РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2017 103 757**(13) **A**

(51) МПК
C07D 237/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2017103757, 20.10.2014**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
07.07.2014 US 62/021,421

(43) Дата публикации заявки: **07.08.2018** Бюл. № **22**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **07.02.2017**

(86) Заявка PCT:
US 2014/061393 (20.10.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2016/007185 (14.01.2016)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент"

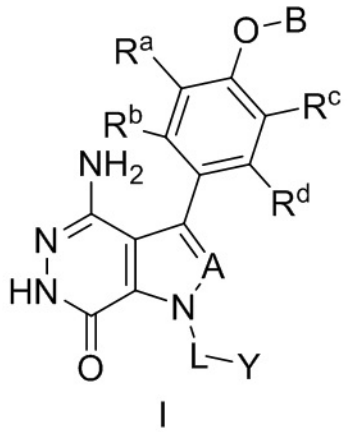
(71) Заявитель(и):
ИТЕРНИТИ БАЙОСАЙНС ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ЛЮ Дун (US),
ЧЖАН Миньшэн (US),
ХУ Циюэ (CN)

(54) АМИНОПИРИДАЗИНОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I), включая все изомеры, такие как таутомеры, ротамеры, геометрические изомеры, диастереомеры, рацематы, и энантиомеры, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство соединения,



I

в котором A выбирают из группы, состоящей из CR^1 и N; и в котором R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, и незамещенного или замещенного алкила;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена,

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

гидроксила, нитро, циано, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила;

B выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

L представляет собой незамещенный или замещенный алкил, или L отсутствует; и

Y выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила.

2. Соединение по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором A выбирают из группы, состоящей из CH, CF, CCl и N.

3. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором, по меньшей мере, один из R^a, R^b, R^c и R^d выбирают из группы, состоящей из водорода, F, Cl и метоксила.

4. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором R^a, R^b, R^c и R^d означают водород.

5. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил.

6. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B представляет собой незамещенный или замещенный арил.

7. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B представляет собой незамещенный или замещенный фенил.

8. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одним фрагментом, который выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного алкоксила, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, и $-S(O)_2R^6$;

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^9$, $-S(O)_2R^{10}$; и где R^3,R^4, R^5, R^6,R^7, R^8, R^9, и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила.

9. Соединение по п. 8, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство в котором B означает фенил, замещенный, по меньшей мере, одним фрагментом, который выбирают из группы, состоящей из F, Cl и метоксила.

10. Соединение по п. 8, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B является фенилом, замещенным двумя атомами F.

11. Соединение по п. 8, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B является фенилом, замещенным двумя

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

атомами Cl.

12. Соединение по п. 8, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором B является фенилом, замещенным одним атомом Cl и одним F.

13. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором L отсутствует.

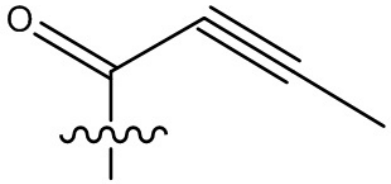
14. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором L представляет собой метилен.

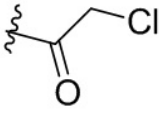
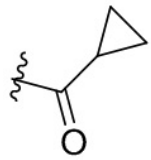
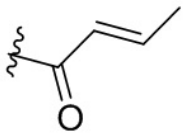
15. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором Y выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бицикло[3.2.1]октанила, незамещенного или замещенного азетидинила, и незамещенного или замещенного пирролидинила.

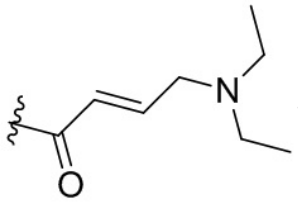
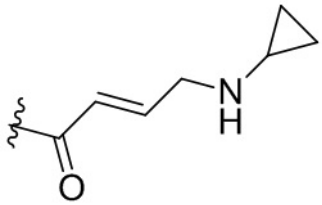
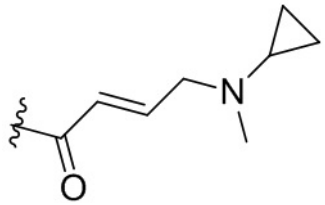
16. Соединение по п. 15, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором группа Y замещена, по меньшей мере, одним фрагментом, выбранным из группы, состоящей из галогена, -CN, $-C(O)R^{11}$, $-NHC(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{13}$, и $-NHS(O)_2R^{14}$; и в котором R^{11}, R^{12}, R^{13}, и R^{14} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного циклоалкенила, и незамещенного или замещенного алкинила.

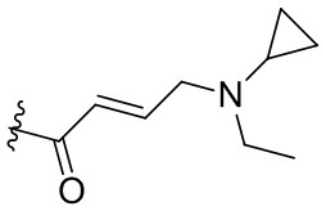
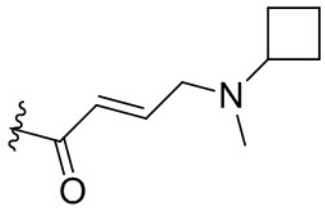
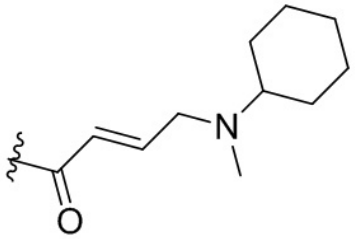
17. Соединение по п. 15, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором группа Y замещена, по меньшей мере, одним фрагментом, выбранным из группы, состоящей из F, CN,$-C(O)CH=CH_2$,

$-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)(COOC(CH_3)_3$;

$-C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, ,

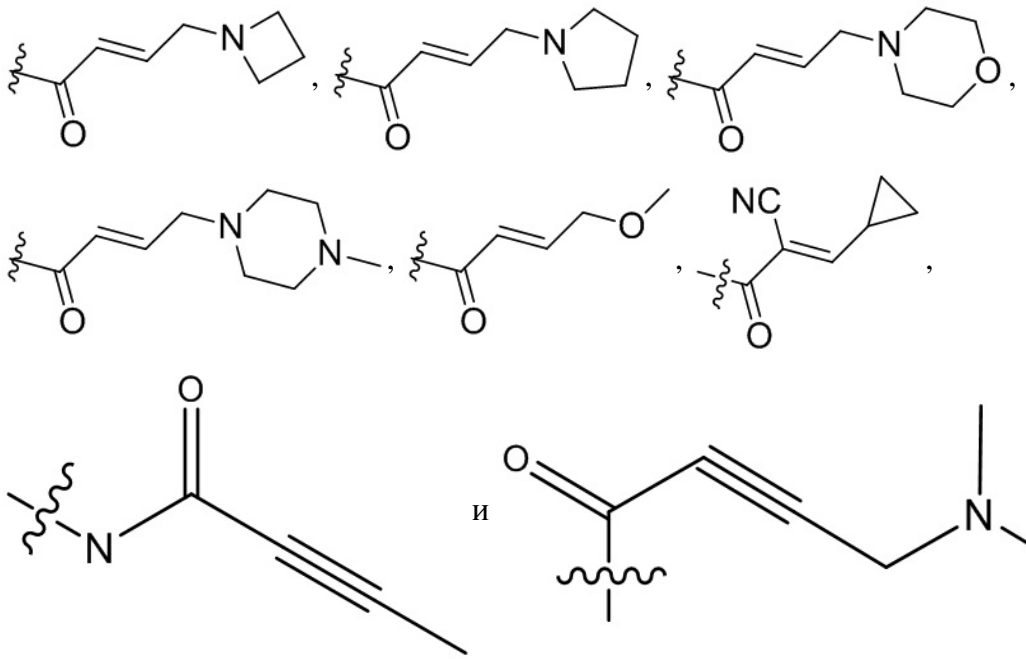
$-C(O)CH_2CH_2Cl$, , , $-C(O)CH_2CN$, , ,

, , ,

, , ,

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

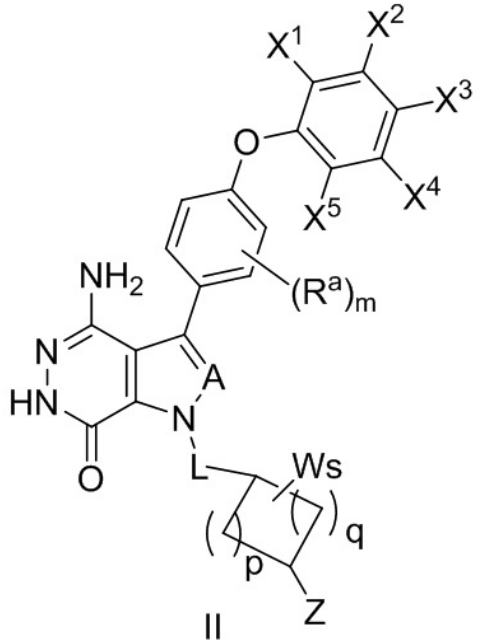


и

18. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, которое имеет содержание R-формы, больше чем S-формы.

19. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, которое имеет содержание S-формы, больше чем R-формы.

20. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, где соединение имеет формулу (II):



II

в которой X^1, X^2, X^3, X^4, и X^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного алкоксила, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, и $-S(O)_2R^6$;

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^9$, $-S(O)_2R^{10}$; и в котором R^3,R^4,

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

R^5, R^6,R^7, R^8, R^9, и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила и незамещенного или замещенного гетероарила;

R^a выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила;

W выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила; в котором два заместителя W могут комбинироваться с атомом или атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного C_{3-12} циклоалкила, незамещенного или замещенного 3- - 12-членного гетероцикла, незамещенного или замещенного C_{6-12} арила, или незамещенного или замещенного 5- - 12-членного гетероарила;

m = 0, 1, 2, или 3;

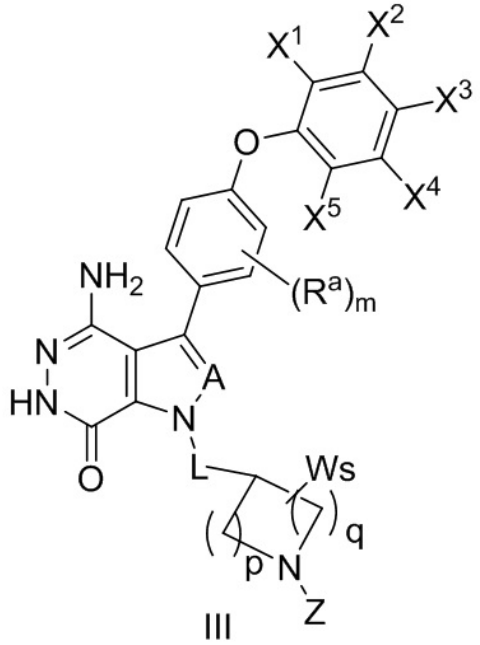
p = 1, 2, или 3;

q = 0, 1, или 2;

s = 0, 1, 2, или 3; и

Z выбирают из группы, состоящей из $-NHC(O)R^{12}$ и $-NHS(O)_2R^{14}$; и в котором R^{12} и R^{14} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного циклоалкенила, и незамещенного или замещенного алкинила.

21. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором соединение имеет формулу (III):



III

в которой X^1, X^2, X^3, X^4, и X^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного алкоксила, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, и $-S(O)_2R^6$;

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

или замещенного алкила, -C(O)R^7, -C(O)OR^8, -C(O)NHR^9, -S(O)$_2$$R^{10}$; и в котором R^3,R^4, R^5, R^6,R^7, R^8, R^9, и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

R^a выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила;

W выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила; в котором два заместителя W могут комбинироваться с атомом или атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного C_{3-12} циклоалкила, незамещенного или замещенного 3- - 12-членного гетероцикла, незамещенного или замещенного C_{6-12} арила, или незамещенного или замещенного 5- - 12-членного гетероарила;

m = 0, 1, 2, или 3;

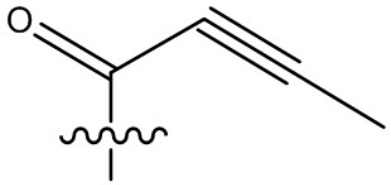
p = 1, 2, или 3;

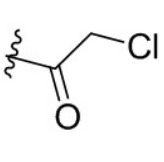
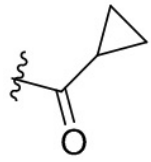
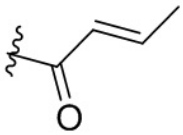
q = 0, 1, или 2;

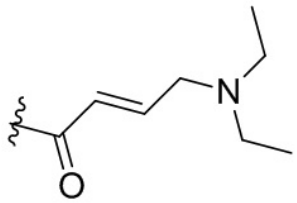
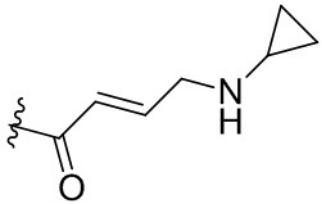
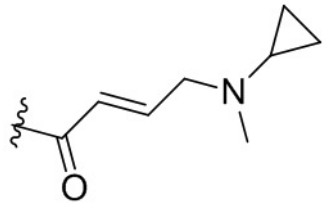
s = 0, 1, 2, или 3; и

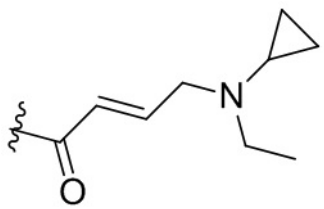
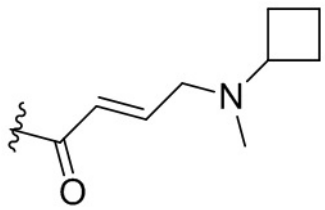
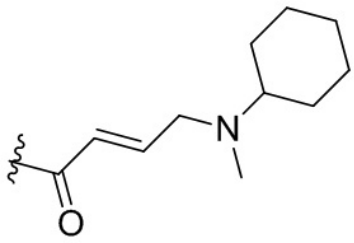
Z выбирают из группы, состоящей из CN, -C(O)R^{11}, и -S(O)$_2$$R^{13}$; и в котором R^{11}, и R^{13} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного циклоалкенила, и незамещенного или замещенного алкинила.

22. Соединение по п. 21, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором Z выбирают из группы, состоящей из CN,-C(O)CH=CH_2, -C(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)_2$, -C(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)(COOC(CH_3)_3$;

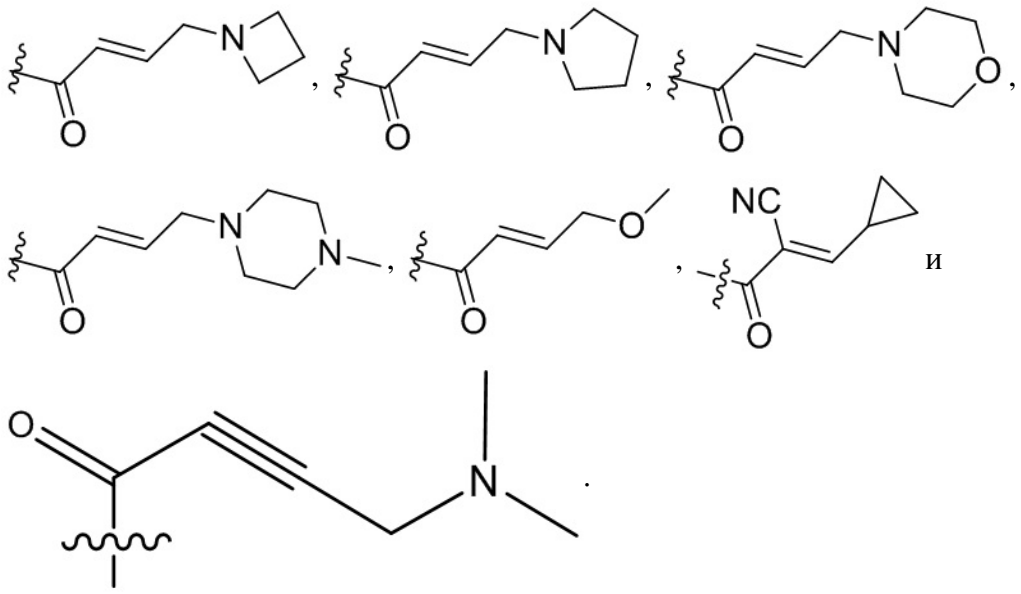
-C(O)CH=$CHCH_2NH(CH_3)$, -C(O)CH_2CH_3, -C(O)$CH_2CH_2CH_3$, ,

-C(O)CH_2CH_2Cl, , , -C(O)CH_2CN, , ,

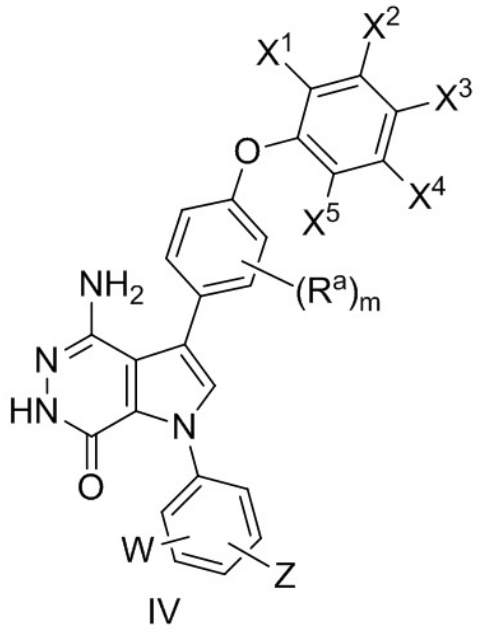
, , ,

, , ,

RU 2017103757 A



23. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, где соединение имеет формулу (IV):



IV

в которой X^1, X^2, X^3, X^4, и X^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного алкоксила, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, и $-S(O)_2R^6$;

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^9$, $-S(O)_2R^{10}$; и в котором R^3,R^4, R^5, R^6,R^7, R^8, R^9, и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

W выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила;

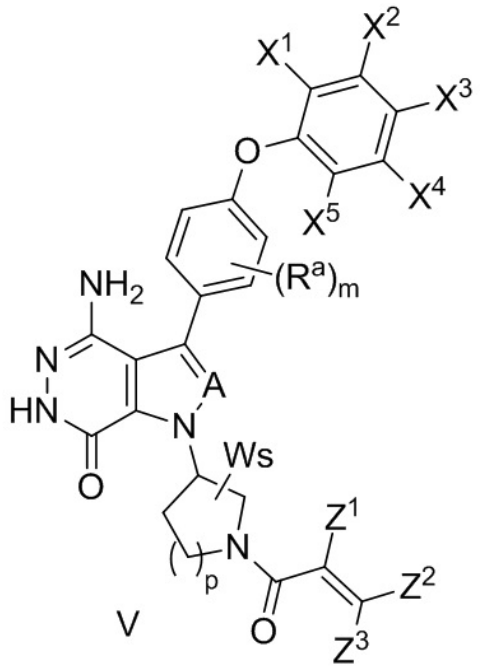
m = 0, 1, 2, или 3; и

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

Z выбирают из группы, состоящей из -NHC(O)R^{12}, и -NHS(O)$_2R^{14}$; и в котором R^{12}, и R^{14} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного циклоалкенила, и незамещенного или замещенного алкинила.

24. Соединение по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, где соединение имеет формулу (V):



V

в котором X^1, X^2, X^3, X^4, и X^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, гидроксила, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного алкоксила, -NR^1R^2, -C(O)R^3, -C(O)OR^4, -C(O)NHR^5, и -S(O)$_2R^6$;

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, -C(O)R^7, -C(O)OR^8, -C(O)NHR^9, -S(O)$_2R^{10}$; и в котором R^3,R^4, R^5, R^6,R^7, R^8, R^9, и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила;

R^a выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила;

W выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного алкоксила;

m = 0, 1, 2, или 3;

p = 1 или 2;

Z^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, и незамещенного или замещенного алкила; и

Z^2 и Z^3 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, -CH_2OR^{15}, -$CH_2NR^{16}R^{17}$;

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A

в котором R^{15}и R^{16} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^{17}выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, и незамещенного или замещенного гетероарила, -C(O)R^{18}, -C(O)OR^{19}, и -S(O)$_2$$R^{20}$; где R^{18},R^{19} и R^{20} независимо выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного алкила, и незамещенного или замещенного циклоалкила;

в котором R^{16}и R^{17} объединяются с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 3- - 12-членного гетероцикла, или незамещенного или замещенного 5- - 12-членного гетероарила; и

в котором Z^1 и Z^2 могут объединяются вместе с образованием связи или объединяться с атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного C_{5-12} циклоалкенила, незамещенного или замещенного 5- - 12-членного гетероцикла, незамещенного или замещенного C_{6-12} арила, или незамещенного или замещенного 5- - 12-членного гетероарила.

25. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором A означает N.

26. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором A выбирают из группы, состоящей из CH, CF и CCl.

27. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором Z^1, Z^2 и Z^3 представляют собой H.

28. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором Z^1 и Z^3 представляют собой H, Z^2 означает -$CH_2NR^{16}R^{17}$.

29. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором Z^1 и Z^2 объединяются вместе с образованием связи.

30. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором 3 или меньше, чем три из X^1, X^2, X^3, X^4, и X^5 представляют собой галоген.

31. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором X^1 означает F.

32. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором X^2, X^3, и X^4 означают водород.

33. Соединение по п. 24, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором X^5 выбирают из группы, состоящей из H, F и Cl.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или 2, и фармацевтически приемлемый носитель.

35. Способ модулирования активности протеиновой тирозинкиназы, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединением по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемой соли.

RU 2017103757 A

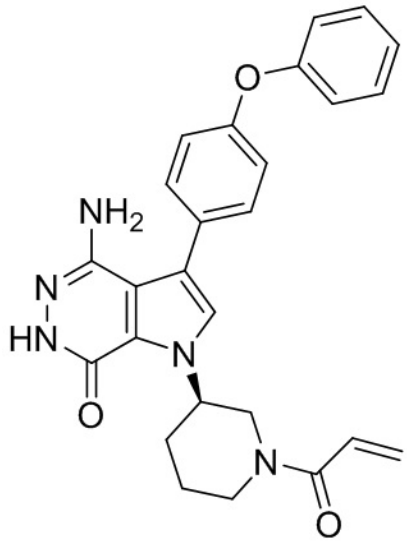
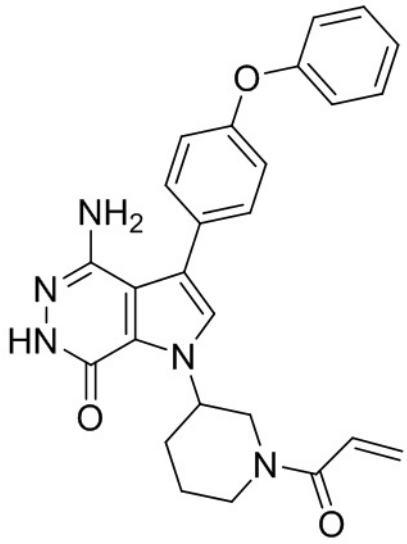
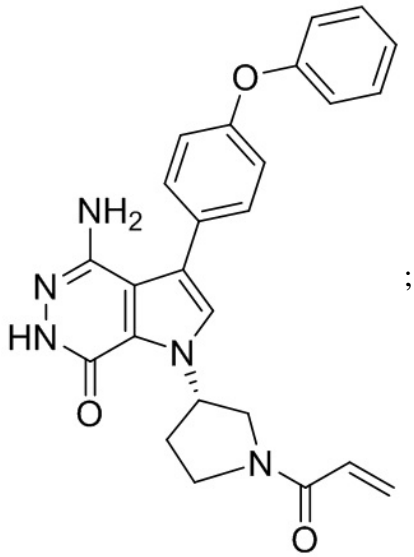
RU 2017103757 A

36. Способ лечения состояния или заболевания, передаваемого белковой тирозинкиназой, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Способ по п. 36, в котором состояние или заболевание представляет собой рак или аутоиммунные заболевания.

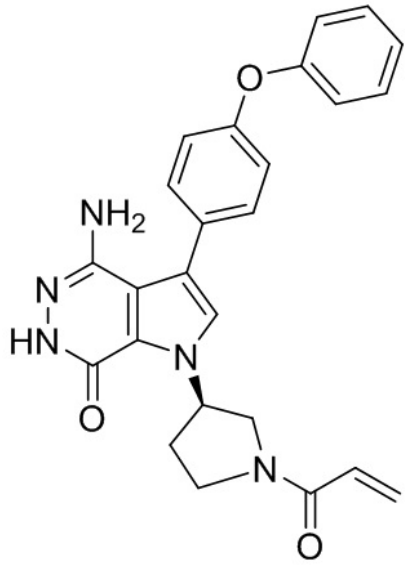
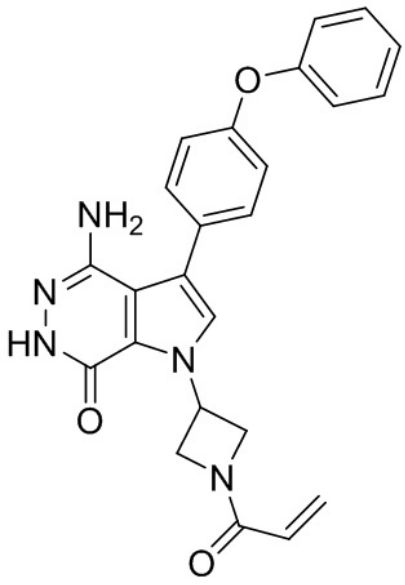
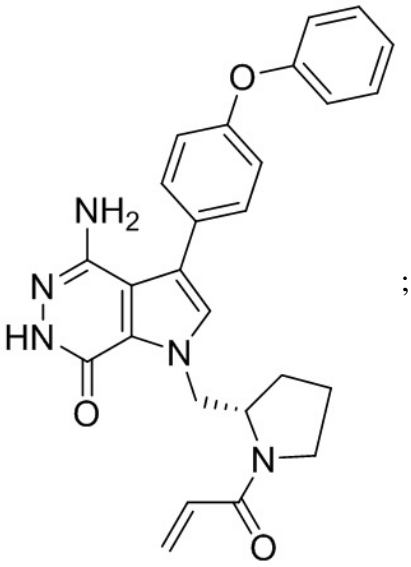
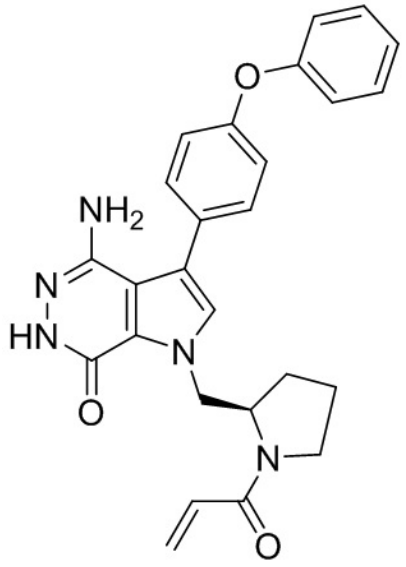
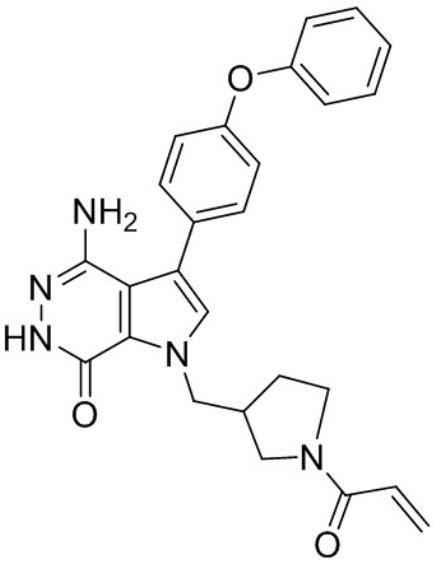
38. Способ по п. 37, в котором рак представляет собой злокачественные развития В-клеток, которые выбраны из группы, состоящей из хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), диффузной лимфомы больших В-клеток (DLBCL), множественной миеломы (MM), макрофолликулярной лимфомы (FL), лимфомы пограничной зоны, и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

39. Соединение, таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, метаболит или пролекарство, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из:

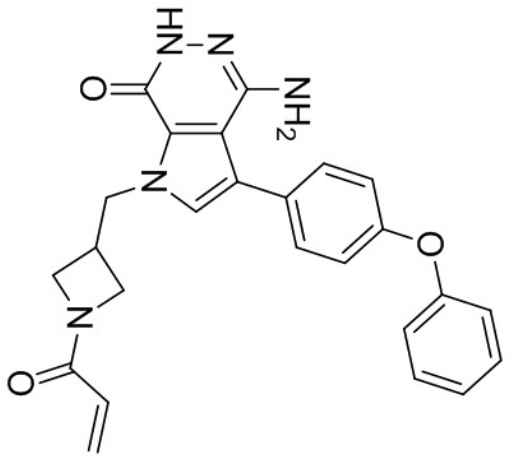

;

;

;

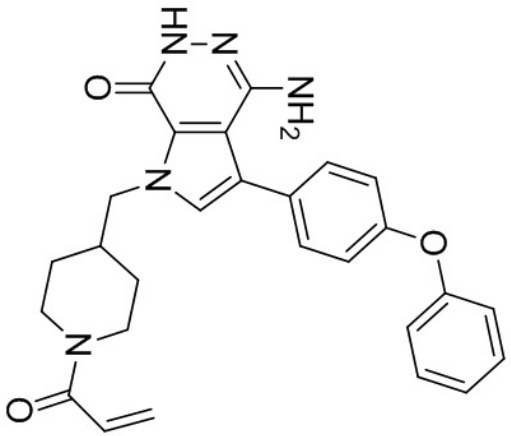
RU 2017103757 A

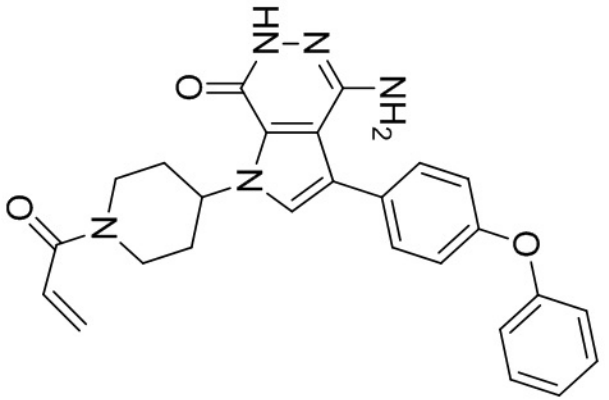
RU 2017103757 A

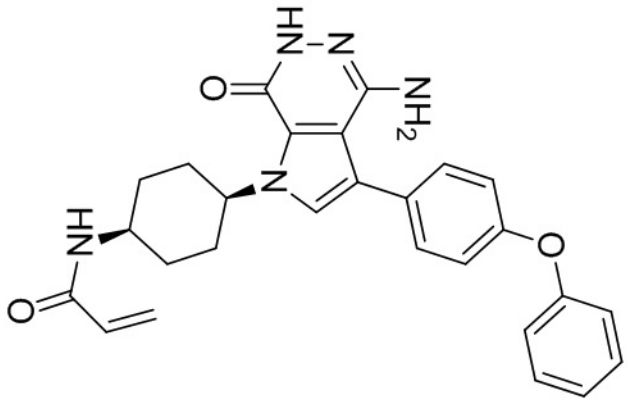

;

;

;

;

;

RU 2017103757 A

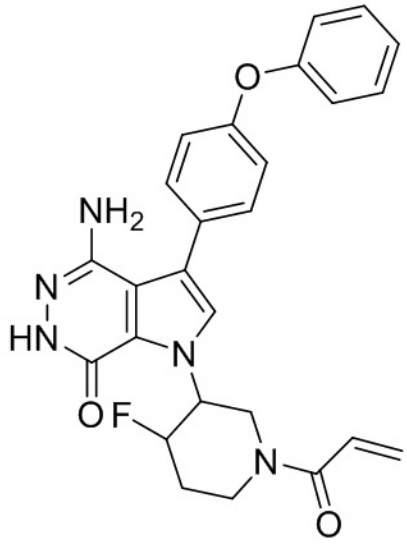
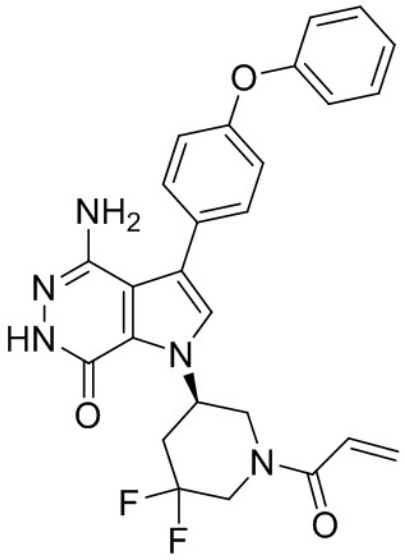
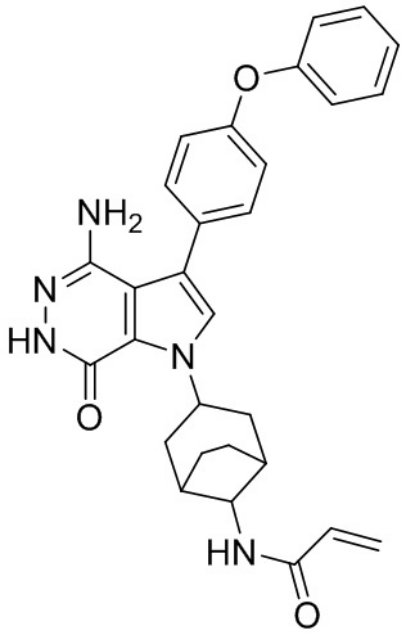
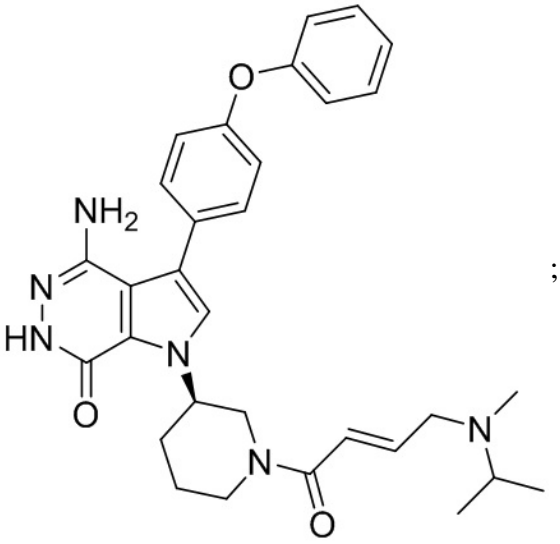
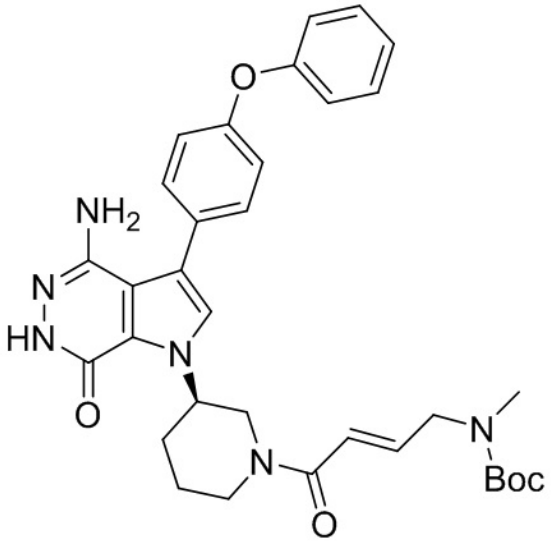




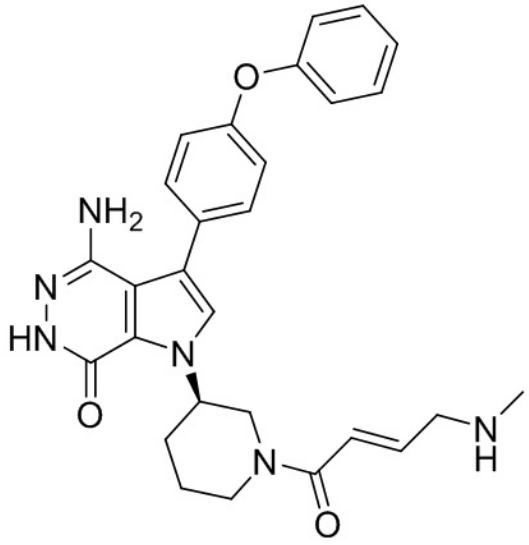
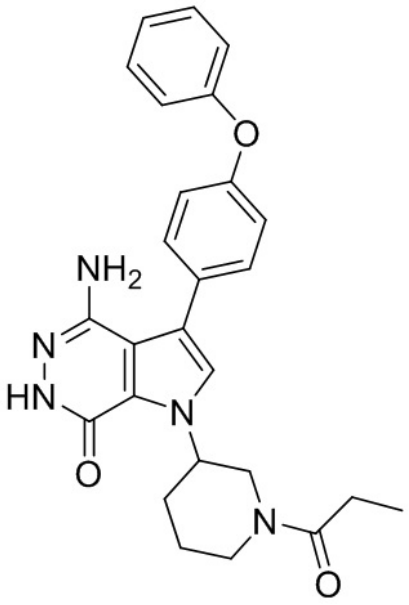
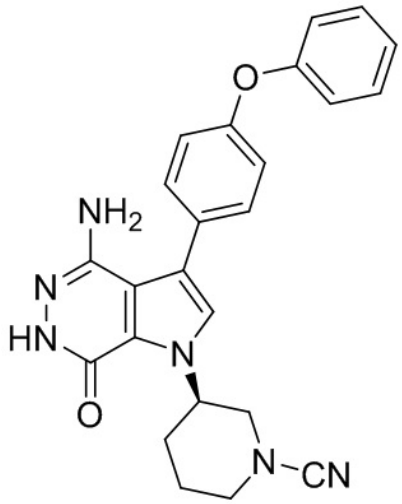
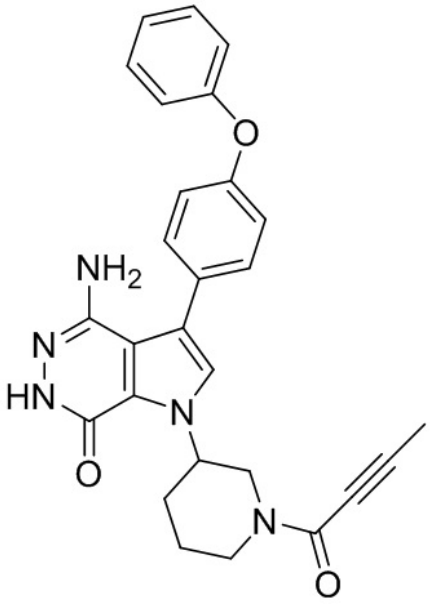
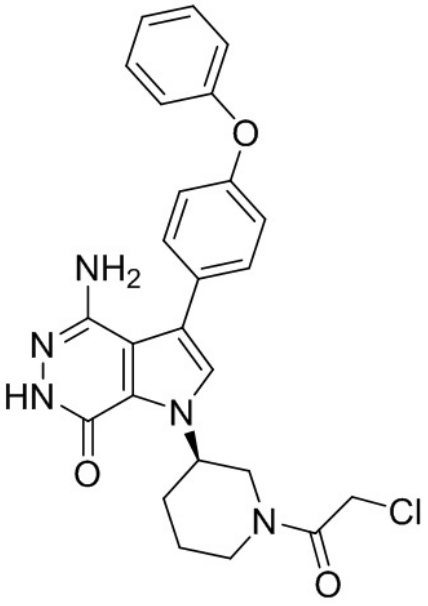




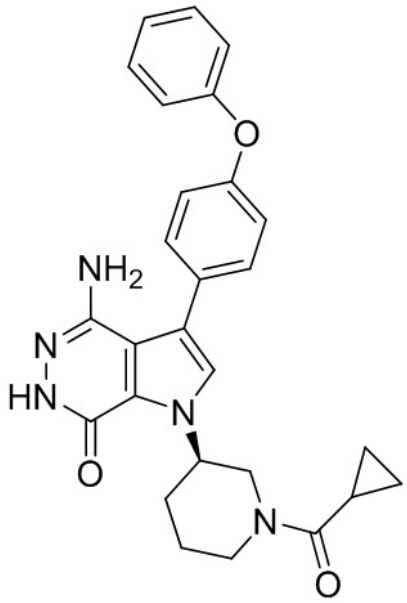
RU 2017103757 A

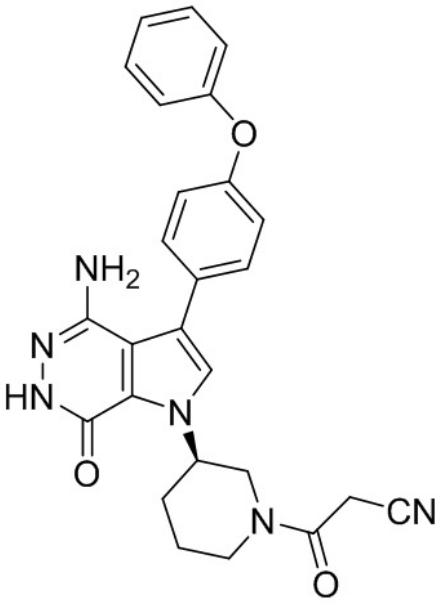
RU 2017103757 A


;

;

;

;

;

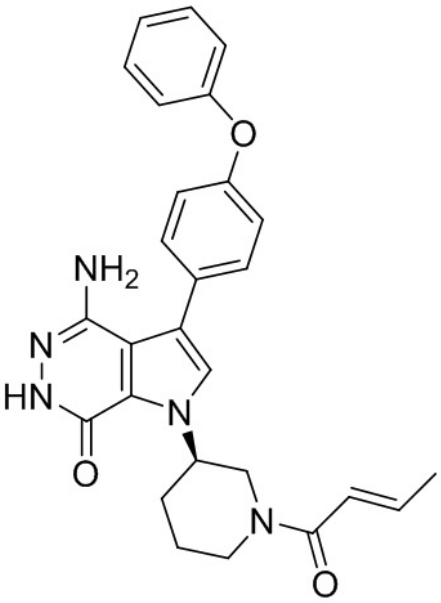
RU 2017103757 A



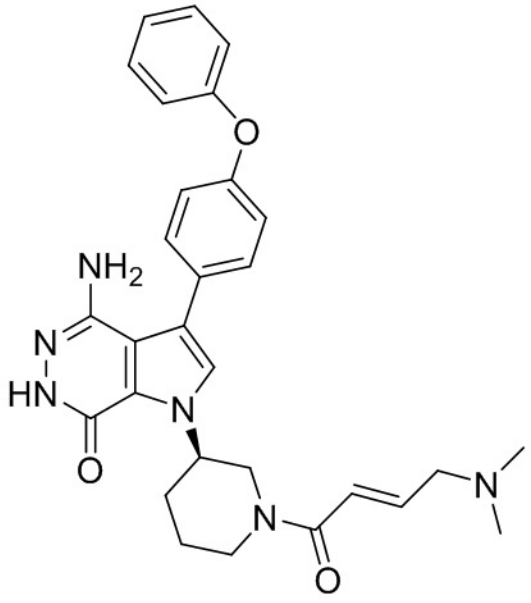
;



;

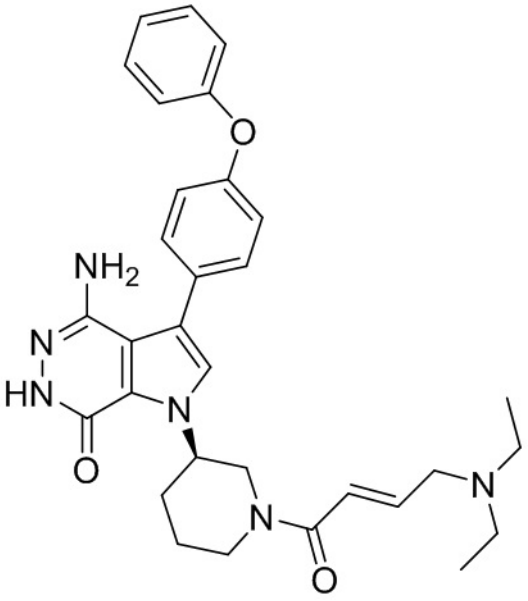
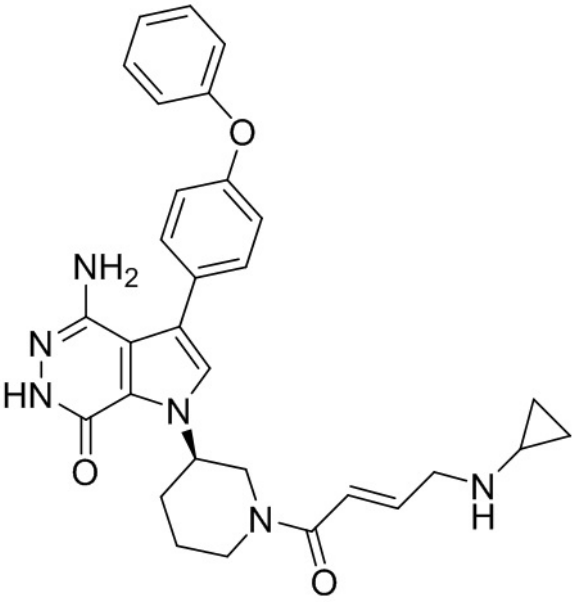
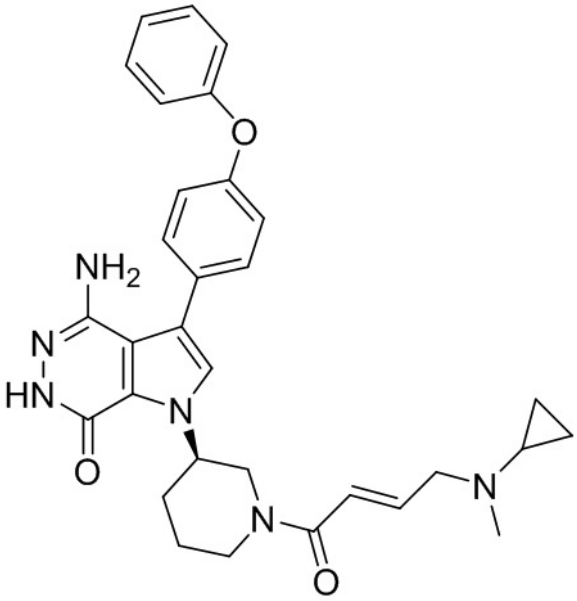
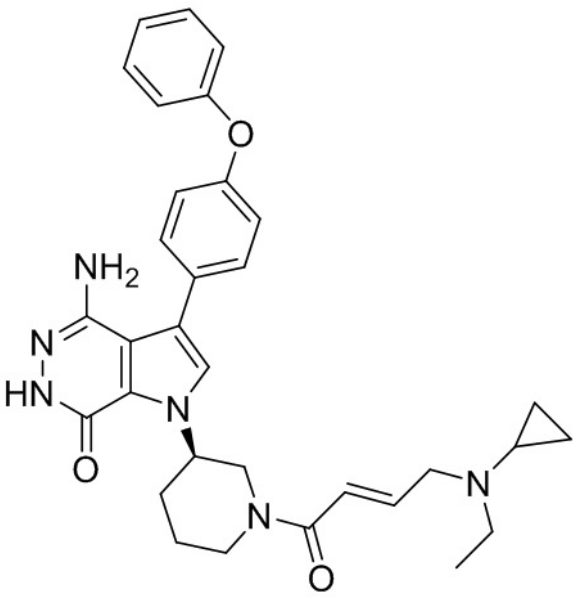
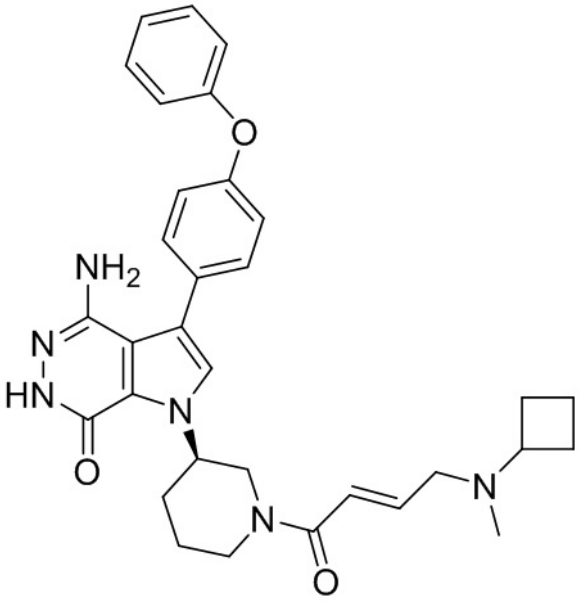
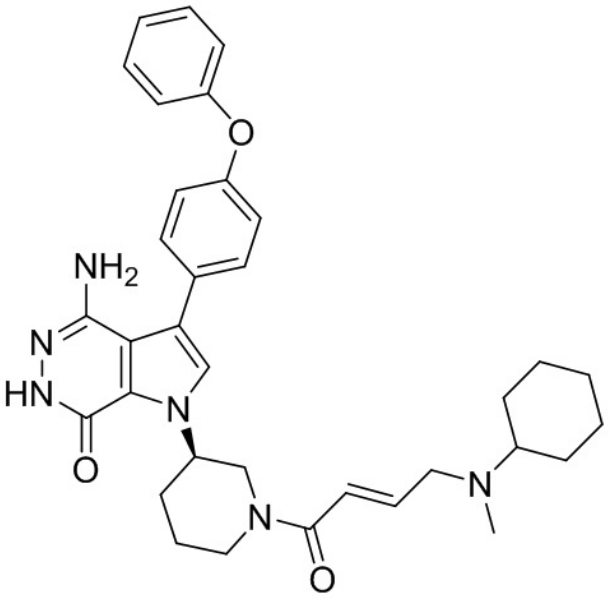


;

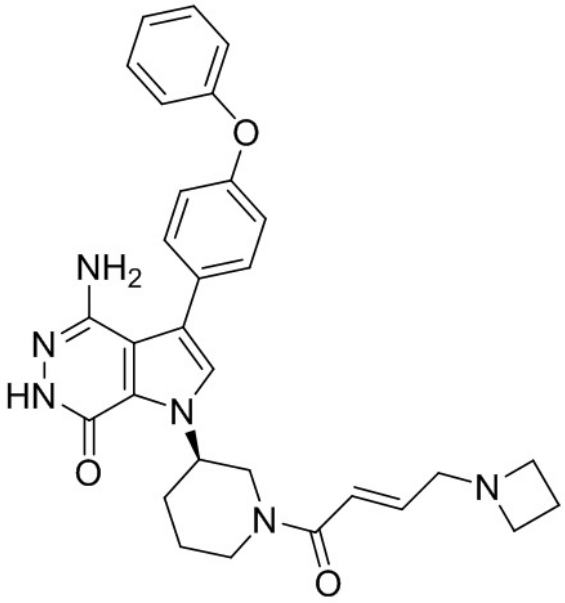


;

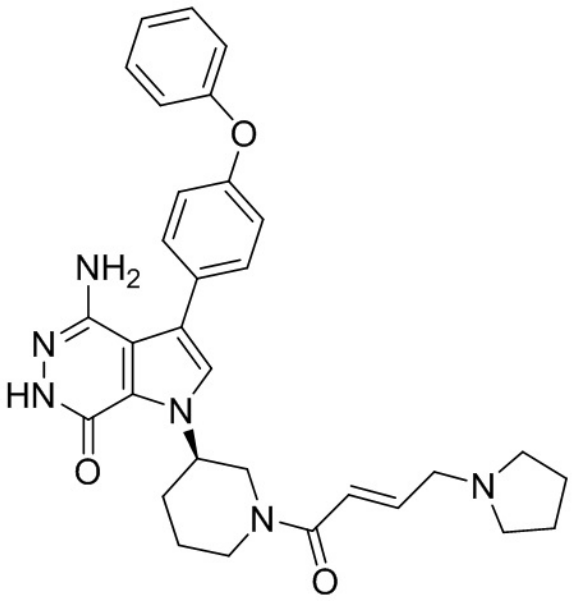
RU 2017103757 A


;

;

;

;

;

;

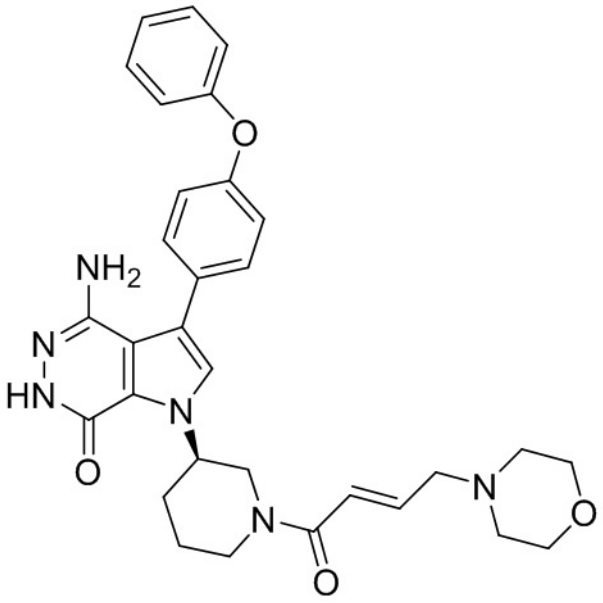
RU 2017103757 A



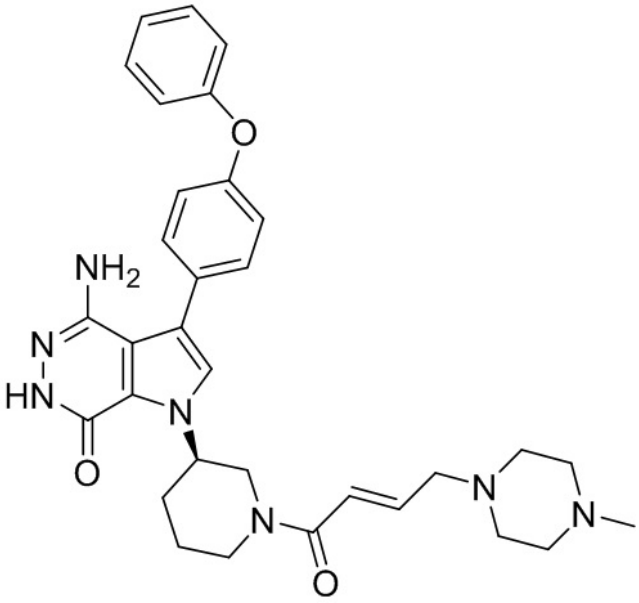
;



;

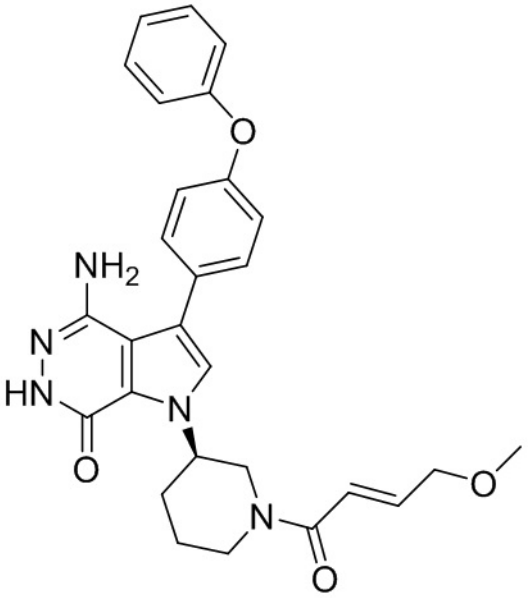
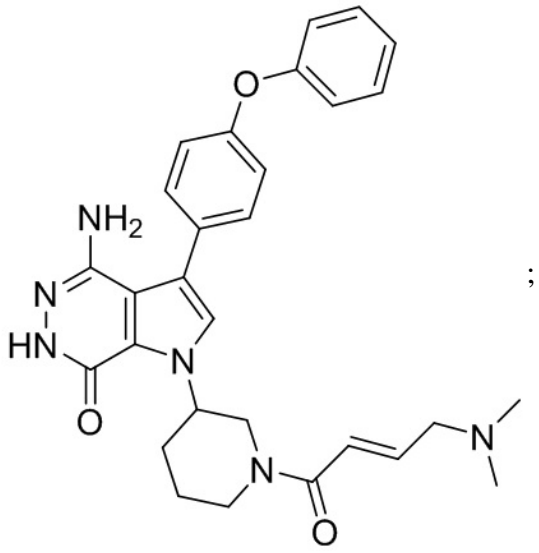
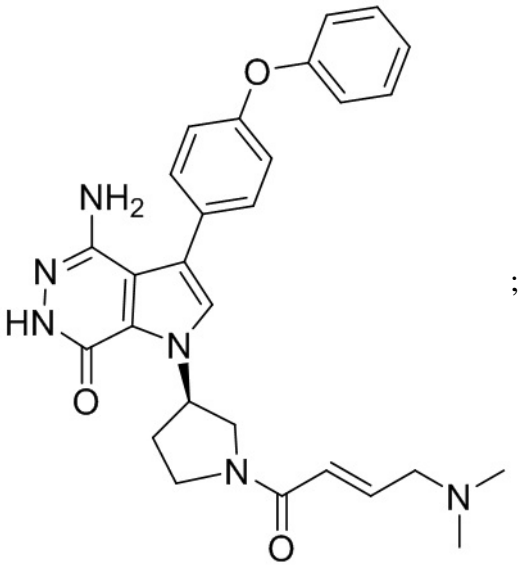
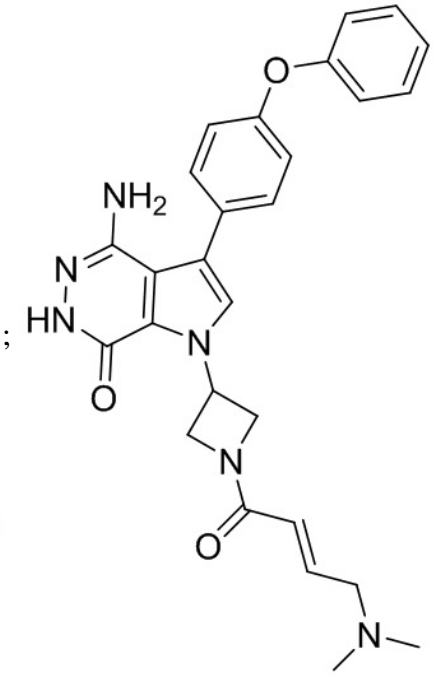
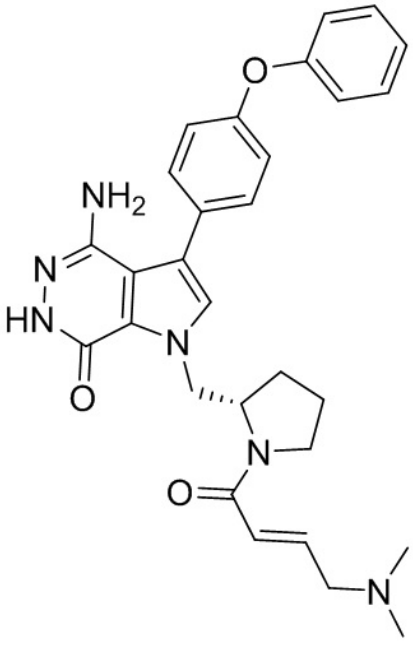
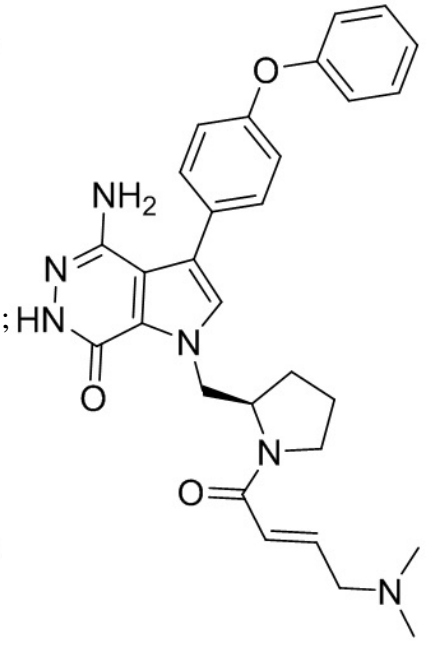


;

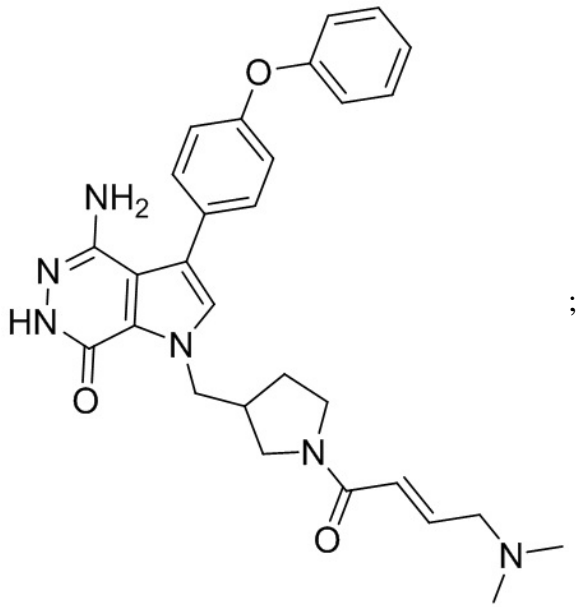
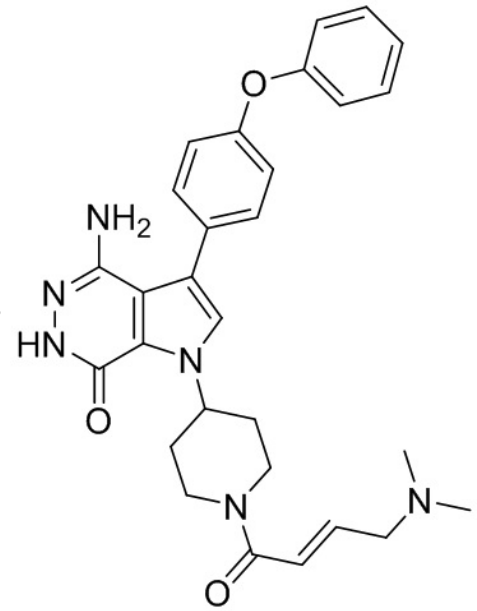
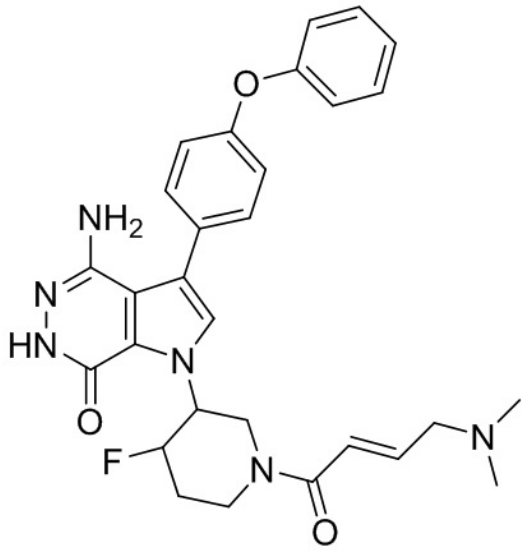
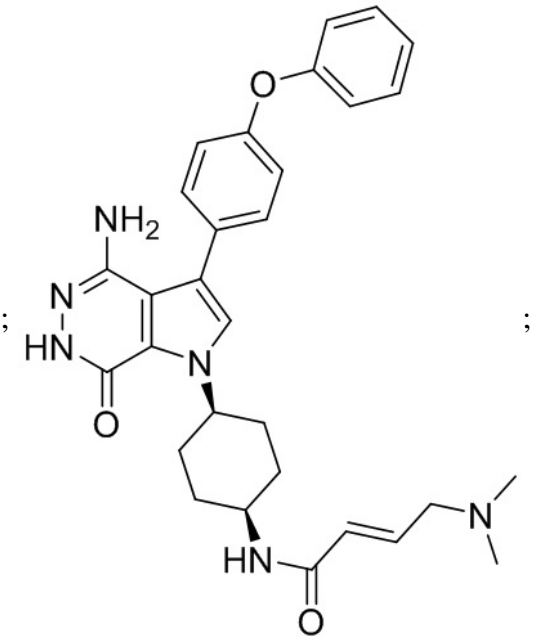
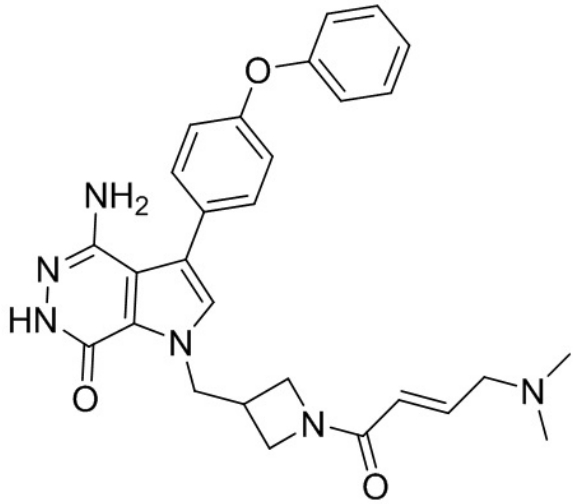
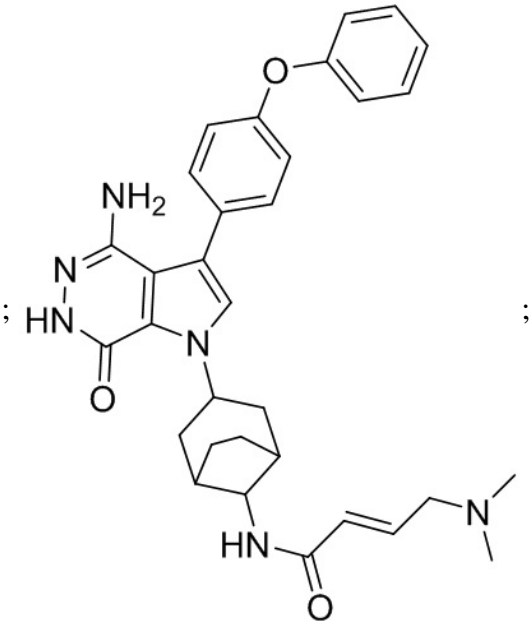


;

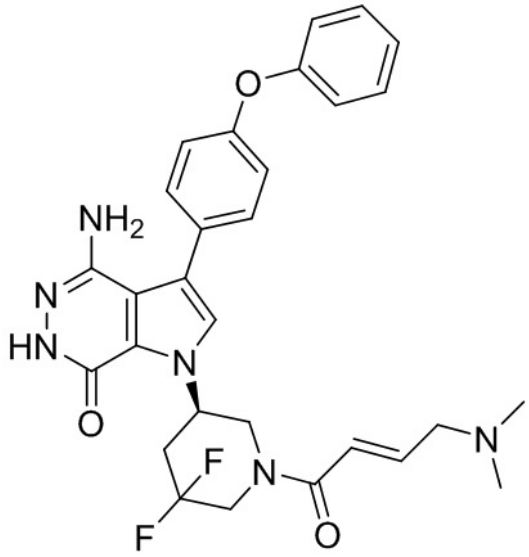
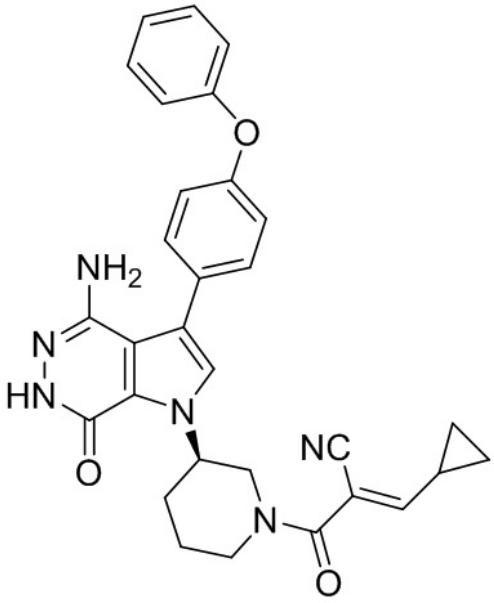
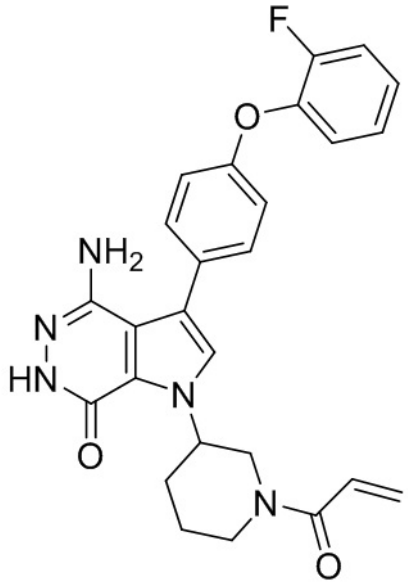
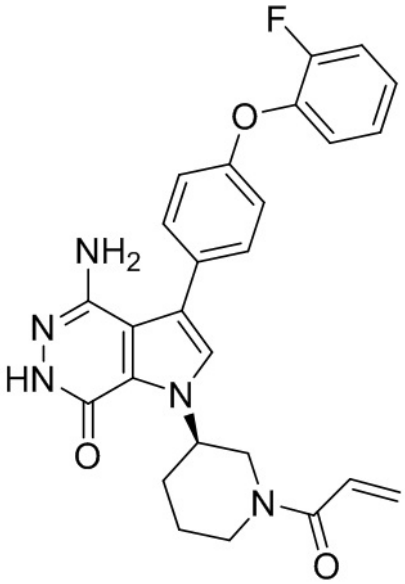
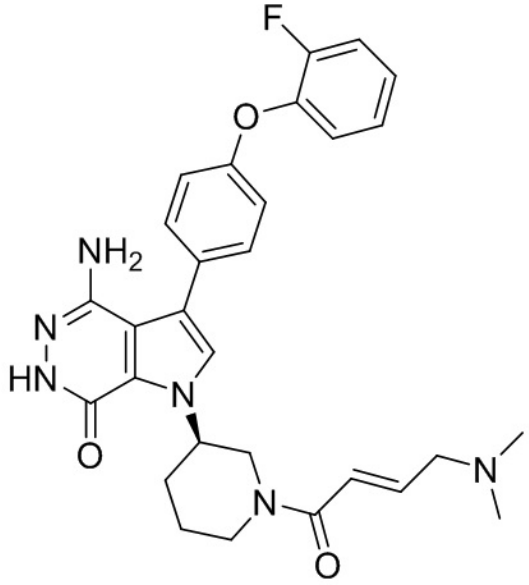
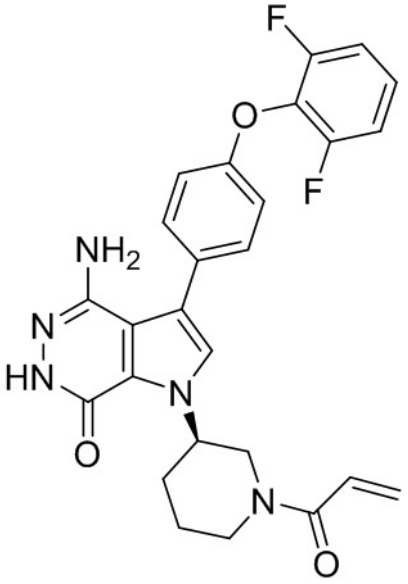
RU 2017103757 A


;

;

;

;

;

;

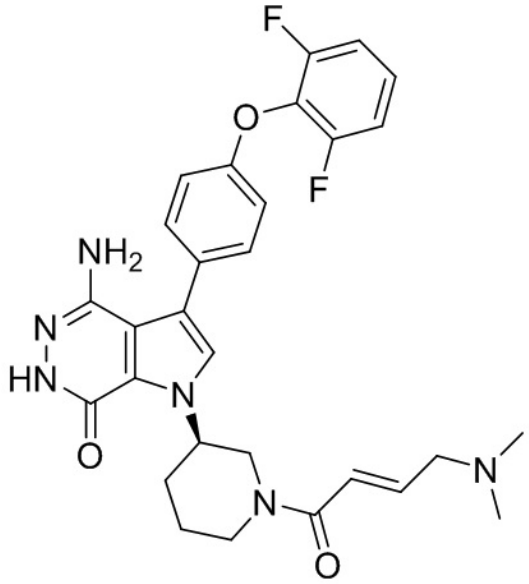
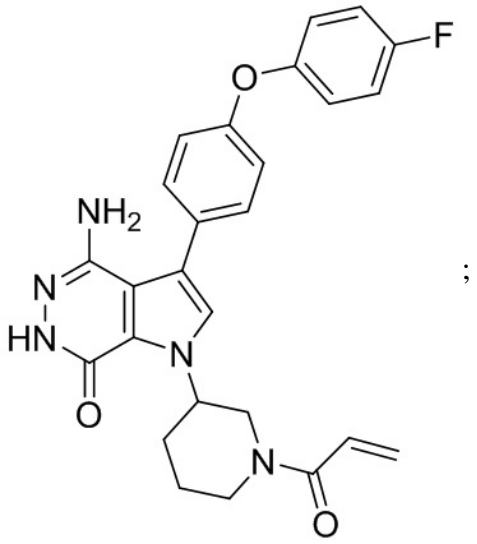
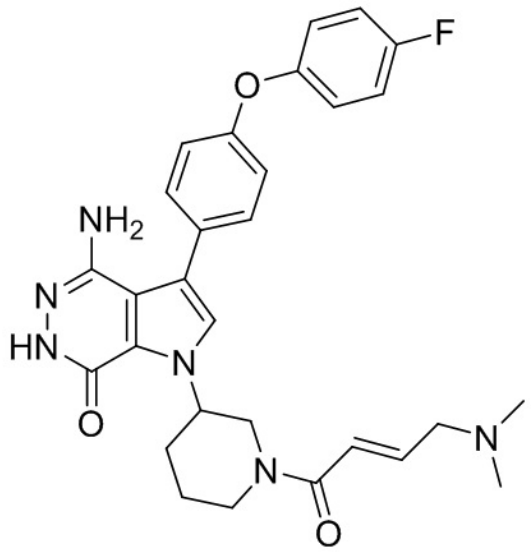
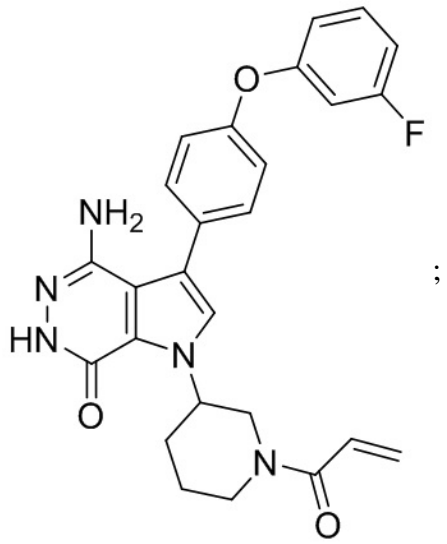
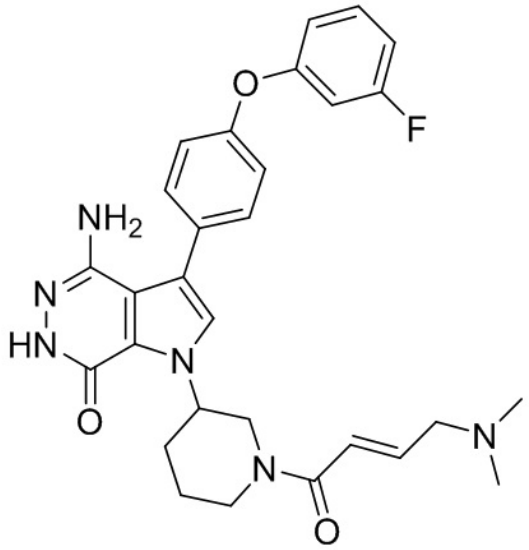
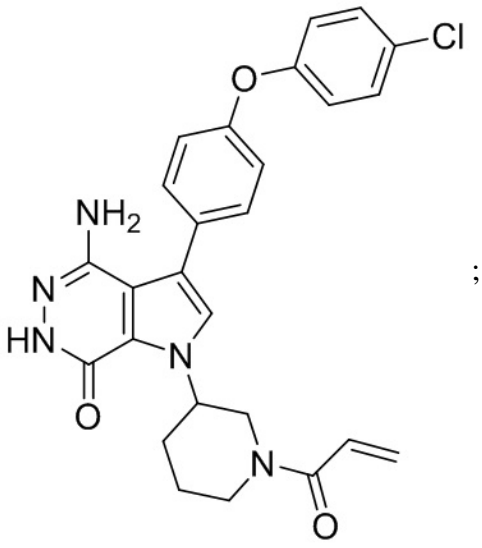
RU 2017103757 A


;

;

;

;

;

;

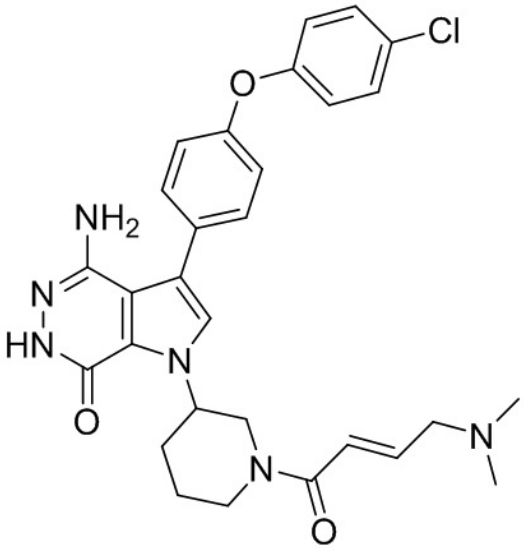
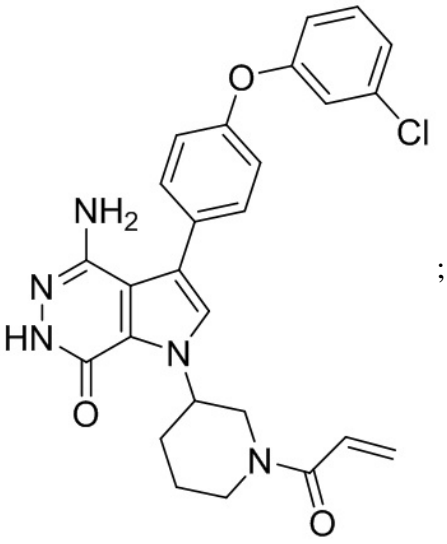
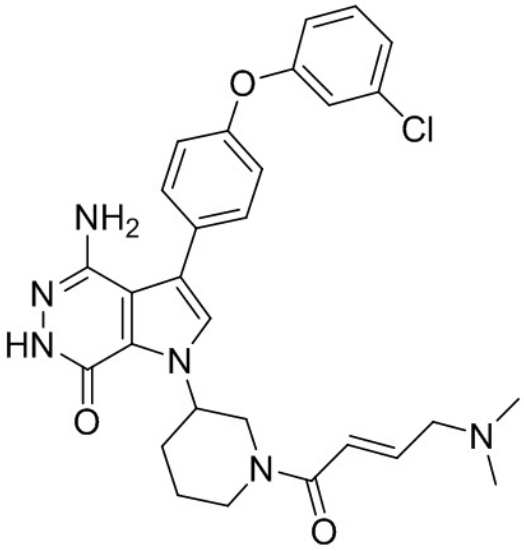
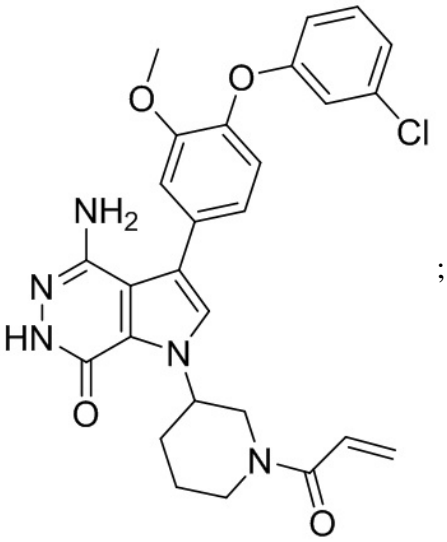
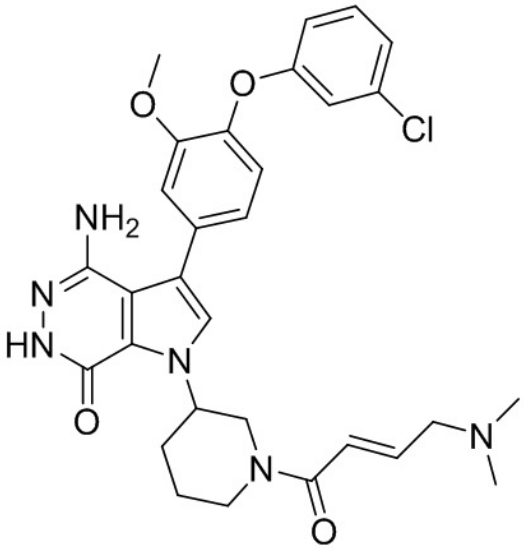
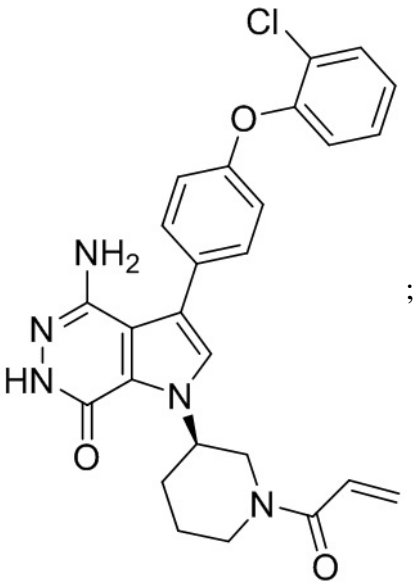
RU 2017103757 A


;

;

;

;

;


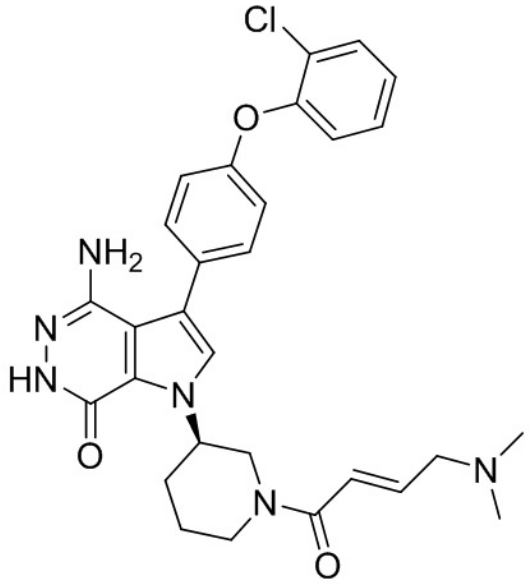
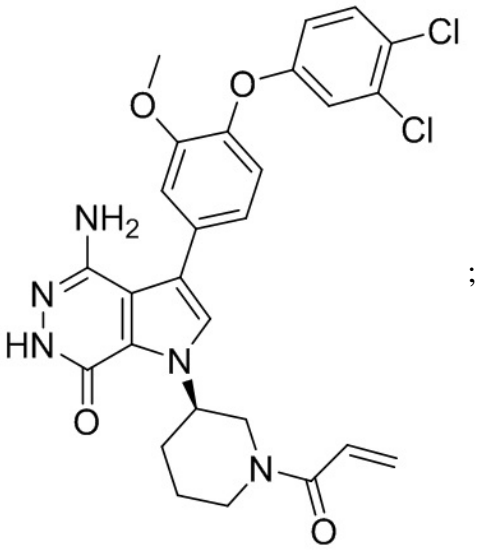
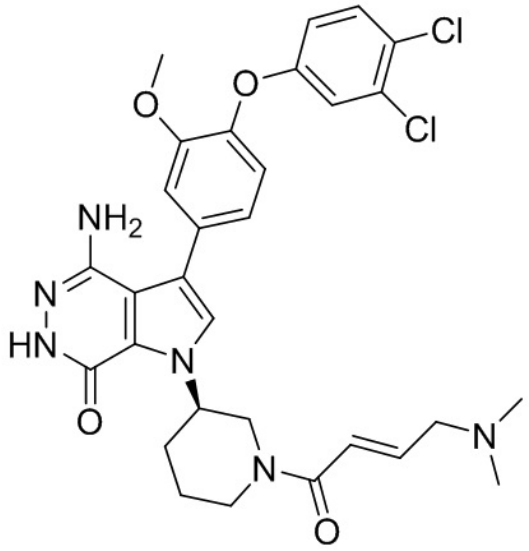
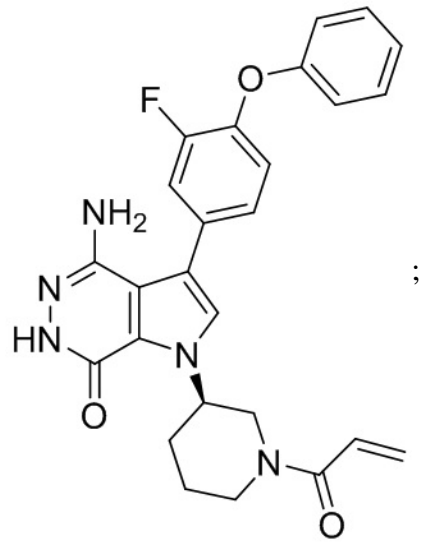
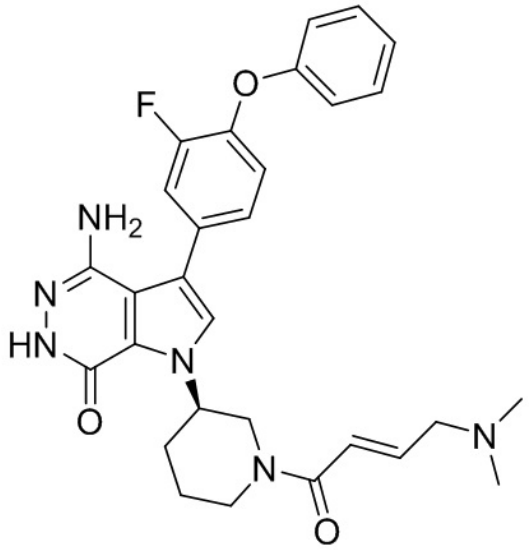
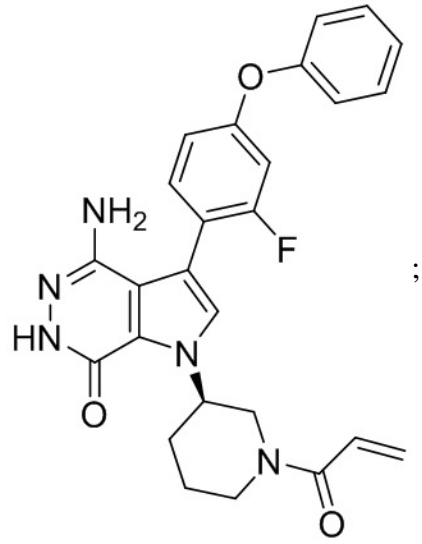
RU 2017103757 A


;

;

;

;

;

;

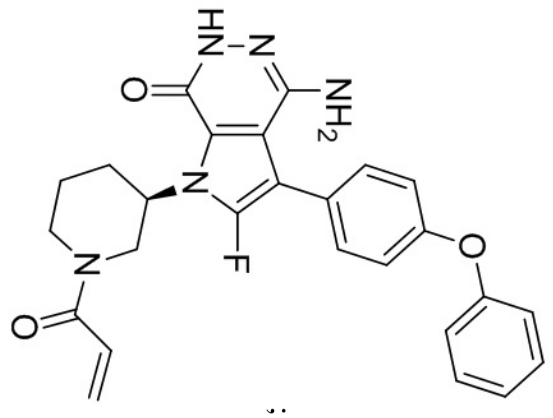
RU 2017103757 A

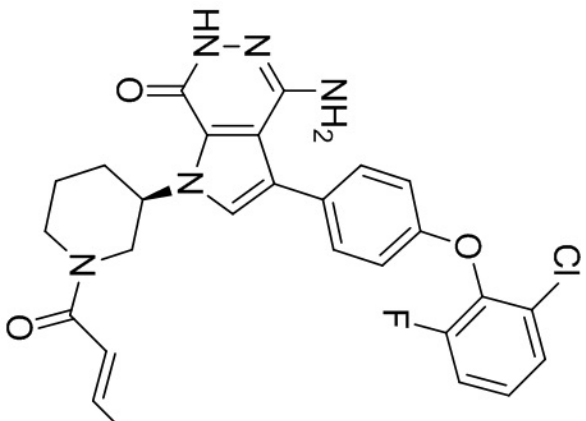

;

;

;

;

;

;

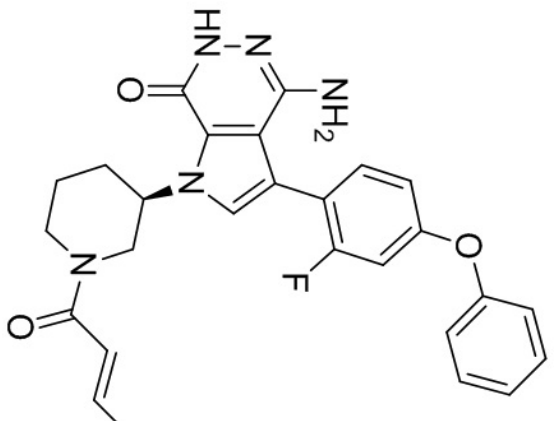
RU 2017103757 A

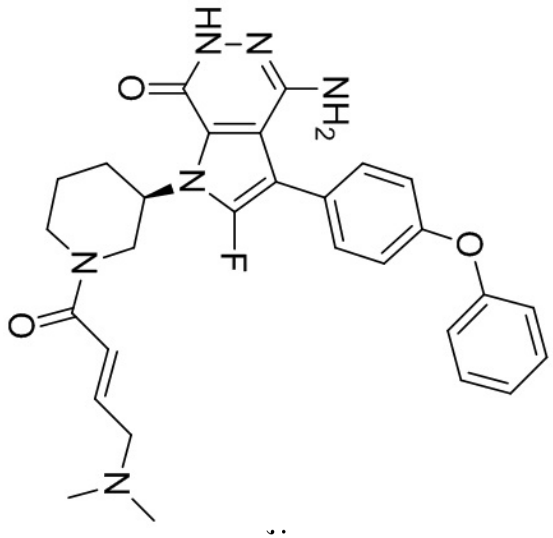

;

;

;

;

;

;

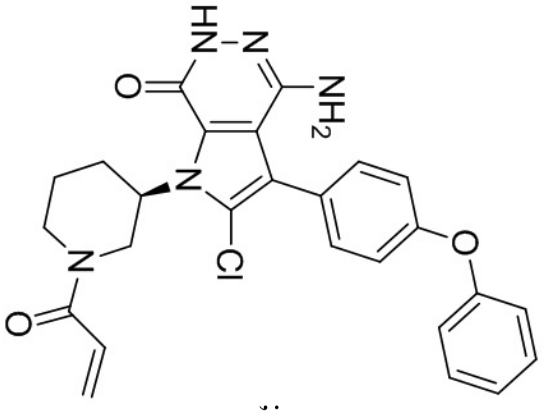
RU 2017103757 A

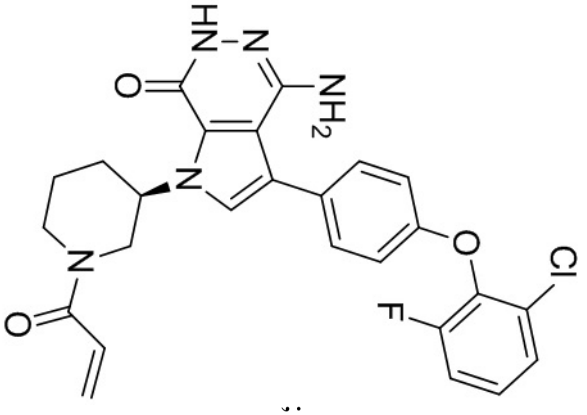




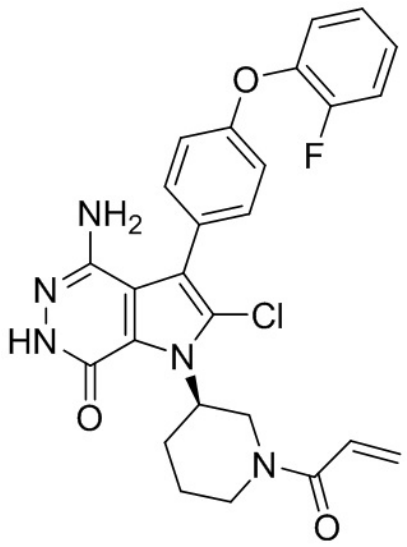
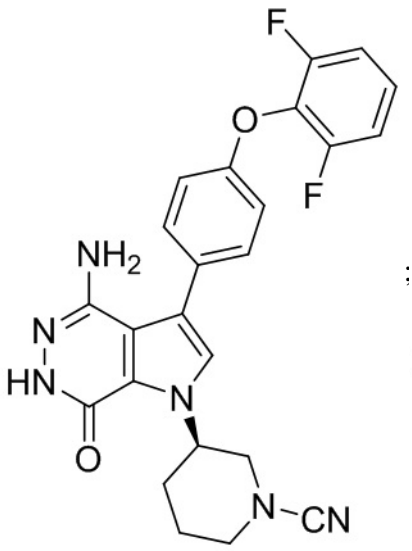
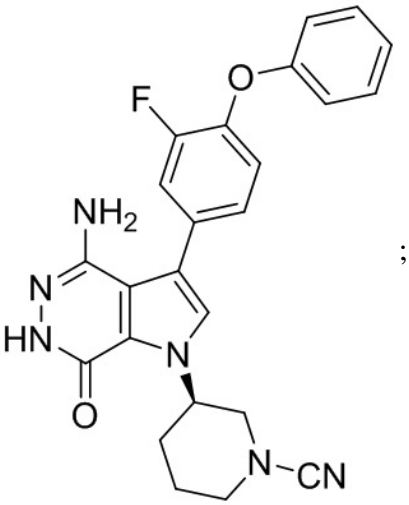
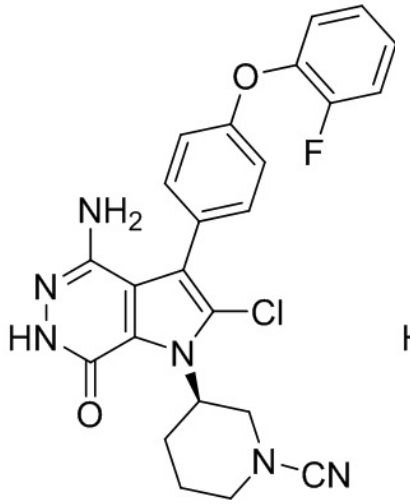
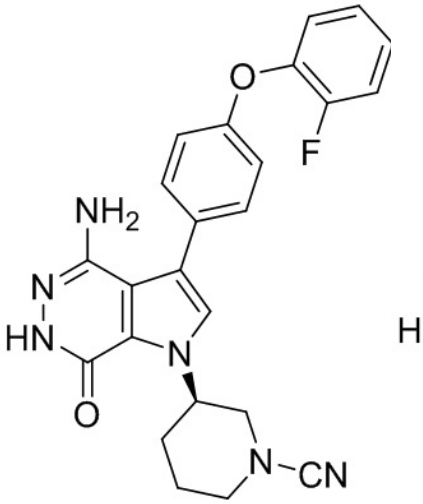
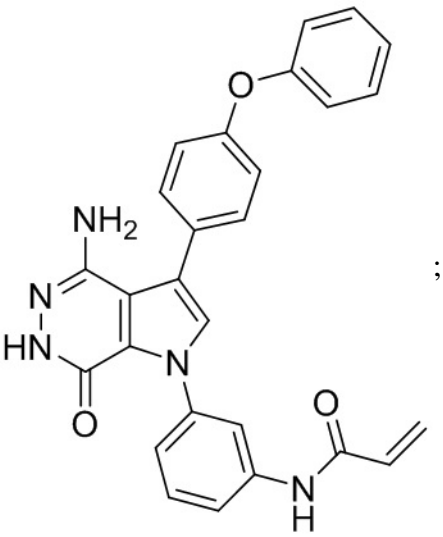
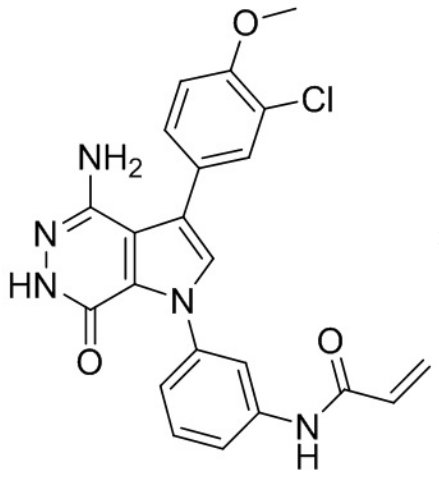
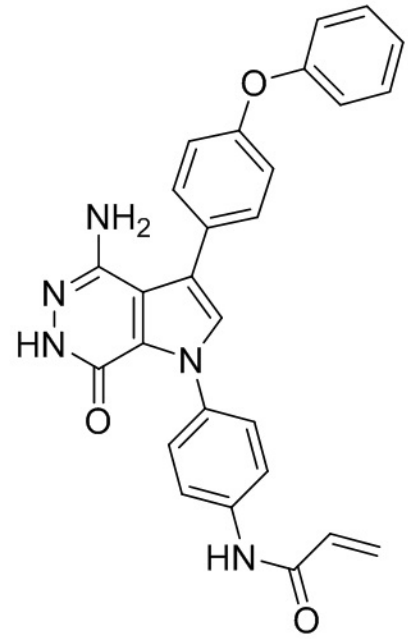




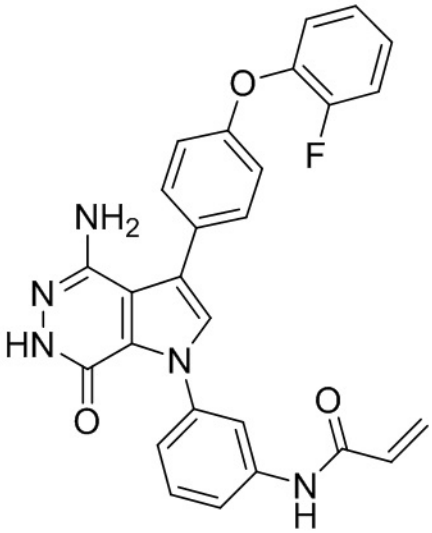
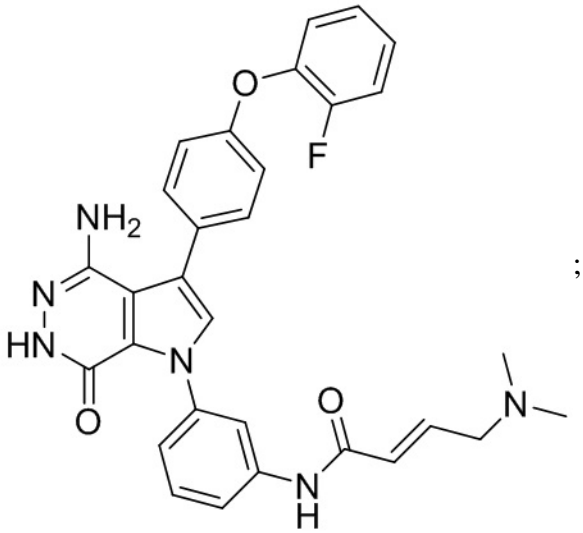
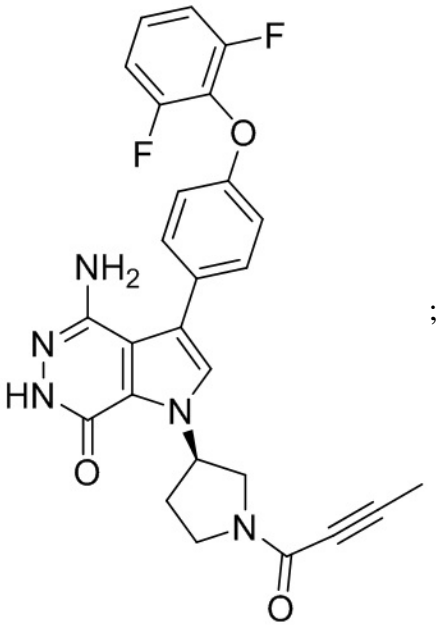
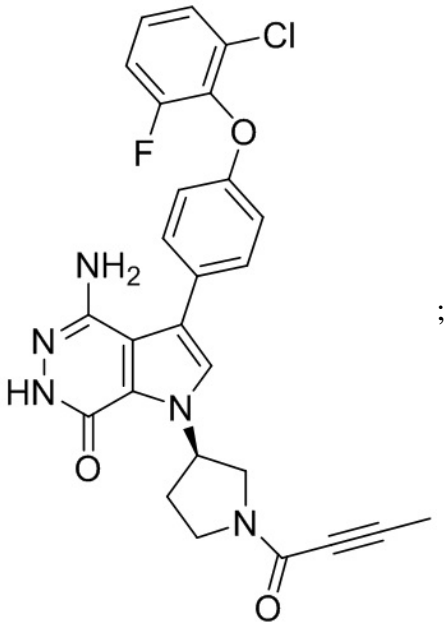
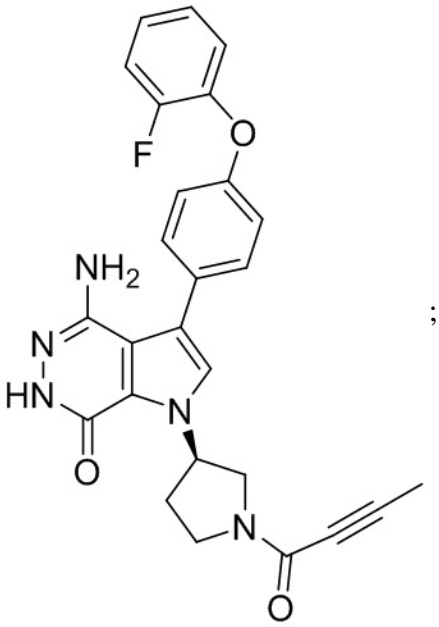
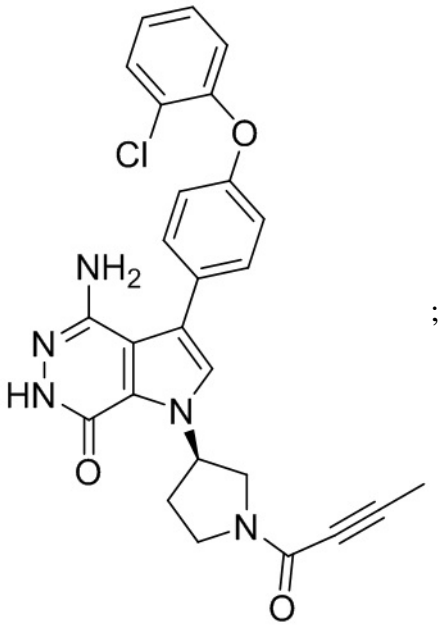




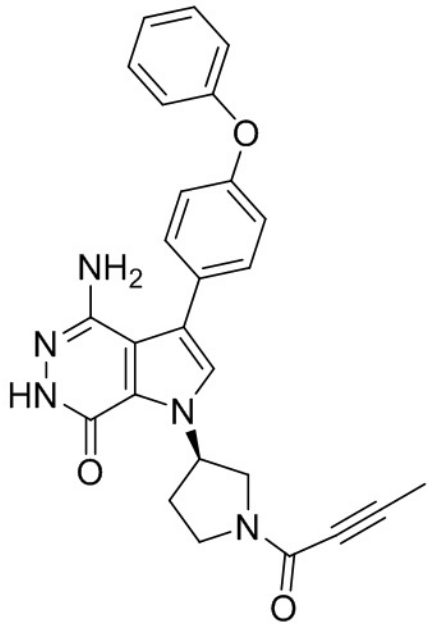
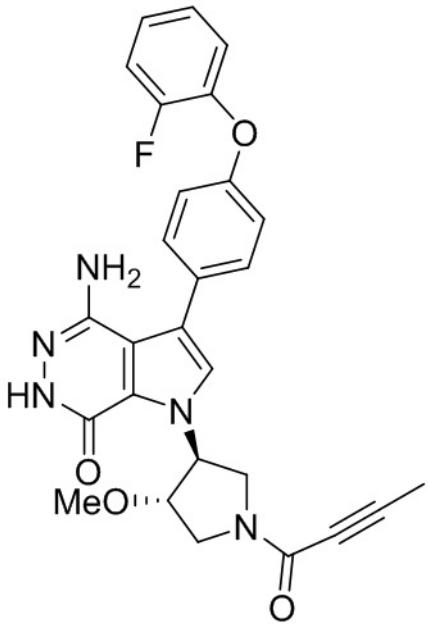
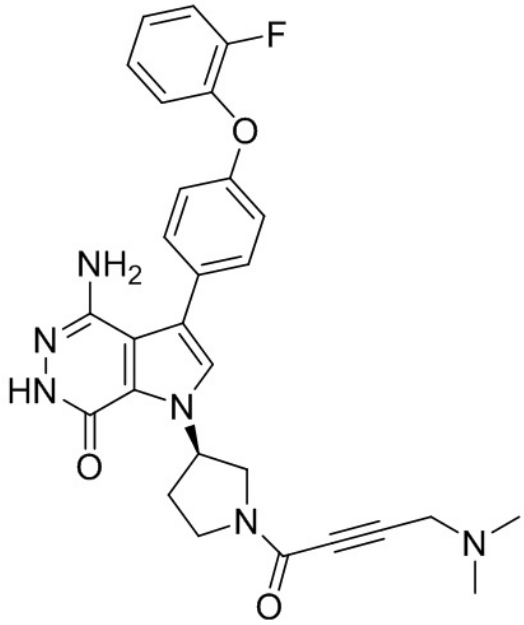
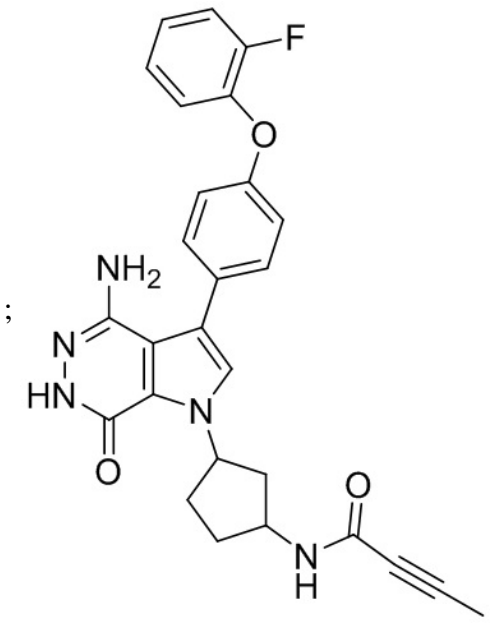
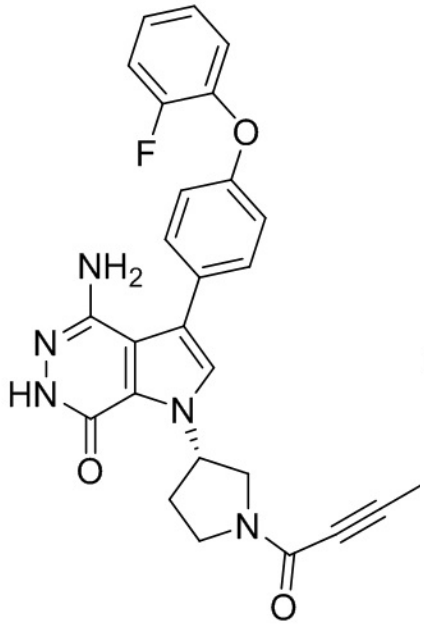
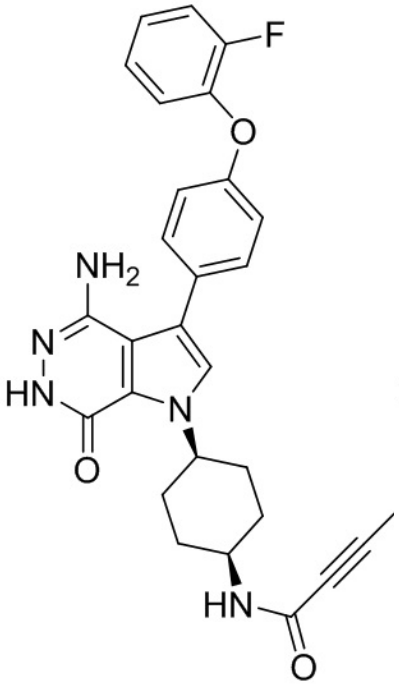
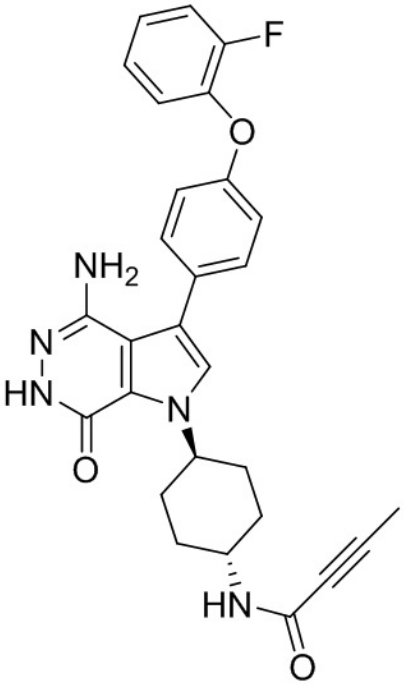
RU 2017103757 A

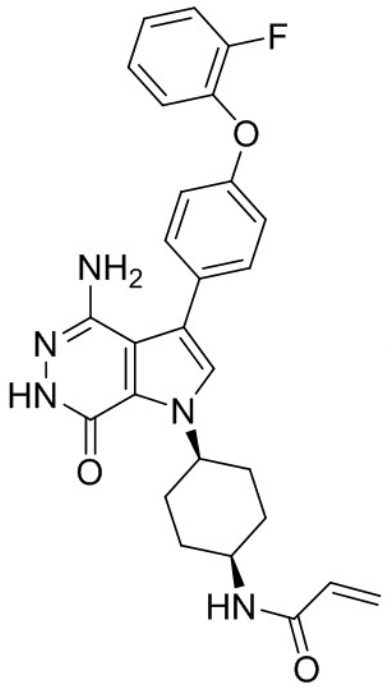
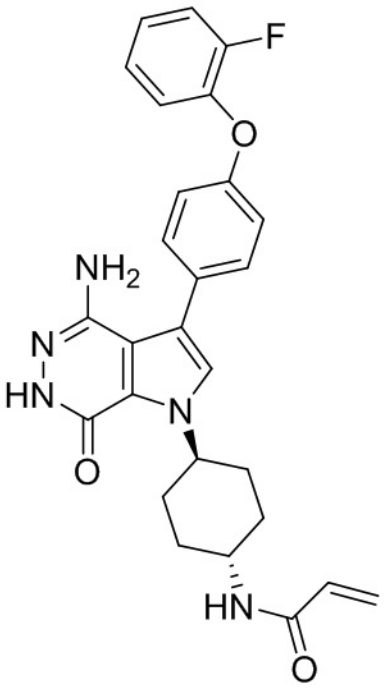
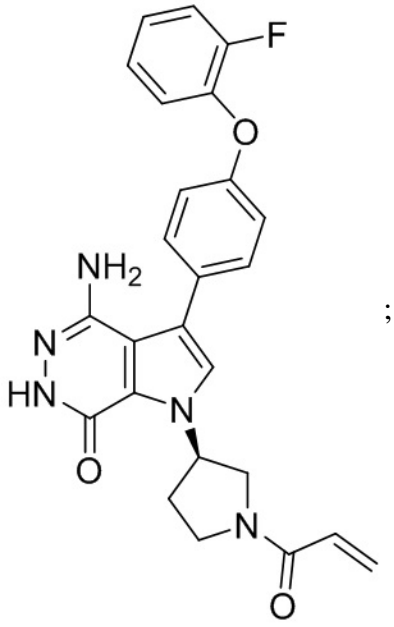
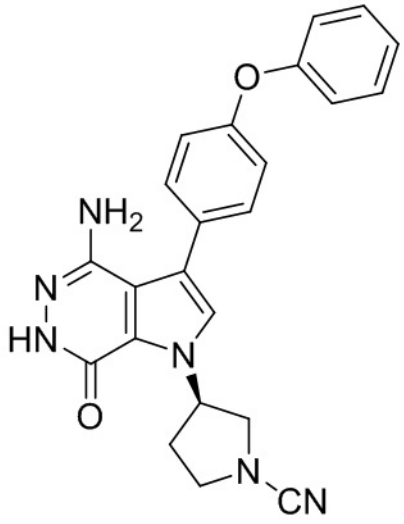
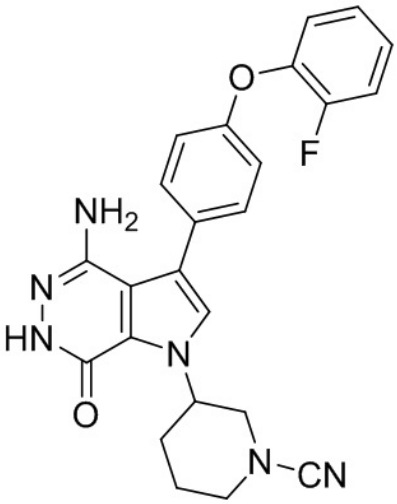
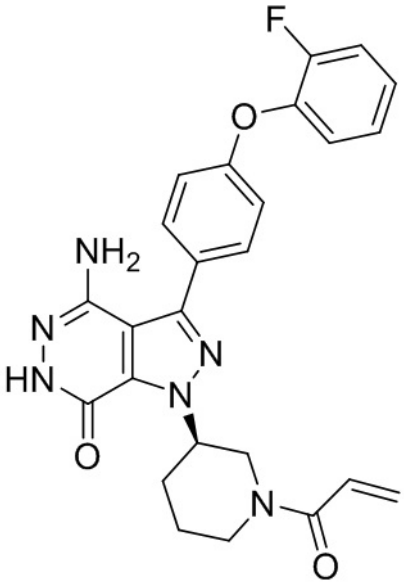
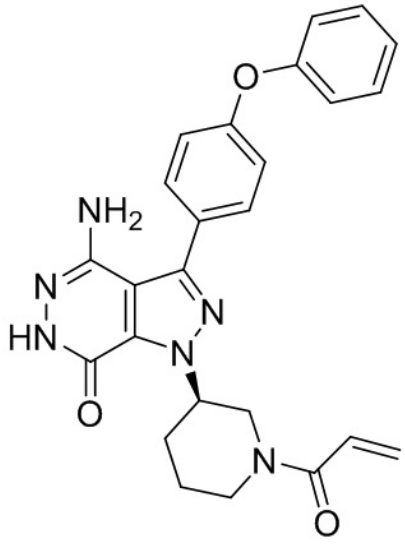
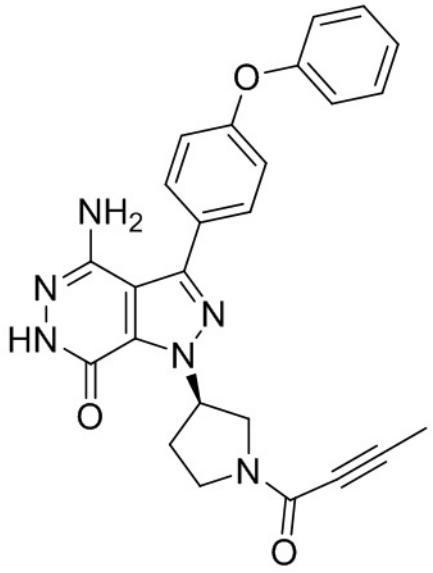
RU 2017103757 A

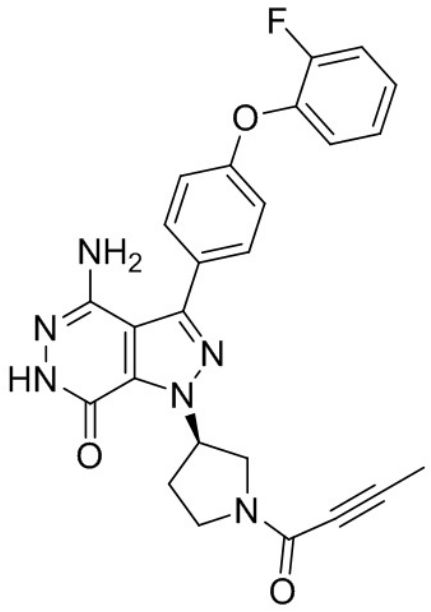
RU 2017103757 A


;

;

;

;



;

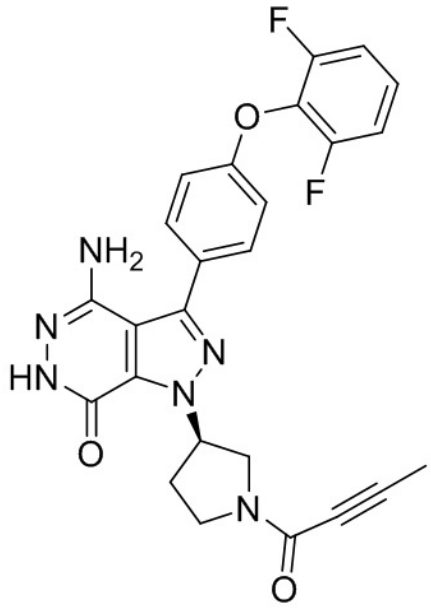
RU 2017103757 A

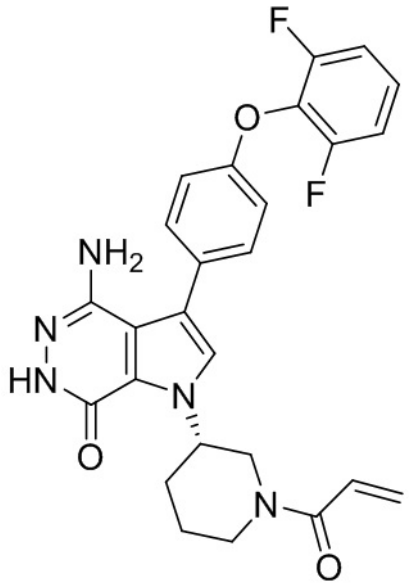
RU 2017103757 A



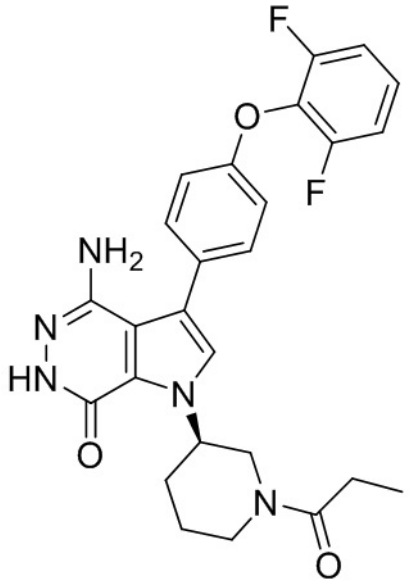
;



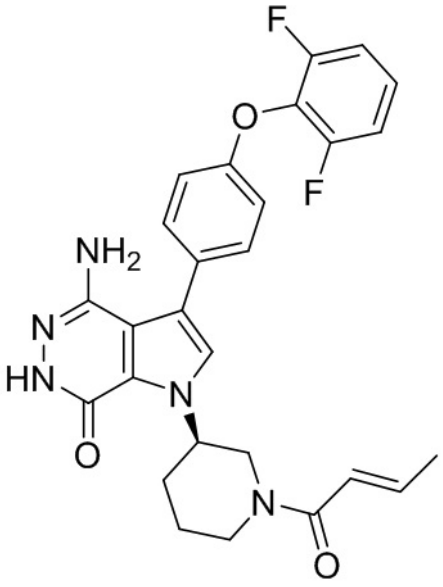
;



;

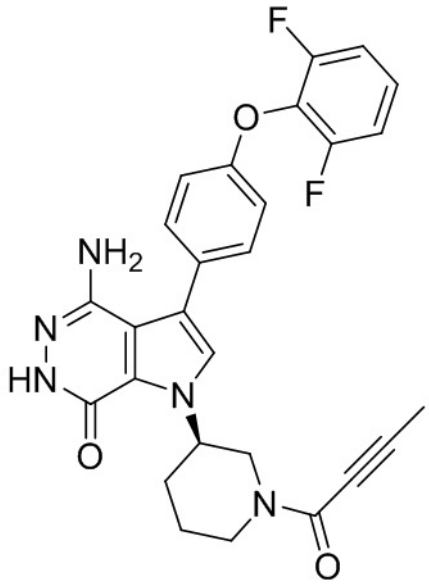


;

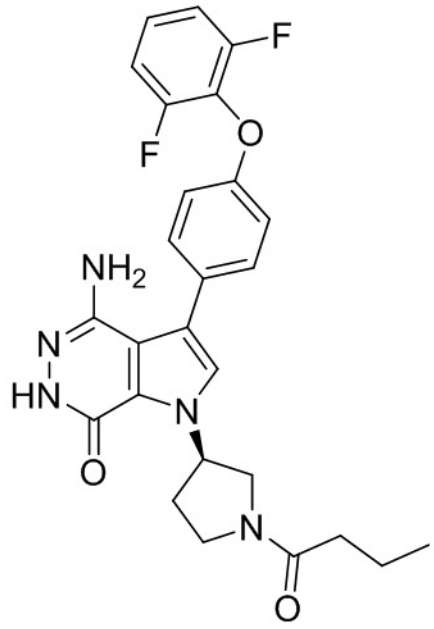


;

RU 2017103757 A



; и



.

RU 2017103757 A

RU 2017103757 A