde ar uzturu; viesu izmitināšana; viesnīcu, hosteļu un pansiju pakalpojumi; brīvdienu viesu un tūristu izmitināšana; autopiekabju kempingu pakalpojumi;

bērnu aprūpes pakalpojumi, dienas aprūpes centru un veco ļaužu aprūpes pakalpojumi, izņemot ārstniecisko un sociālo aprūpi; telpu iznomāšana pasākumu un sanāksmju rīkošanai; biroju īslaicīgas izvietojšanas iespēju nodrošināšana; aģentūru pakalpojumi īslaicīgas apmešanās vietu rezervēšanai; konsultāciju un ieteikumu sniegšana saistībā ar iepriekš minētajiem pakalpojumiem

(111) **Reģ. Nr.** M 72 440 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1314 (220) **Pieteik.dat.** 15.09.2017

DEPANTOL

- (732) **Īpašn.** AKTSIONERNOE OBSHESTVO "NIZHEGORODSKY KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKY ZAVOD"; 7, ul. Salganskaya, Nizhny Novgorod, 603950, RU
(740) **Pārstāvis** Inese LEIMANE, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
(511) **5** farmaceutiskie preparāti; diētiskā pārtika un vielas medicīniskiem nolūkiem; minerālvielas kā uztura bagātinātāji; uztura bagātinātāji veselības uzlabošanai; kapsulas farmaceutiskiem nolūkiem; ziedes; ziedes, kas paredzētas ārstniecisko līdzekļu izgatavošanai; albumīna preparāti medicīniskiem nolūkiem; bioloģiski preparāti medicīniskiem nolūkiem; vitamīnu preparāti; mikroelementu preparāti cilvēkam un dzīvniekiem; albumīna pārtikas produkti medicīniskiem nolūkiem; uzturs zīdaiņiem un maziem bērniem; medicīniskās svečītes
35 preču noieta veicināšana trešajām personām; reklāma

(111) **Reģ. Nr.** M 72 441 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1319 (220) **Pieteik.dat.** 18.09.2017
(531) **CFE ind.** 26.4.1; 26.4.5; 26.4.22; 26.4.24; 27.5.24



- (732) **Īpašn.** PA4P, SIA; Rūpniecības iela 5 - 4, Jelgava, LV-3001, LV
(740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
(511) **42** dizaina pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 442 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1320 (220) **Pieteik.dat.** 18.09.2017
(531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.12

TELCO TRENDS

- (591) **Krāsu salikums** violets, pelēks
(732) **Īpašn.** ELITE UNION, SIA; Ernesta Birznieka-Upīša iela 20A - 11, Rīga, LV-1050, LV
(740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
(511) **41** starptautisku telekomunikāciju konferenču rīkošana apmācības nolūkos

(111) **Reģ. Nr.** M 72 443 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1334 (220) **Pieteik.dat.** 22.05.2013

THINS

- (600) Eiropas Savienības preču zīmes 011837564 konversija
(732) **Īpašn.** GRUPO BIMBO, S.A.B. DE C.V.; Prolongación Paseo de la Reforma No. 1000 Colonia Pena Blanca Santa Fé Delegación Alvaro Obregón, Mexico, Distrito Federal, 01210, MX
(740) **Pārstāvis** Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra "INTELS LATVIJA"; Akadēmijas laukums 1 - 807, Rīga, LV-1050, LV
(511) **29** gaļa, zivis, putnu un medījumu gaļa, gaļas ekstrakti; konservēti, žāvēti un ēšanai sagatavoti augļi un dārzeņi; žeļejas, ievārījumi; olas, olu pulveris; piens un piena produkti; iebiezināts piens; eļļas un pārtikas tauki, margarīns, sviests; cīsiņi; mīkstie sieri; zupas, sastāvi zupu pagatavošanai; jogurts; tomātu biezenis; kartupeļu čipsi; lobīti rieksti, lobīti zemesrieksti, lobīti valrieksti; dateles; rozīnes; pipargurķīši
30 maize; pīrādziņi; mīkla konditorejas izstrādājumiem; picas; olu krēmi; sviestmaizes; hamburgeri, tortes, pīrāgi, kukurūzas plāceņi (pankūkas no kukurūzas miltiem un ūdens); pankūkas ar sieru (pildīti plāceņi); enčiladas (kukurūzas plāceņi, pildīti ar gaļu un čili garšvielām); maize hamburgeriem, maize karstmaizēm; kūkas, cepumi; kafija; kukurūzas milti; konditorejas izstrādājumi; medus; sāgo; raugs; sinepes; etiķis; makaroni; pārtikas ciete; biskvīta kūkas; maizītes; zemesriekstu konditorejas izstrādājumi; saberzti auzu graudi; kukurūzas pārslas; košļājamā gumija; popkorns; piparmētru konfektes; piparmētras konditorejas izstrādājumiem; muskatrieksti; mērces, izņemot salātu mērces; kukurūzas čipsi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 444 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1341 (220) **Pieteik.dat.** 20.09.2017
(531) **CFE ind.** 1.5.1; 1.5.2; 1.5.5; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** ziels, pelēks, melns, balts
(732) **Īpašn.** E-PASAULE, SIA; Maskavas iela 240 - 3, Rīga, LV-1063, LV
(511) **42** konsultācijas datoru programmatūras jomā; programmatūras atjaunināšana; programmatūras izstrāde; programmatūras uzturēšana; datoru programmatūras instalēšana; datoru programmatūras iznomāšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 445 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1346 (220) **Pieteik.dat.** 21.09.2017
(531) **CFE ind.** 1.15.7; 26.4.7; 26.4.18; 26.4.22; 27.5.4; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** dzeltens, sarkans, melns, balts
 (732) **Īpašn.** RAGS, SIA; Kuldīgas iela 32 - 1, Rīga, LV-1007, LV
 (740) **Pārstāvis** Valdis KLEINHOFŠ; Džūkstes iela 1, Rīga, LV-1004, LV
 (511) **1** tepes automobiļiem
2 krāsas, lakas; pretkorozijas līdzekļi
3 tīrīšanas, pulēšanas, attaukošanas un abrazīvie līdzekļi
17 līmlentes, kas nav paredzētas izmantošanai birojos, vai medicīniskiem un mājsaimniecības nolūkiem; abpusējās līmlentes, kas nav paredzētas izmantošanai birojos, vai medicīniskiem un mājsaimniecības nolūkiem; plastmasas plēves, kas nav paredzētas iesaiņošanai

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 446 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1351 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 7.3.11; 26.3.23; 26.11.10; 29.1.14



- (526) **Disklamācija** zīme tiek aizsargāta kopumā; vārdiskie apzīmējumi "Latvijas" un "Hipotēka" atsevišķi netiek aizsargāti
 (591) **Krāsu salikums** tumši zils, gaiši zils, gaiši sarkans, dzeltens
 (732) **Īpašn.** LATVIJAS HIPOTĒKA, SIA; Brīvības gatve 226 - 9, Rīga, LV-1039, LV
 (511) **36** finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas
45 juridiskie pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 447 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1375 (220) **Pieteik.dat.** 26.09.2017
 (531) **CFE ind.** 7.3.11; 26.3.23; 26.11.10; 29.1.12



- (526) **Disklamācija** zīme tiek aizsargāta kopumā; vārdiskie apzīmējumi "Latvijas" un "Hipotēka" atsevišķi netiek aizsargāti
 (591) **Krāsu salikums** tumši zils, balts
 (732) **Īpašn.** LATVIJAS HIPOTĒKA, SIA; Brīvības gatve 226 - 9, Rīga, LV-1039, LV
 (511) **36** finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas
45 juridiskie pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 448 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1352 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.2; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** zils, sarkans, dzeltens, melns

- (732) **Īpašn.** DLV, SIA; Maskavas iela 198A, Rīga, LV-1019, LV
 (511) **9** ar naudu iedarbināmu spēļu automātu mehānismi
28 elektroniskie un mehāniskie spēļu automāti, kas ir pielāgoti elektroniskai, magnētiskai un biometriskai atmiņas videi, tiek darbināti ar monētām, banknotēm, žetoniem vai taloniem un ir paredzēti komerciālai izmantošanai kazino un spēļu zālēs, ar vai bez laimestu izmaksas; spēļu automātu korpusi; ar monētām darbināmi elektriskie, elektroniskie un mehāniskie bingo spēles un loteriju automāti, arī komerciāliem nolūkiem; spēļu galdi
41 azartspēļu pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 449 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1353 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.2; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** dzeltens, brūns, zils
 (732) **Īpašn.** DLV, SIA; Maskavas iela 198A, Rīga, LV-1019, LV
 (511) **9** ar naudu iedarbināmu spēļu automātu mehānismi
28 elektroniskie un mehāniskie spēļu automāti, kas ir pielāgoti elektroniskai, magnētiskai un biometriskai atmiņas videi, tiek darbināti ar monētām, banknotēm, žetoniem vai taloniem un ir paredzēti komerciālai izmantošanai kazino un spēļu zālēs, ar vai bez laimestu izmaksas; spēļu automātu korpusi; ar monētām darbināmi elektriskie, elektroniskie un mehāniskie bingo spēles un loteriju automāti, arī komerciāliem nolūkiem; spēļu galdi
41 azartspēļu pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 450 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1354 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 9.1.22; 25.7.6; 26.1.6; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** oranžs, melns
 (732) **Īpašn.** EKOBALTA VG, SIA; Marijas iela 15 - 15, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **35** tehnisko audumu vairumtirdzniecība un mazumtirdzniecība
40 šūšanas pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 451 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1355 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 9.1.22; 25.7.6; 26.1.6; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** oranžs, melns
 (732) **Īpašn.** EKOBALTA VG, SIA; Marijas iela 15 - 15, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **35** tehnisko audumu vairumtirdzniecība un mazumtirdzniecība
40 šūšanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 452 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1515 (220) **Pieteik.dat.** 23.10.2017
 (531) **CFE ind.** 9.1.22; 25.7.6; 26.1.6; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** oranžs, melns
 (732) **Īpašn.** EKOBALTA VG, SIA; Marijas iela 15 - 15, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **18** āda un ādas imitācijas; dzīvnieku ādas un kažokādas; ceļasomas un somas; lietussargi, saulesargi un spieķi; pātagas; zirglietas un seglinieku izstrādājumi; kaklasiksnas, pavadas un apģērbi dzīvniekiem
22 virves un auklas; tīkli, teltis un brezentis; nojumes no tekstilmateriāliem vai sintētiskiem materiāliem; buras; maisi neiesaiņotu preču uzglabāšanai un pārvadāšanai
24 tekstilizstrādājumi un tekstilizstrādājumu aizstājēji; mājsaimniecības veļa; aizkari no auduma vai sintētiskiem materiāliem
25 apģērbi; apavi; galvassegas
35 audumu mazumtirdzniecība un vairumtirdzniecība; tehnisko audumu mazumtirdzniecība un vairumtirdzniecība
40 šūšanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 453 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1358 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 5.3.13; 5.7.16; 27.3.11; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** tumši zaļš, zaļš, sarkans, balts
 (732) **Īpašn.** VEGETARIAN FOODS, SIA; Gravas iela 17 - 53, Rīga, LV-1057, LV
 (740) **Pārstāvis** Inese RENDENIECE; Lakstīgalu iela 18 - 3, Rīga, LV-1012, LV
 (511) **30** konditorejas izstrādājumi; cepumi; kūkas; tortes; bulciņas; strūdeles; batoniņi; maize; maizes izstrādājumi; sviestmaizes; pīrāgi; picas; veģetārie burgeri

(111) **Reģ. Nr.** M 72 454 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1359 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017
 (531) **CFE ind.** 5.5.20; 5.5.21; 26.4.4; 26.4.5; 26.4.22; 29.1.15



- (591) **Krāsu salikums** gaiši zaļš, pelēki zaļš, zaļš, melns, balts
 (732) **Īpašn.** VEGETARIAN FOODS, SIA; Gravas iela 17 - 53, Rīga, LV-1057, LV
 (740) **Pārstāvis** Inese RENDENIECE; Lakstīgalu iela 18 - 3, Rīga, LV-1012, LV
 (511) **30** konditorejas izstrādājumi; cepumi; kūkas; tortes; bulciņas; strūdeles; batoniņi; maize; maizes izstrādājumi; sviestmaizes; pīrāgi; picas; veģetārie burgeri

(111) **Reģ. Nr.** M 72 455 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1363 (220) **Pieteik.dat.** 22.09.2017

Kaislība uz ģīstām vērtībām

- (732) **Īpašn.** POBEDA CONFECTIONERY, SIA; Kustes dambis 30A, Ventspils, LV-3601, LV
 (740) **Pārstāvis** Svetlana MAKEJEVA, Intelektuālā ģīpašuma juridiskā firma "LATISS"; Stabu iela 44 - 21, Rīga, LV-1011, LV
 (511) **30** konditorejas izstrādājumi; vafeles; konfektes; augļu želejas konfektes; karameles (konfektes); šokolāde
35 konditorejas izstrādājumu, vafeļu, konfekšu, augļu želejas konfekšu, karamelu (konfekšu) un šokolādes mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 456 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1364 (220) **Pieteik.dat.** 23.09.2017
 (531) **CFE ind.** 24.9.3; 24.9.7



- (732) **Īpašn.** ROYAL DANCE STUDIO, Biedrība; Plūdu iela 1 - 7, Jūrmala, LV-2015, LV
 (511) **41** deju nodarbības

(111) **Reģ. Nr.** M 72 457 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1366 (220) **Pieteik.dat.** 23.09.2017

RADIO SCONTO LATVIJA

- (732) **Īpašn.** RS MEDIA, SIA; Krišjāņa Valdemāra iela 100, Rīga, LV-1013, LV
 (740) **Pārstāvis** Ilmārs ŠATOVS; Dagdas iela 3 - 10, Rīga, LV-1003, LV
 (511) **35** reklāma
38 telesakari; ziņojumu pārraide; radioraidīšana; radioaprāide, arī ar Interneta un citu globālo sakaru tīklu starpniecību; elektroniskā datu pārraide ar datortīklu, sakaru tīklu un Interneta starpniecību; informācijas aprāide un informācijas pārraide ar sakaru tīklu un Interneta starpniecību; skaņas, attēlu un grafisko datu pārraide, izmantojot Internetu; elektronisko plašsaziņas līdzekļu programmu aprāide ar Interneta starpniecību radioraidījumu, arī radioprogrammu, veidošana; sporta, kultūras, izglītības un izklaides pasākumu un konkursu organizēšana un vadīšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 458 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1367 (220) **Pieteik.dat.** 23.09.2017

Sunset Festival

- (732) **Īpašn.** Gints PUTNIŅŠ; Bruņinieku iela 93 - 4, Rīga, LV-1009, LV
 (511) **41** neļējupielādējamo digitālās mūzikas ierakstu nodrošināšana tiešsaistē; diskotēku pakalpojumi; informācijas pakalpojumi par atpūtas pasākumiem; baļļu organizēšana; biļešu aģentūru pakalpojumi izklaides jomā; informācijas pakalpojumi izklaides nolūkiem; izklaides pakalpojumi; izklaides iespēju nodrošināšana; izrāžu organizēšana (impresāriju pakalpojumi); koncertu

rīkošana un vadīšana; naktsklubu pakalpojumi; radio izklaides pakalpojumi; radio un televīzijas programmu veidošana; skaņu ierakstu iznomāšana; šovu producēšana; teātra uzvedumu veidošana; teatralizētu izrāžu pakalpojumi; televīzijas izklaides raidījumu veidošana; nelejupielādējamu televīzijas raidījumu nodrošināšana pēc pieprasījuma; viesību plānošana izklaides nolūkos; viesu izklaides pakalpojumi; vietu rezervēšana izklaides pasākumiem

(111) **Reģ. Nr.** M 72 459 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1369 (220) **Pieteik.dat.** 25.09.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.5

COLLECTED
story

(732) **Īpašn.** COLLECTED STORY, SIA; Jūrkalnes iela 87 - 36, Rīga, LV-1029, LV
 (511) **24** galdauti
25 apģērbi; apavi; galvassegas
28 eglīšu rotājumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 460 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1402 (220) **Pieteik.dat.** 28.09.2017
 (531) **CFE ind.** 5.3.13; 5.9.10; 26.1.1; 26.1.3; 26.1.15; 26.1.19; 29.1.13



(591) **Krāsu salikums** zils, zaļš, balts
 (732) **Īpašn.** DALANS, SIA; Krustpils iela 60, Rīga, LV-1063, LV
 (511) **31** svaigi sparģeļi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 461 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1381 (220) **Pieteik.dat.** 26.09.2017

SIGNET ASSET MANAGEMENT
LATVIA

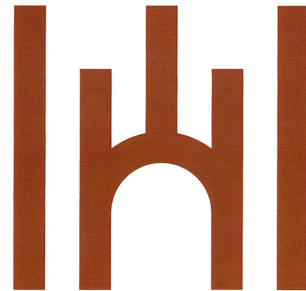
(732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 462 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1382 (220) **Pieteik.dat.** 26.09.2017

SIGNET PROSPERITY LOVES
DISCRETION

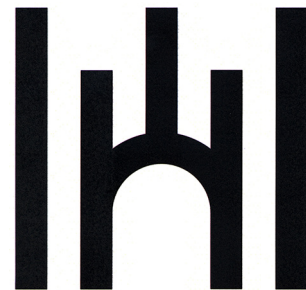
(732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 463 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1416 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24; 29.1.11



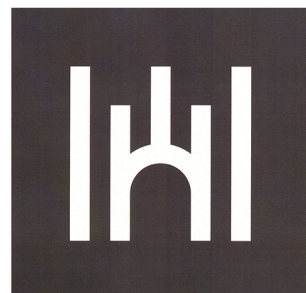
(591) **Krāsu salikums** brūns
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 464 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1417 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24



(732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 465 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1418 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24; 29.1.6



(591) **Krāsu salikums** balts, pelēks
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 466 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1419 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24; 29.1.11



PRIVATE
BANK

(591) **Krāsu salikums** brūns
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 467 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1420 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.6



(591) **Krāsu salikums** balts, pelēks
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 468 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1421 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1

SIGNET

PRIVATE
BANK

(732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 469 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1422 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.11

SIGNET

PRIVATE
BANK

(591) **Krāsu salikums** brūns
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 470 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1423 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24; 29.1.6



(591) **Krāsu salikums** balts, pelēks
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 471 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1424 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24



SIGNET

ASSET MANAGEMENT
LATVIA

(732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 472 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1425 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24; 29.1.11



- (591) **Krāsu salikums** brūns
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 473 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1426 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24; 29.1.6



- (591) **Krāsu salikums** balts, pelēks
 (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 474 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1427 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.12; 7.1.24



- (732) **Īpašn.** BANK M2M EUROPE, AS; Antonijas iela 3, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 475 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1430 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.4; 26.4.16; 26.4.22; 26.4.5; 26.11.2; 26.11.6; 26.11.12; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** balts, zils, sarkans
 (732) **Īpašn.** ICA AB; Svetsarvågen 16, Solna, SE-171 93, SE
 (740) **Pārstāvis** Jānis LOZE, Zvērinātu advokātu birojs "LOZE & PARTNERI"; Krišjāņa Valdemāra iela 33, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **9** lejupielādējamas elektroniskās publikācijas; lietojumprogrammas; lietojumprogrammatūra, arī lietojumprogrammatūra mobilajiem telefoniem; lejupielādējamas publikācijas
16 iespiedprodukcija, arī periodiskie izdevumi, grāmatas, drukāti ziņojumi un izdevumi, informatīvie bijeteni un rokasgrāmatas; mācību un uzskates līdzekļi, izņemot aparāturu
35 reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties; mazumtirdzniecības pakalpojumi, īpaši attiecībā uz šādām precēm: galda pulksteņi, pārtikas preces, dzērieni, dzīvnieku barība, dzīvnieku piederumi, ķīmiskie līdzekļi un krāsas, sanitārie higiēnas izstrādājumi, mazgāšanas un tīrīšanas līdzekļi, kosmētiskie līdzekļi, personiskās tualetes piederumi, farmaceitiskie preparāti, higiēnas līdzekļi, mašīnas un darba rīki, ar roku darbināmi darba rīki un instrumenti, galda piederumi, elektriskās ierīces, elektroniskās ierīces, telesakaru ierīces un aparāti, pirotehniskie izstrādājumi, juvelierizstrādājumi un to piederumi, galda piederumi, rokas pulksteņi, papīrs un rakstāmlietas, grāmatas, filmas, laikraksti, kancelejas un biroja preces, ādas izstrādājumi, mēbeles un to daļas, dārzkopības preces, atpūtas un tūrisma preces, virtuves piederumi un konteineri, virtuves rīki, porcelāna izstrādājumi, tekstilpreces, to skaitā mājas tekstils, apģērbi, apavi, galvassegas, galantērijas preces, spēles, rotaļlietas, sporta un vingrošanas piederumi un mājamatniecības izstrādājumi
39 transporta pakalpojumi; preču iesaiņošana un uzglabāšana; ceļojumu organizēšana
41 audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana
43 apgāde ar uzturu un dzērieniem; viesu izmitināšana

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 476 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1431 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.4; 26.4.16; 26.4.22; 26.4.5; 26.11.2; 26.11.6; 26.11.12; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** balts, zils, sarkans
 (732) **Īpašn.** ICA AB; Svetsarvågen 16, Solna, SE-171 93, SE
 (740) **Pārstāvis** Jānis LOZE, Zvērinātu advokātu birojs "LOZE & PARTNERI"; Krišjāņa Valdemāra iela 33, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **9** lejupielādējamas elektroniskās publikācijas; lietojumprogrammas; lietojumprogrammatūra, arī

- lietojumprogrammatūra mobilajiem telefoniem; lejupielādējamas publikācijas
- 16** iespiedprodukcija, arī periodiskie izdevumi, grāmatas, drukāti ziņojumi un izdevumi, informatīvie biļeteni un rokasgrāmatas; mācību un uzskates līdzekļi, izņemot aparatūru
- 35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties; mazumtirdzniecības pakalpojumi, īpaši attiecībā uz šādām precēm: galda pulksteņi, pārtikas preces, dzērieni, dzīvnieku barība, dzīvnieku piederumi, ķīmiskie līdzekļi un krāsas, sanitārie higiēnas izstrādājumi, mazgāšanas un tīrīšanas līdzekļi, kosmētiskie līdzekļi, personiskās tualetes piederumi, farmaceitiskie preparāti, higiēnas līdzekļi, mašīnas un darba rīki, ar roku darbināmi darba rīki un instrumenti, galda piederumi, elektriskās ierīces, elektroniskās ierīces, telesakaru ierīces un aparāti, pirotehniskie izstrādājumi, juvelierizstrādājumi un to piederumi, galda piederumi, rokas pulksteņi, papīrs un rakstāmlietas, grāmatas, filmas, laikraksti, kancelejas un biroja preces, ādas izstrādājumi, mēbeles un to daļas, dārzkopības preces, atpūtas un tūrisma preces, virtuves piederumi un konteineri, virtuves rīki, porcelāna izstrādājumi, tekstilpreces, to skaitā mājas tekstils, apģērbi, apavi, galvassegas, galantērijas preces, spēles, rotaļlietas, sporta un vingrošanas piederumi un mājamatniecības izstrādājumi
- 39** transporta pakalpojumi; preču iesaiņošana un uzglabāšana; ceļojumu organizēšana
- 41** audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana
- 43** apgāde ar uzturu un dzērieniem; viesu izmitināšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 477 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1433 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.4; 26.4.5; 26.4.16; 26.4.22; 26.11.2; 26.11.6; 26.11.12; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** balts, zils, sarkans
 (732) **Īpašn.** ICAAB; Svetsarvāgen 16, Solna, SE-171 93, SE
 (740) **Pārstāvis** Jānis LOZE, Zvērinātu advokātu birojs "LOZE & PARTNERI"; Krišjāņa Valdemāra iela 33, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **9** lejupielādējamas elektroniskās publikācijas; lietojumprogrammas; lietojumprogrammatūra, arī lietojumprogrammatūra mobilajiem telefoniem; lejupielādējamas publikācijas
- 16** iespiedprodukcija, arī periodiskie izdevumi, grāmatas, drukāti ziņojumi un izdevumi, informatīvie biļeteni un rokasgrāmatas; mācību un uzskates līdzekļi, izņemot aparatūru
- 35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties; mazumtirdzniecības pakalpojumi, īpaši attiecībā uz šādām precēm: galda pulksteņi, pārtikas preces, dzērieni, dzīvnieku barība, dzīvnieku piederumi, ķīmiskie līdzekļi un krāsas, sanitārie higiēnas izstrādājumi, mazgāšanas un tīrīšanas līdzekļi, kosmētiskie līdzekļi, personiskās tualetes piederumi, farmaceitiskie preparāti, higiēnas līdzekļi, mašīnas un darba rīki, ar roku darbināmi darba rīki un instrumenti,

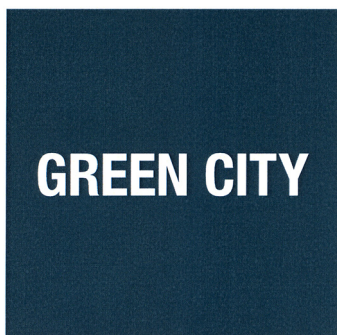
- galda piederumi, elektriskās ierīces, elektroniskās ierīces, telesakaru ierīces un aparāti, pirotehniskie izstrādājumi, juvelierizstrādājumi un to piederumi, galda piederumi, rokas pulksteņi, papīrs un rakstāmlietas, grāmatas, filmas, laikraksti, kancelejas un biroja preces, ādas izstrādājumi, mēbeles un to daļas, dārzkopības preces, atpūtas un tūrisma preces, virtuves piederumi un konteineri, virtuves rīki, porcelāna izstrādājumi, tekstilpreces, to skaitā mājas tekstils, apģērbi, apavi, galvassegas, galantērijas preces, spēles, rotaļlietas, sporta un vingrošanas piederumi un mājamatniecības izstrādājumi
- 39** transporta pakalpojumi; preču iesaiņošana un uzglabāšana; ceļojumu organizēšana
- 41** audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana
- 43** apgāde ar uzturu un dzērieniem; viesu izmitināšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 478 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1434 (220) **Pieteik.dat.** 03.10.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.4; 26.4.5; 26.4.16; 26.4.22; 26.11.2; 26.11.6; 26.11.12; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** balts, zils, sarkans
 (732) **Īpašn.** ICAAB; Svetsarvāgen 16, Solna, SE-171 93, SE
 (740) **Pārstāvis** Jānis LOZE, Zvērinātu advokātu birojs "LOZE & PARTNERI"; Krišjāņa Valdemāra iela 33, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **9** lejupielādējamas elektroniskās publikācijas; lietojumprogrammas; lietojumprogrammatūra, arī lietojumprogrammatūra mobilajiem telefoniem; lejupielādējamas publikācijas
- 16** iespiedprodukcija, arī periodiskie izdevumi, grāmatas, drukāti ziņojumi un izdevumi, informatīvie biļeteni un rokasgrāmatas; mācību un uzskates līdzekļi, izņemot aparatūru
- 35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties; mazumtirdzniecības pakalpojumi, īpaši attiecībā uz šādām precēm: galda pulksteņi, pārtikas preces, dzērieni, dzīvnieku barība, dzīvnieku piederumi, ķīmiskie līdzekļi un krāsas, sanitārie higiēnas izstrādājumi, mazgāšanas un tīrīšanas līdzekļi, kosmētiskie līdzekļi, personiskās tualetes piederumi, farmaceitiskie preparāti, higiēnas līdzekļi, mašīnas un darba rīki, ar roku darbināmi darba rīki un instrumenti, galda piederumi, elektriskās ierīces, elektroniskās ierīces, telesakaru ierīces un aparāti, pirotehniskie izstrādājumi, juvelierizstrādājumi un to piederumi, galda piederumi, rokas pulksteņi, papīrs un rakstāmlietas, grāmatas, filmas, laikraksti, kancelejas un biroja preces, ādas izstrādājumi, mēbeles un to daļas, dārzkopības preces, atpūtas un tūrisma preces, virtuves piederumi un konteineri, virtuves rīki, porcelāna izstrādājumi, tekstilpreces, to skaitā mājas tekstils, apģērbi, apavi, galvassegas, galantērijas preces, spēles, rotaļlietas, sporta un vingrošanas piederumi un mājamatniecības izstrādājumi
- 39** transporta pakalpojumi; preču iesaiņošana un uzglabāšana; ceļojumu organizēšana
- 41** audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana
- 43** apgāde ar uzturu un dzērieniem; viesu izmitināšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 479 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1446 (220) **Pieteik.dat.** 05.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.24; 29.1.12



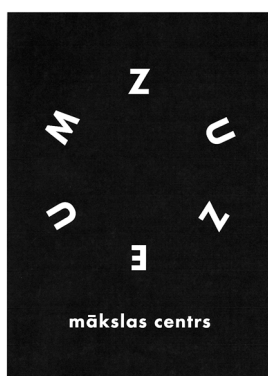
(591) **Krāsu salikums** tumši pelēks, balts
 (732) **Īpašn.** YIT CELTNIECĪBA, SIA; Jaunmoku iela 34, Rīga, LV-1046, LV
 (511) **36** apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 480 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1447 (220) **Pieteik.dat.** 06.10.2017

ZUZEUM

(732) **Īpašn.** DZIRKSTES, SIA; Marijas iela 15 - 17, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **35** mākslas darbu mazumtirdzniecības pakalpojumi; mākslas grāmatu, mākslas priekšmetu un mākslas suvenīru mazumtirdzniecības pakalpojumi
41 koncertu, konkursu un festivālu, arī izglītojoša rakstura pasākumu un izstāžu organizēšana; mākslas un kultūras pasākumu organizēšana; mākslas darbu eksponēšanas pakalpojumi; mākslas galeriju pakalpojumi; izklaides pasākumu organizēšana; atpūtas un izklaides laukumu pakalpojumi bērniem; skeitparku pakalpojumi
43 apgāde ar uzturu un dzērieniem; restorānu, kafējnīcu un bāru pakalpojumi; viesu izmitināšana; viesnīcu pakalpojumi

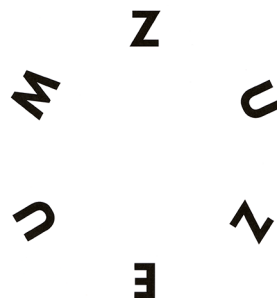
(111) **Reģ. Nr.** M 72 481 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1448 (220) **Pieteik.dat.** 06.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.1.6; 27.5.24



(732) **Īpašn.** DZIRKSTES, SIA; Marijas iela 15 - 17, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **35** mākslas darbu mazumtirdzniecības pakalpojumi; mākslas grāmatu, mākslas priekšmetu un mākslas suvenīru mazumtirdzniecības pakalpojumi
41 koncertu, konkursu un festivālu, arī izglītojoša rakstura pasākumu un izstāžu organizēšana; mākslas un kultūras

pasākumu organizēšana; mākslas darbu eksponēšanas pakalpojumi; mākslas galeriju pakalpojumi; izklaides pasākumu organizēšana; atpūtas un izklaides laukumu pakalpojumi bērniem; skeitparku pakalpojumi
43 apgāde ar uzturu un dzērieniem; restorānu, kafējnīcu un bāru pakalpojumi; viesu izmitināšana; viesnīcu pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 482 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1449 (220) **Pieteik.dat.** 06.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.1.6



mākslas centrs

(732) **Īpašn.** DZIRKSTES, SIA; Marijas iela 15 - 17, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **35** mākslas darbu mazumtirdzniecības pakalpojumi; mākslas grāmatu, mākslas priekšmetu un mākslas suvenīru mazumtirdzniecības pakalpojumi
41 koncertu, konkursu un festivālu, arī izglītojoša rakstura pasākumu un izstāžu organizēšana; mākslas un kultūras pasākumu organizēšana; mākslas darbu eksponēšanas pakalpojumi; mākslas galeriju pakalpojumi; izklaides pasākumu organizēšana; atpūtas un izklaides laukumu pakalpojumi bērniem; skeitparku pakalpojumi
43 apgāde ar uzturu un dzērieniem; restorānu, kafējnīcu un bāru pakalpojumi; viesu izmitināšana; viesnīcu pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 483 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1452 (220) **Pieteik.dat.** 06.10.2017
 (531) **CFE ind.** 26.3.4; 29.1.15



(591) **Krāsu salikums** sarkans, dzeltens, zils, zaļš, melns
 (732) **Īpašn.** PAR DROŠU DARBU, SIA; Spartaka iela 14 - 42, Brankas, Cenu pag., Ozolnieku nov., LV-3042, LV
 (511) **35** uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; palīdzība uzņēmējdarbībā, tostarp uzņēmumu administratīvās sistēmas pārvaldīšanas ārpakalpojumi; informācijas reģistru uzturēšana un atjaunināšana
41 izglītības pakalpojumi; apmācība; apmācība praktisko iemaņu apgūšanā (demonstrēšana); profesionālā orientācija (padomu sniegšana izglītības un apmācības jautājumos); semināru un praktisko nodarbību organizēšana un vadīšana
45 pakalpojumi īpašuma un personu fiziskai aizsardzībai; apsardzes pakalpojumi, glābšanas, drošības un uzraudzības pakalpojumi, arī darba drošības jomā;

konsultācijas personu fiziskās apsardzes un darba drošības jautājumos

(111) **Reģ. Nr.** M 72 484 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1453 (220) **Pieteik.dat.** 06.10.2017

885

- (732) **Īpašn.** URGA WATER, SIA; "Ausra", Alojas pag., Alojas nov., LV-4064, LV
- (511) **32** bezalkoholiskie alvejas dzērieni; ar proteīniem bagātināti dzērieni sportistiem; bezalkoholiskais sidrs; bezalkoholiskie medus dzērieni; bezalkoholiskie aperitīvi; bezalkoholiskie dzērieni ar sarsaparillu; bezalkoholiskie dzērieni ar tējas garšu; bezalkoholiskie dzērieni ar kafijas garšu; bezalkoholiskie kokteiļi; izotoniskie dzērieni; rīsu dzērieni, kas nav piena aizstājēji; šerbeti (dzērieni); sūkalu dzērieni; sulas; smūtiņi (sulas ar augļu mīkstum); sojas dzērieni, kas nav piena aizstājēji; ingveralus; limonādes; bezalkoholiskie augļu ekstrakti; bezalkoholiskie augļu nektāri; bezalkoholiskie augļu sulas dzērieni; dārzeņu sulas (dzērieni); nenorūdzis vīnogu vīns; tomātu sula (dzēriens); galda ūdens; gāzēti ūdeņi; gāzēts ūdens (sodas ūdens); litija ūdens; sastāvdaļas gāzēta ūdens pagatavošanai; sastāvdaļas minerālūdeņu pagatavošanai; zelteris; dzeramais ūdens; minerālūdeņi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 485 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1456 (220) **Pieteik.dat.** 10.10.2017
(531) **CFE ind.** 4.3.20; 5.3.2; 25.7.6; 29.1.15



- (591) **Krāsu salikums** sarkans, oranžs, dzeltens, zeltains, zaļš, melns
- (732) **Īpašn.** ZEMES UN DEBESU MAĢIJA, SIA; "Andrejevka", Čači, Griškānu pag., Rēzeknes nov., LV-4601, LV
- (511) **3** ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem; ēteriskās eļļas
- 14** rotaslietas; dārgakmeņi un pusdārgakmeņi
- 16** iespaidprodukcija
- 26** izšuvumi; pītas lentes
- 45** astrologu pakalpojumi; spiritiskie pakalpojumi; ekstrasensu pakalpojumi; zīlēšanas pakalpojumi; Taro kāršu skaidrošanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 486 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1468 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017
(531) **CFE ind.** 26.5.1; 29.1.12



(591) **Krāsu salikums** zils, dzeltens
(732) **Īpašn.** LPB BANK, AS; Brīvības iela 54, Rīga, LV-1011, LV
(511) **36** finanšu lietas; darījumi ar naudu

(111) **Reģ. Nr.** M 72 487 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1472 (220) **Pieteik.dat.** 12.10.2017
(531) **CFE ind.** 5.1.5; 5.1.16; 29.1.13



LVM GEO

- (591) **Krāsu salikums** gaiši zaļš, zaļš, balts
- (732) **Īpašn.** LATVIJAS VALSTS MEŽI, AS; Vaiņodes iela 1, Rīga, LV-1004, LV
- (740) **Pārstāvis** Jānis LAPSA; Aleksandra Čaka iela 52 - 36, Rīga, LV-1011, LV
- (511) **9** datoru programmatūra
42 datoru aparatūras un programmatūras projektēšana, izstrāde un pilnveidošana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 488 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1475 (220) **Pieteik.dat.** 12.10.2017
(531) **CFE ind.** 24.1.3; 26.3.4; 26.4.4; 26.4.22; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** tumši zils, sarkans, balts
- (732) **Īpašn.** Romans SEMJONOV; Turaidas iela 17 - 97, Jūrmala, LV-2015, LV
Andris RODE; Turaidas iela 17 - 96, Jūrmala, LV-2015, LV
Romans VORSLAVS; Krišjāņa Valdemāra iela 145 k-2 - 16, Rīga, LV-1013, LV
- (740) **Pārstāvis** Igors SOROKINS; Sesku iela 11 k-3 - 23, Rīga, LV-1035, LV
- (511) **9** drošības, aizsardzības un signalizācijas ierīces; trauksmes signālierīces un brīdināšanas ierīces; signālierīces; detektoru un mērīšanas un monitoringa ierīces, indikatori un regulatori; testēšanas un kvalitātes kontroles ierīces; vadības ierīces (regulatori)
- 37** signalizāciju, slēdžu un seifu uzstādīšana, uzturēšana un remonts
- 42** testēšana, autentifikācija un kvalitātes kontrole; signalizācijas un novērošanas sistēmu pārbaudīšanas pakalpojumi
- 45** apsardzes, glābšanas, drošības un uzraudzības pakalpojumi; sarga pakalpojumi aizsardzībai pret ielaušanos; pretzagļu un drošības signalizācijas sistēmu uzraudzība; apsardzes pakalpojumi īpašuma un personu aizsardzībai

(111) **Reģ. Nr.** M 72 489 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1484 (220) **Pieteik.dat.** 16.10.2017

- (531) **CFE ind.** 8.3.12; 25.1.15; 26.1.2; 26.1.3; 26.1.20; 27.5.24; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** sarkans, dzeltens, melns, balts
 (732) **Īpašn.** ORKLA FOODS LATVIJA, SIA; Zvaigžņu iela 1, Spilve, Babītes pag., Babītes nov., LV-2101, LV
 (740) **Pārstāvis** Nina DOLGICERE, Patentu aģentūra "KDK"; Dzērbenes iela 27, Rīga, LV-1006, LV
 (511) **29** siera mērces; mērces uzskodu iemērkšanai

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 490 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1490 (220) **Pieteik.dat.** 16.10.2017
 (531) **CFE ind.** 1.1.1; 1.1.5; 1.7.6; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** tirkīzaļš, pelēks, balts
 (732) **Īpašn.** Aleksejs GOLOVNOVS; Augusta Dombrovska iela 41 - 69, Rīga, LV-1015, LV
 (511) **11** elektriskās lampas; lampas; lampiņu virtenes svētku dekorācijām

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 491 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1502 (220) **Pieteik.dat.** 17.10.2017

Spice Wellness

- (732) **Īpašn.** TIRDZNIECĪBAS CENTRS PLESKODĀLE, SIA; Lielirbes iela 29, Rīga, LV-1046, LV
 (511) **3** mazgāšanas un balināšanas līdzekļi; tīrīšanas, pulēšanas, attaukošanas un abrazīvie līdzekļi; ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem; parfimērijas izstrādājumi; ēteriskās eļļas; kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; matu kopšanas līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; zobu kopšanas līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem
5 farmaceitiskie un veterinārie preparāti; higiēnas līdzekļi medicīniskiem nolūkiem; diētiskā pārtika un vielas medicīniskiem vai veterināriem nolūkiem; uzturs zīdaiņiem un maziem bērniem; uztura bagātinātāji cilvēkam un dzīvniekiem; plāksteri, pārsienamie materiāli; materiāli zobu plombēšanai un zobu nospiedumu izgatavošanai; dezinfekcijas līdzekļi; preparāti kaitēkļu iznīcināšanai; fungicīdi, herbicīdi
10 ķirurģijas, medicīnas, zobārstniecības un veterinārijas aparāti, ierīces un instrumenti; locekļu, acu un zobu protēzes; ortopēdiskās preces; ķirurģiskie šuvju materiāli; terapeitiskās ierīces un palīgierīces, kas pielāgotas personām ar invaliditāti; masāžas ierīces; aparāti, ierīces un izstrādājumi mazu bērnu aprūpei; aparāti, ierīces un izstrādājumi seksuālām darbībām
14 cēlmetāli (dārgmetāli) un to sakausējumi; juvelierizstrādājumi un rotaslietas, dārgakmeņi un pusdārgakmeņi; pulksteņi un hronometriskie instrumenti
16 papīrs un kartons; iespiešanas produkcija; grāmatu iesiešanas materiāli; fotogrāfijas; rakstāmlietas un

biroja piederumi, izņemot mēbeles; līmvielas kancelejas vai mājturības vajadzībām; materiāli māksliniekiem; materiāli rasēšanai; otas; mācību un uzskates līdzekļi; sintētisko materiālu loksnes, maiši un maišiņi iesaiņošanai; iespiedburti; klišejas

- 18** āda un ādas imitācijas; dzīvnieku ādas un kažokādas; ceļasomas un somas; lietussargi, saulesargi un spieķi; pātagas, zirglietas un seglinieku izstrādājumi; kaklasiksna, pavadas un apģērbi dzīvniekiem
25 apģērbi; apavi; galvassegas
26 mežģīnes un izšuvumi; lentas, pītas lentes; pogas, āķi un cilpiņas; adatas; mākslīgie ziedi; matu rotas; mākslīgie mati
28 spēles, rotaļlietas un spēllietas; videospēļu ierīces; vingrošanas un sporta preces; eglīšu rotājumi
29 gaļa; zivis; mājputni un medījumi; gaļas ekstrakti; konservēti, saldēti, žāvēti (kaltēti) un termiski apstrādāti augļi un dārzeņi; želejas, ievārījumi, kompoti; olas; piens un piena produkti; pārtikas eļļas un tauki
30 kafija; tēja; kakao; kafijas aizstājēji; rīsi; tapioka un sāgo; milti un labības produkti; maize, maizes un konditorejas izstrādājumi; saldējums; cukurs, medus, melases sīrups; raugs, cepamais pulveris; sāls, sinepes; etiķis, garšvielu mērces; garšvielas; pārtikas ledus
31 svaigi un neapstrādāti lauksaimniecības, akvakultūras, dārzkopības un mežkopības produkti; svaigi un neapstrādāti graudi un sēklas; svaigi augļi un dārzeņi, svaigi garšaugi; augi un ziedi; sīpoli un stādi stādīšanai, sēklas sējai; dzīvnieki; barība un dzīva dzīvniekiem; iesals
32 alus; minerālūdeņi, gāzēti ūdeņi un citi bezalkoholiskie dzērieni; augļu dzērieni un augļu sulas; sīrupi un citas sastāvdaļas dzērienu pagatavošanai
33 alkoholiskie dzērieni (izņemot alu)
35 reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu
41 audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana
44 ārstnieciskā aprūpe; veterinārie pakalpojumi; veselības un skaistumkopšanas pakalpojumi cilvēkam un dzīvniekiem; lauksaimniecības, dārzkopības un mežkopības pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 492 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1506 (220) **Pieteik.dat.** 17.10.2017
 (531) **CFE ind.** 3.7.24



- (732) **Īpašn.** Linda KAMPARA; Kapseļu iela 4D - 18, Rīga, LV-1046, LV
 (511) **18** iepirkumu somas; plecu somas; pludmales somas; somas
25 gatavi apģērbi; riteņbraucēju apģērbi; apģērbi; apavi; mēteļi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 493 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1507 (220) **Pieteik.dat.** 17.10.2017
 (531) **CFE ind.** 26.13.1; 29.1.14



- (591) **Krāsu salikums** gaiši zaļš, tumši zaļš, sarkans, dzeltens
 (732) **Īpašn.** CIDO GRUPA, SIA; Ostas iela 4, Rīga, LV-1034, LV
 (511) **32** alus; minerālūdeņi, gāzēti ūdeņi un citi bezalkoholiskie dzērieni; augļu dzērieni un augļu sulas; sīrupi un citas sastāvdaļas dzērienu pagatavošanai

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 494 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1582 (220) **Pieteik.dat.** 08.11.2017
 (531) **CFE ind.** 5.11.15; 27.7.11; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** gaiši brūns, balts
 (732) **Īpašn.** CIDO GRUPA, SIA; Ostas iela 4, Rīga, LV-1034, LV
 (740) **Pārstāvis** Anete KUPČA; Ostas iela 4, Rīga, LV-1034, LV
 (511) **32** alus; minerālūdeņi, gāzēti ūdeņi un citi bezalkoholiskie dzērieni; augļu dzērieni un augļu sulas; sīrupi un citas sastāvdaļas dzērienu pagatavošanai

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 495 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1686 (220) **Pieteik.dat.** 06.12.2017
 (531) **CFE ind.** 7.1.25; 25.1.5



- (732) **Īpašn.** CIDO GRUPA, SIA; Ostas iela 4, Rīga, LV-1034, LV
 (740) **Pārstāvis** Anete KUPČA; Ostas iela 4, Rīga, LV-1034, LV
 (511) **32** alus; minerālūdeņi, gāzēti ūdeņi un citi bezalkoholiskie dzērieni; augļu dzērieni un augļu sulas; sīrupi un citas sastāvdaļas dzērienu pagatavošanai

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 496 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1511 (220) **Pieteik.dat.** 19.10.2017

Sievas buča

- (732) **Īpašn.** LIEDAGS, SIA; Ezera iela 1A, Lapmežciems, Lapmežciema pag., Engures nov., LV-3118, LV
 (511) **29** pārtikas produkti, kas pagatavoti no zivīm

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 497 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1512 (220) **Pieteik.dat.** 19.10.2017

meds

- (732) **Īpašn.** PURATOS LATVIA, SIA; Daigones iela 22, Pūre, Pūres pag., Tukuma nov., LV-3124, LV
 (740) **Pārstāvis** Juris RAUDZEPS, Zvērinātu advokātu birojs "LEXTAL"; Republikas laukums 2A, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **30** medus

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 498 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1513 (220) **Pieteik.dat.** 19.10.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.14



- (732) **Īpašn.** K & K CONCEPT, SIA; Pilskalna iela 10, Baldone, Baldones nov., LV-2125, LV
 (511) **16** iespaidprodukcija
18 lietussargi, saulesargi
24 tekstilizstrādājumi
26 izšuvumi
35 reklāma
41 apmācība
42 dizaineru pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 499 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1531 (220) **Pieteik.dat.** 11.03.2015
 (531) **CFE ind.** 26.4.9; 27.5.24; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** ziils, balts
 (732) **Īpašn.** KRONOSPAN LIMITED LIABILITY COMPANY; Vladenie No 100, Posyolok Novy, Yegoryevsky District, Moscow Region, RU-140341, RU
 (740) **Pārstāvis** Svetlana MAKEJEVA, Intelektuālā īpašuma juridiskā firma "LATISS"; Stabu iela 44 - 21, Rīga, LV-1011, LV
 (511) **19** nemetāliski būvmateriāli, to skaitā kokskaidu plātnes, laminētas kokskaidu plātnes
35 nemetālisku būvmateriālu, to skaitā kokskaidu plātņu, laminētu kokskaidu plātņu, mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi

- (111) **Reģ. Nr.** M 72 500 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1532 (220) **Pieteik.dat.** 11.03.2015
 (531) **CFE ind.** 26.4.9; 27.5.24; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** ziils, balts
 (732) **Īpašn.** KRONOSPAN LIMITED LIABILITY COMPANY; Vladenie No 100, Posyolok Novy, Yegoryevsky District, Moscow Region, RU-140341, RU
 (740) **Pārstāvis** Svetlana MAKEJEVA, Intelektuālā īpašuma juridiskā firma "LATISS"; Stabu iela 44 - 21, Rīga, LV-1011, LV
 (511) **19** nemetāliski būvmateriāli, to skaitā kokskaidu plātnes, laminētas kokskaidu plātnes
35 nemetālisku būvmateriālu, to skaitā kokskaidu plātņu, laminētu kokskaidu plātņu, mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi

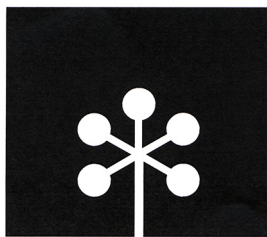
(111) **Reģ. Nr.** M 72 501 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1546 (220) **Pieteik.dat.** 01.11.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.6; 26.4.22; 29.1.13



IZLASE

(591) **Krāsu salikums** tumši violets, avenkrāsa, balts
 (732) **Īpašn.** HKSCAN LATVIA, AS; Atlasa iela 7, Rīga, LV-1026, LV
 (740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **29** gaļa un gaļas produkti; saldēti gaļas produkti; desas, gaļas izstrādājumi, sardeles, Vīnes cisiņi; šķiņķis; viltotais zaķis (maltās gaļas izstrādājums); tefteli; frikadeles; hamburgeru plācenīši; maltā gaļa; gaļas galerti; konservēta gaļa; gaļas ekstrakti

(111) **Reģ. Nr.** M 72 502 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1548 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.2; 26.4.5; 26.4.16; 26.4.24



scada

(732) **Īpašn.** SCADA, SIA; Rūpniecības iela 32B, Rīga, LV-1045, LV
 (511) **9** datorprogrammas; lejupielādējama un datu nesējos ierakstīta datoru programmatūra
35 reklāma; darījumu vadīšana
42 zinātniskie un tehnoloģiskie pakalpojumi, izpēte un projektēšana šajās jomās; rūpnieciskā izpēte un izstrādes; datoru aparātūras un programmatūras projektēšana, izstrāde un pilnveidošana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 503 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1555 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.7; 26.4.22; 29.1.12



(591) **Krāsu salikums** pelēks, balts
 (732) **Īpašn.** UNASTYLE STUDIO, SIA; Valtaiķu iela 9, Rīga, LV-1029, LV
 (511) **3** kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem

(111) **Reģ. Nr.** M 72 504 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1556 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017
 (531) **CFE ind.** 26.4.7; 26.4.22; 26.4.24; 27.5.24



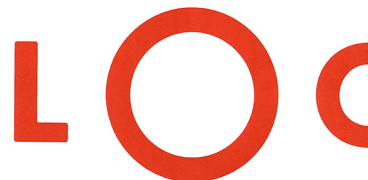
(732) **Īpašn.** UNASTYLE STUDIO, SIA; Valtaiķu iela 9, Rīga, LV-1029, LV
 (511) **3** kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem

(111) **Reģ. Nr.** M 72 505 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1557 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.24; 29.1.12



(591) **Krāsu salikums** balts, violets
 (732) **Īpašn.** ICT LEGAL, SIA; Hospitāļu iela 19 - 8, Rīga, LV-1013, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
41 audzināšana; apmācība; konferenču organizēšana un vadīšana; semināru organizēšana un vadīšana; publikāciju izdošana; elektronisku publikāciju nodrošināšana Internetā
45 juridiskie pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 506 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1559 (220) **Pieteik.dat.** 03.11.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.12



(591) **Krāsu salikums** sarkanīgi oranžs, balts
 (732) **Īpašn.** LIEPĀJAS OLIMPISKAIS CENTRS, SIA; Brīvības iela 39, Liepāja, LV-3401, LV
 (511) **36** nekustamā īpašuma iznomāšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 507 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1563 (220) **Pieteik.dat.** 06.11.2017
 (531) **CFE ind.** 1.1.49; 27.5.14



(732) **Īpašn.** Līga KRAUZE; Skolas iela 10, Talsi, Talsu nov., LV-3201, LV
 (511) **40** apģērbu šūšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 508 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1564 (220) **Pieteik.dat.** 06.11.2017
 (531) **CFE ind.** 8.7.25; 11.1.6



(732) **Īpašn.** CESARS, SIA; Ropažu iela 116 - 4, Rīga, LV-1039, LV
 (511) **43** apgāde ar uzturu un dzērieniem

(111) **Reģ. Nr.** M 72 509 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1569 (220) **Pieteik.dat.** 06.11.2017

Hestia Hotel Jugend

(732) **Īpašn.** HESTIA HOTEL GROUP OÜ; Paadi tn 5, Tallinn Harjumaa, 10151, EE
 (740) **Pārstāvis** Inese STANKEVIČA; Lāčplēša iela 27 - 4, Rīga, LV-1011, LV
 (511) **35** reklāma; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi
36 apdrošināšana; finanšu lietas; darījumi ar naudu; nekustamā īpašuma lietas
43 apgāde ar uzturu un dzērieniem; viesu izmitināšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 510 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1571 (220) **Pieteik.dat.** 13.12.2017

BARAKELLO

(732) **Īpašn.** RIGA TRADING HOUSE, SIA; Stabu iela 29, Rīga, LV-1011, LV
 GAĻAS PĀRSTRĀDES UZŅĒMUMS NĀKOTNE, SIA; "Grīvas" Nākotne, Glūdas pag., Jelgavas nov., LV-3040, LV
 (740) **Pārstāvis** Agnese JANKŪNA - PRINCE; "Grīvas", Nākotne, Glūdas pag., Jelgavas nov., LV-3040, LV
 (511) **29** gaļa, zivis, mājputni un medījumi; gaļas ekstrakti; piens un piena produkti
30 maize, maizes un konditorejas izstrādājumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 511 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1575 (220) **Pieteik.dat.** 07.11.2017
 (531) **CFE ind.** 1.3.2; 1.3.13; 1.3.18; 29.1.11



INSAMMER

(591) **Krāsu salikums** dzeltens
 (732) **Īpašn.** ABA MARKETING GROUP, SIA; Kaļķu iela 7, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **41** mūzikas komponēšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 512 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1576 (220) **Pieteik.dat.** 08.11.2017

JUNGLE

(732) **Īpašn.** LIVONIA, SIA; Lāču iela 10, Cēsis, Cēsu nov., LV-4101, LV
 (511) **32** bezalkoholiskie dzērieni

(111) **Reģ. Nr.** M 72 513 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1577 (220) **Pieteik.dat.** 08.11.2017

LIVONIA JUNGLE

(732) **Īpašn.** LIVONIA, SIA; Lāču iela 10, Cēsis, Cēsu nov., LV-4101, LV
 (511) **32** bezalkoholiskie dzērieni

(111) **Reģ. Nr.** M 72 514 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1578 (220) **Pieteik.dat.** 08.11.2017
 (531) **CFE ind.** 2.9.1; 3.1.6; 3.1.28



(732) **Īpašn.** Nikola GENDRIKSONE; Krišjāņa Valdemāra iela 20/24 - 17, Liepāja, LV-3401, LV
 (740) **Pārstāvis** Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra "INTELS LATVIJA"; Akadēmijas laukums 1 - 807, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **20** kastes no plastmasas
21 kaķu tualetes
44 veterinārie pakalpojumi; mājdzīvnieku kopšanas pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 515 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1580 (220) **Pieteik.dat.** 08.11.2017
 (531) **CFE ind.** 26.11.2; 26.11.8; 27.5.11; 29.1.12

Inlatplus[®]

LAW OFFICE. ANNO 1996

(591) **Krāsu salikums** sarkans, melns
 (732) **Īpašn.** Aleksandrs KOPOSOVS; Rātsupītes iela 3 - 62, Rīga, LV-1067, LV
 (511) **35** grāmatvedības, uzskaitvedības, audita un revīzijas pakalpojumi; konsultācijas nodokļu grāmatvedības jautājumos
45 juridiskie pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 516 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1583 (220) **Pieteik.dat.** 08.11.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1



- (732) **Īpašn.** Zane OZOLA; Dzilnas iela 11 - 35, Rīga, LV-1021, LV
 (740) **Pārstāvis** Ilmārs ŠATOVŠ; Dagdas iela 3 - 10, Rīga, LV-1003, LV
- (511) **16** iespiedprodukcija, arī periodiskie izdevumi, žurnāli, prospekti, bukleti, katalogi, grāmatas, uzziņu literatūra, rokasgrāmatas, vārdnīcas un kalendāri; apsveikuma kartītes; pastkartes; iesaiņojuma materiāli no papīra un plastmasas, proti, aploksnes un maisiņi; attēli, fotogrāfijas; rakstāmlietas un biroja piederumi (izņemot mēbeles); papīrs un kartons; papīra un kartona izstrādājumi, proti, plakāti, afišas, vienreizlietojamie izstrādājumi, krūšautiņi, kabatlakatiņi, galda veļa, mākslas darbi, statuetes un reklāmas materiāli
- 35** reklāma; dažādu veidu reklāmu veidošana; reklāmas izvietošana preses izdevumos un žurnālos; reklāma tiešsaistes režīmā ar datortīklu starpniecību; reklāmas materiālu un sludinājumu publicēšana, arī ar interneta starpniecību; periodisko izdevumu un žurnālu abonēšanas organizēšana; reklāmas materiālu izplatīšana; datu un tekstu apkopošana un apstrāde, arī ar interneta starpniecību; datu un tekstu publicēšana reklāmas nolūkiem, arī ar interneta starpniecību; reklāmas kampaņu organizēšana un vadīšana; darījumu vadīšana; uzņēmumu pārvaldīšana; biroja darbi; dažādu preču atlase un izvietošana (izņemot to transportu) citu personu labā, lai dotu patērētājiem iespēju šīs preces ērti aplūkot un iegādāties, arī ar interneta starpniecību; mākslas un dizaina priekšmetu un autordarbu tirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību
- 38** ziņu aģentūru pakalpojumi; ziņu vākšana, pārraide un izplatīšana ar datortīklu, arī ar interneta starpniecību
- 39** dāvanu grozu piegāde ar izvēlētiem priekšmetiem īpašiem gadījumiem un atbilstoši noteiktai tematikai; dāvanu un preču iesaiņošana; dāvanu un preču piegāde; dāvanu un preču piegādes organizēšana
- 41** izdevējdarbība, arī periodisko izdevumu, žurnālu un grāmatu izdošana, tostarp elektroniskā veidā; publicēšanas pakalpojumi internetā, arī tekstu, periodisko izdevumu, žurnālu un grāmatu (izņemot reklāmas materiālus) publicēšana internetā; ziņu reportieru pakalpojumi; fotografēšana; fotoreportāžu sagatavošana; audzināšana; apmācība; izpriece; kultūras pasākumu rīkošana; televīzijas un radio raidījumu veidošana; kultūrizglītojošo konkursu un izstāžu organizēšana; kolokviju, konferenču un kongresu organizēšana un vadīšana; video un audio ierakstu veidošana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 517 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1589 (220) **Pieteik.dat.** 13.11.2017

SARTESTA

- (732) **Īpašn.** SWISS PHARMA INTERNATIONAL AG; Waldmannstrasse 8, Zürich, 8001, CH
 (740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **5** farmaceitiskie preparāti; higiēnas līdzekļi medicīniskiem nolūkiem; diētiskā pārtika un vielas medicīniskiem nolūkiem; uztura bagātinātāji cilvēkam

(111) **Reģ. Nr.** M 72 518 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1593 (220) **Pieteik.dat.** 14.11.2017

TUVIDI

- (732) **Īpašn.** ESTERA DEVELOPMENT OÜ; Merirahu tn 24, Tallinn, 13516, EE
 (740) **Pārstāvis** Gunta ZARIŅA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **36** nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma pārvaldība; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi;

nekustamā īpašuma iznomāšana; starpniecības pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 519 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1595 (220) **Pieteik.dat.** 14.11.2017

DIENVIDU PAKAVS 3

- (732) **Īpašn.** ESTERA DEVELOPMENT OÜ; Merirahu tn 24, Tallinn, 13516, EE
 (740) **Pārstāvis** Gunta ZARIŅA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **36** nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma pārvaldība; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi; nekustamā īpašuma iznomāšana; starpniecības pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 520 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1596 (220) **Pieteik.dat.** 14.11.2017
 (531) **CFE ind.** 3.7.11; 3.7.24



- (732) **Īpašn.** ESTERA DEVELOPMENT OÜ; Merirahu tn 24, Tallinn, 13516, EE
 (740) **Pārstāvis** Gunta ZARIŅA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **36** nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma pārvaldība; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi; nekustamā īpašuma iznomāšana; starpniecības pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 521 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1598 (220) **Pieteik.dat.** 14.11.2017

LIEPZIEDI

- (732) **Īpašn.** ESTERA DEVELOPMENT OÜ; Merirahu tn 24, Tallinn, 13516, EE
 (740) **Pārstāvis** Gunta ZARIŅA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **36** nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma pārvaldība; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi; nekustamā īpašuma iznomāšana; starpniecības pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 522 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1599 (220) **Pieteik.dat.** 14.11.2017
 (531) **CFE ind.** 5.5.19; 5.5.20; 29.1.13



Liepziedi

- (591) **Krāsu salikums** melns, tumši dzeltens, balts
 (732) **Īpašn.** ESTERA DEVELOPMENT OÜ; Merirahu tn 24, Tallinn, 13516, EE
 (740) **Pārstāvis** Gunta ZARIŅA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **36** nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma pārvaldība; nekustamā īpašuma aģentūru pakalpojumi; nekustamā īpašuma iznomāšana; starpniecības pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 523 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1611 (220) **Pieteik.dat.** 16.11.2017

TUISH

- (732) **Īpašn.** Mykhailo GRYSHULENKO; Priežu iela 15, Jūrmala, LV-2008, LV
 (740) **Pārstāvis** Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra "INTELS LATVIJA"; Akadēmijas laukums 1 - 807, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **39** automobiļu noma; taksometru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 524 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1612 (220) **Pieteik.dat.** 16.11.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1

Wuff Land

- (732) **Īpašn.** TUKUMA STRAUME, AS; "Straume", Tumes pag., Tukuma nov., LV-3139, LV
 (740) **Pārstāvis** Ligita REINHOLDE; "Straume", Tumes pag., Tukuma nov., LV-3139, LV
 (511) **31** dzīvnieku barība

(111) **Reģ. Nr.** M 72 525 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1613 (220) **Pieteik.dat.** 17.11.2017

WUFFLAND

- (732) **Īpašn.** TUKUMA STRAUME, AS; "Straume", Tumes pag., Tukuma nov., LV-3139, LV
 (740) **Pārstāvis** Ligita REINHOLDE; "Straume", Tumes pag., Tukuma nov., LV-3139, LV
 (511) **31** dzīvnieku barība

(111) **Reģ. Nr.** M 72 526 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1620 (220) **Pieteik.dat.** 21.11.2017
 (531) **CFE ind.** 2.1.1; 2.1.4; 26.2.7

ARISTIPPUS
CARD



- (732) **Īpašn.** GIG MEDIA OÜ; Narva mnt 13, Tallinn, 10151, EE
 (740) **Pārstāvis** Inese LEIMANE, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **14** cēlmetāli (dārgmetāli), arī zelts un zelta izstrādājumi
35 reklāma; darījumu vadīšana; cēlmetālu (dārgmetālu), arī zelta un zelta izstrādājumu tirdzniecība, arī ar interneta starpniecību
36 finansēšanas pakalpojumi; konsultācijas finanšu jautājumos
41 apmācība finanšu jomā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 527 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1626 (220) **Pieteik.dat.** 22.11.2017

Doping

- (732) **Īpašn.** T. N. ROZALINDE, SIA; Mūrmuižas iela 14A, Valmiera, LV-4201, LV
 (740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **7** elektriskās virtuves mašīnas; elektriskie blenderi; elektriskie virtuves smalcinātāji; elektriskie virtuves mikseri; elektriskās virtuves sulu spiedes; elektriskie virtuves kombaini
9 aparāti skaņas vai attēlu ierakstam, pārraidei vai reproducēšanai; informācijas apstrādes ierīces; ierīces elektronisko grāmatu lasīšanai; optiskie un magnētiskie informācijas nesēji; zibatmiņas; datoru ārējie cietie diski; USB kabeli, arī mobilajiem tālruniem; radioaparāti; kompaktdisku (CD) atskaņotāji; tālvadības pultis; magnetofoni; austiņas; datoru aparatūra, datoru perifērijas ierīces, datori, to daļas, piederumi un aksesuāri, to skaitā modemi, monitori, tastatūras, peles, peļu paliktņi, skaļruņi un printeri; datoru atmiņas ierīces; videospēļu konsoles izmantošanai kopā ar televizoru un datorspēļu konsoles; projektori; digitālie fotorāmji; televizori; plazmas televizori; projekcijas ekrāni; mājas kinozāles; kabeli audiodatu un videodatu pārraidei; spraudņi; adapteri; tālrunu un viedtālrunu daļas un piederumi, to skaitā statīvi, turētāji, bateriju uzlādētāji un brīvroku sistēmas; programmatūras lietotnes, to skaitā lejuplādējamas programmatūras lietotnes viedtālruniem
11 apgaismošanas ierīces un aparāti; lukturi; elektriskie kabatas lukturiši

(111) **Reģ. Nr.** M 72 528 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1627 (220) **Pieteik.dat.** 22.11.2017
 (531) **CFE ind.** 3.1.14; 3.1.16; 3.1.24; 29.1.13



- (591) **Krāsu salikums** sarkans, melns, balts
 (732) **Īpašn.** AUTOTUNES, SIA; Melnsila iela 25 - 2, Rīga, LV-1046, LV
 (740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
 (511) **7** sūkņi, kompresori un ventilatori (mašīnu daļas); vibrāciju slāpētāji (mašīnu daļas); trokšņu slāpētāji (mašīnu

- daļas); automobiļu izpūtēji; radiatori transportlīdzekļiem; lodīšu gultņi; motoru un dzinēju eļļas dzesētāji
- 9** ugunsdroši aizsargapģērbi; ugunsdroši autosacīkšu tērpi drošības nolūkiem; aizsargķiveres; sporta brilles; mutes sargi izmantošanai sportā
- 12** transportlīdzekļu pretaizdzīšanas, aizsardzības un drošības iekārtas; transportlīdzekļu drošības sēdekļi; transportlīdzekļu drošības sēdekļi bērniem; drošības siksnas; drošības jostas autosacīkšu braucējiem; transportlīdzekļu pretaizdzīšanas signalizācijas ierīces; gaisa spilveni (automobiļu drošības iekārtas); transportlīdzekļu stūres; transportlīdzekļu stūres ratu pārsegi; bloķētāji automobiļu stūres ratiem zādzību novēršanai; stūres rata saslēdzēji; transportlīdzekļu ātruma pārslēgu sviru kloķi; pārnēsumu pārslēgšanas kloķi sauszemes transportlīdzekļiem; bremžu pedāļi transportlīdzekļiem; sacīkšu sēdekļi automobiļiem; riteņi (suszemes transportlīdzekļu detaļas); riteņu riepas transportlīdzekļiem; transportlīdzekļu riteņu rumbas; ventilji transportlīdzekļu riepām; bremžu diski transportlīdzekļiem; transportlīdzekļu piekares atsperes; transportlīdzekļu piekares sistēmas; amortizatori (transportlīdzekļu detaļas); automobiļu motoru pārsegi; transportlīdzekļu pārsegi; transportlīdzekļu dubļsargi
- 25** apģērbi; apavi; galvassegas
- 35** mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību, attiecībā uz šādām precēm: transportlīdzekļi, to daļas un detaļas, ugunsdroši apģērbi, sacīkšu tērpi, ķiveres, brilles, transportlīdzekļu pretaizdzīšanas, aizsardzības un drošības iekārtas, drošības sēdekļi, kā arī apģērbi, apavi un galvassegas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 529 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1629 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017
 (531) **CFE ind.** 26.13.25



- (732) **Īpašn.** SHANGHAI YU FLY MILKY WAY TECHNOLOGY CO., LTD.; Room 1418, Building 2, No. 700 Jiahao Road, Jiading District, Shanghai, CN
- (740) **Pārstāvis** Jevgeņija GAINUTDINOVA, METIDA juridiskais birojs; Krišjāņa Barona iela 119 - 19, Rīga, LV-1012, LV
- (511) **9** DNS mikroshēmas; fotoaparāti; televīzijas aparāti; centrālās datu apstrādes ierīces, mikroprocesori; viedtālruni; lejupielādējamās datoru lietojumprogrammas; refraktori; mikroshēmas, integrētās shēmas; brilles; elektriskās baterijas (akumulatori)
- 35** ārpustelņu reklāma; televīzijas reklāmas; reklāma tiešsaistes režīmā, izmantojot datortīklus; preču un pakalpojumu licencēšanas komerciālā vadība citu personu labā; komercdarbības informācijas nodrošināšana tīmekļa vietnēs; importa-eksporta aģentūru pakalpojumi; preču noieta veicināšana trešajām personām; darbā iekārtošanas biroju pakalpojumi; informācijas sistematizēšana datoru datubāzēs; sponzoru meklēšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 530 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1635 (220) **Pieteik.dat.** 24.11.2017

one4event

- (732) **Īpašn.** TENT FOR EVENT BALTIC, SIA; Daugavmalas iela 133, Rīga, LV-1063, LV

(511) **20** mēbeles
22 teltis

(111) **Reģ. Nr.** M 72 531 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1641 (220) **Pieteik.dat.** 27.11.2017
 (531) **CFE ind.** 8.5.3; 27.3.15; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** sarkans, balts
- (732) **Īpašn.** FOREVERS, SIA; Granīta iela 9A, Rīga, LV-1057, LV
- (740) **Pārstāvis** Inese LEIMANE, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
- (511) **29** gaļa un gaļas izstrādājumi, arī mājputnu gaļa un mājputnu gaļas izstrādājumi, to skaitā vārītas desas, sardeles, aknu desas, cīsiņi, kūpinājumi, pusžāvētas desas, auksti kūpināti gaļas produkti un mājas žāvējumi
- 35** pārtikas preču mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 532 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1644 (220) **Pieteik.dat.** 27.11.2017
 (531) **CFE ind.** 8.5.3; 27.3.15; 29.1.12



- (591) **Krāsu salikums** sarkans, balts
- (732) **Īpašn.** FOREVERS, SIA; Granīta iela 9A, Rīga, LV-1057, LV
- (740) **Pārstāvis** Inese LEIMANE, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV
- (511) **29** gaļa un gaļas izstrādājumi, arī mājputnu gaļa un mājputnu gaļas izstrādājumi, to skaitā vārītas desas, sardeles, aknu desas, cīsiņi, kūpinājumi, pusžāvētas desas, auksti kūpināti gaļas produkti un mājas žāvējumi
- 35** pārtikas preču mazumtirdzniecības un vairumtirdzniecības pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 533 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1643 (220) **Pieteik.dat.** 27.11.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.22; 27.5.24



- (732) **Īpašn.** MELNAIS LOTOSS, SIA; Katlakalna iela 13, Rīga, LV-1073, LV
- (740) **Pārstāvis** Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV

(511) **35** apģērbu, apavu, somu, galvassegu un apģērbu aksesuāru mazumtirdzniecības pakalpojumi, arī ar interneta starpniecību

(111) **Reģ. Nr.** M 72 534 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1647 (220) **Pieteik.dat.** 28.11.2017
(531) **CFE ind.** 21.1.15; 29.1.12

PRĀTA  SPĒLES

(591) **Krāsu salikums** violets, dzeltens
(732) **Īpašn.** DAUDZ LAIMES, SIA; Ropažu iela 105 - 11, Rīga, LV-1006, LV
(740) **Pārstāvis** Ieva KILĒVICA; Krišjāņa Valdemāra iela 38 - 306/3, Rīga, LV-1010, LV
(511) **41** audzināšana; apmācība; izpriecās; sporta un kultūras pasākumu rīkošana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 535 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1656 (220) **Pieteik.dat.** 29.11.2017
(531) **CFE ind.** 27.5.22; 29.1.14


**ITALIAN
MACHINERY
ASSOCIATION**

(591) **Krāsu salikums** zaļš, sarkans, pelēks, melns
(732) **Īpašn.** DREAMBIRD, SIA; Vienības gatve 192 - 81, Rīga, LV-1058, LV
(740) **Pārstāvis** Ada LAKEVIČA; Detlava Brantkalna iela 9 - 24, Rīga, LV-1082, LV
(511) **35** darbgaldu vairumtirdzniecības pakalpojumi; Itālijas izcelsmes darbgaldu un ražošanas iekārtu (lokšņu metāla štancēšanas, locīšanas, griešanas, slīpēšanas, metināšanas iekārtu, cauruļu locīšanas iekārtu, stieplu apstrādes iekārtu, automātiskās glabāšanas sistēmu) vairumtirdzniecības pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 536 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1666 (220) **Pieteik.dat.** 30.11.2017
(531) **CFE ind.** 3.7.3; 27.5.11; 29.1.12


**Norr
fågel**

(591) **Krāsu salikums** tumši zils, balts
(732) **Īpašn.** PUTNU FABRIKA ĶEKAVA, AS; Ķekavas pag., Ķekavas nov., LV-2123, LV
(740) **Pārstāvis** Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra "INTELS LATVIJA"; Akadēmijas laukums 1 - 807, Rīga, LV-1050, LV
(511) **29** gaļa; mājputnu gaļa un izstrādājumi no mājputnu gaļas; olas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 537 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1667 (220) **Pieteik.dat.** 30.11.2017

BULKESTATE

(732) **Īpašn.** BULKESTATE OÜ; A.H. Tammsaare tee 47, Tallinn, 11316, EE
(740) **Pārstāvis** Ieva JUDINSKA-BANDENIECE, Zvērinātu advokātu birojs "FORT"; Antonijas iela 8 - 4, Rīga, LV-1010, LV
(511) **35** reklāmas pakalpojumi, kas saistīti ar finanšu un nekustamā īpašuma jomu; preču noieta veicināšana citu personu labā; informācijas sniegšana un konsultācijas minētajās jomās
36 starpniecības pakalpojumi finanšu un nekustamā īpašuma jomā; investīciju pakalpojumi; informācijas sniegšana un konsultācijas finanšu jomā; finansēšanas un kredītēšanas pakalpojumi; finanšu līdzekļu vākšana un finansiālā sponsorēšana; pakalpojumi nekustamā īpašuma jomā; finanšu pakalpojumi; darījumi ar naudu

(111) **Reģ. Nr.** M 72 538 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1675 (220) **Pieteik.dat.** 05.12.2017
(531) **CFE ind.** 15.7.19; 27.3.15; 27.5.19; 29.1.14

**aut
exotica**

(591) **Krāsu salikums** oranžs, pelēks, melns, balts
(732) **Īpašn.** AUTO EKSPLO, SIA; Jomas iela 46 - 1, Jūrmala, LV-2015, LV
(740) **Pārstāvis** Gita KOCIŅA; Dzirnau iela 43 - 9, Rīga, LV-1010, LV
(511) **35** automobiļu tirdzniecība
41 automobiļu izstāžu organizēšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 539 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1696 (220) **Pieteik.dat.** 12.12.2017
(531) **CFE ind.** 27.5.24; 29.1.13

FeniBet

(591) **Krāsu salikums** oranžs, melns, balts
(732) **Īpašn.** ADMIRĀĻU KLUBS, SIA; Pliņciema iela 12, Mārupe, Mārupes nov., LV-2167, LV
(511) **41** izpriecās; azartspēles; azartspēļu organizēšana ar Interneta starpniecību

(111) **Reģ. Nr.** M 72 540 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1698 (220) **Pieteik.dat.** 12.12.2017
(531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.12

FeniBet

(591) **Krāsu salikums** oranžs, melns
(732) **Īpašn.** ADMIRĀĻU KLUBS, SIA; Pliņciema iela 12, Mārupe, Mārupes nov., LV-2167, LV
(511) **41** izpriecās; azartspēles; azartspēļu organizēšana ar Interneta starpniecību

(111) **Reģ. Nr.** M 72 541 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1700 (220) **Pieteik.dat.** 12.12.2017

FeniBet

(732) **Īpašn.** ADMIRĀĻU KLUBS, SIA; Plienčiema iela 12, Mārupe, Mārupes nov., LV-2167, LV
 (511) **41** izpriecās; azartspēles; azartspēļu organizēšana ar Interneta starpniecību

(111) **Reģ. Nr.** M 72 542 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1386 (220) **Pieteik.dat.** 27.09.2017
 (531) **CFE ind.** 27.5.1; 29.1.13



(591) **Krāsu salikums** tumši zaļš, zeltains, balts
 (732) **Īpašn.** CEDC INTERNATIONAL SP. Z O.O.; ul. Kowanowska 48, Oborniki, 64-600, PL
 (740) **Pārstāvis** Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra "INTELS LATVIJA"; Akadēmijas laukums 1 - 807, Rīga, LV-1050, LV
 (511) **33** alkoholiskie dzērieni (izņemot alu)

(111) **Reģ. Nr.** M 72 543 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-772 (220) **Pieteik.dat.** 28.06.2017

ROYALE

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
 (511) **38** telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi
41 semināru un kongresu organizēšana un vadīšana; radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; neļepielādējamu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; videomateriālu nodrošināšana pēc pieprasījuma; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkiem; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistes režīmā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 544 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-821 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017

RUBY

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
 (511) **26** mežģīnes; izšuvumi; lentes; pītas lentes; pogas; āķi; kniepadatas; adatas; mākslīgie ziedi
38 telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi
41 radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; apmācība; izglītības un mācību pakalpojumi; izklaides pakalpojumi; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; neļepielādējamu

filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; videomateriālu nodrošināšana pēc pieprasījuma; semināru un kongresu organizēšana un vadīšana; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkiem; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistes režīmā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 545 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-849 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

DIVE

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
 (511) **3** ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem; parfimērijas izstrādājumi, ēteriskās eļļas, kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem, un matu losjoni, ne medicīniskiem nolūkiem; dekoratīvās kosmētikas līdzekļi; plakstiņu ēnas; acu kontūrzīmuļi; lūpu krāsas
14 cēlmetāli (dārgmetāli); juvelierizstrādājumi, dārgakmeņi; hronometriskie instrumenti
26 mežģīnes un izšuvumi, lentes, pītas lentes; pogas, āķi, kniepadatas un adatas; mākslīgie ziedi
38 telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 546 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-854 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

PINK

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
 (511) **35** izstāžu organizēšana reklāmas vai komercnolūkiem; publicitātes un preču noieta veicināšana; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības veikšanai un komercnolūkiem; konsultācijas biznesa jomā; konsultācijas uzņēmējdarbības organizācijas un vadības jomā; starpniecība preču pirkšanas un pārdošanas līgumu slēgšanā; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu pārvaldība; biroja darbi; konsultācijas uzņēmējdarbības risku pārvaldības jomā; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; personālvadības pakalpojumi īstermiņa darbinieku nodrošināšanai

(111) **Reģ. Nr.** M 72 547 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-855 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

SPARKLE

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
 (511) **38** telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 548 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-856 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

VIRAL

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **14** cēlmetāli (dārgmetāli); juvelierizstrādājumi, dārgakmeņi; hronometriskie instrumenti
- 25** apģērbi, apavi, galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi
- 41** radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; izklaides pakalpojumi; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; neļūpniecīgu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; izstāžu organizēšana kultūras nolūkiem

(111) **Reģ. Nr.** M 72 549 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-861 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

CANVAS

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **14** dārgmetāli; juvelierizstrādājumi; dārgakmeņi; hronometriskie instrumenti
- 16** papīrs un kartons; iespiedprodukcija; krāsentes datoru printeriem; grāmatas; līmvielas kancelejas vai mājturības vajadzībām; mākslinieku otas; nošu izdevumi; fotogrāfijas; rakstāmmašīnas un biroja piederumi, izņemot mēbeles; mācību un uzskates līdzekļi; sintētisko materiālu loksnes, maisi un maisiņi iesaiņošanai; klišejas
- 26** pogas; āķi; kniepadatas; adatas; mākslīgie ziedi
- 35** konsultāciju un informācijas sniegšana par precēm un to izvēli tirdzniecības veicināšanai; izstāžu organizēšana reklāmas vai komercnolūkiem; preču reklamēšana komercnolūkiem; publicitātes un preču noieta veicināšanas pakalpojumi; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības veikšanai un komercnolūkiem; konsultācijas biznesa jomā; konsultācijas uzņēmējdarbības organizācijas un vadības jomā; reklāma; starpniecība preču pirkšanas un pārdošanas līgumu slēgšanā; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu pārvaldīšana; biroja darbi; konsultācijas uzņēmējdarbības risku pārvaldības jomā; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; personālvadības pakalpojumi īstermiņa darbinieku nodrošināšanai
- 38** telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 550 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-889 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

SOMA

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **16** papīrs un kartons; iespiedprodukcija, arī grāmatas un nošu lapas; iespiedprodukcija izglītības nolūkiem; papīra lentes datoru printeriem; grāmatu iesiešanas materiāli; fotogrāfijas; rakstāmmašīnas un biroja piederumi, izņemot mēbeles; līmvielas kancelejas vai mājturības vajadzībām; otas māksliniekiem; materiāli izglītības nolūkiem; mācību un uzskates līdzekļi, izņemot aparāturu; sintētisko materiālu loksnes; klišejas
- 25** apģērbi, apavi, galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

- 26** mežģīnes un izšuvumi, lentes, pītas lentes; pogas, āķi; kniepadatas un adatas; mākslīgie ziedi
- 35** konsultācijas un informācijas sniegšana par precēm un to izvēli tirdzniecības veicināšanai; izstāžu organizēšana reklāmas vai komercnolūkiem; preču reklamēšana komercnolūkiem; publicitātes un preču noieta veicināšana; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības veikšanai un komercnolūkiem; konsultācijas biznesa jomā; konsultācijas uzņēmējdarbības organizācijas un vadības jomā; reklāma; starpniecība preču pirkšanas un pārdošanas līgumu slēgšanā; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu pārvaldība; biroja darbi; konsultācijas uzņēmējdarbības risku pārvaldības jomā; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; personālvadības pakalpojumi īstermiņa darbinieku nodrošināšanai
- 38** telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 551 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-896 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

TOOT

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **3** ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem; parfimērijas izstrādājumi, ēteriskās eļļas un kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; grims; plakstiņu ēnas; acu un lūpu kontūrzīmuļi; lūpu krāsas; matu losjoni, ne medicīniskiem nolūkiem
- 9** datortehnika; datorprogrammatūra; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datu pārraides iekārtas; datoru detaļas un rezerves daļas; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces; programētās datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; tastatūras; videofilmas
- 18** ādas somas; ceļasomas un čemodāni; ceļojuma somas; somiņas; lietussargi un saulesargi; spieķi; pātagas un zirglietas
- 24** tekstilizstrādājumi un tekstilizstrādājumu aizstājēji; gultas pārklāji; galdauti
- 25** apģērbi, apavi, galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 552 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-936 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

Kiddo Science

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **35** konsultācijas un informācijas sniegšana par precēm un to izvēli tirdzniecības veicināšanai; izstāžu organizēšana reklāmas vai komercnolūkiem; preču reklamēšana komercnolūkiem; publicitātes un preču noieta veicināšanas pakalpojumi; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības veikšanai un komercnolūkiem; konsultācijas biznesa jomā; konsultācijas uzņēmējdarbības organizācijas un vadības jomā; reklāma; starpniecība preču pirkšanas un pārdošanas līgumu slēgšanā; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu pārvaldīšana; biroja darbi; konsultācijas uzņēmējdarbības risku pārvaldības jomā; nodarbinātības

aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; personālvadības pakalpojumi īstermiņa darbinieku nodrošināšanai

- 38** telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi
- 41** radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; apmācība; izglītības un mācību pakalpojumi; izklaides pakalpojumi; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; nelejupielādējamu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; videomateriālu nodrošināšana pēc pieprasījuma; semināru un kongresu organizēšana un vadīšana; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkiem; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistes režīmā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 553 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-939 (220) **Pieteik.dat.** 11.10.2017

RoboGirl

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **9** datortehnika; datorprogrammas; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datortīklu un datu pārraides iekārtas; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas
- 38** telekomunikāciju pakalpojumi; sakaru pakalpojumi elektroniskai balss pārraidei; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafikas attēlu un ilustrāciju pārraide globālajos datortīklos; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide globālajos sakaru tīklos, internetā un bezvadu tīklos; video pakalpojumi pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi
- 41** radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; apmācība; izglītības un mācību pakalpojumi; izklaides pakalpojumi; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; nelejupielādējamu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; videomateriālu nodrošināšana pēc pieprasījuma; semināru un kongresu organizēšana un vadīšana; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkiem; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistes režīmā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 554 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1089 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017

MEDIA

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **3** parfimērijas izstrādājumi, ēteriskās eļļas, kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; dekoratīvā kosmētika; plakstiņu ēnas; kosmētiskie zīmuļi acīm; lūpu krāsas; matu losjoni; ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem
- 14** dārgmetāli; juvelierizstrādājumi; dārgakmeņi; hronometriskie instrumenti
- 25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi
- 26** mežģīnes; izšuvumi; lentes; pītas lentes; pogas; āķi; kniepadatas; adatas; mākslīgie ziedi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 555 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1156 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017

nan

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **18** ādas somas; ceļasomas un čemodāni; somiņas; lietussargi, saulesargi un spieķi; pātagas; zirglietas
- 25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 556 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1164 (220) **Pieteik.dat.** 02.11.2017

Gamlin

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **9** datortehnika; datorprogrammas; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datortīklu un datu pārraides iekārtas; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 557 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1201 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

WUIP

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **9** datortehnika; datoru programmatūra; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datu pārraides iekārtas izmantošanai datortīklos; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas
- 16** papīrs; kartons; iespiedprodukcija; korekcijas lentes; grāmatu iesiešanas materiāli; grāmatas; līnvielas kancelejas vai mājturības vajadzībām; mākslinieku otas; nošu lapas; fotogrāfijas; rakstāmmašīnas un kancelejas preces (izņemot mēbeles); iespiedprodukcija izglītības nolūkiem; mācību un uzskates līdzekļi (izņemot aparatūru); sintētiskie iesaiņojuma materiāli; klišējas
- 38** telekomunikāciju pakalpojumi; elektronisko sakaru pakalpojumi balss pārraidei; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisku attēlu un ilustrāciju pārraide globālajos datortīklos; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide globālajos sakaru tīklos, internetā un bezvadu tīklos; video nodrošināšana pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 558 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1202 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

XILL

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 559 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1209 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

Twingle

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **9** datortehnika; datoru programmatūra; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datu pārraides iekārtas izmantošanai datortīklos; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas
- 25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi
- 38** telekomunikāciju pakalpojumi; elektronisko sakaru pakalpojumi balss pārraidei; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisku attēlu un ilustrāciju pārraide globālajos datortīklos; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide globālajos sakaru tīklos, internetā un bezvadu tīklos; video nodrošināšana pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 560 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1210 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

UNOMI

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **9** datortehnika; datoru programmatūra; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datu pārraides iekārtas izmantošanai datortīklos; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas
- 42** telekomunikāciju iekārtu tehniskā projektēšana un plānošana; tehnisko pētījumu pakalpojumi; datoru programmatūras tehniskā atbalsta pakalpojumi; konsultācijas par datorprogrammu piemērošanu un izmantošanu; tehniskie dizaina novērtējumi; grafiskā dizaina pakalpojumi; modes dizaina pakalpojumi; tīmekļa vietņu izveide un uzturēšana
- 45** juridiskie pakalpojumi; drošības pakalpojumi īpašuma un privātpersonu aizsardzībai; juridiskās konsultācijas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 561 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1211 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

Gekko

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **39** informācijas sniegšana par ceļošanu; ceļojumu un ekskursiju organizēšana
- 41** radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšanas pakalpojumi; izglītības pakalpojumi; apmācība; izklaides pakalpojumi; filmu prezentēšana; filmu izplatīšana; nelejupielādējamu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; video nodrošināšana pēc pieprasījuma; semināru, kongresu organizēšana un vadīšana; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkos; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistē

43 viesnīcu pakalpojumi; viesnīcu rezervēšanas pakalpojumi; pagaidu izmīnāšanas pakalpojumi; biznesa ēdināšanas pakalpojumi, proti, kompleksās pusdienas; apgāde ar uzturu un dzērieniem; bāru, kafējnīcu un restorānu pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 562 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1212 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

MIVEST

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **35** informācijas pakalpojumi un konsultācijas par precēm un to izvēli; izstāžu organizēšana komerciālos vai reklāmas nolūkos; preču reklamēšana komerciālos nolūkos; publicitātes un pārdošanas veicināšanas pakalpojumi; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības un komerciālos nolūkos; uzņēmējdarbības konsultāciju pakalpojumi; konsultācijas par uzņēmējdarbības jautājumiem, tās organizēšanu un vadību; reklāma; preču pirkšanas un pārdošanas līgumu nodrošināšana; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datu bāzu nodrošināšana; biroja darbi; konsultācijas par uzņēmējdarbības risku faktoriem; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; nodrošināšana ar pagaidu personālu
- 36** finansēšanas pakalpojumi; ieguldījumu fondu pārvaldīšana; kapitālieguldījumu pakalpojumi; investīciju konsultāciju pakalpojumi par nekustamo īpašumu; kapitāla piesaistīšana; finanšu vadība un plānošana; finanšu brokeru pakalpojumi; finanšu portfeļa pārvaldība; nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma novērtēšana
- 42** telekomunikāciju iekārtu tehniskā projektēšana un plānošana; tehnisko pētījumu pakalpojumi; datoru programmatūras tehniskā atbalsta pakalpojumi; konsultācijas par datorprogrammu piemērošanu un izmantošanu; tehniskie dizaina novērtējumi; grafiskā dizaina pakalpojumi; modes dizaina pakalpojumi; tīmekļa vietņu izveide un uzturēšana

(111) **Reģ. Nr.** M 72 563 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1213 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

OKINO

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **24** tekstilizstrādājumi un tekstilizstrādājumu aizstājēji; gultas pārvalki; galda pārklāji
- 25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi
- 26** mežģīnes un izšuvumi, lentes, pītas lentes; pogas; āķi un cilpiņas, adatas; mākslīgie ziedi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 564 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 (210) **Pieteik. Nr.** M-17-1214 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

OLTO

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) **21** māsaimniecības piederumi; trauki māsaimniecības nolūkiem; stikla trauki māsaimniecības nolūkiem; māla trauki; porcelāna trauki, izņemot galda piederumus
- 25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

32 alus; minerālūdeņi, gāzēti ūdeņi un citi bezalkoholiskie dzērieni; augļu dzērieni un augļu sulas; sastāvdaļas dzērienu pagatavošanai

(111) **Reģ. Nr.** M 72 565 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1215 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

PERIFLEX

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV

(511) **9** datortehnika; datoru programmatūra; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datu pārraides iekārtas izmantošanai datortīklos; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 566 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1216 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

RESE

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV

(511) **25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 567 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1227 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

AGB

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV

(511) **6** parasti metāli un to sakausējumi; būvmateriāli no metāla; pārvietojamas metāla būves; sliežu ceļu materiāli no metāla; metāla troses un stieples (ne elektriskiem nolūkiem); metāla izstrādājumi, proti, uzgriežņi, skrūves, stiprinājumi, slēdzenes un atslēgas, metināšanas un lodēšanas materiāli un veidnes; metāla caurules; seifi; rūdas

9 datortehnika; datorprogrammas; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datortīklu un datu pārraides iekārtas; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas

20 dīvēni; zvilņi; krēsli; gultas; tahtas; mēbeles; spoguļi; gleznu rāmji

(111) **Reģ. Nr.** M 72 568 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1228 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

Avantime

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV

(511) **3** parfimērijas izstrādājumi, ēteriskās eļļas, kosmētiskie līdzekļi, ne medicīniskiem nolūkiem; dekoratīvā kosmētika; plakstiņu ēnas; kosmētiskie zīmuļi acīm; lūpu krāsas; matu losjoni; ziepes, ne medicīniskiem nolūkiem

18 ādas somas; ceļasomas un čemodāni; somiņas; lietussargi; saulesargi; spieķi; pātagas; zirglietas

25 apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

35 konsultācijas un informācijas sniegšana par precēm un to izvēli tirdzniecības veicināšanai; izstāžu organizēšana reklāmas vai komercnolūkiem; preču reklamēšana komercnolūkiem; publicitātes un preču noieta veicināšanas pakalpojumi; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības veikšanai un komercnolūkiem; konsultācijas biznesa jomā; konsultācijas uzņēmējdarbības organizācijas un vadības jomā; reklāma; starpniecība preču pirkšanas un pārdošanas līgumu slēgšanā; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu pārvaldīšana; biroja darbi; konsultācijas uzņēmējdarbības riska pārvaldības jomā; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; personālvadības pakalpojumi īstermiņa darbinieku nodrošināšanai

(111) **Reģ. Nr.** M 72 569 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1230 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

Leeford

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV

(511) **25** apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

35 konsultācijas un informācijas sniegšana par precēm un to izvēli tirdzniecības veicināšanai; izstāžu organizēšana reklāmas vai komercnolūkiem; preču reklamēšana komercnolūkiem; publicitātes un preču noieta veicināšanas pakalpojumi; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības veikšanai un komercnolūkiem; konsultācijas biznesa jomā; konsultācijas uzņēmējdarbības organizācijas un vadības jomā; reklāma; starpniecība preču pirkšanas un pārdošanas līgumu slēgšanā; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu pārvaldīšana; biroja darbi; konsultācijas uzņēmējdarbības risku pārvaldības jomā; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; personālvadības pakalpojumi īstermiņa darbinieku nodrošināšanai

41 radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; apmācība; izglītības un mācību pakalpojumi; izklaides pakalpojumi; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; neļūpīelādējamu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; videomateriālu nodrošināšana pēc pieprasījuma; semināru un kongresu organizēšana un vadīšana; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkiem; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistes režīmā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 570 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1231 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

Mindspring

(732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV

(511) **9** datortehnika; datorprogrammas; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datortīklu un datu pārraides iekārtas; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi; telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas

- 11 apgaismošanas, apsildes, tvaika ražošanas, ēdiena termiskās apstrādes, dzesēšanas, žāvēšanas, vēdināšanas, ūdensapgādes un sanitārtehniskie aparāti
- 14 dārgmetāli; juvelierizstrādājumi; dārgakmeņi; hronometriskie instrumenti

(111) **Reģ. Nr.** M 72 571 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1245 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

CASHFLOW

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) 14 dārgmetāli; juvelierizstrādājumi; dārgakmeņi; hronometriskie instrumenti
- 24 tekstilpreces; izstrādājumi no tekstilmateriālu aizstājējiem; gultas pārklāji; galda pārklāji
- 25 apģērbi; apavi; galvassegas; peldkostīmi; sporta apģērbi; brīvā laika apģērbi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 572 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1246 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

MyQube

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) 35 informācijas sniegšana un konsultācijas attiecībā uz produktu izvēli un produktiem, kurus var iegādāties; izstāžu organizēšana komerciālos vai reklāmas nolūkos; preču reklamēšana komerciālos nolūkos; publicitātes un pārdošanas veicināšanas pakalpojumi; nodrošināšana ar informāciju uzņēmējdarbības un komerciāliem nolūkiem; biznesa konsultāciju pakalpojumi; konsultācijas saistībā ar uzņēmējdarbības organizāciju un vadību; reklāma; preču pirkšanas un pārdošanas līgumu nodrošināšana; tirgus izpēte un mārketinga pētījumi; datubāzu nodrošināšana; biroja darbi; riska vadības konsultācijas; nodarbinātības aģentūru pakalpojumi; personāla atlases pakalpojumi; pagaidu personāla nodrošināšana
- 36 finansēšanas pakalpojumi; ieguldījumu fondu pārvaldīšana; kapitālieguldījumi; investīciju konsultāciju sniegšana nekustamo īpašumu jomā; kapitāla piesaistīšana; finanšu vadība un plānošana; finanšu brokeru pakalpojumi; vērtspapīru portfeļu pārvaldīšana; nekustamā īpašuma lietas; nekustamā īpašuma novērtēšana
- 38 telesakaru pakalpojumi; balss sakaru pārraide; datu pārraide; elektronisko attēlu, fotogrāfiju, grafisko attēlu un ilustrāciju pārraide ar globālo datortīklu starpniecību; audio, video un multivides datu pārraide; televīzijas apraide ar globālo sakaru tīklu, Interneta un bezvadu sakaru tīklu starpniecību; videodatu pārraide pēc pieprasījuma; satelītu sakaru pakalpojumi

(111) **Reģ. Nr.** M 72 573 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1247 (220) **Pieteik.dat.** 23.11.2017

NOVOPOT

- (732) **Īpašn.** GRIGORIUS HOLDINGS, SIA; Juglas iela 31 - 8, Rīga, LV-1064, LV
- (511) 9 datortehnika; datorprogrammas; datoru perifērijas ierīces; elektroniskās datu apstrādes iekārtas; datortīklu un datu pārraides iekārtas; datoru daļas un piederumi; elektroniskās atmiņas ierīces; elektroniskās vadības ierīces (regulatori); ieprogrammētas datu nesēju elektroniskās shēmas; sakaru tīklu vadi; elektrodi;

telefoni; antenas; akumulatori; mikroprocesori; datoru tastatūras; videofilmas

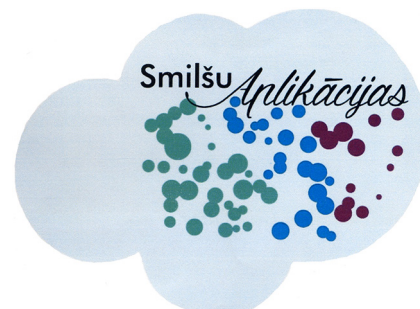
- 28 spēles; rotaļlietas; vingrošanas rīki
- 41 radio un televīzijas šovu producēšana; filmu producēšana; apmācība; izglītības un mācību pakalpojumi; izklaides pakalpojumi; filmu demonstrēšana; filmu izplatīšana; neļepjupielādējamu filmu un televīzijas programmu nodrošināšana; videomateriālu nodrošināšana pēc pieprasījuma; semināru un kongresu organizēšana un vadīšana; izstāžu organizēšana kultūras un izglītības nolūkiem; elektronisko grāmatu un žurnālu publicēšana tiešsaistes režīmā

(111) **Reģ. Nr.** M 72 574 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1289 (220) **Pieteik.dat.** 08.09.2017
(531) **CFE ind.** 27.5.10

HEM Hankook
Electric
Mobility Technology

- (732) **Īpašn.** HANKOOK TIRE WORLDWIDE CO., LTD.; #647-15, Yoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul, KR
- (740) **Pārstāvis** Juozas LAPIENIS, UAB MSP Europe; Elizabetes iela 41/43, a/k 30, Rīga, LV-1010, LV
- (511) 12 motorizēto transportlīdzekļu riepas; velosipēdu riepas; riepas; riepu pārvalki; motociklu riepas; pašlīmējoši gumijas ielāpi riepu kameru lāpīšanai; velosipēdu riepu kameras; motociklu riepu kameras; transportlīdzekļu riepu kameras; pneimatisko riepu kameras; bagāžas tīkli transportlīdzekļiem; pneimatiskās riepas; riepu kameru remontam paredzēti piederumi; transportlīdzekļu riteņu stīpas; velosipēdu sēdekļu pārvalki; motociklu sēdekļu pārvalki; drošības siksnas transportlīdzekļu sēdekļiem; bremžu loki transportlīdzekļiem; amortizatori transportlīdzekļiem; slēpju turētāji transportlīdzekļiem; riepu radzes; protektori riepu atjaunošanai; kāpurķēdes transportlīdzekļiem; bezkameru riepas velosipēdiem; bezkameru riepas motocikliem; transportlīdzekļu riepu ventīļi; transportlīdzekļu riepas

(111) **Reģ. Nr.** M 72 575 (151) **Reģ. dat.** 20.03.2018
(210) **Pieteik. Nr.** M-17-1442 (220) **Pieteik.dat.** 05.10.2017
(531) **CFE ind.** 26.1.1; 26.1.6; 26.13.25; 29.1.15



- (591) **Krāsu salikums** gaiši zils, zils, zaļš, sarkans, melns
- (732) **Īpašn.** DESERTO, SIA; Ojāra Vācieša iela 47 - 15, Rīga, LV-1004, LV
- (511) 16 smilšu aplikāciju kartīšu un krāsainu smilšu komplekti
- 41 smilšu aplikāciju veidošanas radošo darbnīcu vadīšana un organizēšana, arī izbraukuma pasākumu organizēšana

Preču zīmju pieteikumu numerācijas rādītājs

(210) Pieteikuma numurs	(111) Reģistrācijas numurs	(210) Pieteikuma numurs	(111) Reģistrācijas numurs	(210) Pieteikuma numurs	(111) Reģistrācijas numurs
M-17-4	M 72 417	M-17-1386	M 72 542	M-17-1666	M 72 536
M-17-652	M 72 418	M-17-1402	M 72 460	M-17-1667	M 72 537
M-17-653	M 72 419	M-17-1416	M 72 463	M-17-1675	M 72 538
M-17-769	M 72 420	M-17-1417	M 72 464	M-17-1686	M 72 495
M-17-772	M 72 543	M-17-1418	M 72 465	M-17-1696	M 72 539
M-17-821	M 72 544	M-17-1419	M 72 466	M-17-1698	M 72 540
M-17-849	M 72 545	M-17-1420	M 72 467	M-17-1700	M 72 541
M-17-854	M 72 546	M-17-1421	M 72 468		
M-17-855	M 72 547	M-17-1422	M 72 469		
M-17-856	M 72 548	M-17-1423	M 72 470		
M-17-861	M 72 549	M-17-1424	M 72 471		
M-17-889	M 72 550	M-17-1425	M 72 472		
M-17-896	M 72 551	M-17-1426	M 72 473		
M-17-901	M 72 421	M-17-1427	M 72 474		
M-17-936	M 72 552	M-17-1430	M 72 475		
M-17-939	M 72 553	M-17-1431	M 72 476		
M-17-1030	M 72 422	M-17-1433	M 72 477		
M-17-1032	M 72 423	M-17-1434	M 72 478		
M-17-1033	M 72 424	M-17-1442	M 72 575		
M-17-1069	M 72 425	M-17-1446	M 72 479		
M-17-1079	M 72 426	M-17-1447	M 72 480		
M-17-1089	M 72 554	M-17-1448	M 72 481		
M-17-1124	M 72 427	M-17-1449	M 72 482		
M-17-1142	M 72 428	M-17-1452	M 72 483		
M-17-1144	M 72 429	M-17-1453	M 72 484		
M-17-1147	M 72 430	M-17-1456	M 72 485		
M-17-1153	M 72 431	M-17-1468	M 72 486		
M-17-1156	M 72 555	M-17-1472	M 72 487		
M-17-1160	M 72 432	M-17-1475	M 72 488		
M-17-1161	M 72 433	M-17-1484	M 72 489		
M-17-1162	M 72 434	M-17-1490	M 72 490		
M-17-1164	M 72 556	M-17-1502	M 72 491		
M-17-1201	M 72 557	M-17-1506	M 72 492		
M-17-1202	M 72 558	M-17-1507	M 72 493		
M-17-1209	M 72 559	M-17-1511	M 72 496		
M-17-1210	M 72 560	M-17-1512	M 72 497		
M-17-1211	M 72 561	M-17-1513	M 72 498		
M-17-1212	M 72 562	M-17-1515	M 72 452		
M-17-1213	M 72 563	M-17-1531	M 72 499		
M-17-1214	M 72 564	M-17-1532	M 72 500		
M-17-1215	M 72 565	M-17-1546	M 72 501		
M-17-1216	M 72 566	M-17-1548	M 72 502		
M-17-1227	M 72 567	M-17-1555	M 72 503		
M-17-1228	M 72 568	M-17-1556	M 72 504		
M-17-1230	M 72 569	M-17-1557	M 72 505		
M-17-1231	M 72 570	M-17-1559	M 72 506		
M-17-1239	M 72 435	M-17-1563	M 72 507		
M-17-1245	M 72 571	M-17-1564	M 72 508		
M-17-1246	M 72 572	M-17-1569	M 72 509		
M-17-1247	M 72 573	M-17-1571	M 72 510		
M-17-1264	M 72 436	M-17-1575	M 72 511		
M-17-1283	M 72 437	M-17-1576	M 72 512		
M-17-1284	M 72 438	M-17-1577	M 72 513		
M-17-1285	M 72 439	M-17-1578	M 72 514		
M-17-1289	M 72 574	M-17-1580	M 72 515		
M-17-1314	M 72 440	M-17-1582	M 72 494		
M-17-1319	M 72 441	M-17-1583	M 72 516		
M-17-1320	M 72 442	M-17-1589	M 72 517		
M-17-1334	M 72 443	M-17-1593	M 72 518		
M-17-1341	M 72 444	M-17-1595	M 72 519		
M-17-1346	M 72 445	M-17-1596	M 72 520		
M-17-1351	M 72 446	M-17-1598	M 72 521		
M-17-1352	M 72 448	M-17-1599	M 72 522		
M-17-1353	M 72 449	M-17-1611	M 72 523		
M-17-1354	M 72 450	M-17-1612	M 72 524		
M-17-1355	M 72 451	M-17-1613	M 72 525		
M-17-1358	M 72 453	M-17-1620	M 72 526		
M-17-1359	M 72 454	M-17-1626	M 72 527		
M-17-1363	M 72 455	M-17-1627	M 72 528		
M-17-1364	M 72 456	M-17-1629	M 72 529		
M-17-1366	M 72 457	M-17-1635	M 72 530		
M-17-1367	M 72 458	M-17-1641	M 72 531		
M-17-1369	M 72 459	M-17-1643	M 72 533		
M-17-1375	M 72 447	M-17-1644	M 72 532		
M-17-1381	M 72 461	M-17-1647	M 72 534		
M-17-1382	M 72 462	M-17-1656	M 72 535		

Preču zīmju īpašnieku rādītājs

(732) Īpašnieks	(210) Pieteikuma numurs	(732) Īpašnieks	(210) Pieteikuma numurs	(732) Īpašnieks	(210) Pieteikuma numurs
ABA MARKETING GROUP, SIA	M-17-1575		M-17-856	SCADA, SIA	M-17-1548
ADMIRĀĻU KLUBS, SIA	M-17-1696		M-17-861	SEMJONOVŠ Romans	M-17-1475
	M-17-1698		M-17-889	SHANGHAI YU FLY MILKY WAY	
	M-17-1700		M-17-896	TECHNOLOGY CO., LTD.	M-17-1629
AKTSIONERNOE			M-17-936	SLYFOX, SIA	M-17-1142
OBSHESTVO			M-17-939		M-17-1144
"NIZHEGORODSKY			M-17-1089	SOLUT, SIA	M-17-901
KHIMIKO-			M-17-1156	SPORTLAND INTERNATIONAL	
FARMATSEVTICHESKY			M-17-1164	GROUP AS	M-17-1264
ZAVOD"	M-17-1314		M-17-1201	STAVRO-FREIBERGA Ludmila	M-17-1283
ALFA PROPERTY PURVCIEMS,			M-17-1202		M-17-1284
SIA	M-17-1285		M-17-1209	SWISS PHARMA INTERNATIONAL	
AMIT BALTIC, SIA	M-17-4		M-17-1210	AG	M-17-1589
AROMA FLORIS, SIA	M-17-1032		M-17-1211	ŠMITS Kaspars	M-17-769
	M-17-1033		M-17-1212	T. N. ROZALINDE, SIA	M-17-1626
AUTO EKSPŌ, SIA	M-17-1675		M-17-1213	TENT FOR EVENT BALTIC, SIA	M-17-1635
AUTOTUNES, SIA	M-17-1627		M-17-1214	TIRDZNIECĪBAS CENTRS	
BANK M2M EUROPE, AS	M-17-1381		M-17-1215	PLESKODĀLE, SIA	M-17-1502
	M-17-1382		M-17-1216	TUKUMA STRAUME, AS	M-17-1612
	M-17-1416		M-17-1227		M-17-1613
	M-17-1417		M-17-1228	UNASTYLE STUDIO, SIA	M-17-1555
	M-17-1418		M-17-1230		M-17-1556
	M-17-1419		M-17-1231	UNIFARMA, SIA	M-17-1079
	M-17-1420		M-17-1245	URGA WATER, SIA	M-17-1453
	M-17-1421		M-17-1246	VEGETARIAN FOODS, SIA	M-17-1358
	M-17-1422		M-17-1247		M-17-1359
	M-17-1423		M-17-1334	VORSLAVS Romans	M-17-1475
	M-17-1424	GRUPO BIMBO, S.A.B. DE C.V.	M-17-1611	ZEMES UN DEBESU MAĢIJA, SIA	M-17-1456
	M-17-1425	GRYSHULENKO Mykhailo			
	M-17-1426	HANKOOK TIRE WORLDWIDE			
	M-17-1427	CO., LTD.	M-17-1289		
BEST4SPORT, SIA	M-17-1427	HESTIA HOTEL GROUP OÜ	M-17-1569		
BULKESTATE OÜ	M-17-1239	HKSCAN LATVIA, AS	M-17-1546		
CEDC INTERNATIONAL	M-17-1667	ICA AB	M-17-1430		
SP. Z O.O.			M-17-1431		
CESARS, SIA	M-17-1386		M-17-1433		
CIDO GRUPA, SIA	M-17-1564		M-17-1434		
	M-17-1507	ICT LEGAL, SIA	M-17-1557		
	M-17-1582	ILGEZEEM, SIA	M-17-1160		
	M-17-1686		M-17-1161		
COLLECTED STORY, SIA	M-17-1369		M-17-1162		
DALANS, SIA	M-17-1402	YIT CELTNIĒCĪBA, SIA	M-17-1446		
DAMBERGS Kārlis	M-17-652	K & K CONCEPT, SIA	M-17-1513		
	M-17-653	KAMPARA Linda	M-17-1506		
DAMBERGS Mārtiņš	M-17-652	KONDRATOVIĀ Jekaterina	M-17-1147		
	M-17-653	KOPOSOVS Aleksandrs	M-17-1580		
DAUDZ LAIMES, SIA	M-17-1647	KRAUZE Līga	M-17-1563		
DESERTO, SIA	M-17-1442	KRONOSPAN LIMITED			
DLV, SIA	M-17-1352	LIABILITY COMPANY	M-17-1531		
	M-17-1353		M-17-1532		
DREAMBIRD, SIA	M-17-1656	LATVIJAS HIPOTĒKA, SIA	M-17-1351		
DZIRKSTES, SIA	M-17-1447		M-17-1375		
	M-17-1448	LATVIJAS VALSTS MEŽI, AS	M-17-1472		
	M-17-1449	LIEDAGS, SIA	M-17-1511		
EKOBALTA VG, SIA	M-17-1354	LIEPĀJAS OLIMPISKAIS			
	M-17-1355	CENTRS, SIA	M-17-1559		
	M-17-1515	LIVONIA, SIA	M-17-1576		
ELITE UNION, SIA	M-17-1320		M-17-1577		
E-PASAULE, SIA	M-17-1341	LPB BANK, AS	M-17-1468		
ESTERA DEVELOPMENT OÜ	M-17-1593	MAKSIMOVŠ Sergejs	M-17-1069		
	M-17-1595	MELNAIS LOTOSS, SIA	M-17-1643		
	M-17-1596	NIPPON AUTO, SIA	M-17-1153		
	M-17-1598	ORKLA FOODS LATVIJA, SIA	M-17-1484		
	M-17-1599	OZOLA Zane	M-17-1583		
FOOD SOCIETY, SIA	M-17-1124	PA4P, SIA	M-17-1319		
FOREVERS, SIA	M-17-1641	PAR DRŌŠU DARBU, SIA	M-17-1452		
	M-17-1644	PAVĻIKOVŠ Aleksandrs	M-17-1030		
GAĻAS PĀRSTRĀDES		POBEDA CONFECTIONERY, SIA	M-17-1363		
UZŅĒMUMS NĀKOTNE, SIA	M-17-1571	PURATOS LATVIA, SIA	M-17-1512		
GENDRIKSONE Nikola	M-17-1578	PUTNIŅŠ Gints	M-17-1367		
GIG MEDIA OÜ	M-17-1620	PUTNU FABRIKA ĶEKAVA, AS	M-17-1666		
GOLOVŅOVŠ Aleksejs	M-17-1490	RAGS, SIA	M-17-1346		
GRIGORIUS HOLDINGS, SIA	M-17-772	RIGA TRADING HOUSE, SIA	M-17-1571		
	M-17-821	RODE Andris	M-17-1475		
	M-17-849	ROYAL DANCE STUDIO,			
	M-17-854	BIEDRĪBA	M-17-1364		
	M-17-855	RS MEDIA, SIA	M-17-1366		

Preču zīmju rādītājs pēc preču un pakalpojumu klasēm

(511) Nicas klasifikācijas indekss	(111) Reģistrācijas numurs	(511) Nicas klasifikācijas indekss	(111) Reģistrācijas numurs	(511) Nicas klasifikācijas indekss	(111) Reģistrācijas numurs
1	M 72 445	17	M 72 445	30	M 72 510
2	M 72 445	18	M 72 452	31	M 72 460
3	M 72 426		M 72 491		M 72 491
	M 72 438		M 72 492		M 72 524
	M 72 445		M 72 498		M 72 525
	M 72 485		M 72 551	32	M 72 432
	M 72 491		M 72 555		M 72 433
	M 72 503		M 72 568		M 72 434
	M 72 504	19	M 72 418		M 72 484
	M 72 545		M 72 499		M 72 491
	M 72 551		M 72 500		M 72 493
	M 72 554	20	M 72 418		M 72 494
	M 72 568		M 72 514		M 72 495
5	M 72 438		M 72 530		M 72 512
	M 72 440		M 72 567		M 72 513
	M 72 491	21	M 72 514		M 72 564
	M 72 517		M 72 564	33	M 72 423
6	M 72 567	22	M 72 452		M 72 424
7	M 72 527		M 72 530		M 72 491
	M 72 528	24	M 72 452		M 72 542
9	M 72 417		M 72 459	35	M 72 418
	M 72 428		M 72 498		M 72 419
	M 72 429		M 72 551		M 72 421
	M 72 448		M 72 563		M 72 426
	M 72 449		M 72 571		M 72 427
	M 72 475	25	M 72 452		M 72 428
	M 72 476		M 72 459		M 72 429
	M 72 477		M 72 491		M 72 431
	M 72 478		M 72 492		M 72 435
	M 72 487		M 72 528		M 72 436
	M 72 488		M 72 548		M 72 438
	M 72 502		M 72 550		M 72 440
	M 72 527		M 72 551		M 72 450
	M 72 528		M 72 554		M 72 451
	M 72 529		M 72 555		M 72 452
	M 72 551		M 72 558		M 72 455
	M 72 553		M 72 559		M 72 457
	M 72 556		M 72 563		M 72 461
	M 72 557		M 72 564		M 72 462
	M 72 559		M 72 566		M 72 463
	M 72 560		M 72 568		M 72 464
	M 72 565		M 72 569		M 72 465
	M 72 567		M 72 571		M 72 466
	M 72 570	26	M 72 485		M 72 467
	M 72 573		M 72 491		M 72 468
10	M 72 491		M 72 498		M 72 469
11	M 72 420		M 72 544		M 72 470
	M 72 490		M 72 545		M 72 471
	M 72 527		M 72 549		M 72 472
	M 72 570		M 72 550		M 72 473
12	M 72 528		M 72 554		M 72 474
	M 72 574		M 72 563		M 72 475
14	M 72 485	28	M 72 425		M 72 476
	M 72 491		M 72 430		M 72 477
	M 72 526		M 72 448		M 72 478
	M 72 545		M 72 449		M 72 480
	M 72 548		M 72 459		M 72 481
	M 72 549		M 72 491		M 72 482
	M 72 554		M 72 573		M 72 483
	M 72 570	29	M 72 443		M 72 491
	M 72 571		M 72 489		M 72 498
16	M 72 425		M 72 491		M 72 499
	M 72 475		M 72 496		M 72 500
	M 72 476		M 72 501		M 72 502
	M 72 477		M 72 510		M 72 505
	M 72 478		M 72 531		M 72 509
	M 72 485		M 72 532		M 72 515
	M 72 491		M 72 536		M 72 516
	M 72 498	30	M 72 443		M 72 526
	M 72 516		M 72 453		M 72 528
	M 72 549		M 72 454		M 72 529
	M 72 550		M 72 455		M 72 531
	M 72 557		M 72 491		M 72 532
	M 72 575		M 72 497		M 72 533

(511) Nicas klasifikācijas indekss	(111) Reģistrācijas numurs	(511) Nicas klasifikācijas indekss	(111) Reģistrācijas numurs	
35	M 72 535	41	M 72 418	
	M 72 537		M 72 419	
	M 72 538		M 72 427	
	M 72 546		M 72 435	
	M 72 549		M 72 442	
	M 72 550		M 72 448	
	M 72 552		M 72 449	
	M 72 562		M 72 456	
	M 72 568		M 72 457	
	M 72 569		M 72 458	
	M 72 572		M 72 475	
	36		M 72 418	M 72 476
			M 72 421	M 72 477
			M 72 431	M 72 478
			M 72 439	M 72 480
M 72 446		M 72 481		
M 72 447		M 72 482		
M 72 461		M 72 483		
M 72 462		M 72 491		
M 72 463		M 72 498		
M 72 464		M 72 505		
M 72 465		M 72 511		
M 72 466		M 72 516		
M 72 467		M 72 526		
M 72 468		M 72 534		
M 72 469		M 72 538		
M 72 470		M 72 539		
M 72 471		M 72 540		
M 72 472		M 72 541		
M 72 473		M 72 543		
M 72 474		M 72 544		
M 72 479		M 72 548		
M 72 486		M 72 552		
M 72 491		M 72 553		
M 72 506	M 72 561			
M 72 509	M 72 569			
M 72 518	M 72 573			
M 72 519	M 72 575			
M 72 520	M 72 418			
37	M 72 521	42	M 72 439	
	M 72 522		M 72 441	
	M 72 526		M 72 444	
	M 72 537		M 72 487	
	M 72 562		M 72 488	
	M 72 572		M 72 498	
	M 72 418		M 72 502	
	M 72 431		M 72 560	
	M 72 439		M 72 562	
	M 72 488		M 72 418	
	38		M 72 435	43
M 72 457		M 72 427		
M 72 516		M 72 439		
M 72 543		M 72 475		
M 72 544		M 72 476		
M 72 545		M 72 477		
M 72 547		M 72 478		
M 72 549		M 72 480		
M 72 550		M 72 481		
M 72 552		M 72 482		
M 72 553		M 72 508		
M 72 557		M 72 509		
M 72 559		M 72 561		
M 72 572		M 72 422		
39		M 72 418	44	
	M 72 428	M 72 438		
	M 72 429	M 72 491		
	M 72 431	M 72 514		
	M 72 475	M 72 446		
	M 72 476	M 72 447		
	M 72 477	M 72 483		
	M 72 478	M 72 485		
	M 72 516	M 72 488		
	M 72 523	M 72 505		
40	M 72 561	45	M 72 515	
	M 72 450		M 72 560	
	M 72 451			
	M 72 452			
	M 72 507			

Reģistrētie dizainparaugi

Šajā sadaļā Patentu valde turpina publicēt oficiālos paziņojumus par dizainparaugu reģistrācijām, kas veiktas atbilstoši 2004. gada 28. oktobra Dizainparaugu likumam. Publikācijas ir sakārtotas reģistrācijas numuru secībā. Katra publikācija satur datus, kas dizainparauga reģistrācijas brīdī iekļauti Dizainparaugu reģistra ziņās, kā arī dizainparauga attēlu vai attēlus.

Dizainparauga reģistrācija ir spēkā piecus gadus, skaitot no pieteikuma datuma. Šim termiņam beidzoties, reģistrāciju var atjaunot ikreiz uz jaunu piecu gadu periodu līdz dizainparauga aizsardzības maksimālajam termiņam – 25 gadiem no pieteikuma datuma (Dizainparaugu likums, 31. pants). Ar dienu, kad reģistrētais dizainparaugs publicēts (datums, kas norādīts katras lappuses augšmalā), pilnā apjomā stājas spēkā dizainparauga īpašnieka tiesības (Dizainparaugu likums, 12. pants).

Ar publikācijas dienu iestājas iebildumu periods. Iebilduma iesniegumu var iesniegt triju mēnešu laikā pēc publikācijas, pamatojoties uz Dizainparaugu likuma 37. panta pirmās daļas 1., 2., 4., 5., 6., 7. vai 8. punkta noteikumiem (Dizainparaugu likums, 28. pants; Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likums, 60., 61. un 62. pants).

Starptautiski pieņemtie kodi (INID kodi), kas izmantoti dizainparaugu bibliogrāfisko datu identificēšanai:

- (11) Reģistrācijas numurs
Registration number
- (15) Reģistrācijas datums
Registration date
- (21) Pieteikuma numurs
Application number
- (22) Pieteikuma datums
Filing date of the application
- (23) Izstādes prioritātes dati
Exhibition priority data
- (28) Dizainparaugu skaits kompleksā reģistrācijā
Number of designs included (in case of multiple registration)
- (30) Konvencijas prioritātes dati:
pieteikuma numurs, pieteikuma datums, valsts kods
Convention priority data:
application number, filing date, code of country
- (46) Publikācijas atlikšanas termiņš
Deferment expiration term
- (51) Dizainparaugu starptautiskās klasifikācijas
(Lokarno klasifikācijas, saīs. LOC) indeksi: klase,
apakšklase
Indication of International Classification for Industrial
Designs (Locarno Classification – LOC): class, subclass
- (54) Izstrādājuma nosaukums / izstrādājumu nosaukumi
Indication of product(s) covered
- (58) Reģistrācijas grozījumu ieraksta datums (īpašumtiesību
pāreja, grozījumi vārdos, nosaukumos vai adresēs,
reģistrācijas darbības pārtraukšana u.tml.)
Date of recording of a transaction in respect of the
registration (change in ownership, change in name or
address, termination of protection, etc.)
- (62) Dati par sākotnējo pieteikumu, no kura šis pieteikums
nodalīts
Data of the initial application from which the present
application has been divided up
- (72) Dizainers / dizaineri, valsts kods
Designer(s), code of country
- (73) Īpašnieks / īpašnieki, adrese, valsts kods
Name and address of the owner(s), code of country
- (74) Patentpilnvarnieks vai cits pārstāvis, adrese
Patent attorney or other representative, address
- (78) Jaunais īpašnieks / jaunie īpašnieki, adrese, valsts kods
(īpašumtiesību maiņas gadījumā)
Name and address of the new owner(s), code of country
(in case of change in ownership)

- (11) Reģ. Nr. D 15 696 (15) Reģ. dat. 20.03.2018
(21) Pieteik. Nr. D-18-5 (22) Pieteik.dat. 05.02.2018
(72) Dizainers Ilona GIBERTE (LV)
(73) Īpašnieks Ilona GIBERTE; Eksporta iela 15 - 31, Rīga,
LV-1045, LV
(54) KLEITAS
(28) Dizainparaugu skaits 5

1.01



1.02



2.01



3.01



2.02



3.02



4.01



4.03



4.02



5.01



5.02



1.02



- (11) **Reģ. Nr.** D 15 697 (15) **Reģ. dat.** 20.03.2018 (51) **LOC kl.** 6-06
 (21) **Pieteik. Nr.** D-18-6 (22) **Pieteik.dat.** 12.02.2018
 (72) **Dizainers** Andrejs GRINČUKS (LV)
 (73) **Īpašnieks** Andrejs GRINČUKS; Mazā Biķernieku iela 11 - 20,
 Rīga, LV-1079, LV
 (54) **KONSTRUKCIJAS ELEMENTS BĒRNU MĒBELĒM**

1.01



1.03



1.04



1.05



1.02



1.03



-
- (11) **Reģ. Nr.** D 15 698
 - (21) **Pieteik. Nr.** D-17-44
 - (72) **Dizainers** Danuta PETKEVIČA (LV)
 - (73) **Īpašnieks** Danuta PETKEVIČA; Viļa Olava iela 3, Rīga, LV-1014, LV
 - (54) **GREDZENS**
- (15) **Reģ. dat.** 20.03.2018
 - (22) **Pieteik.dat.** 23.11.2017
- (51) **LOC kl.** 11-01

1.01



- (51) LOC kl. 19-08
 (11) Reģ. Nr. D 15 699 (15) Reģ. dat. 20.03.2018
 (21) Pieteik. Nr. D-18-7 (22) Pieteik.dat. 26.02.2018
 (72) Dizainers Artūrs KLĒBAHS (LV)
 (73) Īpašnieks Artūrs KLĒBAHS; Dārziema iela 86 k-2 - 69, Rīga, LV-1073, LV
 (54) ETIKETE
 (28) Dizainparaugu skaits 13

1.01



2.01



3.01



4.01



5.01



12.01



13.01



GROZĪJUMI PATENTU REĢISTRĀ**Patenta īpašnieka maiņa**

(Patentu likuma 51. panta otrā daļa)

(11) **EP 2590456**
 (73) Golden Valley Holdings Limited; Offshore Chambers, P.O. Box 217, Apia, WS
 (74) Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA; Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
Ieraksts reģistrā: 19.02.2018

(11) **EP 1986633, EP 2373631, EP 2575968, EP 2907813**
 (73) Summit (Oxford) Limited; 136A Eastern Avenue, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4SB, GB
 (74) Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co.; Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
Ieraksts reģistrā: 20.02.2018

(11) **EP 2590456**
 (73) Guangdong OPPO Mobile Telecommunications Corp., Ltd.; NO. 18 Haibin Road, Wusha, Chang'an, Dongguan, Guangdong, CN
 (74) Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA; Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
Ieraksts reģistrā: 20.02.2018

(11) **EP 2079954**
 (73) Khansaheb Industries Owned by Khansaheb Investment One Person Co. LLC.; P.O. Box 13, Dubai, AE
 (74) Jevgeņija GAINUTDINOVA, Juridiskā firma METIDA; Krišjāņa Barona iela 119-19, Rīga, LV-1012, LV
Ieraksts reģistrā: 20.02.2018

(11) **EP 1435786, EP 1744763, EP 1973561, EP 2178851, EP 2297577, EP 2618830, EP 2710000**
 (73) Elanco US Inc.; 2500 Innovation Way, Greenfield, IN 46140, US
 (74) Arnolds ZVIRGZDS, Agency Arnopatents, SIA; Brīvības iela 162/2-17, Rīga, LV-1012, LV
Ieraksts reģistrā: 08.03.2018

(11) **EP 1991522**
 (73) Teva Pharmaceuticals International GmbH; Schlüsselstrasse 12, 8645 Jona, CH
 (74) Aleksandrs SMIRNOVS, Patentu aģentūra A.SMIRNOV & Co.; Alīses iela 10-69, Rīga, LV-1046, LV
Ieraksts reģistrā: 12.03.2018

Papildu aizsardzības sertifikāta īpašnieka maiņa
(Regulas (EK) Nr. 469/2009 19. pants)

(21) **C/LV2014/0006/z**
 (97) EP1435786
 (73) Elanco US Inc.; 2500 Innovation Way, Greenfield, IN 46140, US
 (74) Arnolds ZVIRGZDS, Agency Arnopatents, SIA; Brīvības iela 162/2-17, Rīga, LV-1012, LV
Ieraksts reģistrā: 08.03.2018

Patenta īpašnieka nosaukuma maiņa
(Patentu likuma 47. panta trešā daļa)

(11) **EP 2563771**
 (73) Viamet Pharmaceuticals (NC), Inc.; 4505 Emperor Boulevard, Suite 300, Durham, NC 27703, US
Ieraksts reģistrā: 12.03.2018

Patenta īpašnieka nosaukuma un adreses maiņa
(Patentu likuma 47. panta trešā daļa)

(11) **EP 1986633**
 (73) Summit Therapeutics plc; 136A Eastern Avenue, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4SB, GB
Ieraksts reģistrā: 19.02.2018

(11) **EP 2590456**
 (73) Telia Company AB; 16994 Solna, SE
Ieraksts reģistrā: 19.02.2018

(11) **EP 2982694**
 (73) EngMab Sàrl; Route de Perreux 1, 2017 Boudry, CH
Ieraksts reģistrā: 20.02.2018

Patenta īpašnieka adreses maiņa
(Patentu likuma 47. panta trešā daļa)

(11) **EP 2373631, EP 2575968, EP 2907813**
 (73) Summit Therapeutics plc; 136A Eastern Avenue, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4SB, GB
Ieraksts reģistrā: 19.02.2018

Patenta pirmstermiņa atzīšana par spēkā neesošu
(Patentu likuma 55. panta pirmās daļas 2. punkts)

Tiek norādīts patenta numurs un tā darbības termiņa beigu datums

LV 13508	24.07.2017
LV 14571	11.07.2017
LV 14599	10.07.2017
LV 14741	11.07.2017
LV 14763	10.07.2017
LV 14786	12.07.2017
LV 14790	17.07.2017

Eiropas patenta pirmstermiņa atzīšana par spēkā neesošu
(Patentu likuma 73. panta pirmā daļa un 55. panta pirmās daļas 2. punkts)

Tiek norādīts patenta numurs un tā darbības termiņa beigu datums

EP 1003861	31.07.2017
EP 1005332	22.07.2017
EP 1104291	09.07.2017
EP 1105191	21.07.2017
EP 1194140	07.07.2017
EP 1200071	25.07.2017
EP 1200088	28.07.2017
EP 1200122	11.07.2017
EP 1502859	31.07.2017
EP 1545553	29.07.2017
EP 1574214	07.07.2017
EP 1616592	12.07.2017
EP 1648874	29.07.2017
EP 1771451	08.07.2017
EP 1773296	01.07.2017
EP 1773312	19.07.2017
EP 1776360	13.07.2017
EP 1778623	26.07.2017
EP 1786431	22.07.2017
EP 1787653	05.07.2017
EP 1891953	19.07.2017
EP 1904029	20.07.2017
EP 1904104	07.07.2017
EP 1904635	19.07.2017
EP 1906961	21.07.2017
EP 1907396	19.07.2017
EP 1907550	13.07.2017
EP 1917959	03.07.2017

EP 2017560	05.07.2017
EP 2019104	19.07.2017
EP 2041700	03.07.2017
EP 2043802	05.07.2017
EP 2044320	05.07.2017
EP 2046732	10.07.2017
EP 2046779	26.07.2017
EP 2046986	20.07.2017
EP 2049478	03.07.2017
EP 2049529	13.07.2017
EP 2050837	26.07.2017
EP 2053915	26.07.2017
EP 2056882	31.07.2017
EP 2124607	13.07.2017
EP 2162011	02.07.2017
EP 2164975	04.07.2017
EP 2167631	27.07.2017
EP 2170890	18.07.2017
EP 2173345	03.07.2017
EP 2179572	08.07.2017
EP 2221383	13.07.2017
EP 2255826	31.07.2017
EP 2277785	15.07.2017
EP 2300621	15.07.2017
EP 2303268	03.07.2017
EP 2307007	22.07.2017
EP 2307051	08.07.2017
EP 2307459	08.07.2017
EP 2308838	07.07.2017
EP 2313844	15.07.2017
EP 2318375	14.07.2017
EP 2318389	16.07.2017
EP 2318657	04.07.2017
EP 2320925	10.07.2017
EP 2326651	30.07.2017
EP 2333086	13.07.2017
EP 2379072	23.07.2017
EP 2448927	01.07.2017
EP 2450436	01.07.2017
EP 2451771	07.07.2017
EP 2453923	14.07.2017
EP 2459362	28.07.2017
EP 2459721	20.07.2017
EP 2468885	20.07.2017
EP 2550963	25.07.2017
EP 2606034	19.07.2017
EP 2687644	17.07.2017
EP 2823859	08.07.2017
EP 2882663	29.07.2017
EP 2977309	22.07.2017

GROZĪJUMI DIZAINPARAUGU REĢISTRĀ**Dizainparauga reģistrācijas atjaunošana**

(Dizainparaugu likuma 31. pants, Pārejas noteikumu 7. punkts)

Tiek norādīts dizainparauga reģistrācijas numurs un reģistrācijas atjaunošanas datums

D 10 769	12.03.2018
D 10 770	17.03.2018
D 15 483	08.04.2018

Dizainparauga izslēgšana no reģistra

(Dizainparaugu likuma 40. pants)

Tiek norādīts dizainparauga reģistrācijas numurs un reģistrācijas beigu datums

D 10 324	04.08.2017
D 10 705	08.08.2017

D 10 726	07.08.2017
D 15 447	03.08.2017
D 15 449	15.08.2017
D 15 452	15.08.2017

Pārstāvja maiņa

(Dizainparaugu likuma 33. panta 2. daļa)

(11)	D 10 451
(74)	Gatis MERŽVINSKIS, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2-2, Rīga, LV-1010, LV
(58)	14.02.2018
(11)	D 10 760
(74)	Gatis MERŽVINSKIS, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2-2, Rīga, LV-1010, LV
(58)	14.02.2018
(11)	D 10 762
(74)	Gatis MERŽVINSKIS, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2-2, Rīga, LV-1010, LV
(58)	14.02.2018
(11)	D 15 362
(74)	Gatis MERŽVINSKIS, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2-2, Rīga, LV-1010, LV
(58)	14.02.2018
(11)	D 15 411
(74)	Kristīne OSTROVSKA, PĒTERSONA PATENTS; Ausekļa iela 2-2, Rīga, LV-1010, LV
(58)	14.02.2018

GROZĪJUMI PREČU ZĪMJU REĢISTRĀ**Zīmes reģistrācijas atjaunošana**

(likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 21. panta otrā daļa)

Tiek norādīts zīmes reģistrācijas numurs un reģistrācijas atjaunošanas datums

M 40 860	27.02.2018
M 41 258	15.04.2018
M 41 552	07.05.2018
M 41 560	20.05.2018
M 41 561	20.05.2018
M 41 562	20.05.2018
M 41 569	20.05.2018
M 41 614	19.05.2018
M 43 256	02.03.2018
M 43 258	02.03.2018
M 43 419	10.03.2018
M 43 433	31.03.2018
M 43 467	03.03.2018
M 43 546	11.03.2018
M 43 613	19.03.2018
M 43 629	01.04.2018
M 43 630	01.04.2018
M 43 815	22.05.2018
M 43 953	27.03.2018
M 43 984	20.04.2018
M 43 994	08.04.2018
M 44 001	23.04.2018
M 44 031	07.04.2018
M 44 158	17.03.2018
M 44 204	29.06.2018
M 44 262	13.05.2018
M 44 279	23.04.2018
M 44 305	20.04.2018
M 44 389	24.08.2018

M 44 426	09.03.2018	M 41 840	21.08.2017
M 44 634	15.04.2018	M 41 841	21.08.2017
M 44 954	22.07.2018	M 41 842	21.08.2017
M 44 956	24.08.2018	M 41 868	05.08.2017
M 45 503	14.05.2018	M 42 066	07.08.2017
M 45 599	28.04.2018	M 42 071	11.08.2017
M 46 414	18.06.2018	M 42 072	11.08.2017
M 46 719	11.05.2018	M 42 075	12.08.2017
M 47 313	20.05.2018	M 42 076	12.08.2017
M 59 254	07.03.2018	M 42 079	15.08.2017
M 59 297	06.03.2018	M 42 080	15.08.2017
M 59 352	05.03.2018	M 42 081	15.08.2017
M 59 366	10.04.2018	M 42 082	15.08.2017
M 59 466	21.04.2018	M 42 090	21.08.2017
M 59 469	09.05.2018	M 42 218	06.08.2017
M 59 470	09.05.2018	M 42 219	21.08.2017
M 59 586	23.05.2018	M 42 220	22.08.2017
M 59 916	26.06.2018	M 42 221	22.08.2017
M 60 265	17.03.2018	M 42 223	22.08.2017
M 60 478	19.03.2018	M 42 224	25.08.2017
M 60 551	25.03.2018	M 42 225	25.08.2017
M 60 557	31.03.2018	M 42 324	11.08.2017
M 60 558	31.03.2018	M 42 382	12.08.2017
M 60 559	31.03.2018	M 42 508	11.08.2017
M 60 560	31.03.2018	M 42 656	25.08.2017
M 60 714	21.04.2018	M 42 659	26.08.2017
M 60 715	21.04.2018	M 42 845	19.08.2017
M 60 716	21.04.2018	M 42 851	21.08.2017
M 60 719	21.04.2018	M 43 187	28.08.2017
M 60 752	10.04.2018	M 43 188	28.08.2017
M 60 759	09.05.2018	M 43 355	22.08.2017
M 60 817	20.03.2018	M 43 434	21.08.2017
M 60 841	06.03.2018	M 44 469	19.08.2017
M 60 842	10.03.2018	M 58 316	03.08.2017
M 60 857	20.05.2018	M 58 317	15.08.2017
M 60 876	15.04.2018	M 58 432	21.08.2017
M 60 914	20.02.2018	M 58 513	06.08.2017
M 61 025	21.02.2018	M 58 616	03.08.2017
M 61 085	14.03.2018	M 58 617	03.08.2017
M 61 120	14.10.2018	M 58 820	23.08.2017
M 61 144	30.06.2018	M 59 429	28.08.2017
M 61 162	17.07.2018	M 59 556	14.08.2017
M 61 163	17.07.2018	M 59 567	15.08.2017
M 61 166	23.07.2018	M 59 568	15.08.2017
M 61 265	21.04.2018	M 59 569	16.08.2017
M 61 386	21.07.2018	M 59 570	16.08.2017
M 61 414	03.12.2018	M 59 571	20.08.2017
M 61 416	03.12.2018	M 59 572	21.08.2017
M 61 417	03.12.2018	M 59 573	23.08.2017
M 61 418	03.12.2018	M 59 574	23.08.2017
M 61 517	17.04.2018	M 59 575	27.08.2017
M 61 631	21.04.2018	M 59 576	28.08.2017
M 61 632	21.04.2018	M 59 577	29.08.2017
M 61 759	31.03.2018	M 59 578	29.08.2017
M 64 113	18.08.2018	M 59 635	17.08.2017
M 67 286	15.09.2018	M 59 636	17.08.2017
		M 59 637	21.08.2017
		M 59 648	15.08.2017
		M 59 649	28.08.2017
		M 59 650	28.08.2017
		M 59 697	21.08.2017
		M 59 702	02.08.2017
		M 59 731	20.08.2017
		M 59 732	20.08.2017
		M 59 733	20.08.2017
		M 59 734	20.08.2017
		M 59 735	20.08.2017
		M 59 737	27.08.2017
		M 59 739	30.08.2017
		M 59 753	28.08.2017
		M 59 754	28.08.2017
		M 59 828	14.08.2017
		M 59 829	14.08.2017
		M 59 861	02.08.2017

Zīmes reģistrācijas izslēgšana no reģistra

(likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm"
33. panta pirmā daļa)

Tiek norādīts zīmes reģistrācijas numurs un reģistrācijas beigu datums

M 38 705	25.08.2017	M 59 734	20.08.2017
M 38 830	12.08.2017	M 59 735	20.08.2017
M 38 833	29.08.2017	M 59 737	27.08.2017
M 41 539	05.08.2017	M 59 739	30.08.2017
M 41 540	05.08.2017	M 59 753	28.08.2017
M 41 835	04.08.2017	M 59 754	28.08.2017
M 41 837	19.08.2017	M 59 828	14.08.2017
M 41 838	19.08.2017	M 59 829	14.08.2017
M 41 839	19.08.2017	M 59 861	02.08.2017

M 59 862	02.08.2017	Reģistrācijas atzīšana par spēkā neesošu (Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likuma Pārejas noteikumu 3. punkts)
M 59 866	31.08.2017	
M 59 892	17.08.2017	
M 59 911	28.08.2017	
M 59 930	08.08.2017	
M 59 931	08.08.2017	
M 59 932	08.08.2017	
M 59 960	01.08.2017	
M 59 996	03.08.2017	
M 60 001	15.08.2017	
M 60 002	23.08.2017	
M 60 003	23.08.2017	
M 60 004	23.08.2017	
M 60 005	23.08.2017	
M 60 118	22.08.2017	
M 60 177	08.08.2017	
M 60 200	08.08.2017	
M 60 201	30.08.2017	
M 60 202	30.08.2017	
M 60 203	30.08.2017	
M 60 204	30.08.2017	
M 60 205	30.08.2017	
M 60 206	30.08.2017	
M 60 207	30.08.2017	
M 60 208	30.08.2017	
M 60 209	30.08.2017	
M 60 210	30.08.2017	
M 60 211	30.08.2017	
M 60 212	30.08.2017	
M 60 213	30.08.2017	
M 60 214	30.08.2017	
M 60 215	30.08.2017	
M 60 216	30.08.2017	
M 60 217	30.08.2017	
M 60 218	30.08.2017	
M 60 225	10.08.2017	
M 60 226	31.08.2017	
M 60 227	31.08.2017	
M 60 283	14.08.2017	
M 60 308	03.08.2017	
M 60 311	10.08.2017	
M 60 312	10.08.2017	
M 60 313	10.08.2017	
M 60 384	27.08.2017	
M 60 454	10.08.2017	
M 60 492	23.08.2017	
M 60 493	23.08.2017	
M 60 494	23.08.2017	
M 60 495	23.08.2017	
M 60 496	23.08.2017	
M 60 497	23.08.2017	
M 60 498	23.08.2017	
M 60 499	23.08.2017	
M 60 500	23.08.2017	
M 60 501	23.08.2017	
M 60 502	23.08.2017	
M 60 503	23.08.2017	
M 60 504	23.08.2017	
M 60 561	03.08.2017	
M 61 841	30.08.2017	
Zīmes reģistrācijas dzēšana (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 30. pants)		
(111)	M 72 022	
(141)	26.02.2018	
(580)	28.02.2018	
(111)	M 72 021	
(141)	26.02.2018	
(580)	28.02.2018	
Reģistrācijas atzīšana par spēkā neesošu (Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likuma 100. panta pirmā daļa)		
Tiek norādīts zīmes reģistrācijas numurs un reģistrācijas beigu datums		
M 64 423	20.02.2012	
Reģistrācijas atzīšana par spēkā neesošu (Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likuma 100. panta pirmā daļa)		
Tiek norādīts zīmes reģistrācijas numurs un reģistrācijas beigu datums		
M 70 227	20.08.2016	
M 70 549	20.12.2016	
M 70 697	20.01.2017	
Reģistrācijas atzīšana par spēkā neesošu (Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likuma 98. panta pirmā daļa; Civilprocesa likuma 250. ²⁷ panta piektā daļa)		
Tiek norādīts zīmes reģistrācijas numurs un reģistrācijas beigu datums		
M 69 176	20.10.2015	
Zīmes īpašnieka maiņa (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 25. pants)		
(111)	M 14 605	
(732)	FLENDER GMBH; Alfred-Flender-Strasse 77, Bocholt, 46395, DE	
(740)	Aleksandra FORTŪNA, "FORAL INTELEKTUĀLĀ ĪPAŠUMA AĢENTŪRA", SIA; Kalēju iela 14 - 7, Rīga, LV-1050, LV	
(580)	27.02.2018	
(111)	M 17 978, M 50 871	
(732)	W-D APPAREL COMPANY, LLC; 251 Little Falls Drive, Wilmington, DE 19808, US	
(740)	Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV	
(580)	09.03.2018	
(111)	M 36 389	
(732)	ELANCO US INC.; 2500 Innovation Way, Greenfield, IN 46140, US	
(740)	Artūrs ZVIRGZDS, "Agency ARNOPATENTS", SIA; Brīvības iela 162 k-2 - 17, Rīga, LV-1012, LV	
(580)	06.03.2018	
(111)	M 43 744, M 43 868	
(732)	Ivars ENDZIŅŠ; Pupuķu iela 13, Rīga, LV-1076, LV	
(740)	Igors FREIMANIS, Patentu aģentūra "TESIO"; Elizabetes iela 63 - 5, Rīga, LV-1050, LV	
(580)	23.02.2018	
(111)	M 43 891	
(732)	STANLEY BLACK & DECKER, INC.; 1000 Stanley Drive, New Britain, CT 06053, US	
(740)	Kristīne OSTROVSKA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV	
(580)	28.02.2018	

(111)	M 47 767	(111)	M 70 731
(732)	CEDC INTERNATIONAL SP. Z O.O.; ul. Kowanowska 48, Oborniki Wielkopolskie, 64-600, PL	(732)	Lauris ALEKSEJEVS; Medņu iela 97A, Jūrmala, LV-2008, LV
(740)	Ināra ŠMĪDEBERGA, Aģentūra "INTELS LATVIJA"; Akadēmijas laukums 1 - 807, Rīga, LV-1050, LV	(740)	Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV
(580)	26.02.2018	(580)	28.02.2018
(111)	M 48 015, M 48 016, M 48 017, M 50 046, M 64 448, M 65 203	(111)	M 71 757
(732)	ALTIA PLC; Kaapeliaukio 1, Helsinki, FI-00180, FI	(732)	Pēteris RIPA; Jasmuižas iela 11 - 113, Rīga, LV-1021, LV
(740)	Ingrīda KARIŅA-BĒRZIŅA, Zvērinātu advokātu birojs "COBALT"; Marijas iela 13 k-2, Rīga, LV-1050, LV	(580)	20.02.2018
(580)	08.03.2018	Zīmes īpašnieka nosaukuma maiņa (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 17. panta otrā daļa)	
(111)	M 50 152	(111)	M 15 270
(732)	AS STOKKER; Peterburi tee 44, Tallinn, 11415, EE	(732)	HELLA GMBH & CO. KGAA; Rixbecker Strasse 75, Lippstadt, 59552, DE
(740)	Rūta OLMANE, METIDA JURIDISKAIS BIROJS; Krišjāņa Barona iela 119 - 19, Rīga, LV-1012, LV	(580)	06.03.2018
(580)	22.02.2018	(111)	M 32 570
(111)	M 56 359	(732)	STARRAG GMBH; Otto-Schmerbach-Strasse 15/17, Chemnitz, 09117, DE
(732)	ALVIRA, SIA; Rušonu iela 17A, Rīga, LV-1057, LV	(580)	21.02.2018
(580)	01.03.2018	(111)	M 41 552
(111)	M 59 563, M 59 564	(732)	Valdemaras VALKIŪNAS; Vytauto g. 33B - 19, Biržai, LT-41148, LT
(732)	ALTIA PLC; Kaapeliaukio 1, Helsinki, FI-00180, FI	(580)	09.03.2018
(740)	Ingrīda KARIŅA-BĒRZIŅA, Zvērinātu advokātu birojs "COBALT"; Marijas iela 13 k-2, Rīga, LV-1050, LV	(111)	M 43 546
(580)	08.03.2018	(732)	NIRMA CHEMICAL WORKS PRIVATE LIMITED; Nirma House, Ashram Road, Ahmedabad, 380009, IN
(111)	M 60 842	(580)	12.03.2018
(732)	NIKA-SAN, SIA; Sitas iela 40A, Rīga, LV-1073, LV	(111)	M 43 967
(580)	19.02.2018	(732)	CAROTINO SDN. BHD.; Plo 519, Jalan Besi Satu, Pasir Gudang Industrial Estate, Pasir Gudang, Johor Darul Takzim, 81700, MY
(111)	M 63 302	(580)	19.02.2018
(732)	AO PERMALKO; ul. Okulova 73, Perm, 614990, RU	(111)	M 44 031
(740)	Ņina DOLGICERE, Patentu aģentūra "KDK"; Dzērbenes iela 27, Rīga, LV-1006, LV	(732)	RUDUS OY; Karvaamokuja 2 A, Helsinki, 00380, FI
(580)	09.03.2018	(580)	20.02.2018
(111)	M 64 295	(111)	M 44 041
(732)	Mārtiņš GŽIBOVSKIS; Ezera iela 38, Jēkabpils, LV-5202, LV	(732)	CAROTINO SDN. BHD.; Plo 519, Jalan Besi Satu, Pasir Gudang Industrial Estate, Pasir Gudang, Johor Darul Takzim, 81700, MY
(732)	Renārs AUZIŅŠ; Lāčplēša iela 19 - 69, Aizkraukle, LV-5101, LV	(580)	19.02.2018
(580)	23.02.2018	(111)	M 44 262
(111)	M 65 021, M 65 242, M 66 717, M 66 718, M 66 719, M 66 720	(732)	ORKLA CONFECTIONERY & SNACKS FINLAND AB; Sundsvägen 420, Godby, 22410, FI
(732)	DAREOS INC.; Trust Company Complex, Ajeltake Road, Ajeltake Island, Majuro, MH96960, MH	(580)	22.02.2018
(740)	Svetlana MAKEJEVA, Intelektuālā īpašuma juridiskā firma "LATISS"; Stabu iela 44 - 21, Rīga, LV-1011, LV	(111)	M 44 305
(580)	19.02.2018	(732)	ALL MEDIA LATVIA, SIA; Dzelzavas iela 120G, Rīga, LV-1021, LV
(111)	M 65 804, M 70 732	(580)	14.02.2018
(732)	Lauris ALEKSEJEVS; Medņu iela 97A, Jūrmala, LV-2008, LV	(111)	M 45 503
(740)	Vladimirs ANOHINS, Patentu aģentūra "TRIA ROBIT"; Vīlandes iela 5, Rīga, LV-1010, LV	(732)	HKSCAN LATVIA, AS; Atlasa iela 7, Rīga, LV-1026, LV
(580)	27.02.2018	(580)	08.03.2018
(111)	M 68 751	(111)	M 48 492
(732)	ORKLA HEALTH AS; Postboks 353, Skøyen, Oslo, N-0213, NO	(732)	HKSCAN LATVIA, AS; Atlasa iela 7, Rīga, LV-1026, LV
(740)	Edvīns DRABA, Zvērinātu advokātu birojs "SORAINEN"; Krišjāņa Valdemāra iela 21, Rīga, LV-1010, LV	(580)	07.03.2018
(580)	09.03.2018		

(111) (732) (580)	M 59 297 MADARA COSMETICS, AS; Zeltiņu iela 131, Mārupe, Mārupes novads, LV-2167, LV 22.02.2018	Pārstāvja maiņa (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 17. panta otrā daļa)
(111) (732) (580)	M 59 916 ALL MEDIA LATVIA, SIA; Dzelzavas iela 120G, Rīga, LV-1021, LV 14.02.2018	(111) M 18 536, M 18 537, M 18 540, M 32 467, M 47 417, M 51 477, M 62 310, M 62 630, M 62 827, M 62 828 (740) Kristīne OSTROVSKA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV (580) 12.02.2018
(111) (732) (580)	M 60 265 Aija ŠMIDRE; Kaļķu iela 15 - 8, Rīga, LV-1050, LV 01.03.2018	(111) M 68 306, M 68 307, M 68 832, M 68 833, M 69 496, M 71 144, M 71 551 (740) Alīna LEPERE; Brīvības iela 40 - 29, Rīga, LV-1050, LV (580) 20.02.2018
(111) (732) (580)	M 60 841 MADARA COSMETICS, AS; Zeltiņu iela 131, Mārupe, Mārupes novads, LV-2167, LV 22.02.2018	(111) M 68 815 (740) Kristīne OSTROVSKA, Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS"; Ausekļa iela 2 - 2, Rīga, LV-1010, LV (580) 20.02.2018
(111) (732) (580)	M 60 876 KOLIBRI A, SIA; Brīvības iela 57 - 6, Rīga, LV-1010, LV 22.02.2018	Grozījumi preču sarakstā (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 17. panta otrā daļa)
(111) (732) (580)	M 61 759 Aija ŠMIDRE; Kaļķu iela 15 - 8, Rīga, LV-1050, LV 01.03.2018	(111) M 43 493 (511) 35 <i>līdzšinējā redakcija</i> 42 <i>visas preces svītrotas</i> (580) 15.02.2018
(111) (732) (580)	M 66 320 BIORRO UAB; Savanorių pr. 178A, Vilnius, LT-03154, LT 08.03.2018	Grozījumi preču sarakstā (Rūpnieciskā īpašuma institūciju un procedūru likuma 100. panta pirmā daļa)
(111) (732) (580)	M 67 767 AS STOKKER; Peterburi tee 44, Tallinn, 11415, EE 20.02.2018	(111) M 69 891 (511) 25 <i>visas preces svītrotas ar 20.06.2016</i> 38, 41 <i>līdzšinējā redakcija</i> (580) 26.02.2018
Zīmes īpašnieka adreses maiņa (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 17. panta otrā daļa)		(111) M 69 931 (511) 9, 35 <i>līdzšinējā redakcija</i> 38 <i>ar 20.07.2016</i> telesakari tiktāl, ciktāl tie neattiecas uz televīzijas apraidi; sakaru pārraides pakalpojumi ar Interneta starpniecību tiktāl, ciktāl tie neattiecas uz televīzijas apraidi 45 <i>līdzšinējā redakcija</i> (580) 26.02.2018
(111) (732) (580)	M 43 419 ĢEOSERVISS, AS; Piedrujas iela 11, Rīga, LV-1073, LV 08.03.2018	(111) M 70 141 (511) 25 <i>visas preces svītrotas ar 20.08.2016</i> 38, 41 <i>līdzšinējā redakcija</i> (580) 26.02.2018
(111) (732) (580)	M 44 001 GLAXO GROUP LIMITED; 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB 08.03.2018	Ķīlas tiesība (likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 25. ¹ pants)
(111) (732) (580)	M 44 426 WORLDWIDE FRANCHISE SYSTEMS, INC.; One StarPoint, Stamford, CT, 06902, US 16.02.2018	(111) M 68 328 (732) LAUMA FABRICS, Liepājas speciālās ekonomiskās zonas SIA; Ziemeļu iela 19, Liepāja, LV-3405, LV
(111) (732) (580)	M 59 352 O.D.A., SIA; Aleksandra Čaka iela 70 - 41, Rīga, LV-1011, LV 27.02.2018	
(111) (732) (580)	M 60 478 LIDL STIFTUNG & CO. KG; Stiftsbergstrasse 1, Neckarsulm, 74172, DE 09.03.2018	
(111) (732) (580)	M 61 120 CORPORACION HABANOS, S.A.; Carretera Vieja de Guanabacoa y Linea del Ferrocarril Final, Guanabacoa, La Habana, CU 23.02.2018	

Komerckālas ņēmējs: BALTĪKUMS BANK, AS; Smilšu iela 6, Rīga, LV-1050, LV	(111) M 63 602	(732) LATVIJAS BALZAMS, AS; Aleksandra Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(791) ORKLA CONFECTIONERY & SNACKS LATVIJA, SIA; Miera iela 22, Rīga, LV-1001, LV
Komerckālas ņēmējs: CITADELE BANKA, AS; Republikas laukums 2A, Rīga, LV-1010, LV			Licences veids: izņēmuma licence
Komerckālas reģistrācijas Nr. 100178903			Licences darbības laiks: no 13.12.2017 līdz brīdim, kad Puses vienojas par Licences līguma darbības izbeigšanu
Komerckālas dzēšanas ieraksta pamats: Uzņēmumu reģistra 2018. gada 27. februāra lēmums			(580) 28.02.2018
Ķīlas tiesības dzēšanas datums: 27.02.2018			
(580) 27.02.2018			
(111) M 68 327	(111) M 63 603	(732) LATVIJAS BALZAMS, AS; Aleksandra Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(791) NP FOODS, SIA; Sporta iela 2, Rīga, LV-1013, LV
(732) LAUMA FABRICS, Liepājas speciālās ekonomiskās zonas SIA; Ziemeļu iela 19, Liepāja, LV-3405, LV			Licences veids: vienkārša licence
Komerckālas ņēmējs: BALTĪKUMS BANK, AS; Smilšu iela 6, Rīga, LV-1050, LV			Licences darbības laiks: no 13.12.2010 līdz 13.12.2012
Komerckālas ņēmējs: CITADELE BANKA, AS; Republikas laukums 2A, Rīga, LV-1010, LV			Licences darbības izbeigšanas datums: 01.09.2011
Komerckālas reģistrācijas Nr. 100178903			(580) 09.03.2012
Komerckālas dzēšanas ieraksta pamats: Uzņēmumu reģistra 2018. gada 27. februāra lēmums			
Ķīlas tiesības dzēšanas datums: 27.02.2018			
(580) 27.02.2018			
(111) M 70 010	(111) M 63 603	(732) LATVIJAS BALZAMS, AS; Aleksandra Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(791) NP FOODS, SIA; Sporta iela 2, Rīga, LV-1013, LV
(732) LAUMA FABRICS, Liepājas speciālās ekonomiskās zonas SIA; Ziemeļu iela 19, Liepāja, LV-3405, LV			Licences veids: vienkārša licence
Komerckālas ņēmējs: BALTĪKUMS BANK AS; Smilšu iela 6, Rīga, LV-1050, LV			Licences darbības laiks: no 01.09.2011 līdz 31.08.2013
Komerckālas ņēmējs: CITADELE BANKA, AS; Republikas laukums 2A, Rīga, LV-1010, LV			Licences darbības izbeigšanas datums: 13.12.2017
Komerckālas reģistrācijas Nr. 100178903			(580) 26.02.2018
Komerckālas dzēšanas ieraksta pamats: Uzņēmumu reģistra 2018. gada 27. februāra lēmums			
Ķīlas tiesības dzēšanas datums: 27.02.2018			
(580) 27.02.2018			
(111) M 70 928	(111) M 63 603	(732) LATVIJAS BALZAMS, AS; Aleksandra Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(791) ORKLA CONFECTIONERY & SNACKS LATVIJA, SIA; Miera iela 22, Rīga, LV-1001, LV
(732) LAUMA FABRICS, Liepājas speciālās ekonomiskās zonas SIA; Ziemeļu iela 19, Liepāja, LV-3405, LV			Licences veids: izņēmuma licence
Komerckālas ņēmējs: BALTĪKUMS BANK AS; Smilšu iela 6, Rīga, LV-1050, LV			Licences darbības laiks: no 13.12.2017 līdz brīdim, kad Puses vienojas par Licences līguma darbības izbeigšanu
Komerckālas ņēmējs: CITADELE BANKA, AS; Republikas laukums 2A, Rīga, LV-1010, LV			(580) 28.02.2018
Komerckālas reģistrācijas Nr. 100178903			
Komerckālas dzēšanas ieraksta pamats: Uzņēmumu reģistra 2018. gada 27. februāra lēmums			
Ķīlas tiesības dzēšanas datums: 27.02.2018			
(580) 27.02.2018			
(111) M 70 928	(111) M 64 166	(732) LATVIJAS BALZAMS, A/S; A.Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(791) NP FOODS, SIA; Sporta iela 2, Rīga, LV-1013, LV
(732) LAUMA FABRICS, Liepājas speciālās ekonomiskās zonas SIA; Ziemeļu iela 19, Liepāja, LV-3405, LV			Licences veids: vienkārša licence
Komerckālas ņēmējs: BALTĪKUMS BANK AS; Smilšu iela 6, Rīga, LV-1050, LV			Licences darbības laiks: no 01.09.2011 līdz 31.08.2013
Komerckālas ņēmējs: CITADELE BANKA, AS; Republikas laukums 2A, Rīga, LV-1010, LV			Licences darbības izbeigšanas datums: 13.12.2017
Komerckālas reģistrācijas Nr. 100178903			(580) 26.02.2018
Komerckālas dzēšanas ieraksta pamats: Uzņēmumu reģistra 2018. gada 27. februāra lēmums			
Ķīlas tiesības dzēšanas datums: 27.02.2018			
(580) 27.02.2018			
Licences			
(likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 26. pants)			
(111) M 63 602	(111) M 64 166	(732) LATVIJAS BALZAMS, A/S; A.Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(791) ORKLA CONFECTIONERY & SNACKS LATVIJA, SIA; Miera iela 22, Rīga, LV-1001, LV
(732) LATVIJAS BALZAMS, AS; Aleksandra Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV			Licences veids: izņēmuma licence
(791) NP FOODS, SIA; Sporta iela 2, Rīga, LV-1013, LV			Licences darbības laiks: no 13.12.2017 līdz brīdim, kad Puses vienojas par Licences līguma darbības izbeigšanu
Licences veids: vienkārša licence			(580) 28.02.2018
Licences darbības laiks: no 13.12.2010 līdz 13.12.2012			
Licences darbības izbeigšanas datums: 01.09.2011			
(580) 09.03.2012			
(111) M 63 602	Labojumi		
(732) LATVIJAS BALZAMS, AS; Aleksandra Čaka iela 160, Rīga, LV-1012, LV	(likuma "Par preču zīmēm un ģeogrāfiskās izcelsmes norādēm" 17. panta otrā daļa)		
(791) NP FOODS, SIA; Sporta iela 2, Rīga, LV-1013, LV	(111) M 72 027	(220) Pieteik. datums 27.07.2007	(181) Reģistrācijas spēkā esamības paredzamais termiņš 27.07.2027
Licences veids: vienkārša licence			(580) 14.02.2018
Licences darbības laiks: no 01.09.2011 līdz 31.08.2013			
Licences darbības izbeigšanas datums: 13.12.2017			
(580) 26.02.2018			

Pamanīto kļūdu labojums oficiālajā izdevumā 12/2012

1720. lappuse, Uz Latviju attiecināto Eiropas patentu publikācijas, EP 1675573 publikācija

jābūt:

(51) ... (54) – *kā publicēts*

(57) 1. Kontrolētas izdalīšanas sterila aripiprazola injicējams sastāvs sterilas suspensijas veidā, kas pēc injekcijas izdala aripiprazolu vismaz divu nedēļu ilgā periodā, kas satur:

- (a) aripiprazolu ar vidējo daļiņas lielumu no 1 līdz 10 mikroniem;
- (b) tā nesējvielu; un
- (c) ūdeni injicējai;

kuru iegūst, veicot šādus soļus:

- (1) sterilā aripiprazola ar vēlamā lieluma daļiņām iegūšana lielā apjomā,
- (2) sterilās nesējvielas iegūšana sterilajam aripiprazolam lielā apjomā,
- (3) minētā sterilā aripiprazola un minētās sterilās nesējvielas apvienošana, lai veidotu sterilu sākotnēju suspensiju, kas satur sterilu cietu vielu maisījumu,
- (4) minētā cieto vielu maisījuma vidējā daļiņas lieluma sterilajā sākotnējā suspensijā samazināšana līdz diapazonam no 1 līdz 10 mikroniem, lai veidotu sterilu gala suspensiju, kur sterilā cietu vielu maisījuma minētajā sterilajā sākotnējā suspensijā vidējā daļiņas lieluma samazināšanas posmu veic mitrās malšanas ceļā,
- (5) minētās sterilās gala suspensijas liofilizēšanu, lai veidotu liofilizētu sastāvu,
- (6) minētā liofilizētā sastāva suspendēšanu ūdenī injicēšanai, un ir viena injekcija vai vairākas injekcijas, kas satur no 100 līdz 400 mg/ml aripiprazola, ievadīšanai vienu līdz divas reizes mēnesī.

3. Sastāvs, kā definēts 1. pretenzijā, kur minētā nesējviela satur:

- (1) vienu vai vairākus suspendējošus līdzekļus,
- (2) neobligāti vienu vai vairākus apjomu veidojošus līdzekļus, un
- (3) neobligāti vienu vai vairākus buferi veidojošus līdzekļus.

4. Sastāvs, kā definēts 3. pretenzijā, kas papildus satur pH regulējošu līdzekli.

8. Sastāvs, kā definēts 3. pretenzijā, kas pēc injekcijas izdala aripiprazolu divas līdz četras nedēļas ilgā periodā, kas satur:

- (a) aripiprazolu,
- (b) karboksimetilcelulozi vai tās nātrija sāli,
- (c) mannītu,
- (d) nātrija fosfātu, lai noregulētu pH līdz aptuveni 7,
- (e) neobligāti nātrija hidroksīdu, lai noregulētu pH līdz aptuveni 7, un
- (f) ūdeni injicējai.

10. Sastāvs, kā definēts 1. pretenzijā, kur aripiprazols ir bezūdens formā vai monohidrāta formā.

12. Sterila liofilizēta kontrolētas izdalīšanas aripiprazola sastāvs, kas satur:

- (a) aripiprazolu ar vidējo daļiņas lielumu no 1 līdz 10 mikroniem un
- (b) tā nesējvielu,

kuru iegūst, veicot šādus posmus:

- (1) sterilā aripiprazola ar vēlamā lieluma daļiņām iegūšana lielā apjomā,
- (2) sterilās nesējvielas iegūšana sterilajam aripiprazolam lielā apjomā,
- (3) minētā sterilā aripiprazola un minētās sterilās nesējvielas apvienošana, lai veidotu sterilu sākotnēju suspensiju, kas satur sterilu cietu vielu maisījumu,
- (4) minētā cieto vielu maisījuma vidējā daļiņas lieluma sterilajā sākotnējā suspensijā sasmalcināšana līdz diapazonam no 1 līdz 10 mikroniem, lai veidotu sterilu gala suspensiju, kur sterilā cietu vielu maisījuma minētajā sterilajā sākotnējā suspensijā vidējā daļiņas lieluma samazināšanas posmu veic mitrās malšanas ceļā, un
- (5) minētās sterilās gala suspensijas liofilizēšana, lai veidotu liofilizētu sastāvu,

kura sastāvs pēc savienošana ar ūdeni veido sterilu injicējamu sastāvu sterilas suspensijas veidā, kas pēc injekcijas izdala aripiprazolu vismaz divas nedēļas ilgā periodā, un ir viena injekcija vai vairākas injekcijas, kas satur no 100 līdz 400 mg/ml aripiprazola ievadīšanai vienu vai divas reizes mēnesī.

13. Liofilizēts sastāvs, kā definēts 12. pretenzijā, kas pēc savienošana ar ūdeni un injekcijas izdala aripiprazolu vismaz aptuveni trīs nedēļas ilgā periodā.

15. Liofilizēts sastāvs, kā definēts 12. pretenzijā, kur minētā nesējviela satur:

- (a) vienu vai vairākus suspendējošus līdzekļus,
- (b) vienu vai vairākus apjomu veidojošus līdzekļus un
- (c) vienu vai vairākus buferi veidojošus līdzekļus.

16. Liofilizēts sastāvs, kā definēts 15. pretenzijā, kas papildus satur pH regulējošu līdzekli.

17. Liofilizēts sastāvs, kā definēts 15. pretenzijā, kas pēc savienošana ar ūdeni un injekcijas izdala aripiprazolu vismaz aptuveni trīs nedēļas ilgā periodā, kas satur:

- (a) aripiprazolu,
- (b) karboksimetilcelulozi vai tās nātrija sāli,
- (c) mannītu,
- (d) nātrija fosfātu, lai noregulētu pH līdz aptuveni 7, un
- (e) neobligāti nātrija hidroksīdu, lai noregulētu pH līdz aptuveni 7.

18. Liofilizēts sastāvs, kā definēts 17. pretenzijā, pēc jaunas savienošana ar ūdeni un injekcijas izdala aripiprazolu aptuveni četras nedēļas ilgā periodā.

19. Liofilizēts sastāvs, kā definēts 18. pretenzijā, kur aripiprazols ir bezūdens kristālu formā vai monohidrāta formā.

20. Paņēmiens sterilās liofilizētās kompozīcijas iegūšanai, kā definēts 12. pretenzijā, kas satur šādus posmus:

- (1) sterilā aripiprazola ar vēlamā lieluma daļiņām iegūšana lielā apjomā,
- (2) sterilās nesējvielas iegūšana sterilajam aripiprazolam lielā apjomā,
- (3) minētā sterilā aripiprazola un minētās sterilās nesējvielas apvienošana, lai veidotu sterilu sākotnēju suspensiju, kas satur sterilu cietu vielu maisījumu,
- (4) minētā cieto vielu maisījuma vidējā daļiņas lieluma sterilajā sākotnējā suspensijā sasmalcināšana līdz diapazonam no 1 līdz 10 mikroniem, lai veidotu sterilu gala suspensiju, kur sterilā cietu vielu maisījuma minētajā sterilajā sākotnējā suspensijā vidējā daļiņas lieluma samazināšanas posmu veic mitrās malšanas ceļā, un
- (5) minētās sterilās gala suspensijas liofilizēšana, lai veidotu liofilizētu sastāvu.

23. Paņēmiens, kā definēts 20. pretenzijā, kur sterilās gala suspensijas liofilizēšanas posms tiek veikts trīs fāzēs: (1) sasaldēšanas fāze, kas satur sterilās gala suspensijas atdzesēšanu aptuveni -40 °C, (2) sākotnējā žāvēšanas fāze, kas tiek izpildīta zem aptuveni 0 °C un (3) sekundārā žāvēšanas fāze, kas tiek veikta virs aptuveni 0 °C, lai veidotu aripiprazolu bezūdens formā.

24. Sastāva, kā definēts jebkurā no 1. līdz 19. pretenzijai, izmantošana medikamenta iegūšanai šizofrēnijas ārstēšanai.

25. Izmantošana, kā definēts 24. pretenzijā, kur sastāvs tiek ievadīta intramuskulāri vai zem ādas.

Pamanīto kļūdu labojums oficiālajā izdevumā 2/2018

363. lappuse, Latvijā apstiprināto Eiropas patentu publikācijas, EP 2846791 publikācija

jābūt:

(51) ... (87) – *kā publicēts*

(73) Horizon Therapeutics, LLC, 150 S. Saunders Rd., Lake Forest IL 60045, US

(72) SCHARSCHMIDT, Bruce, US
MOKHTARANI, Masoud, US

(74) Marshall, Cameron John, et al, Carpmals & Ransford LLP, One Southampton Row, London WC1B 5HA, GB
Lūcija KUZJUKĒVIČA, Aģentūra PĒTERSONA PATENTS, a/k 61, Rīga, LV-1010, LV

un tālāk – kā publicēts

Atbildīgā par izdevumu R. Lāce
Izdevuma reģistrācijas Nr. 000701174