

EP 3 336 482



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 21/2020
Tiranë më, 07 Korrik 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	

Kodet INID dhe minimumi i kërkuar për identifikimin e të dhënave bibliografike lidhur me:

Patentat.

(11) Numri i patentes

Numri kombetar i aplikimit

Data e depozitimit ne Shqiperi

Prioriteti

Titulli i shpikjes

(57)Pretendimet

Ermi dhe adresa e aplikuesit

Emri/ Adresa e Shpikesit

(73)Emri dhe adresa dhe pronarit te patentes

Numri dhe data nderkombetare e aplikimit

Numri dhe data Nderkombetare e publikimi

Kodet e shteteve

Afghanistan / Afganistani	AF
Albania / Shqipëria	AL
Algeria / Algjeria	DZ
Angola / Anguila	AI
Antigua and Barbuda / Antigua dhe Barbud	AG
Argentina / Argjentina	AR
Aruba / Aruba	AW
Australia / Australia	AU
Austria / Austria	AT
Bahamas / Bahamas	BS
Bahrain / Bahrein	BH
Bangladesh / Bangladeshi	BD
Barbados / Barbados	BB
Belarus / Bjellorusia	BY
Belgium / Belgjika	BE
Belize / Belice	BZ
Benin / Benin	BJ
Bermuda / Bermuda	BM
Bhutan / Bhutan	BT
Bolivia / Bolivia	BO
Bosnia Herzegovina / Bosnja Hercegovina	BA
Botswana / Botsvana	BW
Bouvet Islands / Ishujt Buver	BV
Brazil / Brazili	BR
Brunei Darussalam/Brunei Darusalem	BN
Bulgaria / Bullgaria	BG
Burkina Faso / Burkina Faso	BF
Burma / Burma	MM
Burundi / Burundi	BI
Cambodia / Kamboxhia	KH
Cameroon / Kameruni	CM
Canada / Kanada	CA
Cape Verde / Kepi i Gjelbër	CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman	KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore	CF
Chad/ Cadi	TD
Chile / Kili	CL
China / Kina	CN
Colombia / Kolumbia	CO
Comoros / Komoros	KM
Congo / Kongo	CG
Cook Islands / Ishujt Kuk	
Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'Ivoire / Bregu I Fildishte	CI
Croatia / Kroacia	HR

Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ
Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Gibllartar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	GR
Grenada / Granada	GD
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	ID
Iran / Irani	IR
Iraq / Iraku	IQ
Ireland / Irlanda	IE
Israel / Israeli	IL
Italy / Italia	IT
Jamaica / Xhamaika	JM
Japan / Japonia	JP
Jordan / Jordania	JO
Kazakhstan / Kazakistani	KZ
Kenya / Kenia	KE
Kiribati / Kiribati	KI

Korea / Korea	KR
Kyrguzstan / Kirgistan	KG
Kwait / Kuvaiti	KW
Laos / Laosi	LA
Latvia / Letonia	LV
Lebanon / Libani	LB
Lesotho / Lesoto	LS
Liberia / Liberia	LR
Macau / Makau	MO
Madagascar / Madagaskari	MG
Malawi / Malavi	MW
Malaysia / Malaizia	MY
Maldives / Maldives	MV
Mali / Mali	ML
Malta / Malta	MT
Marshall Islands / Ishujt Marshall	MH
Mauritania / Mauritania	MR
Mauritius / Mauritius	MU
Mexico / Meksika	MX
Mongalia / Mongolia	MN
Montserrat / Montserrati	MS
Morocco / Maroku	MA
Mozambique / Mozambiku	MZ
Myanmar / Myanmar	MM
Namibia / Namibia	NA
Nauru / Nauru	NR
Nepal / Nepal	NP
Netherlands / Hollanda	NL
Netherlands Andilles /Antilet Hollandeze	AN
New Zealand / Zelanda e Re	NZ
Nicaragua / Nikaragua	NI
Niger / Nigeri	NE
Nigeria / Nigeria	NG
Norway / Norvegjia	NO
Oman / Omani	OM
Pakistan / Pakistani	PK
Palau / Palau	PW
Panama / Panamaja	PA
Papua New Guinea / Papua Guinea e Re	PG
Paraguay / Paraguai	PY
Peru / Peruja	PE
Philippines / Filipine	PH
Poland / Polonia	PL
Portugal / Portugalia	PT
Qatar / Katari	QA
Republik Of Moldova / Republika e Moldavise	MD
Romania / Rumania	RO

Russian Federation/Federata Ruse	RU
Rwanda / Ruanda	RW
Saint Helena / Shen Helena	SH
Saint Kitts and Nevis / Shen Kits dhe Nevis	KN
Saint Lucia / Shen Lucia	LC
Saint Vincent and the Grenadines / Shen Vinsenti dhe Grenadinet	VC
Samoa / Samoa	WS
San Marino / San Marino	SM
Sao Tome and Principe /Sao Tome dhe Principe	ST
Saudi Arabia / Arabia Saudite	SA
Senagal / Senegali	SN
Seychelles / Sejshellet	SC
Sierra Leone / Sierra Leone	SL
Singapore / Singapori	SG
Slovakia / Sllovakia	SK
Slovenia / Sllovenia	SI
Solomon Islans / Ishujt Solomone	SB
Somalia / Somalia	SO
South Africa / Afrika e Jugut	ZA
Sri Lanka / Sri Lanka	LK
Sudan / Sudani	SD
Suriname / Surinami	SR
Swaziland / Shvacilandi	SZ
Sweden / Suedia	SE
Switzerland / Zvicra	CH
Syria / Siria	SY
Taiwan / Taivani	TW
Thailand / Tailanda	TH
Togo / Togo	TG
Tonga / Tonga	TO
Trinidad and Tobago / Trinidad dhe Tobako	TT
Tinisia / Tunizia	TN
Turkey / Turqia	TR
Turkmenistan / Turkmenistani	TM
Turks and Caicis Islands / Ishujt Turk dhe Kaiko	TC
Tuvalu / Tuvalu	TV
Uganda / Uganda	UG
Ukraine / Ukraina	UA
United Arab Emirates /Emiratet e Bashkuara Arabe	AE
United Kingdom/ Mbreteria e Bashkuar	GB
United Republic of Tanzania / Republika e Bashkuar e Tanzanise	TZ
United States of America / Shtetet e Bashkuara te Amerikes	US
Uruguay / Uruguai	UY
Uzbekistan / Uzbekistani	UZ
Vanuatu / Vanuatu	VU
Vatican / Vatikani	VA
Venezuela / Venezuela	VE

Vietnam / Vietnami	VN
Virgin Islands / Ishujt Virxhin	VG
Yemen / Jemeni	YE
Yugoslavia / Jugosllavia	YU
Zaire / Zaireja	ZR
Zambia / Zambia	ZM
Zimbabwe / Zimbabve	ZW

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **9161**

(97) EP3064573 / 26/02/2020

(96) 13896759.1 / 05/11/2013

(22) 28/02/2020

(21) AL/P/ 2020/131

(54) **METODA PËR DIFERENCIMIN E QELIZËS STAMINALE PLURIPOTENTE TË INDUKTUAR NGA QELIZA STAMINALE MESENKIMALE NË NEURONE**

22/06/2020

(30) KR 20130132056 01/11/2013 KR

(71) BBHC Co. Ltd.

72 UN village-gil, Yongsan-gu, Seoul 140-884, KR

(72) LEE, Sang Yeon (9-6 Minbaek-gil, Uiwang-si Gyeonggi-do 437-081); JUNG, Won Ju (102-901 468 Hangaram-ro, Songpa-gu, Seoul 138-873); KIM, Ho Bin (1-906 12 Bulgwang-ro 8-gil, Eunpyeong-gu, Seoul 122-857); OH, Min Sun (115-1008 Sinbanpo Hanshin Apt., 37-48 Jamwon-ro, Seocho-gu, Seoul 137-030); LEE, Kye Ho (72 UN village-gil, Yongsan-gu, Seoul 140-884)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një metodë për diferencimin e qelizave staminale mesenkimal në neurone, duke përfshirë hapat e:

(a) shtimi i një ekstrakti *Ecklonia cava* në një mjedis kulture qelize;

(b) dediferencimin e qelizave staminale mesenkimale në qeliza staminale pluripotent në mjedis; dhe

(c) diferencimin e qelizave staminale pluripotent të induktuara në neurone.

2. Metoda e pretendimit 1, ku ekstrakti *Ecklonia cava* është shtuar në një mjedis të zgjedhur nga grupi i përbërë nga DMEM (Mjedisi i Modifikuar Dulbecco Eagle), MEM (Mjedisi Esencial Minimal), BME (Mjedisi Bazik Eagle), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α -MEM (Mjedisi Esencial α -Minimal), G-MEM (Mjedisi Esencial Minimal Glasgow), IMDM (Mjedisi i Modifikuar Iscove Dulbecco), Mjedisi MacCoy 5A, Mjedisi komplet AmnioMax, Mjedisi komplet AminoMax II, Mjedisi Chang dhe Mjedisi MesemCult-XF.

3. Metoda e pretendimit 1, ku ekstrakti *Ecklonia cava* është shtuar në mjedis në një sasi prej 100-400 μ g/ml.

4. Metoda e pretendimit 1, ku mjedisi përmban më tej 0.01-10 % v/v të ujit të dejonizuar të pastruar që përmban SiO₂, Al₂O₃, TiO₃, Fe₂O₃, CaO, Na₂O, K₂O, dhe LiO.

5. Metoda e pretendimit 1, ku hapi c) është kryer nga kultivimi i qelizave staminale pluripotent të induktuara në një mjedis të parë diferencimi që përmban suplement B-27, L-Glutaminë, EGF dhe bFGF, dhe më pas kultivimin e tyre në një mjedis të dytë diferencimi që përmban Serum Foetal Calf (FCS), bFGF dhe Faktor Neurotrofik të Derivuar të Trurit (BDNF).

6. Metoda e pretendimit 5, ku mjedisi i parë dhe/ose i dytë është zgjedhur nga grupi i përbërë nga DMEM (Mjedisi i Modifikuar Dulbecco Eagle), MEM (Mjedisi Esencial Minimal), BME (Mjedisi Bazik Eagle), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α -MEM (Mjedisi Esencial α -Minimal), G-MEM (Mjedisi Esencial Minimal Glasgow), IMDM (Mjedisi i Modifikuar Iscove Dulbecco), Mjedisi MacCoy 5A, Mjedisi komplet AmnioMax, Mjedisi komplet AminoMax II, Mjedisi Chang dhe Mjedisi MesemCult-XF.

7. Përdorimi i një përbërje mjedisi që përfshin një ekstrakt *Ecklonia cava* për diferencimin e qelizave staminale mesenkimale në qeliza staminale pluripotent të induktuara, **karakterizuar nga** pluripotencia e induktuar qelizat staminale janë të afta të diferencohen në neurone.

(11) **9133**

(97) EP3127540 / 29/01/2020

(96) 16164963.7 / 22/04/2011

(22) 05/03/2020

(21) AL/P/ 2020/142

(54) **DISA AMINO-PIRIMIDINA, PËRBËRJET E TYRE, DHE METODA PËR PËRDORIMIN E TYRE**
15/06/2020

(30) 327597 P 23/04/2010 US and 412299 P 10/11/2010 US

(71) Cytokinetics, Inc.

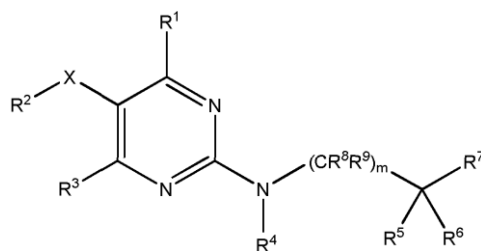
280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, US

(72) YANG, Zhe (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); MUCI, Alex R. (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); WARRINGTON, Jeffrey (1936 Playa Street, San Mateo, CA 94403); BERGNES, Gustave (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); MORGAN, Bradley P. (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); CHUANG, Chihyuan (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); ROMERO, Antonio (1309 Newbridge Avenue, San Mateo, CA 94401); COLLIBEE, Scott (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); QIAN, Xiangping (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080); LU, Pu-Ping (c/o Cytokinetics, Inc. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania SH.P.K. , Rruga A.Z. Çajupi, P. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57) 1.Një komponim i Formulës I:



Formula I

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R¹ është përzgjedhur nga hidrogjeni, halogjeni, CN, CF₃ dhe metil;

R² është përzgjedhur nga C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C₆₋₁₀ aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe NR^bR^c, ku secili prej grupeve C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C₆₋₁₀ aril, dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nC₆₋₁₀ aril dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nC₆₋

10 aril dhe heteroaril $(CH_2)_n$ 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f ;

R^3 është përzgjedhur nga hidrogjeni, halogjeni, CN, CF_3 dhe metil;

R^4 është përzgjedhur nga hidrogjeni, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ dhe SO_2R^a ;

R^5 dhe R^6 sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë bashkuar formojnë një grup të përzgjedhur nga C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh dhe heterocikloalkenil 3-8 elementësh, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjeni, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkil dhe C_{1-6} haloalkil;

R^7 është përzgjedhur nga C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril dhe heteroaril 5-10 elementësh, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$,

$NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f ;

R^8 dhe R^9 , në secilën shfaqje, janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen dhe C_{1-6} alkil;

X është një lidhje;

ose në mënyrë alternative, X, R^2 dhe R^3 , sëbashku me atomet e karbonit tek të cilët ata janë lidhur, formojnë një unazë 5-6 elementëshe që përmban opsionalisht një ose më shumë heteroatome të përzgjedhura nga oksigjeni, azoti dhe squfuri, dhe opsionalisht përmban një ose më shumë lidhje dyfishe, dhe opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f ;

R^a , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen,

C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f ;

R^b dhe R^c , në secilën shfaqje janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, heteroaril 5-10 elementësh, $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^iR^j$ dhe SO_2R^g ,

ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f ;

R^d , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C_{1-6} alkil;

R^e , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, CN, OH, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkil dhe C_{1-6} haloalkil;

R^f , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, CN , OR^h , $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)NR^iR^j$, NR^iR^j , $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $NR^dC(O)NR^iR^j$, $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$, $NR^dC(S)R^h$, $NR^dC(S)OR^h$, $NR^dC(S)NR^iR^j$, $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$, $NR^dS(O)R^h$, $NR^dSO_2R^h$, $NR^dSO_2NR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)NR^iR^j$, $C(S)R^h$, $C(S)OR^h$, $C(S)NR^iR^j$, $C(NR^e)NR^iR^j$, SR^h , $S(O)R^h$, SO_2R^h , $SO_2NR^iR^j$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^k ;

ose dy zëvendësues R^f të lidhur tek një atom karboni i vetëm, sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur sëbashku, formojnë një grup të përzgjedhur nga karbonil, C_{3-8} cikloalkil dhe heterocikloalkil 3-8 elementësh;

R^g , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, fenil, naftil, dhe C_{7-11} aralkil, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjeni, CN , OH , C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkil dhe C_{1-6} haloalkil;

R^h , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^k ;

R^i dhe R^j , në secilën shfaqje, janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, heteroaril 5-10 elementësh, $C(O)R^g$, dhe $C(O)OR^g$, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN , OH , C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkil dhe C_{1-6} haloalkil;

R^k , në secilën shfaqje, është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogen, CN , OH , C_{1-6} alkoksi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alkil), $N(C_{1-6}$ alkil) $_2$, $NHC(O)C_{1-6}$ alkil, $NHC(O)C_{7-11}$ aralkil, $NHC(O)OC_{1-6}$ alkil, $NHC(O)OC_{7-11}$ aralkil, $OC(O)C_{1-6}$ alkil, $OC(O)C_{7-11}$ aralkil, $OC(O)OC_{1-6}$ alkil, $OC(O)OC_{7-11}$ aralkil, $C(O)C_{1-6}$ alkil, $C(O)C_{7-11}$ aralkil, $C(O)OC_{1-6}$ alkil, $C(O)OC_{7-11}$ aralkil, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, dhe C_{2-6} alkinil, ku secili zëvendësues C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, dhe C_{7-11} aralkil është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur nga OH , C_{1-6} alkoksi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alkil), $N(C_{1-6}$ alkil) $_2$, $NHC(O)C_{1-6}$ alkil, $NHC(O)C_{7-11}$ aralkil, $NHC(O)OC_{1-6}$ alkil, dhe $NHC(O)OC_{7-11}$ aralkil;

ose dy zëvendësues R^k lidhen tek një atom karboni i vetëm, sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur të dy, formojnë një grup karbonil;

m është 0, 1 ose 2;

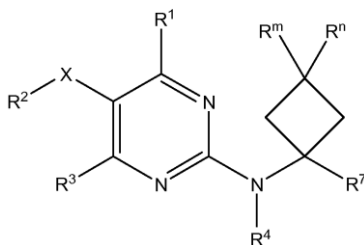
n, në secilën shfaqje, në mënyrë të pavarur është 0, 1 ose 2;

p është 0, 1 ose 2; dhe

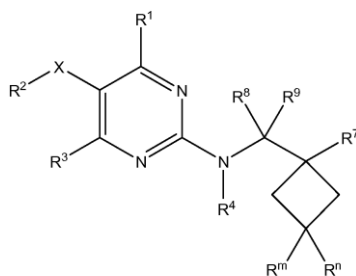
q është 0, 1 ose 2.

2. Komponimi i pretendimit 1, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku m është 0 ose ku m është 1.

3. Komponimi i pretendimit 2, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku m është 1 dhe R⁸ dhe R⁹ janë secili hidrogjen.
4. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁵ dhe R⁶ sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur formojnë C₃₋₈ cikloalkil opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil dhe C₁₋₆ haloalkil.
5. Komponimi i pretendimit 4, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁵ dhe R⁶ sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur formojnë një grup të përzgjedhur nga ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil dhe cikloheksil, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil dhe C₁₋₆ haloalkil.
6. Komponimi ose pretendimit 5, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁵ dhe R⁶ sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur formojnë halogjen, CN, okso, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil dhe C₁₋₆ haloalkil.
7. Komponimi i pretendimit 6, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁵ dhe R⁶ sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur formojnë ciklobutil opsionalisht të zëvendësuar me një ose dy halogjene, veçanërisht, ku R⁵ dhe R⁶ sëbashku me atomin e karbonit tek i cili ata janë lidhur formojnë një grup të përzgjedhur nga ciklobutil, 3-fluorociklobutil dhe 3,3-difluorociklobutil.
8. Komponimet e pretendimit 6 ku komponimi është i Formulës V(a) ose V(b), ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



Formula V(a)



Formula V(b)

ku R^m dhe Rⁿ janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, halogjen, dhe C₁₋₆ alkil.

9. Komponimi i pretendimit 8, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku njëri prej R^m dhe R^n është hidrogjen dhe tjetri është halogjen, veçanërisht ku halogjeni dhe R^7 janë në një konfigurim *trans* në lidhje me njëri-tjetrin në unazën ciklobutil; ose ku halogjeni dhe R^7 janë në një konfigurim *cis* në lidhje me njëri-tjetrin në unazën ciklobutil.
10. Komponimi i secilit prej pretendimeve 8-9, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku njëri prej R^m dhe R^n është hidrogjen dhe tjetri është fluor.
11. Komponimi i secilit prej pretendimeve të mëparshme, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R^7 është fenil opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^{bR^c}$, NR^{bR^c} , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^{bR^c}$, $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^{bR^c}$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^{bR^c}$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^{bR^c}$, $C(NR^e)NR^{bR^c}$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^{bR^c}$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f ; ose ku R^7 është një heteroaril 5-10 elementësh opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^{bR^c}$, NR^{bR^c} , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^{bR^c}$, $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^{bR^c}$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^{bR^c}$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^{bR^c}$, $C(NR^e)NR^{bR^c}$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^{bR^c}$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f .
12. Komponimi i pretendimit 11, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R^7 është një piridil opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^{bR^c}$, NR^{bR^c} , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^{bR^c}$, $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^{bR^c}$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^{bR^c}$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^{bR^c}$, $C(NR^e)NR^{bR^c}$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^{bR^c}$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-6 elementësh, heterocikloalkenil 3-6 elementësh, fenil, naftil, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-8} cikloalkil, C_{3-8} cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C_{6-10} aril, C_{7-11} aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f , veçanërisht, ku R^7 është 2-piridil opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^{bR^c}$, NR^{bR^c} , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^{bR^c}$, $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$,

NR^dSO₂NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, C(S)R^a, C(S)OR^a, C(S)NR^bR^c, C(NR^e)NR^bR^c, SR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₆ cikloalkil, C₃₋₆ cikloalkenil, heterocikloalkil 3-6 elementësh, heterocikloalkenil 3-6 elementësh, fenil, naftil, C₇₋₁₁ aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C₆₋₁₀ aril, C₇₋₁₁ aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f.

- 13.** Komponimi i secilit prej pretendimeve të mëparshme, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R² është fenil opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f.
- 14.** Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 12, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R² është heteroaril 5-10 elementësh opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f.
- 15.** Komponimi i pretendimit 14, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku (i) R² është përzgjedhur nga indolil, indazolil, benzimidazolil, benzoksazolil dhe benzoizoksazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3 ose 4 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh,

(CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f; ose

ku (ii) R² është përzgjedhur nga piridil, pirimidil, pirazil, piridazil, triazil, furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3 ose 4 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a,

(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)Ra, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f; ose

ku (ii) R² është përzgjedhur nga piridil, pirimidil, pirazil, piridazil, triazil, furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3 or 4 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a,

(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f.

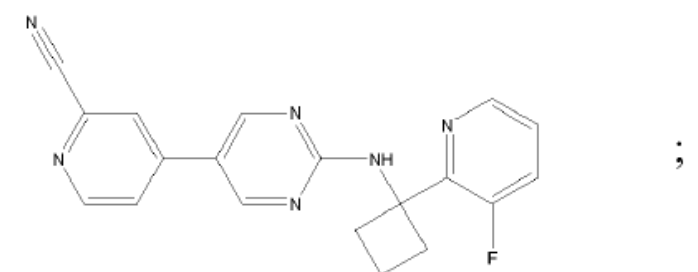
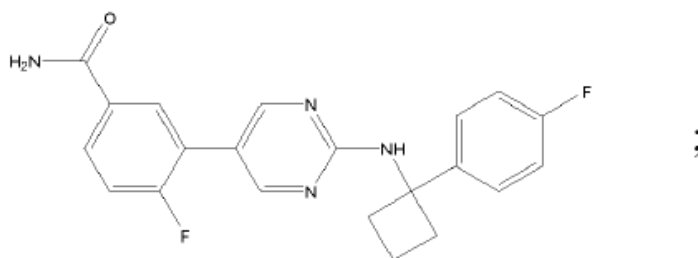
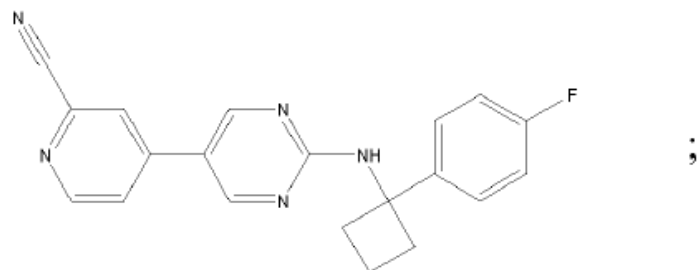
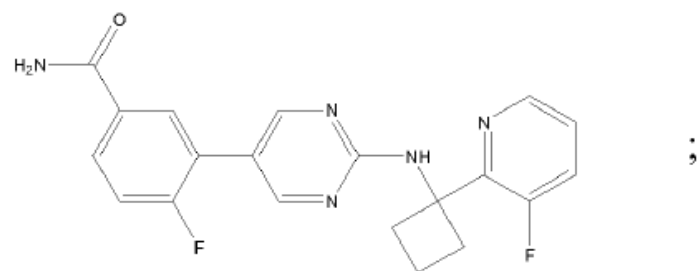
16. Komponimi i pretendimit 15, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme,

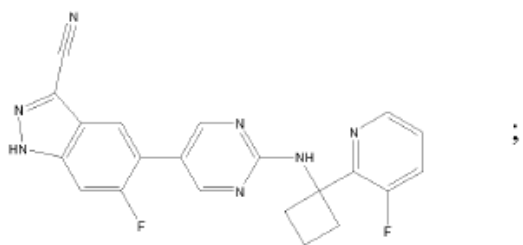
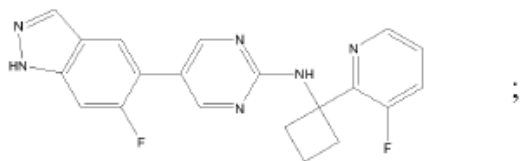
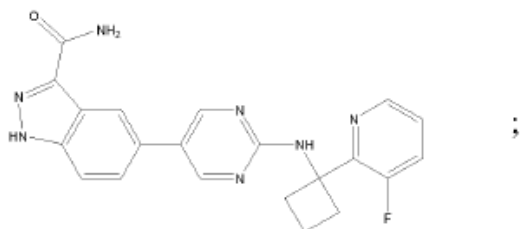
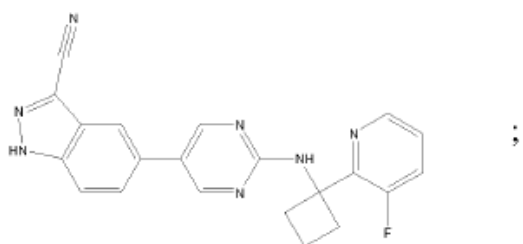
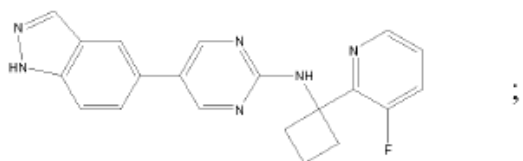
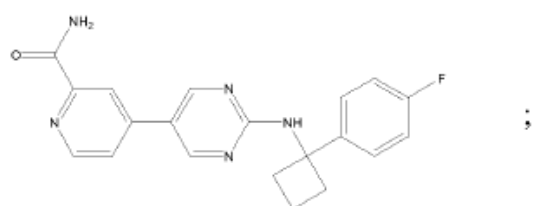
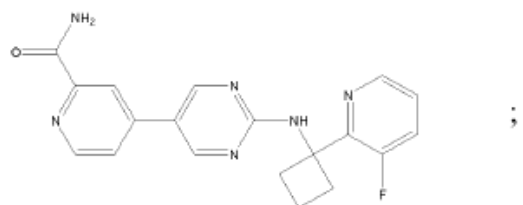
ku (ii-a) R² është përzgjedhur nga piridil, pirimidil, pirazil, piridazil, triazil, furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili i zëvendësuar në mënyrë të pavarur me një zëvendësues të përzgjedhur nga (CH₂)_nC(O)OR^a dhe (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; dhe opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, (CH₂)_nC₃₋₈ cikloalkil, heterocikloalkil (CH₂)_n3-8 elementësh, (CH₂)_nfenil, (CH₂)_nnaftil dhe heteroaril (CH₂)_n5-10 elementësh, është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f,

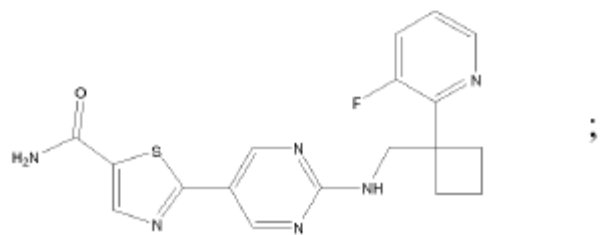
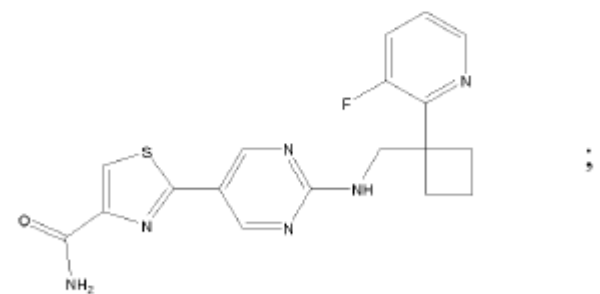
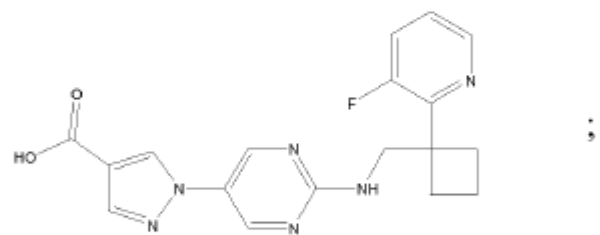
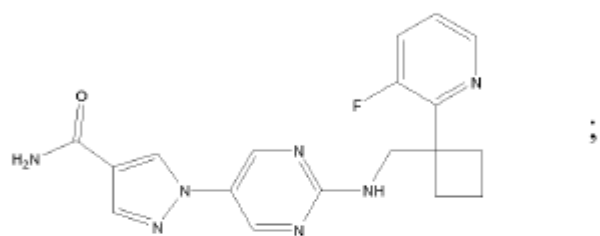
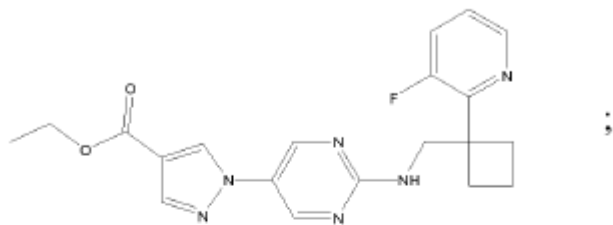
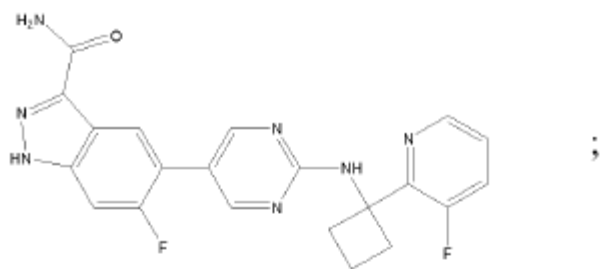
veçanërisht, ku R² është përzgjedhur nga furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; ose ku (ii-b) R² është përzgjedhur nga piridil, pirimidil, pirazil, piridazil, triazil, furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil,

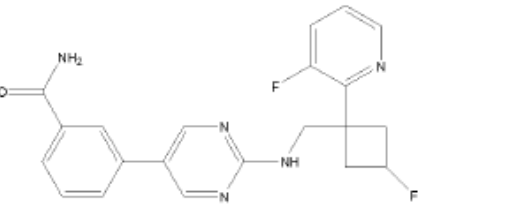
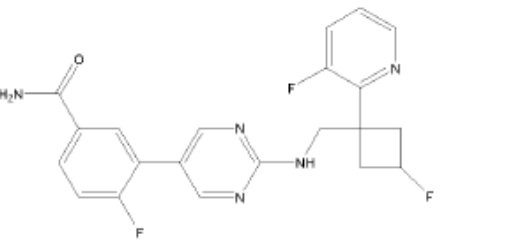
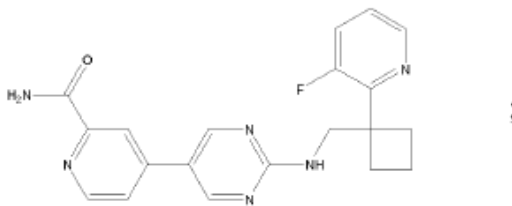
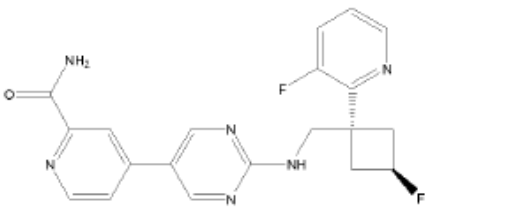
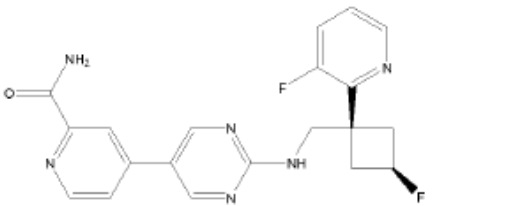
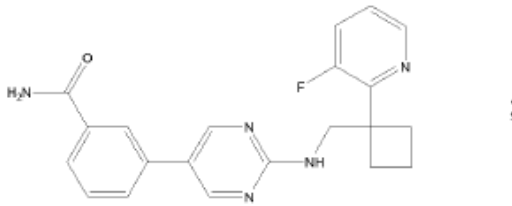
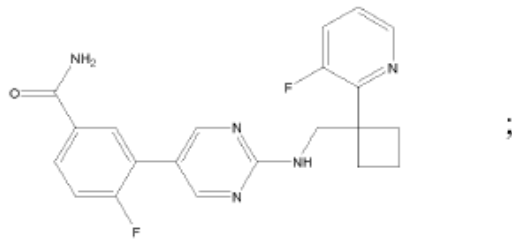
oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, ku R^a është C_{1-6} alkil or heterocikloalkil 3-8 elementësh, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cikloalkil, heterocikloalkil $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ elementësh, $(\text{CH}_2)_n$ fenil, $(\text{CH}_2)_n$ naftil dhe heteroaril $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ elementësh, ku secili prej grupeve C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cikloalkil, heterocikloalkil $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ elementësh, $(\text{CH}_2)_n$ fenil, $(\text{CH}_2)_n$ naftil dhe heteroaril $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ elementësh, është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f , veçanërisht, ku R^2 është përzgjedhur nga furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, ku R^a është përzgjedhur nga C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil-OH dhe C_{1-6} alkil-NH₂, secili opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga halogjen, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ cikloalkil, heterocikloalkil $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ elementësh, $(\text{CH}_2)_n$ fenil, $(\text{CH}_2)_n$ naftil dhe heteroaril $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ elementësh.

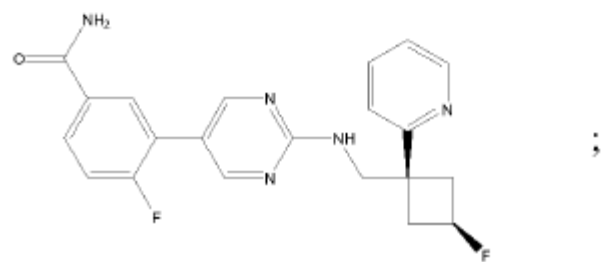
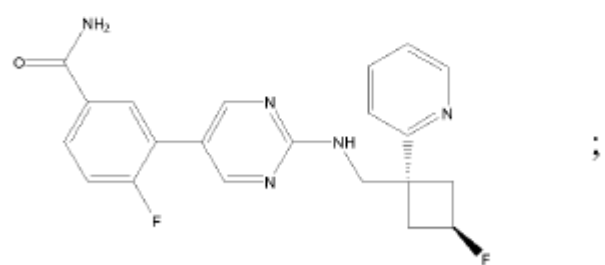
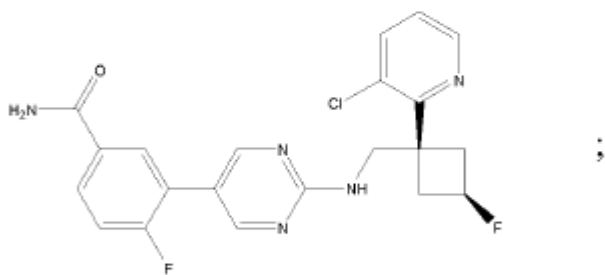
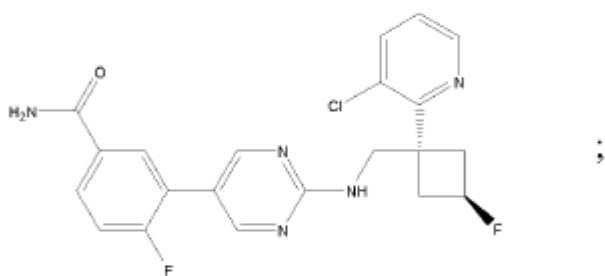
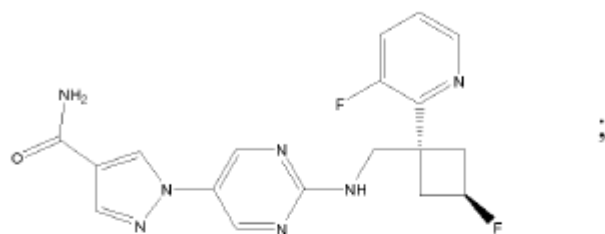
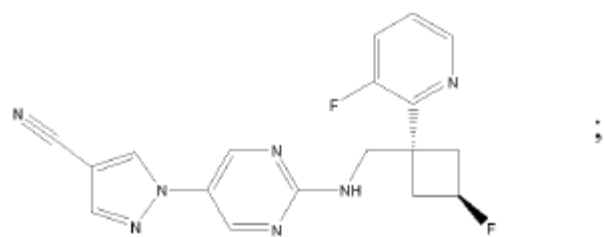
- 17.** Komponimi i secilit prej pretendimeve të mëparshme, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R^1 është hidrogjen; dhe/ose ku R^3 është hidrogjen; dhe/ose ku R^4 është hidrogjen.
- 18.** Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:

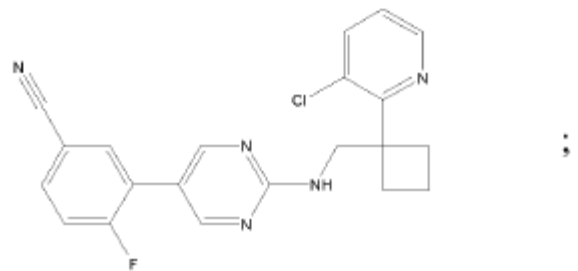
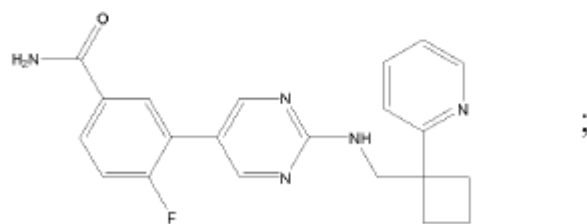
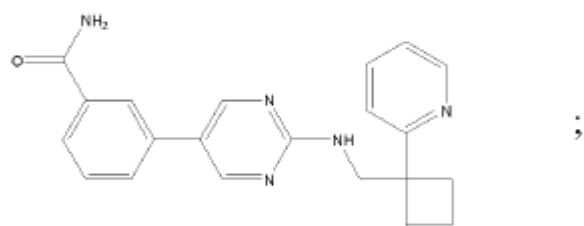
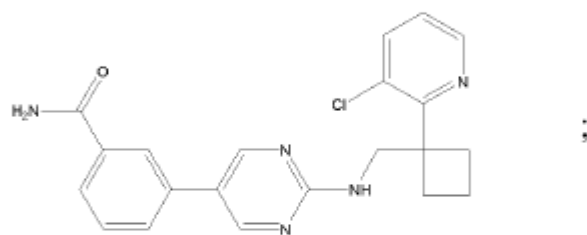
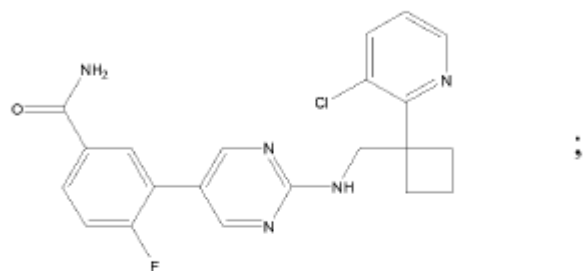
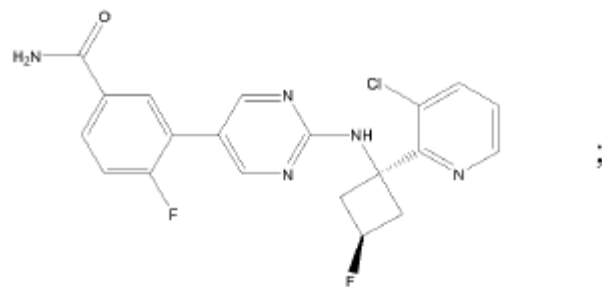


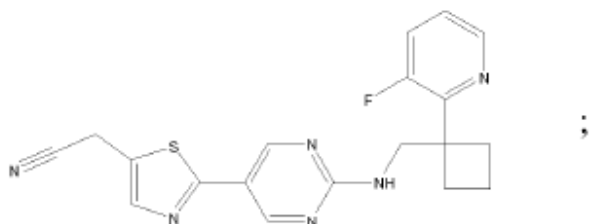
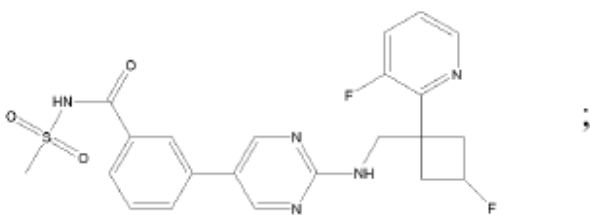
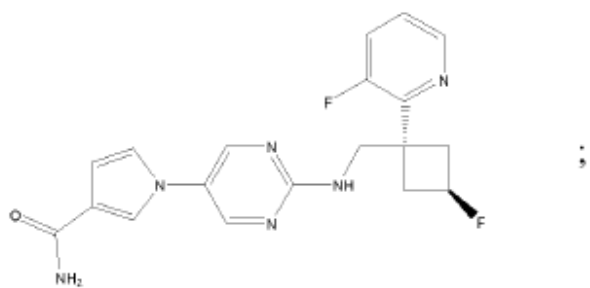
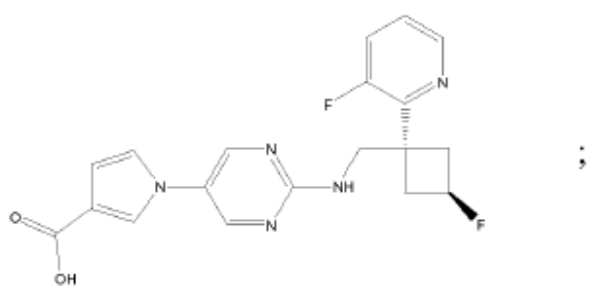
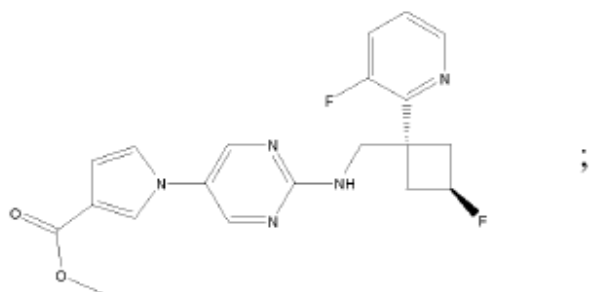
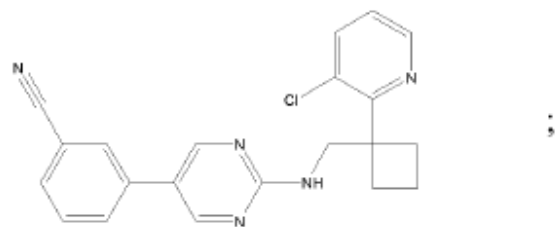


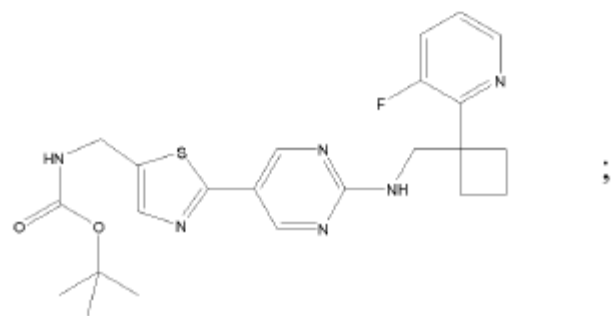
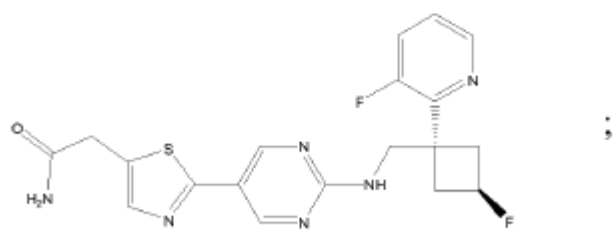
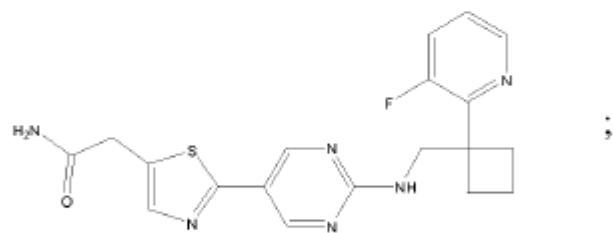
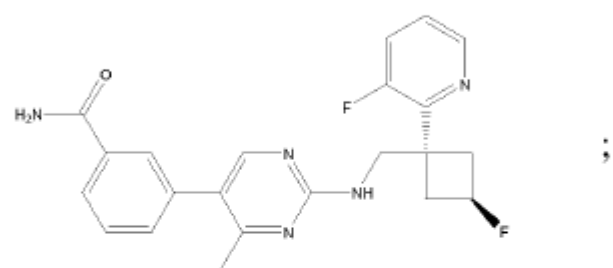
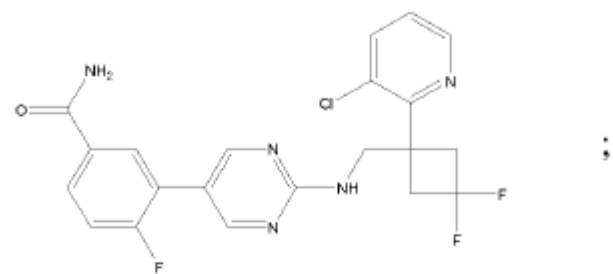
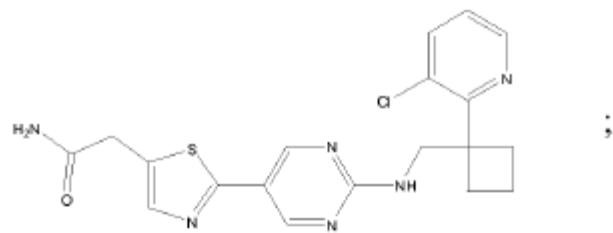


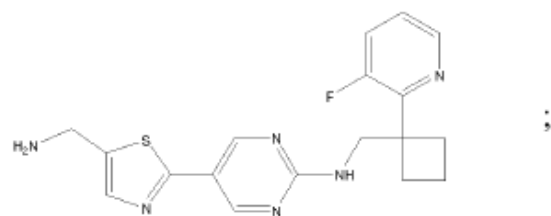




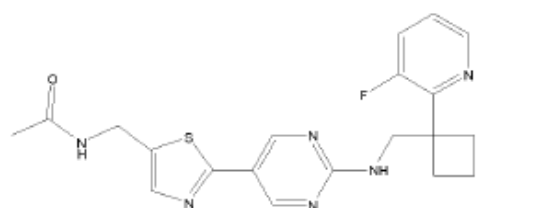




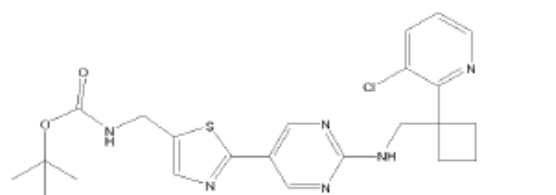




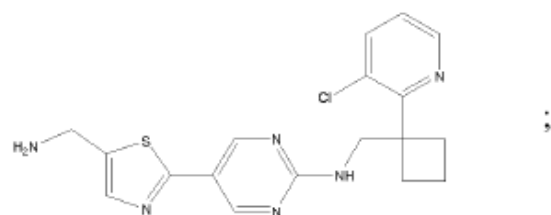
;



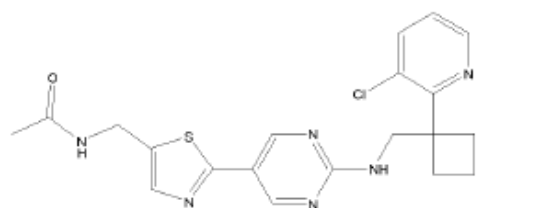
;



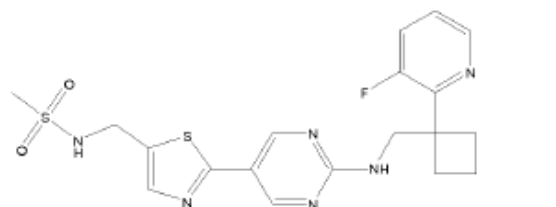
;



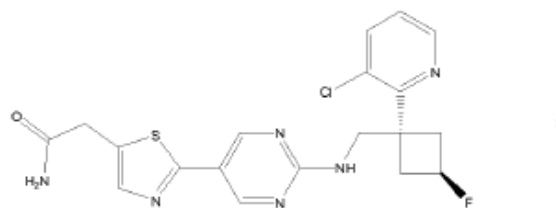
;



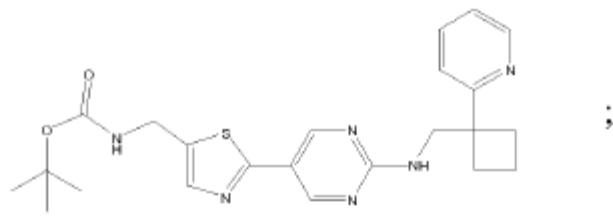
;



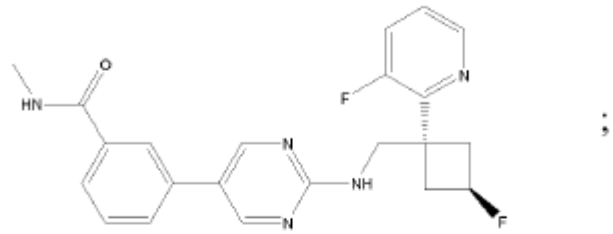
;



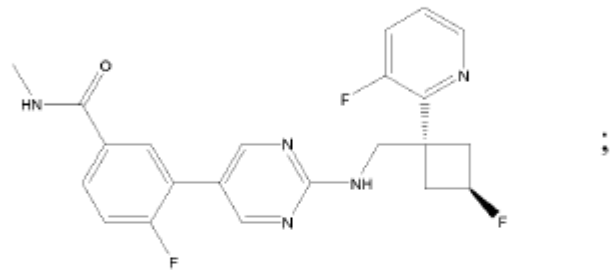
;



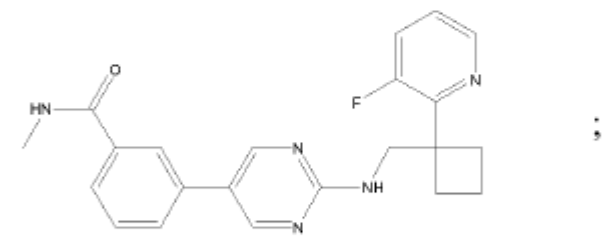
5



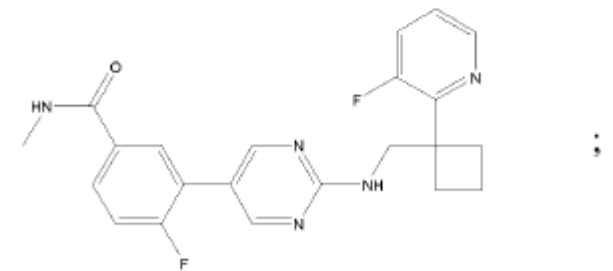
5



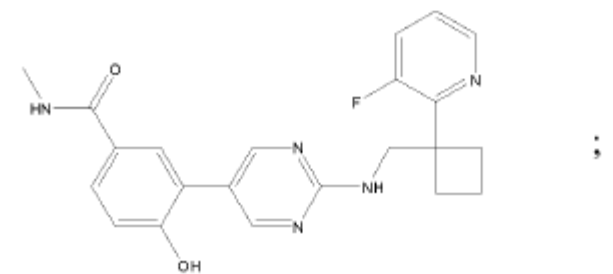
5



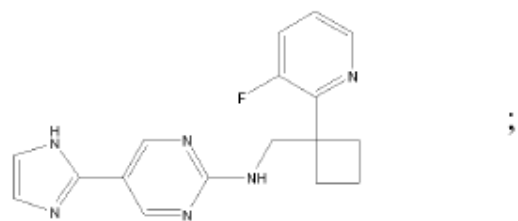
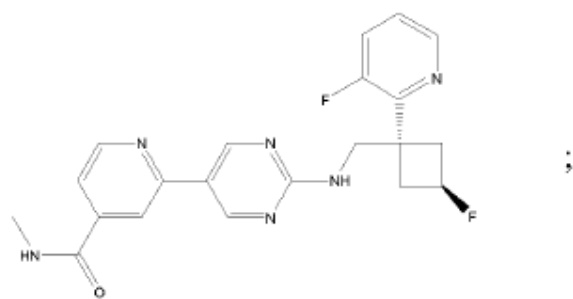
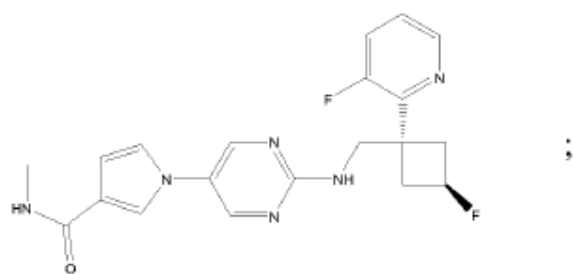
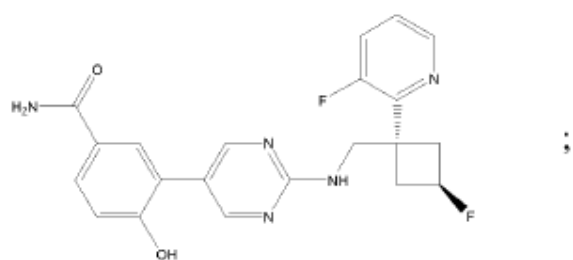
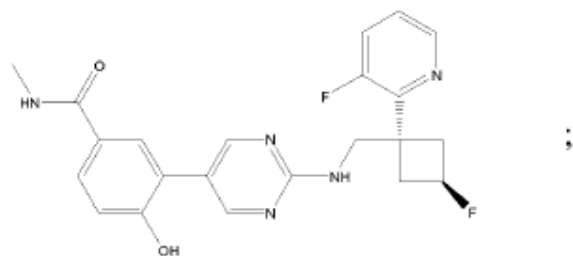
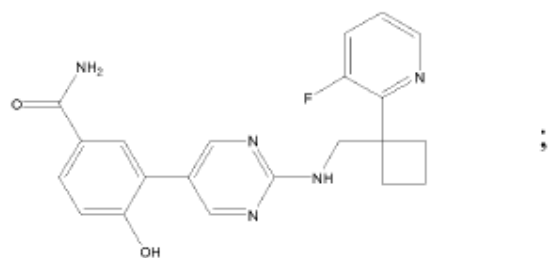
5

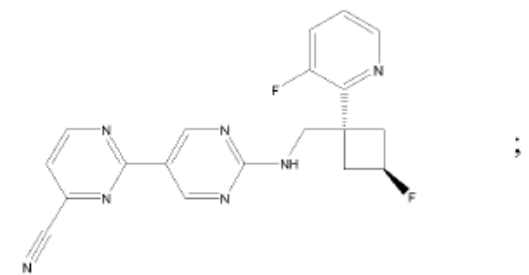
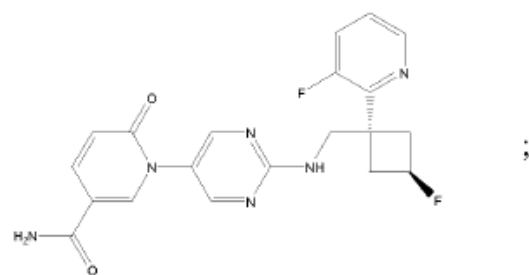
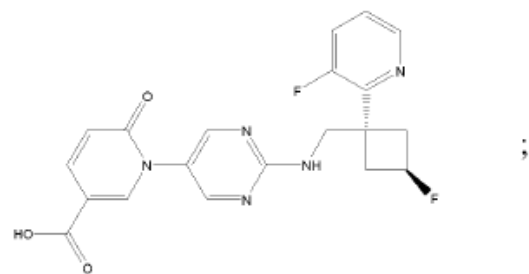
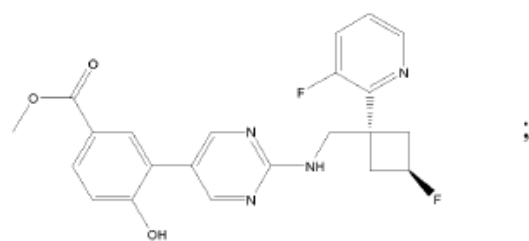
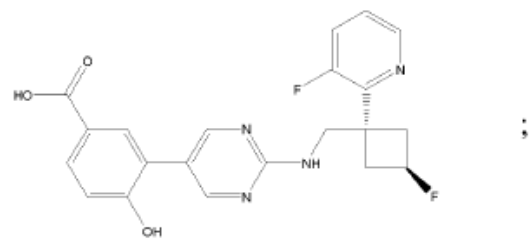
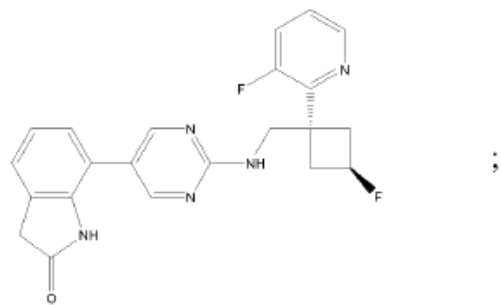


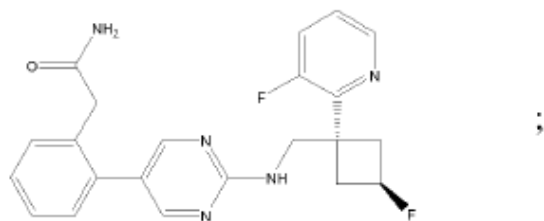
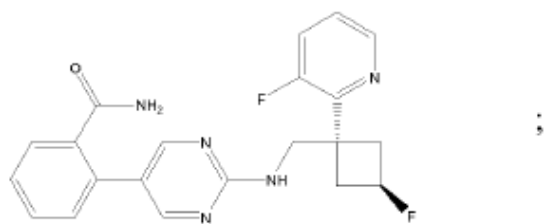
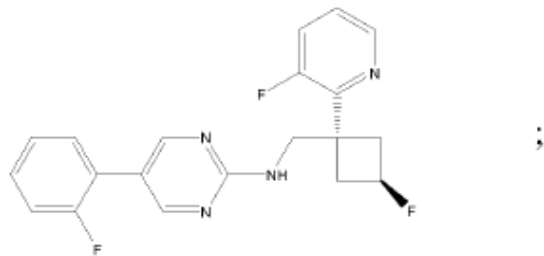
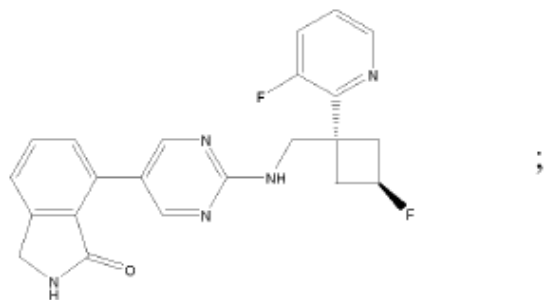
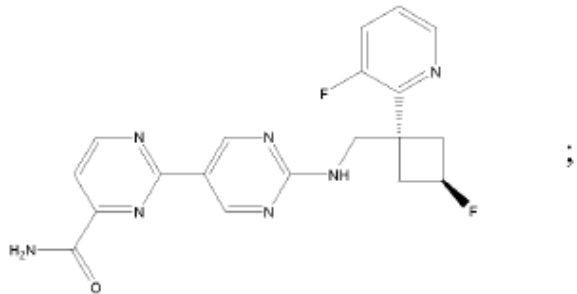
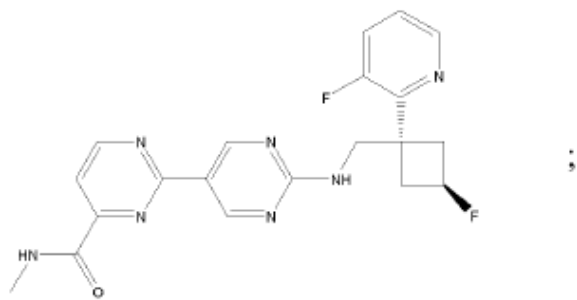
5

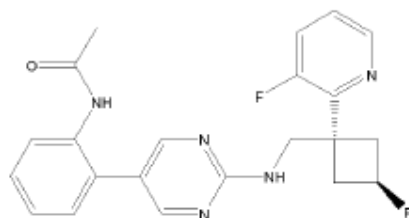


5

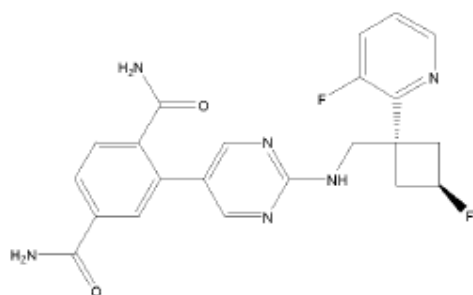




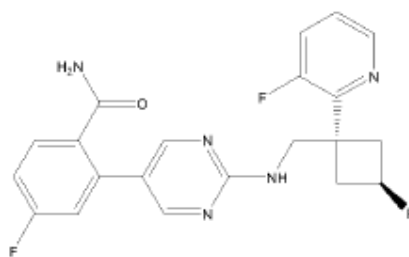




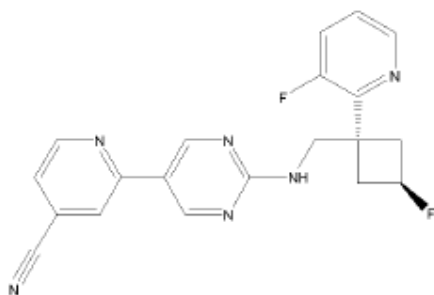
5



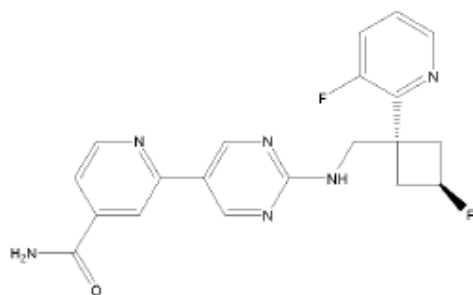
5



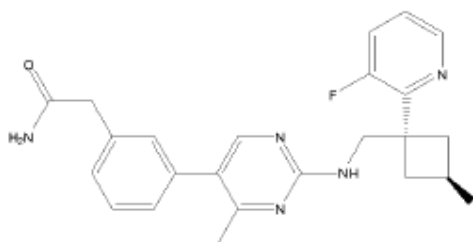
5



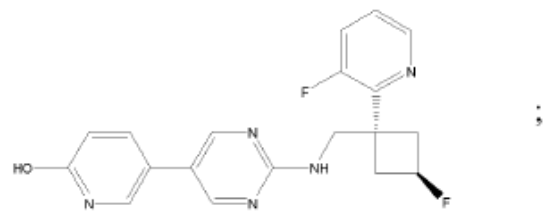
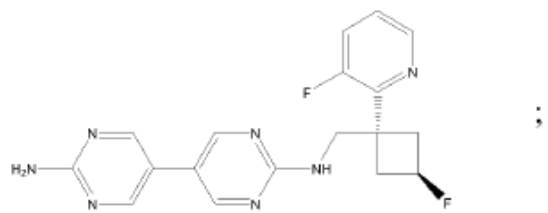
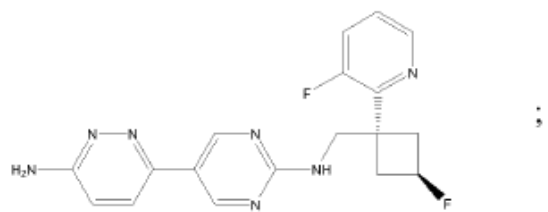
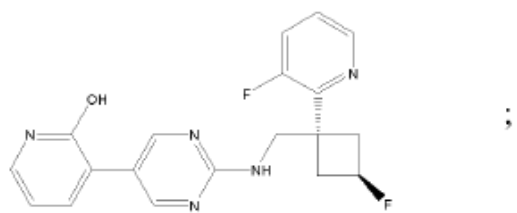
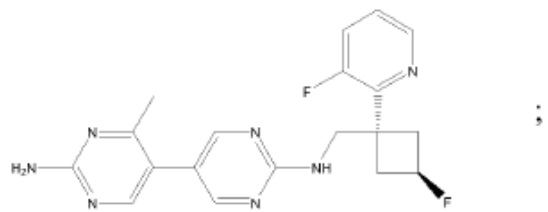
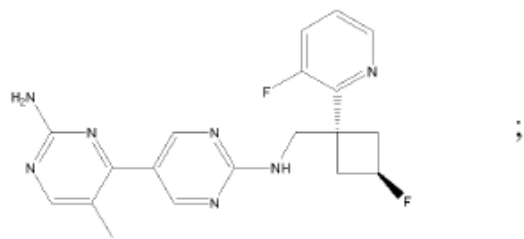
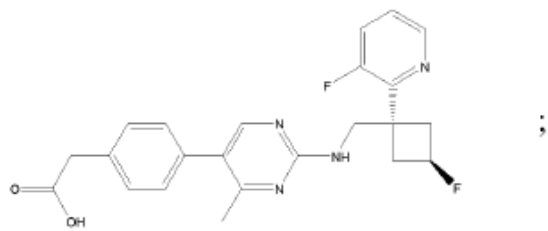
5

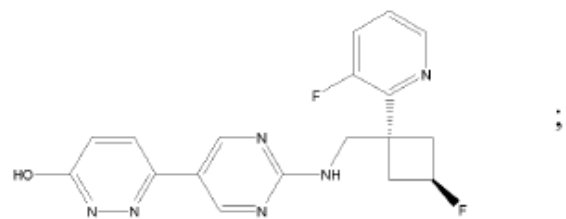
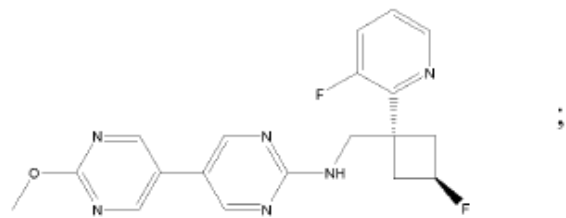
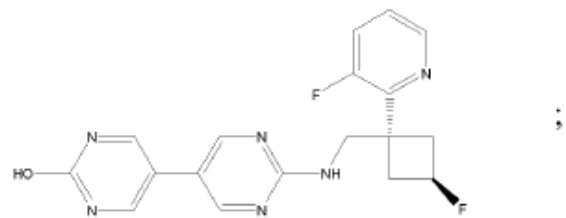
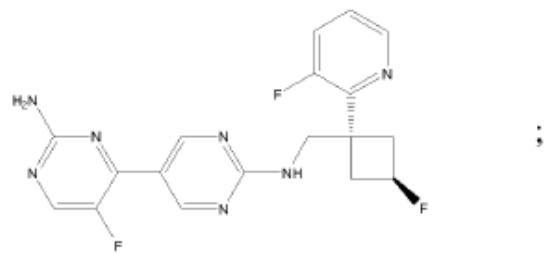
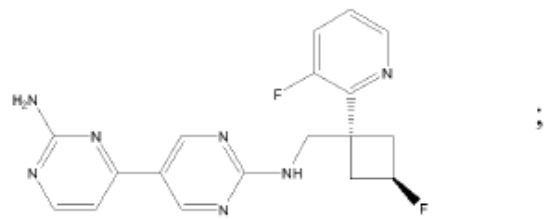
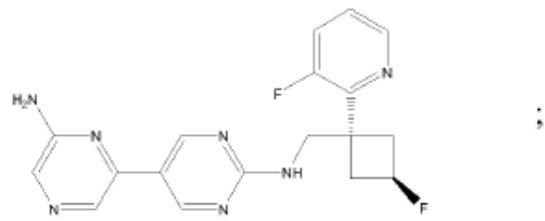
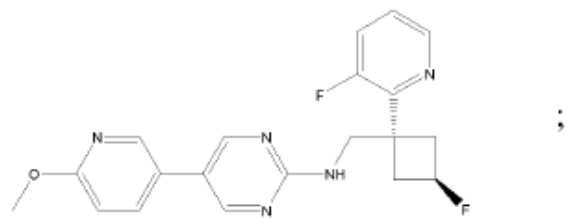


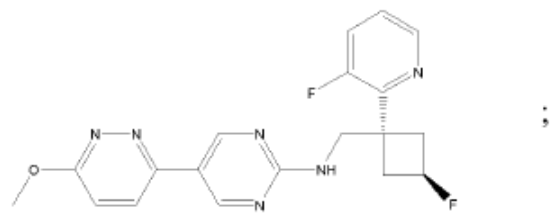
5



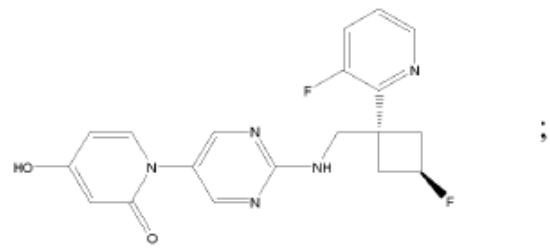
5



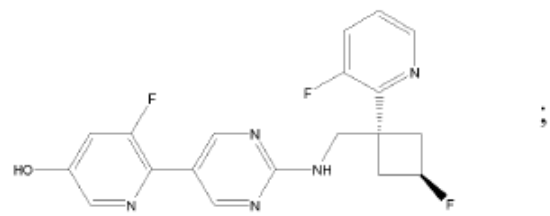




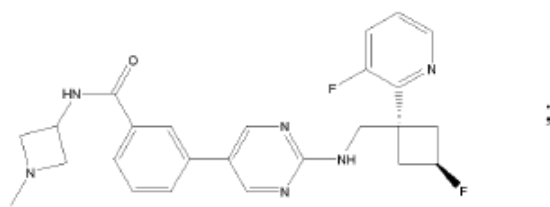
5



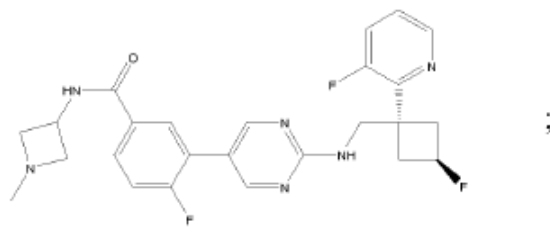
5



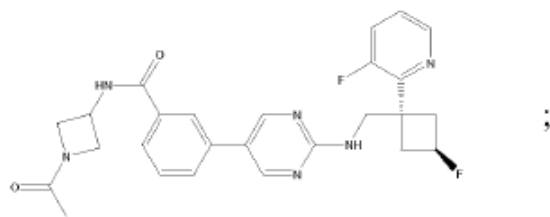
5



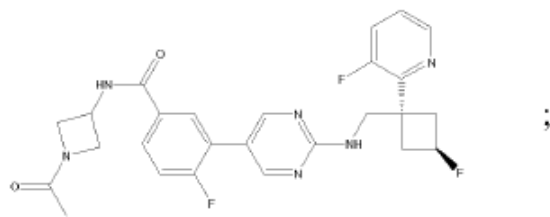
5



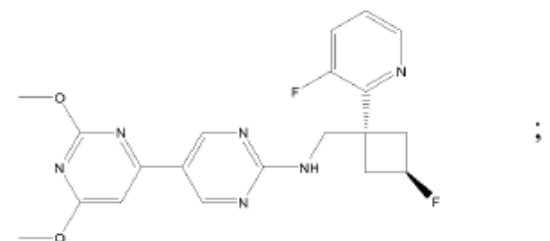
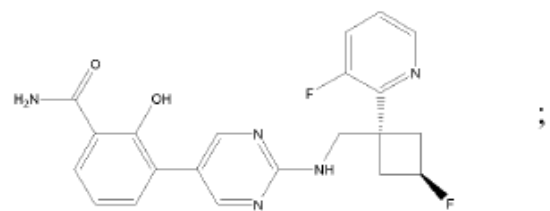
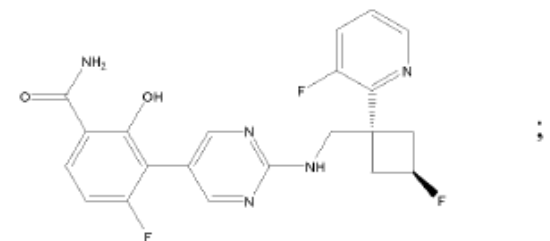
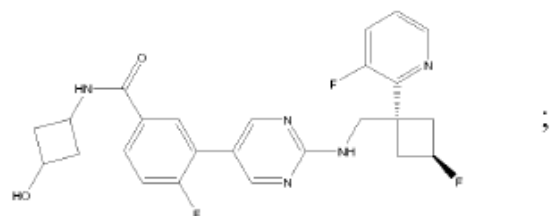
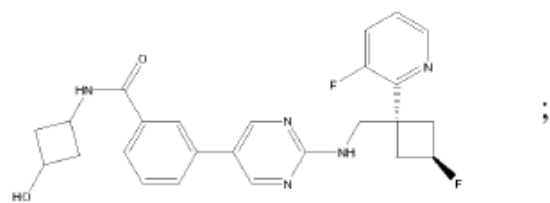
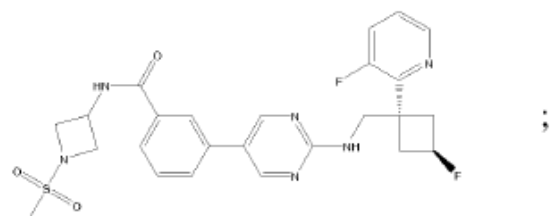
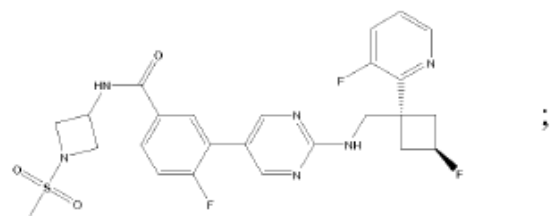
5

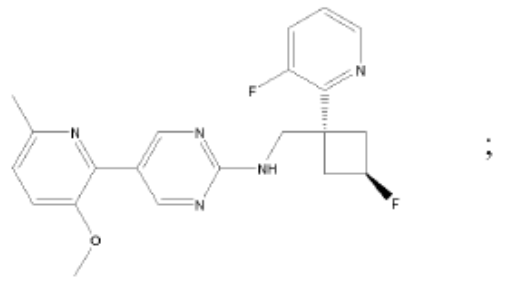
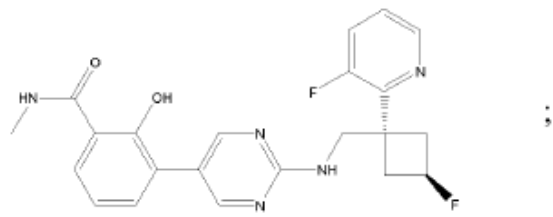
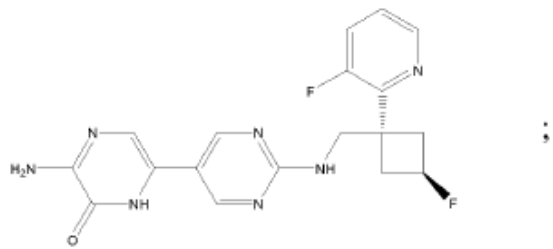
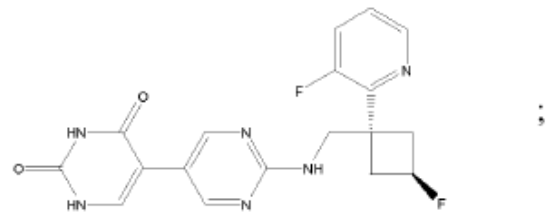
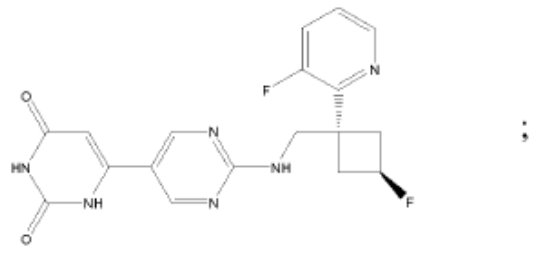
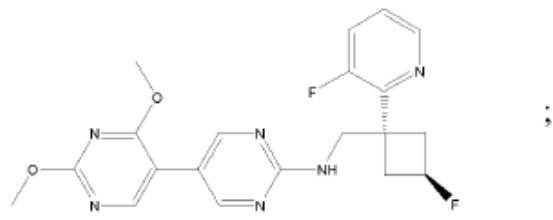


5

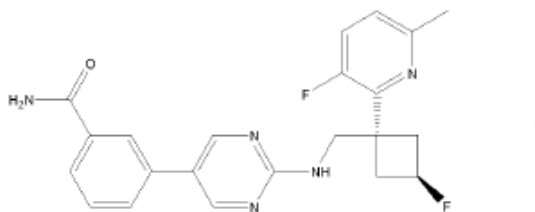


5



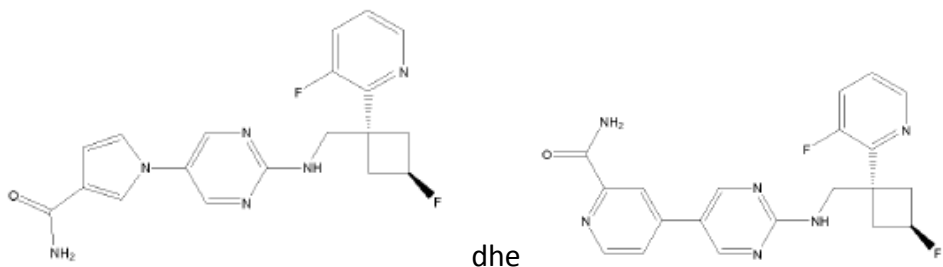


dhe



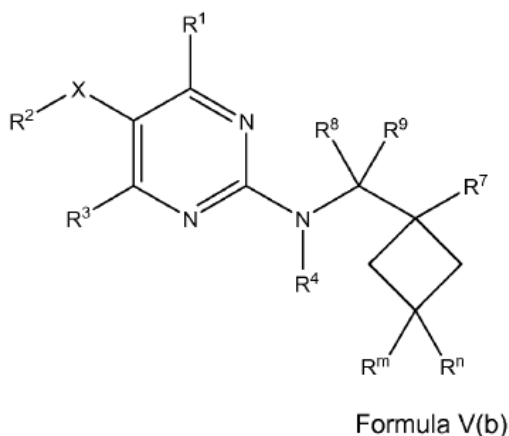
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

19. Një komponim i pretendimit 1 i përzgjedhur nga



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

20. Komponimi i pretendimit 1, ku komponimi ka Formulën V(b), ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



ku njëri nga R^m dhe R^n është hidrogjen dhe tjetri është fluor;

ku fluori dhe R^7 janë në një konfigurim trans në lidhje me një tjetër unazë ciklobutili;

ku X është një lidhje;

ku R^1 , R^3 dhe R^4 janë secili hidrogjen;

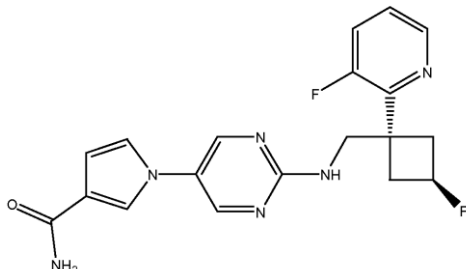
ku R^2 është përzgjedhur nga furanil, pirrolil, tiofenil, tiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, imidazolil, triazolil dhe tetrazolil, secili opsionalisht i zëvendësuar me $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$;

ku R^7 është 2-piridil opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues të përzgjedhur nga halogjen, CN, okso, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^b R^c$, $NR^b R^c$, $NR^d C(O)R^a$, $NR^d C(O)OR^a$, $NR^d C(O)NR^b R^c$, $NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $NR^d C(S)R^a$, $NR^d C(S)OR^a$, $NR^d C(S)NR^b R^c$, $NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $NR^d S(O)R^a$, $NR^d SO_2 R^a$,

$NR^d SO_2 NR^b R^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^b R^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^b R^c$, $C(NR^e)NR^b R^c$, SR^a , $S(O)R^a$, $SO_2 R^a$, $SO_2 NR^b R^c$, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{2-6} alkenil,

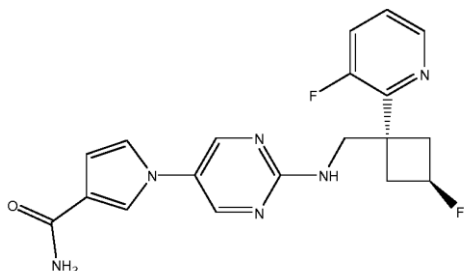
C₂₋₆alkinil, C₃₋₆cikloalkil, C₃₋₆cikloalkenil, heterocikloalkil 3-6 elementësh, heterocikloalkenil 3-6 elementësh, fenil, naftil, C₇₋₁₁ aralkil, dhe heteroaril 5-10 elementësh, ku secili prej grupeve C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₈ cikloalkil, C₃₋₈ cikloalkenil, heterocikloalkil 3-8 elementësh, heterocikloalkenil 3-8 elementësh, C₆₋₁₀ aril, C₇₋₁₁ aralkil dhe heteroaril 5-10 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R^f; dhe ku R⁸ dhe R⁹ janë secili hidrogjen.

21. Një komponim i pretendimit 1, i cili është



22. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 20, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose komponimi i pretendimit 21 për shembull, ku përbërja farmaceutike është formuluar për administrim oral, nën gjuhë, nën lëkurë, parenteral, intravenoz, intranasal, lokal, transdermal, intraperitoneal, intramuskular, intrapulmonar, vaginal, rektal, ose intraokular, veçanërisht, ku përbërja farmaceutike është formuluar për administrim oral.

23. Një përbërje farmaceutike që përmban



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm ose një mbushës farmaceutikisht i pranueshëm, ku transportuesi farmaceutikisht i pranueshëm ose mbushësi farmaceutikisht i pranueshëm është përzgjedhur nga grupi që konsiston në manitol, laktozë, niseshte, stearat magnezi, sakarinë natriumi, talk, celulozë, kroskarmelozë natriumi, glukozë, xhelatinë, sukrozë dhe karbonat magnezi.

24. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 20, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose komponimi i pretendimit 21 për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose gjendjeje të përzgjedhur nga çrregullimet neuromuskulare, gjendjet e rënies së muskujve, miopati të muskulare, mangësitë që lidhen me riaftësimin, sëmundja vaskulare periferike, sëmundja arteriale periferike, dobësia, atrofia muskulare dhe lodhja, sindroma metabolike, sindroma e lodhjes kronike dhe obeziteti, ose për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose gjendjeje të përzgjedhur nga sëmundja pulmonare obstruktive kronike dhe dështimi i zemrës,

ose për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje të përzgjedhur nga Skleroza Laterale Amiotrofike (SLA), Atrofia Muskulare Spinale (AMS) dhe myasthenia gravis, ose për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje të përzgjedhur nga sëmundja vaskulare periferike dhe sëmundja arteriale periferike.

- 25.** Komponimi për përdorimin e pretendimit 24, ku sëmundja ose gjendja është Skleroza Laterale Amiotrofike (SLA).
- 26.** Komponimi për përdorimin e pretendimit 24, ku sëmundja ose gjendja është Atrofia Muskulare Spinale (AMS).

(11) **9170**

(97) EP2786756 / 11/03/2020

(96) 14175282.4 / 11/11/2011

(22) 17/03/2020

(21) AL/P/ 2020/164

(54) **Terapi e kombinuar me një frenues topoisomerase**

23/06/2020

(30) EP 10382300 12/11/2010 EP

(71) Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes, 1, Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES

(72) Moneo Ocaña, Victoria (Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina-Norte,

28770 Colmenar Viejo, Madrid); García Fernández, Luis Francisco (Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes

1, Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid); Galmarini, Carlos María (Pharma

Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid);

Guillén Navarro, María José (Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina-Norte,

28770 Colmenar Viejo, Madrid); Avilés Marín, Pablo Manuel (Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1,

Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid); Santamaría Nuñez, Gema (Pharma

Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e kancerit, që përfshin administrimin e një sasive terapeutikisht efektive të PM01183, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, në kombinim sinergjik me një sasi terapeutikisht efektive të një frenuesi topoisomerase I dhe/ose II, ku frenuesi topoisomerase I dhe/ose II është zgjedhur nga topotecan, SN-38, irinotecan, kamptotecinë, rubitecan, etoposide dhe teniposide.

2. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në rritjen e efikasitetit terapeutik të një frenuesi topoisomerase I dhe/ose II në trajtimin e kancerit, e cila përfshin administrimin tek një pacient në nevojë të saj të një sasive terapeutikisht efektive të PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, në kombinim sinergjik me një frenuesin topoisomerase I dhe/ose II të sipërpërmendur, ku frenuesi topoisomerase I dhe/ose II është zgjedhur nga topotecan, SN-38, irinotecan, kamptotecinë, rubitecan, etoposide dhe teniposide.

3. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe frenuesi topoisomerase I dhe/ose II është pjesë e të njëjtit medikament.

4. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe frenuesi topoisomerase I dhe/ose II janë siguruar si medikamente të ndara për administrim në të njëjtën kohë ose në kohë të ndryshme.
5. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 4, ku PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe frenuesi topoisomerase I dhe/ose II janë siguruar si medikamente të ndara për administrim në kohë të ndryshme.
6. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mësipërm, ku frenuesi topoisomerase I dhe/ose II është zgjedhur nga topotecan, irinotecan dhe etoposide.
7. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mësipërm, ku frenuesi topoisomerase I dhe/ose II është irinotecan.
8. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas çdonjërit pretendim të mësipërm, ku kanceri për t'u trajtuar është zgjedhur nga kanceri i mushkërive, sarkoma, melanoma malinje, karcinoma e fshikëzës, kanceri i prostatës, karcinoma e pankreasit, kanceri i tiroides, karcinoma gastrike, kanceri ovarian, hepatoma, kanceri i gjirit, kanceri kolorektal, kanceri i veshkave, kanceri i ezofagut, neuroblastoma, kanceri i trurit, kanceri cervikal, kanceri anal, kanceri testikular, leuçemia, mieloma e shumëfishtë dhe limfoma.
9. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 8, ku kanceri për t'u trajtuar është zgjedhur nga kanceri i mushkërive, sarkoma, melanoma malinje, kanceri i prostatës, karcinoma e pankreasit, karcinoma gastrike, kanceri ovarian, hepatoma, kanceri i gjirit, kanceri kolorektal, kanceri i veshkave dhe kanceri i trurit.
10. PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 9, ku kanceri për t'u trajtuar është zgjedhur nga kanceri i mushkërive, sarkoma, melanoma malinje, kanceri i prostatës, karcinoma e pankreasit, karcinoma gastrike, kanceri ovarian, hepatoma, kanceri i gjirit, kanceri kolorektal, kanceri i veshkave dhe kanceri i trurit.
11. Një set për përdorim në trajtimin e kancerit i cili përfshin një formë doze të PM01183, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një formë doze të frenuesit topoisomerase I dhe/ose II dhe udhëzimeve për përdorimin e të dy ilaçeve në kombinim sinergjik siç përshkruhet në çdonjërin prej pretendimeve të mëparshme, ku frenuesi topoisomerase I dhe/ose II është zgjedhur nga topotecan, SN-38, irinotecan, kamptotecinë, rubitecan, etoposide dhe teniposide.

(11) **9156**

(97) EP2994154 / 26/02/2020

(96) 14726437.8 / 09/05/2014

(22) 06/04/2020

(21) AL/P/ 2020/223

(54) **PEPTIDE ANTIMIKROBIALE**

22/06/2020

(30) EP 13167240 10/05/2013 EP

(71) Academisch Ziekenhuis Leiden h.o.d.n. LUMC

Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, NL

(72) NIBBERING, Petrus Hendricus (c/o Albinusdreef 2, NL-2333 ZA Leiden); DRIJFHOUT, Jan Wouter (c/o Albinusdreef 2, NL-2333 ZA Leiden) ;HIEMSTRA, Pieter (c/o Albinusdreef 2, NL-2333 ZA Leiden)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) .1. Një polipeptide rekombinante ose e izoluar që përfshin deri në 200 aminoacide në gjatësi dhe përfshin një sekuençë aminoacide LAREYKKIVEKLRWLRQVLRTRLR ose një variant të sekuençës aminoacide të sipërpërmendur, polipeptide e sipërpërmendur që ka aktivitet antibakterial, varianti i sipërpërmendur që ka të paktën 16 aminoacide dhe:

- që ka deri në 5 nga zëvendësuesit e aminoacideve të mëposhtme:

- zëvendësimi i një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i L, I, V ose A nga një tjetër aminoacide nga grupi i sipërpërmendur;
- zëvendësimi i një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i R, K ose H nga një tjetër aminoacid i zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur;
- zëvendësimi i E nga Q
- zëvendësimi i Y ose W nga F
- zëvendësimi i një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i Q, N, A, S ose T nga një tjetër aminoacid i zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur

- që ka një ose më shumë zëvendësues të një aminoacide nga një D-aminoacid korrespondues,

- që ka deri në 5 zëvendësues të një aminoacidi nga një aminoacid jo-natyral korrespondues ku një aminoacid jo-natyral korrespondues i sipërpërmendur:

- është një β -aminoacide korrespondues;
- është acid t-butilalanine, 2-naftilalanine; L-3-(2-naftil)alanine ose 2-aminoizobutirik kur aminoacidi natyral është alanine;
- është acid homoarginine, ornitine, N5-karbamoilornitine ose 3-amino-propionik kur aminoacidi natyral është arginine;
- është N-etilasparagine kur aminoacidi natyral është asparagine;
- është 4-tert-butil hidrogjen 2-azidosucinate kur aminoacidi natyral është acidi aspartik.
- është acid cisteik ose homocisteine kur aminoacidi natyral është cisteine;
- është acid γ -karboksi-DL-glutamik ose acid 4-fluoro-DL-glutamik kur aminoacidi natyral është acid glutamik;
- është D-citruline ose tio-L-citruline kur aminoacid natyral është glutamine;
- është N- metilglicine, t-butilglicine, N-metilglicine ose D-alilglicine kur aminoacidi natyral është glicine;
- është 3-(3-metil-4-nitrobenzil)-L-histidine metil ester kur aminoacidi natyral është histidine;
- është izodesmosine, N-metilisoleucine ose alo-isoleucine kur aminoacidi natyral është izoleucine;
- është norleucine, desmosine ose 5,5,5-trifluoro-leucine kur aminoacidi natyral është leucine;
- është 6-N-metilisine, acid 2-amino heptanoik, N-acetilisine, hidroksilisine ose alo-hidroksilisine kur aminoacidi natyral është lisine;
- është metionine sulfokside kur aminoacidi natyral është metionine;
- është p-amino-L-fenilalanine, 3-benzotienilalanine p-bromofenilalanine, p-acil-L-fenilalanine, 2-fluorofenilalanine, 3-fluorofenilalanine ose 4-fluorofenilalanine kur aminoacidi natyral është fenilalanine;

- është 3-hidroksiproline, 4-hidroksiproline ose 1-acetil-4-hidroksi-L-proline kur aminoacidi natyral është proline;
- është homoserine, isoserine ose 3-fenilserine kur aminoacidi natyral është serine;
- është D-tiroksine ose alo-treonine kur aminoacidi natyral është treonine;
- është 5-hidroksi-tritofan, 5-metoksi-triptofan ose 5-fluoro-triptofan kur aminoacidi natyral është triptofan.
- është O-metil-L-tirosine, O-4-alil-L-tirosine ose 3-kloro-tirosine kur aminoacidi natyral është tiroksine; ose
- është norvaline, N-metilvaline ose 3-fluoro-valine kur aminoacidi natyral është valine; dhe/ose
- që ka një sekuencë retro-inverso prej të paktën 16 aminoacide të vazhdueshme nga sekuenca aminoacide e sipërpërmendur.

2. Një polipeptide rekombinante ose e izoluar që përfshin deri në 200 aminoacide aminoacide në gjatësi dhe përfshin një sekuencë aminoacide LAREYKKIVEKLRWLRQVLRTLR, ose një variant të sekuencës aminoacide të sipërpërmendur, polipeptide e sipërpërmendur që ka aktivitet antibakterial, varianti i sipërpërmendur që ka të paktën 16 aminoacide dhe ka deri në 5 prej zëvendësuesve të aminoacideve të mëposhtëm:

- zëvendësues i L në pozicion aminoacid 1 nga I, V ose A
- zëvendësues i A në pozicion aminoacid 2 nga L, V, Q ose I
- zëvendësues i R në pozicion aminoacid 3 nga K ose H
- zëvendësues i E në pozicion aminoacid 4 nga Q
- zëvendësues i Y në pozicion aminoacid 5 nga F ose W
- zëvendësues i K në pozicion aminoacid 6 nga R ose H
- zëvendësues i K në pozicion aminoacid 7 nga R ose H
- zëvendësues i I në pozicion aminoacid 8 nga L, V ose A
- zëvendësues i V në pozicion aminoacid 9 nga L, I ose A
- zëvendësues i E në pozicion aminoacid 10 nga Q
- zëvendësues i K në pozicion aminoacid 11 nga R ose H
- zëvendësues i L në pozicion aminoacid 12 nga I, V ose A
- zëvendësues i K në pozicion aminoacid 13 nga R ose H
- zëvendësues i R në pozicion aminoacid 14 nga K ose H
- zëvendësues i W në pozicion aminoacid 15 nga F ose Y
- zëvendësues i R në pozicion aminoacid 17 nga H ose K
- zëvendësues i Q në pozicion aminoacid 18 nga N, A, S ose T
- zëvendësues i V në pozicion aminoacid 19 nga L, I ose A
- zëvendësues i L në pozicion aminoacid 20 nga I, V ose A
- zëvendësues i R në pozicion aminoacid 21 nga K ose H
- zëvendësues i T në pozicion aminoacid 22 nga Q, N ose A
- zëvendësues i R në pozicion aminoacid 24 nga H ose K.

3. Polipeptide sipas pretendimit 1, ku polipeptide i sipërpërmendur është N-terminal dhe/ose C-terminal i modifikuar, në mënyrë të preferuar duke përfshirë një N-terminal acetyl-, heksanoil-, dekanoil-, miristoil-, NH-(CH₂-CH₂-O)₁₁-CO- ose propionil-mbetje dhe /ose duke përfshirë një C-terminal amide-, NH-(CH₂-CH₂-O)₁₁-CO-amide-, ose një ose dy grupe amino-heksanoil.

4. Polipeptide sipas pretendimit 1 ose 3, ku varianti i sipërpërmendur përfshin të paktën një sekuençë aminoacide YKKIVEKLRWLRQVL që ka deri në 5 prej zëvendësuesve aminoacide sic përcaktohet në pretendimin 1.

5. Një molekulë acidi nukleik që përfshin një sekuençë acidi nukleik që kodon një polipeptide sipas pretendimit 2 ose një polipeptide që përfshin deri në 200 aminoacide në gjatësi dhe përfshin një sekuençë aminoacide LAREYKKIVEKLRWLRQVLRTLR ose një variant i sekuençës aminoacide të sipërpërmendur, polipeptide e sipërpërmendur që ka aktivitet antibakterial, varianti i sipërpërmendur që ka të paktën 16 aminoacide dhe:

- që ka deri në 5 prej zëvendësuesve të aminoacideve të mëposhtme:

- zëvendësues të një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i L, I, V ose A nga një tjetër aminoacid të zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur;
- zëvendësues të një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i R, K ose H nga një tjetër aminoacid të zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur;
- zëvendësues i E nga Q
- zëvendësues i Y ose W nga F
- zëvendësues të një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i Q, N, A, S ose T nga një tjetër aminoacid të zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur dhe/ose

- që ka një sekuençë retro-inverso prej të paktën 16 aminoacide në vazhdimësi nga sekuenca aminoacide e sipërpërmendur.

6. Një vektor që përfshin molekulën e acidit nukleik sipas pretendimit 5.

7. Një qelizë pritëse rekombinante që përfshin molekulën e acidit nukleik sipas pretendimit 5 dhe/ose vektorin sipas pretendimit 6.

8. Një përbërje farmaceutike që përfshin polipeptide sipas cdonjë prej pretendimeve 1-4 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, molekula e acidit nukleik sipas pretendimit 5 dhe/ose vektori sipas pretendimit 6 dhe të paktën një transportues farmaceutikisht të pranueshëm, diluent dhe/ose përsheptues.

9. Përbërje farmaceutike sipas pretendimit 8, e cila është formuluar për administrim topikal, si psh. një krem, xhel, pomadë, locion, shkumë, suspension, sprej, aerosol, aerosol pluhur.

10. Përbërje farmaceutike sipas pretendimit 8 ose 9, më tej përfshin një agjent shtesë antimikrobiotik, në mënyrë të preferuar të zgjedhur nga grupi i përbërë nga penicilina, cefamospirin, mupirocin, karbapenem.

11. Përbërje farmaceutike sipas cdonjë prej pretendimeve 8-10 që përfshin një transportues shpërndarës të targetuar, kontrolluar dhe/ose ciluar që përfshin polipeptiden e sipërpërmendur, ku transportuesi i sipërpërmendur është në mënyrë të preferuar i zgjedhur nga grupi i përbërë nga nanopjesë, mikropjesë, nanokapsula, mikrokapsula, liposome, mikrosfera, hidroxhel, polimere, lipidkomplekse, serum albumina, antitropa, ciklodekstrin dhe dekstran.

12. Mbulesë për një pajisje mjekësore që përfshin një polipeptide sipas cdonjë prej pretendimeve 1-4.

13. Polipeptide sipas cdonjë prej pretendimeve 1-4 dhe/ose molekulë acidi nukleik sipas pretendimit 5 për përdorim si një agjent terapeutik, profilaktik ose diagnostikues.

14. Polipeptide dhe/ose molekula acidi nukleik për përdorim sipas pretendimit 13 në trajtimin e infeksionit bakterial dhe/ose në trajtimin e një kondicioni që rezulton nga infeksioni bakterial.

15. Një metodë për përgatitjen e një polipeptide sipas pretendimit 2 ose një polipeptide që përfshin deri në 200 aminoacide në gjatësi dhe përfshin një sekuençë aminoacide LAREYKKIVEKLRWLRQVLRTLR ose një variant i sekuençës aminoacide të sipërpërmendur, polipeptide e sipërpërmendur që ka aktivitet antibakterial, varianti i sipërpërmendur ka të paktën 16 aminoacide dhe:

- që ka deri në 5 prej zëvendësuese të aminoacideve të mëposhtme:

- zëvendësues të një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i L, I, V ose A nga një tjetër aminoacid të zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur;
- zëvendësues të një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i R, K ose H nga një tjetër aminoacid të zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur;
- zëvendësues i E nga Q
- zëvendësues i Y ose W nga F
- zëvendësues të një ose më shumë aminoacideve të zgjedhur nga grupi i Q, N, A, S ose T nga një tjetër aminoacid të zgjedhur nga grupi i sipërpërmendur dhe/ose

- që ka një sekuençë retro-inverso prej të paktën 16 aminoacide në vazhdimësi nga sekuenca aminoacide e sipërpërmendur, metoda e sipërpërmendur përfshin:

- sigurimin e një molekule acidi nukleik sipas pretendimit 5;
- transformimin e një qelize pritëse me molekulën e acidit nukleik të sipërpërmendur;
- kultivimin e qelizës pritëse të sipërpërmendur sipas kondicioneve që lejojnë shprehjen e polipeptides së sipërpërmendur;
- mbledhjen e polipeptides së sipërpërmendur nga qelizat e sipërpërmendura;
- opsionalisht N-terminal ose C-terminal duke modifikuar polipeptiden e sipërpërmendur.

(11) **9157**

(97) EP2328601 / 22/01/2020

(96) 09789142.8 / 14/08/2009

(22) 09/04/2020

(21) AL/P/ 2020/233

(54) **FORMULIME QË PËRMBAJNË LINAKLOTID PËR ADMINISTRIM ORAL**

22/06/2020

(30) 231725 P 06/08/2009 US; 273332 P 03/08/2009 US and 89422 P 15/08/2008 US

(71) Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts A 02142, US

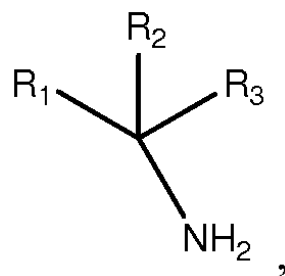
(72) GROSSI, Alfredo (102 Ten Hills Road, SomervilleMA 02145); MO, Yun (60 Fairfield Way Apt. 1, CommackNY 11725); FRETZEN, Angelika (7 Avon Street, SomervilleMA 02143); DEDHIYA, Mahendra (1 Lea Court, PomonaNY 10970-3219); WITOWSKI, Steven (171 Laurel Street, MelroseMA 02176) ;ZHAO, Hong (74 Cragie Street Apt. 31, SomervilleMA 02143)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57) 1.Një përbërje farmaceutike që përmban një transportues farmaceutikisht të pranueshëm, linaklotid, një kation të përzgjedhur nga Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ ose Al^{3+} , dhe një aminë parësore të penguar në mënyrë sterike, ku përbërja farmaceutike është një përbërje e ngurtë e përshtatshme për administrim oral.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku i përmenduri Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ ose Al^{3+} , sigurohet si klorur magnezi, klorur kalciumi, fosfat kalciumi, sulfat kalciumi, acetat zinku, klorur manganic, klorur kaliumi, klorur natriumi ose klorur alumini.
3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku kationi i përmendur është Ca^{2+} .
4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku kationi i përmendur është Ca^{2+} dhe sigurohet si klorur kalciumi.
5. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku amina parësore e penguar në mënyrë sterike është një aminoacid, një aminë polimerike, ose një komponim i formulës:

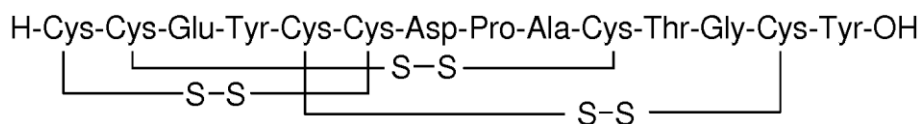


ku R_1 , R_2 dhe R_3 janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga: H; $-C(O)OH$; C_1-C_6 alkil, opsionalisht i zëvendësuar nga $-CO_2H$, $-CONH_2$, ose një aril ose heteroaril 5-10 elementësh; C_1-C_6 alkoksialkil; ose C_1-C_6 tioalkoksialkil, ku secili prej grupeve të mësipërme alkil ose aril mund të zëvendësohet veçmas ose në mënyrë të shumëfishtë me halogjen ose $-NH_2$, dhe me kusht që jo më shumë se dy prej R_1 , R_2 dhe R_3 janë H.

6. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1-4, ku amina parësore e penguar në mënyrë sterike është histidinë, fenilalaninë, alaninë, acid glutamik, acid aspartik, glutaminë, leucinë, metioninë, asparaginë, tirozinë, treoninë, izoleucinë, triptofan ose valinë.
7. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1-4, ku amina parësore e penguar në mënyrë sterike është leucinë.
8. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja për më tej përmban një glidant, lubrifikues ose shtesë farmaceutikisht të pranueshëm që veprojnë njëkohësisht si një glidant dhe lubrifikant.
9. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja për më tej përmban një ose më shumë të një antioksidanti, një bashkuesi farmaceutikisht të pranueshëm, ose një mbushësi farmaceutikisht të pranueshëm.

10. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 9, ku përbërja përmban një bashkues farmaceutikisht të pranueshëm të përzgjedhur nga alkooli i polivinilit, polivinilpirrolidoni (povidoni), një niseshte, maltodekstrina ose eteri i celulozës.
11. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 10, ku bashkuesi farmaceutikisht i pranueshëm është një eter celuloze i përzgjedhur nga metilceluloza, etilceluloza, karboksimetilceluloza, celulozë hidroksietili, metilcelulozë hidroksietili, celulozë hidroksipropili dhe metilcelulozë hidroksipropili.
12. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 9-11, ku përbërja përmban një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm dhe mbushësi farmaceutikisht i pranueshëm është celulozë, izomalt, manitol ose fosfat kalciumi dibazik.
13. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 12, ku celuloza është përzgjedhur nga celuloza mikrofine dhe celuloza mikrokristallore.
14. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku amina parësore e penguar në mënyrë sterike është leucinë dhe raporti molar i leucinës ndaj linaklotidit është të paktën 10:1.
15. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku kationi Ca^{2+} , amina parësore e penguar në mënyrë sterike është leucinë, dhe raporti molar i Ca^{2+} ndaj leucinës është të paktën 1:1.
16. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku raporti molar i kationit:amina parësore e penguar në mënyrë sterike:linaklotid është 40-100:20-50:1.
17. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku kationi është Ca^{2+} , amina parësore e penguar në mënyrë sterike është leucinë, dhe raporti molar i Ca^{2+} :leucinë:linaklotid është 60:30:1.
18. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku:

(i) një produkt hidrolize që ka strukturën e



përmban më pak se 2% ndaj peshës krahasuar me peshën e linaklotidit; ose

(ii) një produkt i oksidimit të linaklotidit që ka një peshë molekulare prej 1542.8 përmban më pak se 2% ndaj peshës krahasuar me peshën e linaklotidit.

19. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja përmban:

linaklotid;

Ca^{2+} ;

leucinë; dhe

metilcelulozë hidroksipropili,

ku linaklotidi është i pranishëm në përbërjen farmaceutike në një sasi ndërmjet 100 µg deri në 600 µg dhe raporti molar i Ca^{2+} :leucinë:linaklotid është ndërmjet 5-100:5-50:1.

- 20.** Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 19, ku Ca^{2+} sigurohet si CaCl_2 .
- 21.** Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja përmban toptha të veshur dhe topthat janë veshur me një tretësirë veshëse që përmban linaklotid.
- 22.** Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 21, ku tretësira veshëse përmban:

linaklotid;
 Ca^{2+} ;
leucinë; dhe
metilcelulozë hidroksipropili,

ku linaklotidi është i pranishëm në përbërjen farmaceutike në një sasi ndërmjet 100 µg deri në 600 µg dhe raporti molar i Ca^{2+} :leucinë:linaklotid është ndërmjet 5-100:5-50:1.

- 23.** Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 22, ku topthat përmbajnë celulozë mikrokristalore.
- 24.** Një metodë për të përgatitur një përbërje farmaceutike që përmban linaklotid ose një kripë të tij, ku metoda përmban:

(a) sigurimin e një tretësire ujore që përmban:

- (i) linaklotid ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme;
(ii) një kation të përzgjedhur nga Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ ose Al^{3+} , dhe një aminë parësore të penguar në mënyrë sterike;
dhe
(iii) opsionalisht, një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm; dhe

(b) aplikimin e tretësirës ujore tek një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm për të krijuar mbushës të veshur me linaklotid.

- 25.** Metoda sipas pretendimit 24, ku tretësira ujore aplikohet tek mbushësi nëpërmjet spërkatjes.
- 26.** Një përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1-23 për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një pacienti që vuan nga dëmtimi i lëvizshmërisë së zorrëve, sindroma e zorrës së irrituar, kapsllëku, dispepsia, gastroparesis, pseudo-obstruksioni kronik i zorrës, sëmundja Crohn, koliti ulceroz, sëmundja e zorrës së inflamuar, ose dhimbja e shoqëruar nga kapsllëku.
- 27.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 26, ku sindroma e zorrës së irrituar e përmendur është sindroma e zorrës së irrituar me dominim të kapsllëkut ose sindroma e zorrës së irrituar me alternime.
- 28.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 27, ku sindroma e zorrës së irrituar e përmendur është sindroma e zorrës së irrituar me dominim të kapsllëkut.

- 29.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 26, ku kapsllëku i përmendur është kapsllëku kronik, kapsllëku idiopatik, ileumi pas operimit, ose kapsllëku i shkaktuar nga përdorimi i narkotikëve.
- 30.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 29, ku kapsllëku i përmendur është kapsllëku kronik.
- 31.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-30, ku përbërja farmaceutike përmban 50 µg në 1 mg të linaklotidit.
- 32.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-30, ku përbërja farmaceutike përmban 67.5 µg, 133 µg, 150 µg, 266 µg ose 300 µg linaklotid.
- 33.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-30, ku përbërja farmaceutike përmban 266 µg linaklotid.
- 34.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-30, ku përbërja farmaceutike përmban 133 µg linaklotid.
- 35.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-34, ku përbërja farmaceutike administrohet një herë ose dy herë në ditë.
- 36.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-35, ku përbërja farmaceutike administrohet një herë në ditë si një ose dy tableta ose kapsula.
- 37.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-36, ku përbërja farmaceutike administrohet tek pacienti për një periudhë prej të paktën katër javësh.
- 38.** Përbërja farmaceutike për përdorimin e secilit prej pretendimeve 26-37, ku trajtimi me përbërjen përmirëson të paktën një simptomë të përzgjedhur nga dhimbja abdominale e reduktuar, një rritje në numrin e lëvizjeve të plota spontane të zorrëve (SBM) në një javë, qëndrueshmëria e përmirësuar e jashtëqitjes, tendosja e reduktuar, parehatia abdominale e reduktuar, fryrja e barkut e reduktuar, ose ashpërsia e reduktuar e simptomës së sindromës së zorrës së irrituar me kapsllëk (IBS-c).
- 39.** Një formë dozimi njësi që përmban një përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1-23.
- 40.** Një konteiner i vulosur që përmban një tërësi formash dozimi njësi sipas pretendimit 39.
- 41.** Përdorimi i një përbërjeje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1-23 për prodhimin e një medikamenti për trajtimin e një pacienti që vuan nga dëmtimi i lëvizshmërisë së zorrëve, sindroma e zorrës së irrituar, kapsllëku, dispepsia, gastroparesis, pseudo-obstruksioni kronik i zorrës, sëmundja Crohn, koliti ulceroz, sëmundja e zorrës së inflamuar, ose dhimbja e shoqëruar nga kapsllëku.

(11) **9171**

(97) EP3204486 / 25/03/2020

(96) 15848356.0 / 05/10/2015

(22) 28/04/2020

(21) AL/P/ 2020/271

(54) **REAKTOR KOMPAKT PËR TRAJTIM ENZIMATIK**

23/06/2020

(30) NO 20141197 07/10/2014 NO and NO 20150943 15/07/2015 NO

(71) Nuas Technology AS

Agnesbakken 9, 7100 Rissa, NO

(72) AGLen, Lars (Foreningsbakken 1, 7168 Lysöysundet)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Reaktor për hidrolizën enzimatike të një materiali që përfshin në sekuencë:

- një shkëmbyes të parë të nxehtësisë (HEX1) përshtatur për të ngrohur lëndën e parë që do t'i furnizohet reaktorit në një temperaturë brenda një intervali që favorizon hidrolizën enzimatike,
- një reaktor që përfshin dhoma të shumta të reaktorit të lidhura në seri (R1-R6) të ndara me valvola të mbyllura (V1-V5)
- një shkëmbyes të dytë të nxehtësisë (HEX2) përshtatur për të ngrohur përzierjen e reaksionit në një temperaturë më të lartë se intervali i temperaturës që favorizon hidrolizën enzimatike,

karakterizuar në atë që reaktori është i dizajnuar me dhoma reaktori në nivele të ndryshme vertikale, dhoma e parë e reaktorit (R1) që është më e sipërmyja dhe dhoma e fundit e reaktorit (R6) që është më e ulta, ndërkohë të paktën një dhomë reaktori është përshtatur për t'u ndezur me një gaz të rrjedhshëm inert.

2. Reaktori në përputhje me pretendimin 1, ku secila dhomë e reaktorit ka madhësi dhe formë të njëtrajtshme dhe shtrihet simetrike rreth një boshti vertikal.

3. Reaktori në përputhje me pretendimin 1 ku dhomat e reaktorit të sipërpërmendura janë tubulare dhe të prirura dhe të lidhura në mënyrë që montimi të jetë simetrik rreth një aksi vertikal.

4. Reaktori në përputhje me çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme, ku të gjitha dhomat e reaktorit (R1- R6) janë përshtatur që të nxiten me gaz të rrjedhshëm inert përmes furnizimit pranë skajit në rrjedhën e poshtme të dhomave të reaktorit dhe derdhen pranë skajit në rrjedhën e sipërme të dhomave të reaktorit.

5. Reaktori sipas çdo njërit prej pretendimeve 3-4, ku të paktën një nga shkëmbyesit e parë të nxehtësisë (HEX1) dhe shkëmbyesi i dytë i nxehtësisë (HEX2) është rregulluar përgjatë boshtit vertikal të reaktorit.

6. Reaktori sipas çdo njërit prej pretendimeve 3 deri në 5, ku shkëmbyesi i parë i nxehtësisë (HEX1) dhe shkëmbyesi i dytë i nxehtësisë (HEX2) janë rregulluar përgjatë boshtit vertikal të reaktorit.

7. Reaktori sipas pretendimit 5 ose 6, në shkëmbyesin e parë (HEX1) dhe të dytë të nxehtësisë (HEX2) janë rregulluar mbi njëri-tjetrin, në mënyrë bashkëqëndrore brenda spirales që formojnë dhomat e reaktorit.

8. Reaktori në përputhje me çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme, ku të paktën një dhomë pasterizuese (P1-P3) është pozicionuar në rrjedhën e poshtme të shkëmbyesit të dytë të nxehtësisë (HEX2).

9. Reaktori sipas pretendimit 8, ku të paktën një dhomë pasterizuese (P1-P3) është rregulluar si një dhomë tubulare me të njëjtën formë thelbësore si dhomat e reaksionit (R1-R6).

10. Reaktori sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 4, ose 8, ku secila dhomë e reaktorit (R101-R107) ka formën e një enë që ka një formë të thjeshtë, të rregullt, dhomat e reaktorit janë rregulluar vertikalisht mbi njëra-tjetrën me dhomën e parë të reaktorit (R101) që është më e sipërmja dhe dhoma e fundit e reaktorit (R107) që është më e ulëta.

11. Reaktori siç pretendohet në pretendim 10, ku secila dhomë reaktori (R101-R107) ka një pikë më të ulët në një pikë shkarkimi për materialin në dhomën e reaktorit.

12. Reaktori sipas pretendimit 10 ose 11, ku të paktën një dhomë pasterizuese është e pozicionuar në rrjedhën e poshtme të shkëmbyesit të dytë të nxehtësisë, secila dhomë pasterizuese (P101- P103) që ka formën e një enë me një formë të rregullt dhe është e rregulluar vertikalisht mbi njëri-tjetrin me dhomën e parë të pasterizimit (P101) që është më e sipërmja dhe e fundit pasterizuese (P103) që është më e ulëta.

13. Reaktori sipas njërit prej pretendimeve 10 ose 11, ku të paktën një dhomë pasterizuese është e pozicionuar në rrjedhën e poshtme të shkëmbyesit të dytë të nxehtësisë, një shkëmbyes të parë të nxehtësisë (HEX101) duke qenë i lidhur në rrjedhën e sipërme të dhomës së reaktorit (R101) dhe ku shkëmbyesi i dytë i nxehtësisë (HEX102) është i lidhur në rrjedhën e poshtme të dhomës së reaktorit të fundit (R107) dhe në rrjedhën e sipërme të dhomës së parë të pasterizimit (P101).

14. Reaktori sipas njërit prej pretendimeve 10-12, ku të paktën një dhomë pasterizuese është e pozicionuar në rrjedhën e poshtme të shkëmbyesit të dytë të nxehtësisë, reaktori duke u grupuar në katër grupe që janë rregulluar në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri, më e preferueshme ngjitur në mënyrë laterale me njëra-tjetrën ,shkëmbyesi i parë i nxehtësisë (HEX101) duke formuar grupin e parë, dhomat e reaktorëve (R101-R107) duke formuar një grup të dytë, shkëmbyesi i dytë i nxehtësisë (HEX102) duke formuar grupin e tretë ndërsa dhomat pasterizuese (P101-P103) formojnë grupin e katërt.

15. Reaktori në përputhje me çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme, ku secila dhomë e reaktorit (Ri) është rregulluar që të shkarkohet në mënyrë periodike me anë të furnizimit të gazit inert në presionin e tepërt në secilën dhomë të reaktorit (Ri) dhe hapjen e valvulës mbyllëse në rrjedhën e poshtme (Vi).

16. Reaktori në përputhje me çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme, ku reaktori përfshin ose është përshtatur për t'u lidhur me një pajisje ushqyese (54) të përshtatur për të shpërndarë një sasi të caktuar, të rregullueshme të enzimës me një sasi të caktuar të lëndës së parë për hidrolizë.

(96) 17706973.9 / 17/02/2017

(22) 28/04/2020

(21) AL/P/ 2020/274

(54) **PAJISJE SHPËRNDARJEJE E MEDIKAMENTIT PËR LËNGJE FARMACEUTIKE**

23/06/2020

(30) EP 16000443 24/02/2016 EP

(71) Sima Patent Ve Lisanslama Hizmetleri Ltd. STI

Yildiz Teknik Universitesi Davutpasa Kampusu, Teknoloji Gelistirme Bolgesi D1 Blok K.3, Esenler/Istanbul, TR

(72) BILGIC, Mahmut (Yildiz Teknik Universitesi Davutpasa Kampusu Teknoloji Gelistirme Bolgesi D Blok K:3 Esenler, Istanbul)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një pajisje shpërndarje për lëngje farmaceutike (18) që përfshin kryesisht një trup kryesor cilindrik (1), një bobinë (3) që ka kryesisht një kavitet të brendshëm cilindrik me një kapacitet volumetrik për akomodimin e dozave të shumëfishta të një lëngu farmaceutik, bobina (3) që përfshin një mbyllje fillestare për të marrë një zhytës (7) dhe një mbyllje dytësore për nxjerrjen e lëngut farmaceutik; zhytësi (7) që ka një pjesë periferike me formë dhe madhësi që korrespondojnë me seksionin tërthor të bobinës (3), pajisja është karakterizuar duke përfshirë më tej:

Një krik (55) që përfshin një krik të filetuar poshtë (5) dhe një krik e filetuar lart (6) të integruar te njëra-tjetra, kriku (55) që është rrotulluar rreth një aksi kryesor (16) i trupit kryesor cilindrik (1) dhe statik përgjatë aksit kryesor të lart-përmendur (16),

Një shufër zhytëse e filetuar (8) e integruar në zhytësin (7) dhe që ka një diametër të fillit (Dp), i cili është më i vogël se diametri i fillit (Ds) të boshtit (10), që korrespondon me diametrin e fillit të krikut të filetuar poshtë (5), shufra zhytëse (8) duke qenë në komunikim të ndërprerë me krikun e filetuar poshtë (5) dhe lëviz brenda kushinetës së ulët (4), ku kushineta e ulët (4) së bashku me shufrën zhytëse (8), dhe krikët e filetuar poshtë/lart (5, 6) qëndron në kontakt të përhershëm me bobinën gjatë vendosjes dhe shpërndarjes së dozës në mënyrë që të garantojë saktësinë e dozimit si forcë transmetimi në bobinë (3) dhe shufra zhytëse (8) është mbështetur nga fillanxha e krikut të filetuar si lule (5) dhe kushineta e ulët (4), e pavarur nga trupi kryesor (1), Një bosht cilindrik kryesisht i filetuar (10) që ka një diametër fije (Ds), i cili është më i madh se diametri i fillit (Dp) i shufrës zhytëse (8), që korrespondon me diametrin e fillit të krikut të filetuar lart (6), boshti (10) duke qenë në komunikim të filetuar me krikun e filetuar lart (6) ku fijet mbi bosht (10) dhe fijet mbi shufrën zhytëse (8) punojnë në të njëjtin drejtim rrotullues në mënyrë që të reduktojnë fërkimin operues dhe fijet mbi bosht (10) kanë një shkallë distance më të madhe se një shkallë distance të fijos mbi shufrën zhytëse (8),

Një buton (12) i lidhur me boshtin (10), nga njëri që ka një prerje dhe tjetri që ka një zgjatje duke përputhur prerjen e përmendur përgjatë një drejtimi paralel në aksin primar të boshtit (10),

Një elastik nënkupton (17) normalisht mbajtjen e butonit (12) në një pozicion të shkëputur nga boshti (10), ku prerja e përmendur dhe zgjatja mbahen larg nga njëra-tjetra nëpërmjet mjeteve elastike (17), dhe pozicioni i lidhur është i vlefshëm nëpërmjet shtyrjes dhe lëvizjes së butonit (12) kundër forcës së mjeteve elastike (17),

2. Pajisja (18) sipas Pretendimit 1, që përfshin;

- Një veshje kryesore e numrit cilindrik (9) e zgatur në mënyrë të rrotullueshme jashtë trupit kryesor (1) dhe e tërheqshme brenda saj, të lidhur me trupin kryesor (1) në një krik-të lidhur me vidë, e tillë që mënga e numrit (9) është të paktën pjesërisht e zgatur nga trupi kryesor (1) në një pozicion të pajisur, dhe të marrë nga trupi kryesor (1) në një pozicion shpërndarjeje; mënga e numrit të përmendur (9) të paktën pjesërisht rrethues të boshtit (10).

- Një veshje ndërmjetëse cilindrike kryesore (11) ndërmjet mëngës së numrit (9) dhe boshtit (10), mënga ndërmjetëse e përmendur (11) duke qenë e rrotullueshme e lidhur me mëngën e numrit (9), dhe të paktën pjesërisht e rrethuar nga mënga e numrit (9), përvec veshjes (11) gjithashtu ndalon mekanizmin e dozimit që mban pak rërë (4) për tu shkëputur nga trupi kryesor (1) dhe mbajtësi i ulët (4) ka një anë ndalimi fikse që korrespondon me anën e ndalimit (19) të mëngës (11) për të ndaluar atë nga rrëshqitja si një fund i filetuar në bosht (10) është bllokuar nga kriu i filetuar lart (6) nga rrotullime të mëtejshme që ndalojnë mëngën (11) nga rrëshqitja.

3. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku kriu i filetuar lart(6) është vidhosur në një pjesë gjatësore të një sipërfaqe anësore të saj dhe të pajisjes (18) përfshin më tej kryesisht një kuzhinetë të poshtme tubulare (4) të paktën pjesërisht e rrethuar nga boshti (10), e lidhur në mënyrë fikse me trupin kryesor (1) dhe mbajtësi i bobinës (2) është vetëm i fiksuar me kuzhinetën e poshtme (4), duke siguruar një bllok të pavarur për levizje lineare të krikut të filetuar lart (6) përgjatë një aksi gjatësor (16) të trupit kryesor (1); kuzhineta e poshtme (4) është në mënyrë të preferuar e konfiguruar për tu lidhur në mënyrë selektive me pjesën e vidhosur të krikut të filetuar lart (6), të tillë që kuzhineta e poshtme (4) bllokon rrotullimin e krikut të filetuar lart (6) në një drejtim fillestar në përputhje me zgjatjen e mëngës së numrit (9) jashtë trupit kryesor (1), dhe lejon rrotullimin e krikut në një drejtim dytësor të kundërt me drejtimin fillestar në përputhje me tërheqjen e mëngës së numrit (9) në trupin kryesor (1).

4. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, që përfshin një mbajtëse bobine (2) të fiksuar në kuzhinetën e poshtme (4), për të marrë një bobinë produkti farmaceutik të lëngshëm (3).

5. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku një sipërfaqe e jashtme e mëngës së numrit (9) është pajisur me numra të njëpasnjëshëm relevantë me sasinë e dozës.

6. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku trupi kryesor (1) është pajisur me treguesin (14) për të treguar një dozim volumetrik farmaceutik mbi mëngën e numrit (9).

7. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku mënga ndërmjetëse (11) përfshin një hapje për marrjen e një udhëtuesi të filetuar (15), hapja e përmendur është konfiguruar të bllokohet cdo lëvizje tërthore të udhëtuesit (15) duke patur një gjatësi tërthore që korrespondon me një gjatësi të udhëtuesit (15); hapja është më tej e konfiguruar për të kufizuar lëvizje gjatësore të udhëtuesit (15) në një drejtim gjatësor paralel me një aks primar gjatësor (16), dhe boshti (10) ka fileto mbi një pjesë të sipërfaqes së tij të jashtme që korrespondon me filetot e udhëtuesit (15).

8. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku shkalla e krikut në filetot e boshtit (10) që korrespondon me filetot e udhëtuesit (15) është më e vogël sesa ato në filetot e shufrës zhytëse (8).

9. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku një pjesë tërthore e mëngës numër (9) është fiksuar në një njësi matëse (13).

10. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku mënga ndërmjetëse (11) ka një pjesë vide tërthore radialisht të lidhur me njësinë matëse (13), dhe njësi matëse (13) ka një zgjatje në komunikim mekanik me pjesën e vidës së përmendur të mëngës ndërmjetëse (11).

11. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku kriu i filetuar lart (6) ka një pjesë vide tërthore mbi një sipërfaqe anësore të saj, dhe kuzhineta e ulët (4) ka një zgjatje në komunikimin mekanik me pjesën e vidës së përmendur të krikut të filetuar lart (6).

12. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku shufra zhytëse (8) është kryesisht në formën e një tubi me një pjesë të filetuar mbi një sipërfaqe të brëndshme të saj për të lidhur me një sipërfaqe anësore të filetuar të një kriku të filetuar poshtë (5) kryesisht që ka një formë të një cope të filetuar, shufra zhytëse (8) të paktën pjesërisht rrethon krikun e filetuar poshtë (5).

13. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku kriku i filetuar poshtë (4) është pajisur me një zgjatje dhe shufra zhytëse (8) është pajisur me një ndërprerës korrespondues, ndërprerës i cili duke qenë në mënyrë të preferuar gjatësor; ose në mënyrë alternative, kushineta e poshtme (4) është pajisur me një pushim dhe shufrën zhytëse (8) është pajisur me një zgjatje korresponduese, zgjatje e cila është në mënyrë të preferuar gjatësore.

14. Pajisja (18) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku kushineta e poshtme (4) ka një pjesë gjatësore që rrethon krikun e filetuar poshtë (5), mënga ndërmjetëse (11) është e drejtuar në mënyrë gjatësore së bashku me pjesën gjatësore të përmendur të kushinetës së poshtme (4), nëpërmjet mjeteve të një ndërprerësi të siguar në një mëngë ndërmjetëse (11) dhe një zgjatues gjatësor korrespondues të siguar në pjesën gjatësore të kushinetës së poshtme (4); ose në mënyrë alternative, nëpërmjet mjeteve të një zgjatuesi të siguar në një mëngë ndërmjetëse (11) dhe një ndërprerës gjatësor korrespondues të siguar në pjesën gjatësore të kushinetës së poshtme (4).

(11) **9173**

(97) EP3468974 / 12/02/2020

(96) 17727927.0 / 09/06/2017

(22) 11/05/2020

(21) AL/P/ 2020/292

(54) **DERIVATE PIPERIDINALE TE REJA, METODE PER PRODHIMIN E TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE ATO**

23/06/2020

(30) FRA 1655392 10/06/2016 FR

(71) Les Laboratoires Servier and Vernalis (R&D) Limited

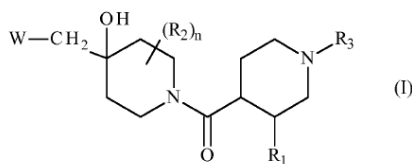
35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR ;Granta Park,, Cambridge CB21 6GB, GB

(72) MURRAY, James Brooke (21 Parsonage Way, LintonCambridgeshire CB21 4YL); GENESTE, Olivier (Bâtiment A17 rue Crevel Duval, 92500 Rueil Malmaison); KOTSCHY, András (Álmos Vezér utca 4, 2045 Törökbalint); CHANRION, Maïa (14 rue de la Galiote Apt D441, 92130 Issy Les Moulinaux); DEMARLES, Didier (21 rue du Lièvre, 45430 Checy); WÉBER, Csaba (Szentendrei utca 9, 2009 Pilisszentlászló); VASAS, Attila (Eöri Barna u. 65, 2151 Fót); MOLNÁR, Balázs (Fenyves utca 3, 2117 Isaszeg); KISS, Árpád (Füst Milán utca 6 3/10, 1039 Budapest); MACIAS, Alba (12 Beaulands Close, CambridgeCambridgeshire CB4 1JA) ;LEWKOWICZ, Elodie (4 rue Georges Saché, 75014 Paris)

(74) Vladimir Nika

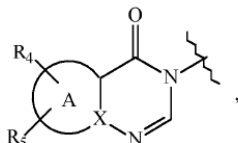
Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

(57) 1. Komponimi me formulë (I):



ku:

- ◆ R₁ përfaqëson një grup aril ose një grup heteroaril,
- ◆ R₂ përfaqëson një atom hidrogjeni ose një atom halogjeni,
- ◆ R₃ përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup alkil linear ose të degëzuar (C₁-C₆), një halo alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup -C(O)-R₈, një grup -C(O)-OR₈,
- ◆ n është një numër i plotë i barabartë me 0, 1 ose 2,
- ◆ W përfaqëson grupin



ku

A përfaqëson një unazë heteroarile,
 X përfaqëson një atom karboni ose një atom azoti,
 R₄ përfaqëson një atom hidrogjeni, një atom halogjeni, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup -Y₁-NR₆R₇, një grup -Y₁-OR₆, një grup alkil halo alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup okso, një grup -Y₁-Cy₁, një grup -Cy₁-R₇, një grup -Cy₁-OR₇, ose një grup -Y₁-NR₆-C(O)-R₇,
 R₅ përfaqëson një atom hidrogjeni, një atom halogjeni, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup ciano, ose një grup alkil-hidroksi (C₁-C₆),
 R₆ përfaqëson një atom hidrogjeni ose një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, ose një grup -Y₂-Si [(C₁-C₄) alkil]₃,
 R₇ përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, ose një grup -Y₂-Cy₂, Y₁ dhe Y₂ në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri përfaqësojnë një lidhje ose një grup alkilen (C₁-C₄) linear ose të degëzuar,

- ◆ R₈ përfaqëson një atom hidrogjeni, ose një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar,
- ◆ Cy₁ dhe Cy₂ në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri, përfaqësojnë një grup cikloalkil, një grup heterocikloalkil, një grup aril ose një grup heteroaril,

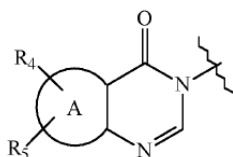
kuptoheq që:

- "aril" do të thotë një grup fenil, naftil ose indanil,
- "heteroaril" nënkupton çdo grup mono ose biciklik të shkrirë të përbërë nga 5 deri në 10 elemente unazash, që kanë të paktën një pjesë aromatike dhe që përmban nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhur nga oksigjeni, sqfuri dhe azoti,
- "cikloalkil" do të thotë çdo grup mono ose karokociklik biciklik jo-aromatik bio-ciklik të shkrirë që përmban nga 3 deri në 7 elemente unazash,
- "heterocikloalkil" do të thotë çdo grup mono ose biciklik i shkrirë jo-aromatik që përmban nga 3 deri në 10 elemente unazash, dhe që përmban nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhur nga oksigjeni, sqfuri dhe azoti,

është e mundur që grupet aril, heteroaril, cikloalkil dhe heterocikloalkil, ashtu siç përcaktohen, të zëvendësohen nga nga 1 deri në 4 grupe të zgjedhura nga alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, alkenil (C₂-

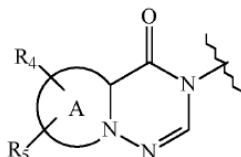
C₆) linear ose të degëzuar, alkinil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, halo alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, -Y₁-OR', -Y₁-NR'R", -Y₁-S (O)m-R', okso (ose N-oksidi kur i përshtatshëm), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -OC(O)-R', -C(O)-NR'R", -Y₁-NR'-C(O)-R", -Y₁-NR'-C(O)-OR", halogjen, ciklopropil dhe piridinil që mund të zëvendësohet nga një grup alkil (C₁-C₆) linear ose i degëzuar, duke qenë e kuptueshme që R' dhe R" në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkoksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një halo alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil (C₁-C₆) alkoksi (C₁-C₆), linear ose të degëzuar, një grup fenil, grup ciklopropilmetil, një grup tetrahidropirani, ose zëvendësuesit e çiftit (R', R") formojnë bashkë me atomin e azotit që i mbajnë ato një unazë jo aromatike të përbërë nga 5 deri në 7 elemente unazash, të cilat mund të përmbajnë përveç azotit një heteroatom të dytë të zgjedhur nga oksigjeni dhe azoti, duke kuptuar që azoti në fjalë mund të zëvendësohet nga 1 në 2 grupe që përfaqësojnë një atom hidrogjeni, ose një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, dhe kuptohet që m është një numër i plotë i barabartë me 0, 1 dhe 2, enantiomeret e tyre, diastereoizomeret dhe kriperat shtesë të tyre me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme.

2. Komponime sipas pretendimit 1, ku W përfaqëson grupin



ku R₄, R₅ dhe A janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

3. Komponime sipas pretendimit 1, ku W përfaqëson grupin



ku R₄, R₅ dhe A janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

4. Komponime sipas pretendimit 1, ku R₁ përfaqëson një grup fenil.

5. Komponime sipas pretendimit 1, ku R₂ përfaqëson një atom hidrogjeni.

6. Komponime sipas pretendimit 1, ku R₃ paraqet një atom hidrogjeni, një grup metil, një grup -CH₂-CH(CH₃)₂, një grup -CH₂-CF₃, një grup -C(O)-CH₃, një grup -C(O)-CH(CH₃)₂, grupi -C(O)-CH₂-C(CH₃)₃, ose grupi -C(O)-OC(CH₃)₃.

7. Komponime sipas pretendimit 1, ku R₄ përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup -Y₁-NR₆R₇, një grup -Y₁-OR₆, një grup halo alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup -Y₁-Cy₁, një grup -Cy₁-R₇, ose një grup -Cy₁-OR₇.

8. Komponim sipas pretendimit 1, ku R₅ përfaqëson një atom hidrogjeni, një atom jodi, një

atom klorig, një grup metil ose një grup -CH₂-OH.

9. Komponente sipas pretendimit 1, ku R₆ përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup metil ose një grup - (CH₂)₂-Si (CH₃)₃.

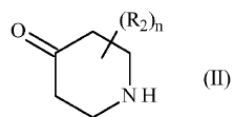
10. Komponente sipas pretendimit 1, ku R₇ përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup metil ose një grup -CH₂-Cy₂.

11. Komponente sipas pretendimit 1, të cilat janë:

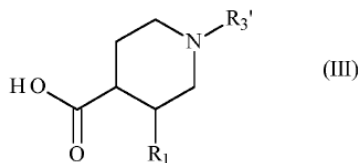
- tert-butil (3S,4S)-4-({4-hidroksi-4-[(4-okso-7-[[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il]metil]piperidin-1-il}karbonil)-3-fenilpiperidine-1-karboksilate;
- tert-butil (3R,4R)-4-[(4-hidroksi-4-[[4-okso-7-(piridin-2-il)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-il}karbonil)-3-fenilpiperidine-1-karboksilate;
- tert-butil (3R,4R)-4-[(4-hidroksi-4-[[7-(4-metoksifenil)-4-okso-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-il}karbonil)-3-fenilpiperidine-1-karboksilate;
- tert-butil (3R,4R)-4-[(4-hidroksi-4-[[1-(4-metoksifenil)-4-okso-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-il}karbonil)-3-fenilpiperidine-1-karboksilate;
- tert-butil (3R,4R)-4-[(4-[[7-(4-fluoro-3-metoksifenil)-4-okso-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroksipiperidin-1-il}karbonil)-3-fenilpiperidine-1-karboksilate;
- tert-butil (3R,4R)-4-[(4-[[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-okso-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il]metil]-4-hidroksipiperidin-1-il}karbonil)-3-fenilpiperidine-1-karboksilate;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 5-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-7-(4-metoksifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-7-(3-metoksifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 7-(3-klorofenil)-3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 7-(4-klorofenil)-3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il]metil]-7-(4-metoksifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;

- 7-(3-klorofenil)-3-[(4-hidroksi-1-[[[(3R,4R)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 7-(4-klorofenil)-3-[(4-hidroksi-1-[[[(3R,4R)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 7-(4-fluoro-3-metoksifenil)-3-[(4-hidroksi-1-[[[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(4-hidroksi-1-[[[(3R,4R)-1-(2-metilpropil)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroksi-1-[[[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-(4-fluorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- (3R,4R)-4-[(4-hidroksi-4-[[1-(4-metoksifenil)-4-okso-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-il)karbonil]-1,1-dimetil-3-fenilpiperidinium;
- 3-[(4-hidroksi-1-[[[(3R,4R)-1-(2-metilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoksifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoksifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-(3-klorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-(4-klorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one;
- 3-[(1-[[[(3R,4R)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]karbonil]-4-hidroksipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-one.

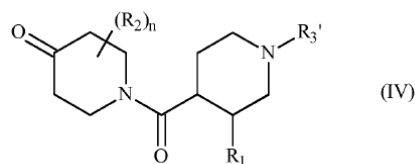
12. Procesi për përgatitjen e një komponimi me formulë (I) sipas pretendimit 1, **karakterizuar nga fakti që** përdoret si material fillestar komponimi me formulë (II):



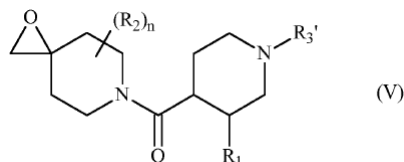
ku R_2 dhe n janë siç përcaktohen për formulën (I), që i nënshtrohet bashkimit me një komponim me formulë (III):



ku R_1 është siç përcaktohet për formulën (I), dhe R_3' përfaqëson një grup $-C(O)-OR_8$ ku R_8 është siç përcaktohet për formulën (I), për të dhënë komponimin me formulë (IV):



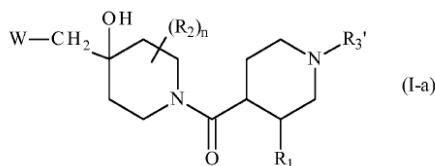
ku R_1 , R_2 , R_3' dhe n janë siç përcaktohen më poshtë,
komponimi me formulë (IV) që shndërrohet më tej në një komponim epoksid me formulë (V):



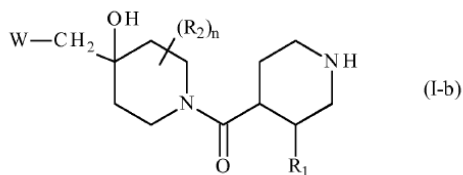
ku R_1 , R_2 , R_3' dhe n janë siç përcaktohen më poshtë,
komponimi me formulë (V) që i nënshtrohet më tej bashkimit me komponimin me formulë (VI):



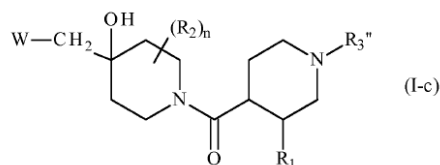
ku W është siç përcaktohet në formulën (I),
për të dhënë komponimin me formulë (I-a), një rast i veçantë i komponimeve me formulë (I):



ku R_1 , R_2 , R_3' , n dhe W janë siç përcaktohen më lart,
i cili komponim me formulë (I/a) mundet, nëse kërkohet, t'i nënshtrohet një reaksioni duke hequr grupin R_3' , për të dhënë komponimin me formulë (I-b), një rast i veçantë i komponimeve me formulë (I):



ku R_1 , R_2 , n dhe W janë siç përcaktohen më sipër,
i cili përbërës me formulë (I/b), nëse kërkohet, mund t'i nënshtrohet një reaksioni bashkimi me komponimin me formulë $R_3''\text{-Cl}$, ku R_3'' përfaqëson një grup alkil ($C_1\text{-}C_6$) linear ose të degëzuar, një halo alkil ($C_1\text{-}C_6$) linear ose të degëzuar, ose një grup $C(O)\text{-}R_8$ ku R_8 është siç përcaktohet për formulën (I), për të dhënë komponimin me formulë (I-c), një rasti i veçantë i komponimeve me formulë (I):



ku R_1 , R_2 , R_3'' , n dhe W janë siç përcaktohen më lart,
ku komponimet me formula (I/a) deri (I/c), të cilat përbëjnë tërësinë e komponimeve me formulë (I), mund të pastrohen më pas në një teknikë konvencionale ndarjeje, që shndërrohet, nëse dëshirohet, në

kripërat e saj shtesë me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme dhe që ndahet opsionalisht në izomerët e saj sipas një teknike konvencionale ndarjeje, duke kuptuar se në çdo moment që konsiderohet i përshtatshëm gjatë gjatë procesit të përshkruar më sipër, disa grupe (hidroksi, amino ...) të reagentëve fillestarë ose të ndërmjetësve të sintezës mund të mbrohen, më pas të çmbrohen dhe të funksionalizohen, siç kërkohet nga sinteza.

13. Përbërja farmaceutike që përmban një komponim me formulë (I) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose një kripë shtesë të tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme në kombinim me një ose më shumë ekcipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 13 për përdorim si agjentë pro-apoptotik dhe/ose anti-proliferativ.

15. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 14 për përdorim në trajtimin e kancereve dhe sëmundjeve të sistemit auto-imunitar dhe imunitar.

16. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 15 për përdorim në trajtimin e kancereve të fshikëzës, trurit, mitrës së gjirit, leucemisë limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemisë limfoblastike, leuçemisë akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezores, kancerit të mushkrive me qeliza jo të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

17. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 13 në prodhimin e ilaçeve për përdorim si agjentë pro-apoptotik dhe/ose anti-proliferativ.

18. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 13 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancereve dhe sëmundjeve të sistemit auto-imunitar dhe imunitar.

19. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 13 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuceminë limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçeminë limfoblastike, leuçemisë akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezores, kancerit të mushkërive me qeliza jo të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

20. Komponim me formulë (I) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11, ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme, për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemisë kronike limfoide, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemisë limfoblastike, leuçemisë akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezores, kancerit të mushkërive me qeliza jo të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

21. Përdorimi i një komponimi me formulë (I) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 11 ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme, në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemisë limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemisë limfoblastike, leuçemisë akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezores, kancerit të mushkërive me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

22. Kombinimi i një komponimi me formulë (I) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11 me agjentë antikancerogjenë të zgjedhur nga agjentët gjenotoksikë, helmet mitotike, anti-metabolitët, frenuesit proteazomë, frenuesit e kinazës, frenuesit ndërveprues proteinë-proteinë, imunmoduluesit, frenuesit e ligazës E3, terapia me qelizë T e receptorit antigjen shimerik dhe antitrupat.

23. Përbërja farmaceutike që përmban një kombinim sipas pretendimit 22 në kombinim me një ose më shumë ekcipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

24. Kombinim sipas pretendimit 22 për përdorim në trajtimin e kancereve.

25. Përdorimi i një kombinimi sipas pretendimit 22 në prodhimin e ilaçeve për t'u përdorur në trajtimin e kancereve.

26. Komponimi me formulë (I) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në trajtimin e kancereve që kërkojnë radioterapi.

(11) **9159**

(97) EP3233289 / 25/03/2020

(96) 15828756.5 / 14/12/2015

(22) 18/05/2020

(21) AL/P/ 2020/311

(54) **PAJISJE ZBËRTHYESE E MATERIALIT BIOLOGJIK DHE METODA KORRESPONDUESE E PRODHIMIT DHE METODA PËR PËRGATITJEN E SUSPENSIONEVE TË QELIZËS DHE MIKROGRAFTEVE TË INDIT**

22/06/2020

(30) IT MI20142143 15/12/2014 IT

(71) Human Brain Wave S.r.l.

Corso Galileo Ferraris 63, 10128 Torino, IT

(72) GRAZIANO, Antonio (c/o HUMAN BRAIN WAVE S.r.l., Corso Galileo Ferraris 63, 10128 Torino)

;D'AQUINO, Riccardo (c/o HUMAN BRAIN WAVE S.r.l., Corso Galileo Ferraris 63, 10128 Torino)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Pajisje zbërthuese (10) për zbërthimin e materialit biologjik, në vecanti për përgatitjen e suspensioneve të qelizave ose mikrografet e indit ose mikrofragmentet e indit, që përfshin:

- një trup të jashtëm bosh(11), që kufizon një dhomë të brendshme (12);

- një pjatë të shpuar ose një rrjetë zbërthuese (13), të fiksuar, që ka një shumicë mikrovrimesh(13a) të siguruara me skaje të mprehta, rrjeta zbërthuese e përmendur e vendosur në mënyrë tërthore në dhomën e brendshme të përmendur (12) në mënyrë të tillë që të kufizojë një dhomë ngarkuese të sipërme (12a) e përshtatshme për tu ngarkuar me material biologjik për tu zbërthyer (MB) dhe një dhomë mbledhëse e poshtme (12b) e përshtatshme të mbledhë materialin biologjik, sapo të zbërthehet (MB'); dhe

- një motor i mprehur (14), i cili rrotullohet në dhomën e brendshme të përmendur (12), motor i mprehur i përmendur(14) duke u përshtatur për të bashkëpunuar, duke u rrotulluar, me rrjetën zbërthuese të përmendur (13), të fiksuar, në mënyrë të tillë që të ushqejë dhe sjellë materialin biologjik (MB), e vendosur në dhomën ngarkuese të sipërme (12a), në kontakt dhe të bashkë-punojë me mikrovrimesh (13a), me skaje të mprehta, të rrjetës zbërthuese të përmendur (13), dhe për këtë arsye shkakton zbërthimin e materialit biologjik (MB) ndërsa kalon përmes mikrovrimesh të përmendur (13a);

karakterizuar në atë që mikrovrimesh (13a) të rrjetës zbërthuese të shpuar të përmendur (13) kanë dimensione ose një diametër (D) prej midis 70 dhe 80 mm, dhe në mënyrë më të preferuar kanë dimensione ose një diametër (D) prej rreth 75 mm, **në atë që** mikrovrimesh (13a) e rrjetës zbërthuese të përmendur (13) janë formuar nëpërmjet një procesi prodhimi duke u gdhendur në llojin grusht-prerëse (M, P), duke përdorur një grusht të gdhendur (P) të llojit me formë poligonal-bazë piramide, **në atë që**

grushti i gdhendur i përmendur (P) dhe prerësja korresponduese (M) janë konfiguruar në një mënyrë të tillë që cdonjë prej mikrovrimeve të përmendura (13a) është përfunduar nëpërmjet thyerjes dhe prerjes së materialit të faqes metalike (N) dhe ka një skaj të mprehtë jo të rregullt (B), nga efekti i krijuar nga kjo thyerje ose prerje, duke kufizuar një shumicë të llojeve të mprehta, dhe **në atë që** trupi i jashtëm i përmendur (11) kufizon një vrimë të tërthortë (11c), kryesisht vertikale, e cila zgjatet ndërmjet një skaji të sipërm të trupit të jashtëm të përmendur (11) dhe baza e dhomës mbledhëse të përmendur (12b), ku vrima e tërthortë e përmendur (11c) ka funksionin e lejimit të nxjerrjes së materialit biologjik të zbërthyer (MB'), të grumbulluar në dhomën mbledhëse të përmendur (12b), ku pajisja zbërthyesë e përmendur (10) është përshtatur të përgatisë suspensionet e qelizës dhe vendosë mikrografe të indit që ruajnë të paprekura karakteristikat dhe qëndrueshmërinë e qelizës së materialit biologjik origjinal, të pazbërthyer, kështu duke shmangur përdorimin e reagentëve kimikë në përgatitjen e këtyre suspensioneve të qelizës dhe vendosjen e këtyre mikrografeve të indit.

2. Pajisja zbërthyesë (10) sipas pretendimit 1, ku motori i mprehur (14) është i përbërë nga:

- një bosht (14a), i vendosur në drejtim vertikal;
- një teh shpërndarës (14b), i shoqëruar me një fund të poshtëm të boshtit vertikal të përmendur (14a) dhe shfaqjen e një forme spirale të përkulur; dhe
- një skrap i poshtëm (14c), gjithashtu i shoqëruar me fundin e poshtëm të boshtit vertikal të përmendur (14a), ku rrjeta zbërthyesë (13), e fiksuar, është ndërmjetësuar midis tehut shpërndarës spiral (14b) dhe skrapit të poshtëm të përmendur (14c), të dy të shoqëruar me fundin e poshtëm të boshtit vertikal të përmendur (14a), ku motori i mprehur i përmendur (14) është i përshtatshëm të bashkëpunojë, nëpërmjet rrotullimit, përmes tehut shpërndarës spiral (14b) dhe skrapit të tij të poshtëm (14c), në mënyrë respektive me një faqe të sipërme të rrjetës zbërthyesë të përmendur (13), e kthyer drejt dhomës ngarkuese të sipërme të përmendur (12a), në mënyrë që të shpërndajë dhe sjellë materialin biologjik (MB) për tu zbërthyer në kontakt me mikrovrinat (13a) rrjetës zbërthyesë (13), dhe me një faqe të poshtme, të rrjetës zbërthyesë të përmendur (13), të kthyer drejt dhomës mbledhëse të përmendur (12b), në mënyrë që të kruajë materialin biologjik të zbërthyer (MB') që del jashtë nga mikrovrinat (13a) të rrjetës zbërthyesë të përmendur (13) dhe e shkarkon (f2) atë në dhomën mbledhëse të përmendur (12b).

3. Pajisja zbërthyesë (10) sipas cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku trupi i jashtëm i përmendur (11) është shoqëruar me një trup të brendshëm dytësor (16), duke kufizuar dhomën ngarkuese të sipërme të përmendur (12a), dhe është përbërë nga një pjesë e sipërme (11a) që kufizon një vend (11') i cili strehon trupin e brendshëm dytësor (16) dhe një pjesë e poshtme (11b) që kufizon dhomën mbledhëse të poshtme të përmendur (12b), ku rrjeta zbërthyesë e përmendur (13) është ndërvendosur midis trupit të brendshëm dytësor të përmendur (16), të strehuar në vendin e përmendur (11') të kufizuar nga pjesa e sipërme (11a) e trupit të jashtëm të përmendur (11), dhe pjesa e poshtme (11b), që kufizon dhomën mbledhëse të poshtme të përmendur (12b), të trupit të jashtëm (11), dhe ku trupi i brendshëm dytësor (16) formon një vend mbështetës për suport rrotullues të motorit të mprehur të përmendur (14), dhe në vecanti boshti përkatës (14a), dhe është çiftuar me pjesën e sipërme (11a) të trupit të jashtëm të përmendur (11) në mënyrë që mos të rroullojë dhe kështu të shmangë çdo rrotullim të rrjetës zbërthyesë (13), të ndërvendosur midis trupit të brendshëm dytësor (16) dhe pjesës së poshtme (11b) të trupit të jashtëm të përmendur (11), kur motori i mprehur (14) rrotullohet në dhomën e brendshme të përmendur (12) që të shkaktojë zbërthimin e materialit biologjik (MB).

4. Pajisja zbërthyesë (10) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku cdo mikrovrime (13a) e rrjetës zbërthyesë të përmendur (13) është mbivendosur nga një shumicë tehësh, dhe shfaq, në veçanti, një formë heksagonale, me gjashtë tehë secila e shoqëruar me një anë respektive të heksagonit.

5. Pajisja zbërthyesë (10) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, më tej duke përfshirë një mbulesë(15), të heqshme, për mbulimin e dhomës ngarkuesë të sipërme të përmendur (12a), ëherein motori i mprehur i përmendur (14) zgjatet përmes një vrimë (15a) të formuar në mbulesën e përmendur (15), ku motori i mprehur i përmendur pjesërisht zgjatet në një fund të sipërm respektiv nga mbulesa e përmendur (15) në mënyrë të tillë që të lejojë çiftimin e motorit të mprehur të përmendur (14) me mjete motorike të përshtatshme për të kontrolluar rrotullimin e tij në dhomën e brendshme të përmendur (12).

6. Pajisja zbërthyesë (10) sipas pretendimit 2, ku skrapit i përmendur (14c) është formuar nga një shumicë tehësh, në formën e një kunj, në veçanti dy, e kundërt njëra te tjetra, e cila zgjatet si rreze nga fundi i poshtëm i boshtit (14a) të motorit i mprehur i përmendur (14).

7. Pajisja zbërthyesë (10, 10-1; 10-2) sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, ku pajisja zbërthyesë (10) përfshin një element magnetik (MAG), të përbërë në veçanti nga një magnet të përhershëm, të përshtatshëm për të tërhequr me një ngarkesë të para-caktuar tehun spiral (14b) të motorit të mprehur (14), në mënyrë të tillë që të kontrollojë, në përdorimin e pajisjes zbërthyesë (10), presionin e aplikuar nga motori i mprehur i njëjtë (14b) në rrjetën zbërthyesë (13).

8. Pajisja zbërthyesë (10, 10-1; 10-2) sipas pretendimit 7, ku elementi magnetik (MAG) i është bashkëngjitur bazës së tabakasë ose dhomës mbledhëse të ulët (12b) të pajisjes zbërthyesë (10).

9. Pajisja zbërthyesë (10, 10-1; 10-2) sipas pretendimit 8, ku elementi magnetik (MAG) i është bashkëngjitur bazës së një vendi (S) të formuar në një bazë suporti shtesë (BA) dhe që ka funksionin e marrjes dhe strehimit gjatë përdorimit të pajisjes zbërthyesë (10).

10. Metoda për prodhimin e një pajisje zbërthyesë (10) për zbërthimin e materialit biologjik, i llojit që përfshin të paktën një pjatë të shpuar ose një rrjetë zbërthyesë (13) që ka një shumicë mikrovrime të mprehta (13a) përmes të cilave materiali biologjik është bërë për të kaluar në mënyrë që të zbërthehet, ku metoda përfshin një hap të gdhendjes që të gdhendë, nëpërmjet një gdhendje (S) të llojit grusht-prerës, një fletë ose rrip metali (N), origjinal, në veçanti prej 316L çelik inoks, në mënyrë që të formojë në fletën e metalit të përmendur (N) mikrovrime (13a) e rrjetës zbërthyesë (13); ku prerësja (M) dhe grushti (P) të gdhendur (S) janë konfiguruar në mënyrë të tillë për të vizatuar dhe prerë, gjatë fazës së gdhendjes, fletën e metalit (N), që të përftojë kështu përmes prerjes dhe thyerjes së fletës së metalit të përmendur (N) mikrovrime (13a) e rrjetës zbërthyesë të përmendur (13); ku grushti (P) i gdhendjes (S) ka një konfigurim me formë-piramide bazë-poligonale, për shembull me gjashtë skaje, të tilla që mikrovrime (13a) e rrjetës zbërthyesë të përmendur (13), të përftuar përmes prerjes dhe thyerjes së rripit metalik origjinal(N), secila ka një anë të mprehtë të dhëmbëzuar me disa maja, për shembull gjashtë, që korrespondojnë në numër me ato të skajeve të grushtit poligonal; dhe ku mikrovrime (13a) e rrjetës zbërthyesë (13), të përfthuara përmes prerjes së rripit të metalit origjinal (N), kanë dimensione

ose një diametër (D) të përfshirë midis 70 dhe 80 mm, dhe në mënyrë më të preferuar kanë dimensionse ose një diametër (D) prej rreth 75 mm.

11. Një kombinim i pajisjes zbërthyes (10) sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, për përgatitjen e mikrofragmenteve të indit dhe një adaptues (20) të përshtatshëm për të lidhur të njëjtën pajisje (10) me një manipulator kirurgjikal të zakonshëm të përfshirë në furnizimin e instrumentave dhe pajisjeve, sterile, normalisht prezente në sallën operuese.

12. Një kombinim në përputhje me pretendimin 11, ku adaptuesi (20) ka një formë të zgjatur me një skaj (20a) të përshtatshëm për tu lidhur më një bosht projektues (14a) të motorit të mprehur të përmendur (14) dhe një fund të kundërt (20b) të përshtatshëm për tu lidhur me manipulatorin kirurgjikal.

(11) **9174**

(97) EP3231793 / 11/03/2020

(96) 15866802.0 / 11/12/2015

(22) 21/05/2020

(21) AL/P/ 2020/322

(54) **KONPONIME DIHIDROPIRIMIDINË-2-ONE DHE PËRDORIMET MJEKËSORE TË TYRE**
23/06/2020

(30) 2014251771 12/12/2014 JP

(71) JAPAN TOBACCO INC.

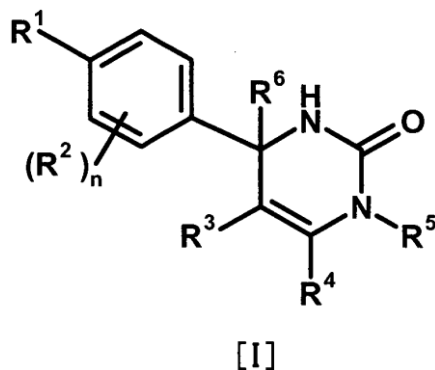
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku Tokyo 105-8422, JP

(72) SHIOZAKI, Makoto (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); MAEDA, Katsuya (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); OGOSHI, Yosuke (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); YOKOTA, Masahiro (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); IKENOGAMI, Taku (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); WATANABE, Eiichi (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); SEKI, Noriyoshi (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); SAKAI, Takayuki (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); FUJIOKA, Shingo (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); SUWA, Katsunori (c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125); NOGUCHI, Masato (c/o Pharmaceutical Frontier Research Laboratories of Japan Tobacco Inc.13-2 Fukuura 1-chome Kanazawa-ku, Yokohama-shi Kanagawa 236-0004)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57) **1.** Një komponimi Formulës [I] ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



ku

R¹ është

- (1) C₄₋₈ alkil,
- (2) C₃₋₈ alkil i zëvendësuar me një hidroksi,
- (3) C₄₋₈ alkil i zëvendësuar me një halogjen,
- (4) C₄₋₈ alkenil,
- (5) C₄₋₈ alkinil,
- (6) C₃₋₇ alkil i zëvendësuar me një trifluorometil,
- (7) C₁₋₅ alkil i zëvendësuar me një zëvendësues të përzgjedhur nga Grupi X^{a1},
- (8) C₃₋₆ alkoksi,
- (9) C₂₋₇ alkoksi i zëvendësuar me një trifluorometil,
- (10) C₁₋₃ alkoksi i zëvendësuar me një zëvendësues të përzgjedhur nga Grupi X^{a2},
- (11) C₄₋₆ cikloalkil,
- (12) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy C₁₋₅ alkil të njëjtë ose të ndryshëm,
- (13) C₅₋₆ cikloalkenil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në dy C₁₋₄ alkil të njëjtë ose të ndryshëm,
- (14) spiro C₆₋₁₁ cikloalkil,
- (15) C₁₋₃ alkoksikarbonil,
- (16) C₃₋₆ alkilsulfanil,
- (17) C₃₋₆ alkilsulfinil,
- (18) C₃₋₆ alkilsulfonil,
- (19) C₃₋₆ cikloalkilsulfanil,
- (20) C₃₋₆ cikloalkilsulfinil,
- (21) C₃₋₆ cikloalkilsulfonil,
- (22) ciklobutilidenemetil,
- (23) ciklopentilidenemetil,
- (24) cikloheksilidenemetil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në dy C₁₋₃ alkil të njëjtë ose të ndryshëm,
- (25) tetrahidropiran-4-ilidenemetil,
- (26) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy halogjene të njëjtë, ose
- (27) C₅₋₆ cikloalkenil i zëvendësuar me një deri në dy halogjene të njëjtë;

Grupi X^{a1} është

- (a) C₃₋₆ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në tre C₁₋₅ alkil të njëjtë ose të ndryshëm,
- (b) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy halogjene të njëjtë ose të ndryshëm,

- (c) fenil,
- (d) C₂₋₄ alkoksi,
- (e) trimetilsilil,
- (f) karboksi, dhe
- (g) tetrahidropiran-4-il;

Grupi X^{a2} është

- (a) C₃₋₆ cikloalkil,
- (b) fenil, dhe
- (c) C₁₋₄ alkoksi;

R² është

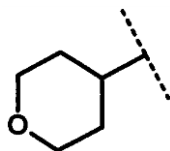
- (1) halogjen,
- (2) C₁₋₆ alkil,
- (3) C₁₋₃ alkoksi opsionalisht i zëvendësuar me fenil, ose
- (4) trifluorometil;

n është një numër i plotë prej 0, 1 ose 2, me kusht që kur n është 2, secili R² mund të jetë i ndryshëm me secilin prej të tjerëve; ose

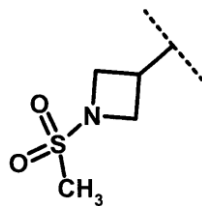
R¹ dhe R² mund të kombinohen sëbashku me unazën benzen tek e cila ata bashkohen për të formuar indanil ku indanili mund të zëvendësohet me një deri në dy C₁₋₆ alkil të njëjtë ose të ndryshëm;

R³ është

- (1) -Y^b-COO-R³⁰,
- (2) C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi,
- (3) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me një C₁₋₄ alkoksi,
- (4) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me një C₁₋₄ alkilsulfonyl,
- (5) C₃₋₆ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në tre zëvendësues(a) të njëjtë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga Grupi Xb,
- (6)

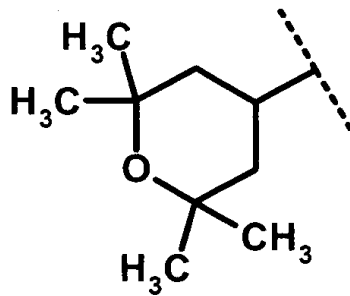


(7)



(8) fenil,

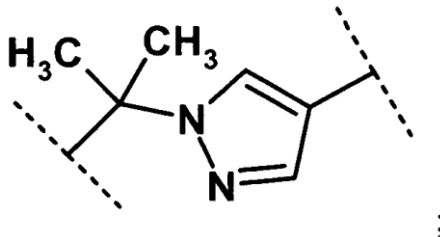
(9)



ose
(10) C₂₋₃ alkenil,

Y^b është

- (a) C₁₋₆ alkilen,
- (b) C₃₋₆ cikloalkilen,
- (c) fenilen,
- (d) piridinedil ose
- (e)



R³⁰ është

(a) hidrogjen ose (b) C₁₋₄ alkil;
Grupi X^b është

- (a) halogjen,
- (b) C₁₋₆ alkil,
- (c) C₁₋₃ alkil i zëvendësuar me një hidroksi,
- (d) C₁₋₃ alkil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi, dhe
- (e) C₁₋₃ alkoksi;

R⁴ është

(1) hidrogjen ose (2) metil;

R⁵ është

- (1) -Y^c-COO-R⁵⁰,
- (2) hidrogjen,
- (3) C₁₋₄ alkil opsionalisht i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi,
- (4) C₁₋₄ alkil i zëvendësuar me një amid,
- (5) C₁₋₃ alkil i zëvendësuar me një C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me dy halogjene të njëjtë ose të ndryshëm,
- (6) C₃₋₆ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi-C₁₋₄ alkil,
- (7) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoxy,
- (8) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi-C₁₋₃ alkil,

- (9) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy halogjene të njëjtë ose të ndryshëm,
- (10) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy C₁₋₃ alkil të njëjtë ose të ndryshëm,
- (11) tetrahidropiran-4-il ose
- (12) piridin-4-il;

Y^c është

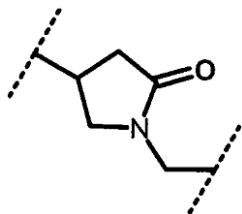
- (a) C₁₋₆ alkilen opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi,
- (b) CH₂-CH₂-O-CH₂ ose
- (c) (CH₂)_m-Y^{c1}-(CH₂)_w;

m është një numër i plotë prej 0, 1 ose 2;

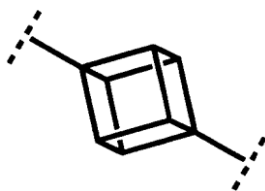
w është një numër i plotë prej 0, 1 ose 2;

Y^{c1} është

- (a) C₃₋₆ cikloalkilen opsionalisht i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkil,
- (b) fenilen,
- (c) fenilen i zëvendësuar me një halogjen,
- (d) fenilen i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkil,
- (e) fenilen i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi,
- (f) fenilen i zëvendësuar me një trifluorometil,
- (g) C₅₋₈ cikloalkilen të kryqbashkuara,
- (h)



(i)



- (j) spiro[3.3]heptanediil,
- (k) pirrolidinediil,
- (l) pirrolidinediil i zëvendësuar me një karboksi,
- (m) pirrolidinediil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkilkarbonil,
- (n) pirrolidinediil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkilsulfonil,
- (o) piridinediil,
- (p) izoksazolediil ose
- (q) pirazolediil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkil;

R⁵⁰ është

- (a) hidrogjen ose (b) C₁₋₄ alkil;

R⁶ është

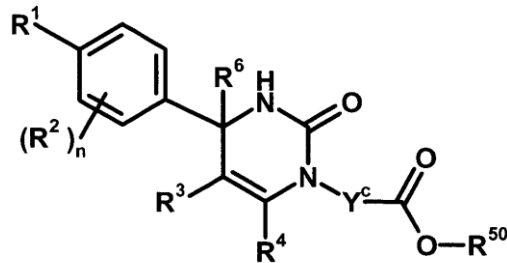
(1) hidrogjen ose (2) metil;

me kusht që

kur R⁵ është -Y^c-COO-R⁵⁰, Y^c është (CH₂)_m-Y^{c1}-(CH₂)_w, m dhe w janë 0, dhe Y^{c1} është (b) fenilen, (c) fenilen i zëvendësuar me një halogjen, (d) fenilen i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkil, (e) fenilen i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi ose (f) fenilen i zëvendësuar me një trifluorometil, pastaj R⁶ është metil; dhe

ose R³ ose R⁵ ose të dyja kanë "-COO-".

2. Komponimi i pretendimit 1, ku komponimi i Formulës [I] është një komponim i Formulës [II], ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:

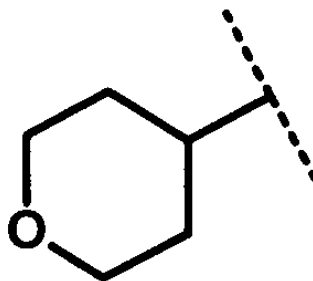


[II]

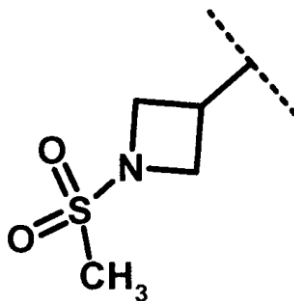
ku

R³ është

- (1) C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi,
- (2) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me një C₁₋₄ alkoksi,
- (3) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me një C₁₋₄ alkilsulfonyl,
- (4) C₃₋₆ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në tre zëvendësues(a) të njëjtë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga Grupi X^b,
- (5)

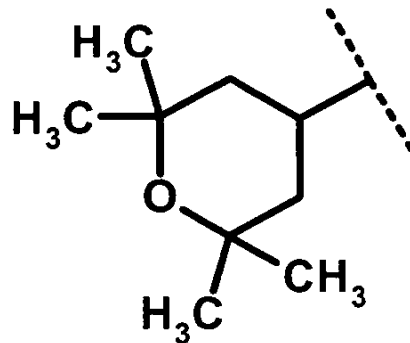


(6)



(7) fenil,

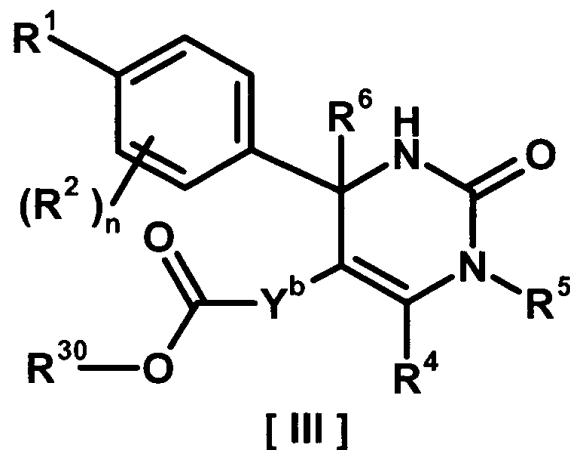
(8)



ose

(9) C₂₋₃ alkenil; dhe simbolet e tjerë kanë të njëjtat kuptime siç është përcaktuar në pretendimin 1.

3. Komponimi i pretendimit 1, ku komponimi i Formulës [I] është një komponim i Formulës [III], ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:

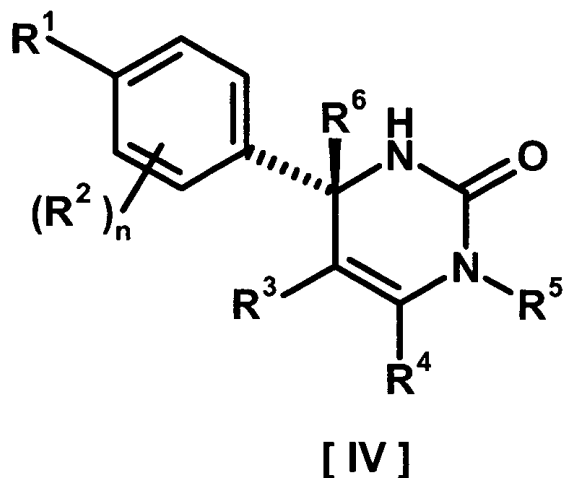


ku
R⁵ është

- (1) hidrogjen,
- (2) C₁₋₄ alkil opsionalisht i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi,
- (3) C₁₋₄ alkil i zëvendësuar me një amid,
- (4) C₁₋₃ alkil i zëvendësuar me një C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me dy halogjene të njëjtë ose të ndryshëm,
- (5) C₃₋₆ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi-C₁₋₄ alkil,
- (6) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi,
- (7) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi-C₁₋₃ alkil,
- (8) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy halogjene të njëjtë ose të ndryshëm,
- (9) C₃₋₆ cikloalkil i zëvendësuar me një deri në dy C₁₋₃ alkil të njëjtë ose të ndryshëm,
- (10) tetrahidropiran-4-il ose

(11) piridin-4-il; dhe simbolet e tjera kanë të njëjtat kuptime siç është përcaktuar në pretendimin 1.

4. Komponimi i pretendimit 1, ku komponimi i Formulës [I] është një komponim i Formulës [IV], ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



ku secili simbol ka të njëjtin kuptim ashtu siç përcaktohet në pretendimin 1.

5. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku R⁶ është metil, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
6. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku R⁴ është hidrogjen, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
7. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku n është një numër i plotë prej 1 ose 2, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
8. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku R² është halogjen ose trifluorometil, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
9. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1, 2, 4 deri në 7 ose 8, ku Y^c është

- (a) C₁₋₆ alkilen ose
(b) (CH₂)_m-Y^{c1}-(CH₂)_w;

m është një numër i plotë prej 0 ose 1;

w është një numër i plotë prej 0 ose 1;

Y^{c1} është

- (a) C₃₋₆ cikloalkilen opsionalisht e zëvendësuar me një C₁₋₃alkil,
(b) fenilen,
(c) fenilen i zëvendësuar me një halogjen,
(d) fenilen i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkil,
(e) fenilen i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkoksi,
(f) fenilen i zëvendësuar me një trifluorometil,
(g) C₅₋₈ cikloalkilen i kryq-bashkuar,

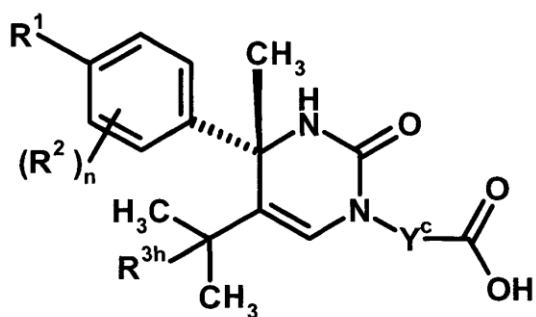
- (h) piridinediil ose
 (i) pirazolediil i zëvendësuar me një C₁₋₃ alkil; dhe

R³ është

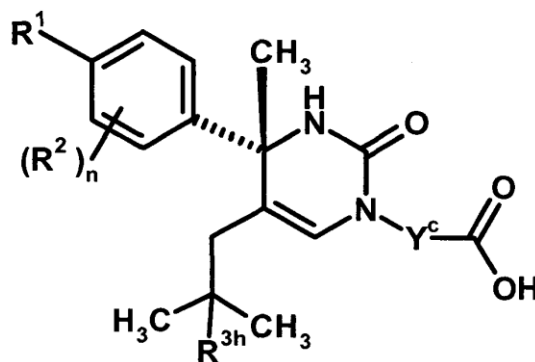
- (1) C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi,
- (2) C₁₋₆ alkil i zëvendësuar me një C₁₋₄ alkoksi ose
- (3) C₃₋₆ cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në tre zëvendësues(a) të njëjtë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga Group X^b, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

10. Komponimi i pretendimit 2, ku R⁵⁰ është hidrogjen, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

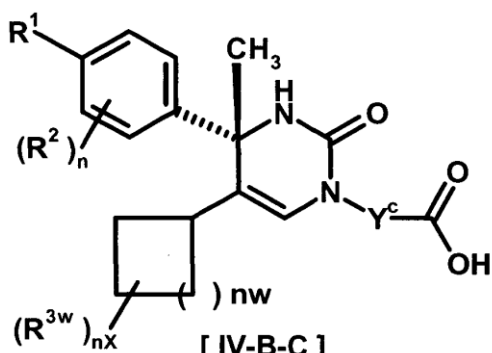
11. Komponimi i pretendimit 1, ku komponimi i Formulës [I] është cilido prej komponimeve të Formulave [IV-B-A] deri në [IV-B-N], ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



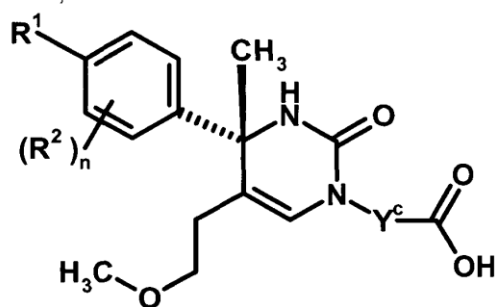
[IV-B-A]



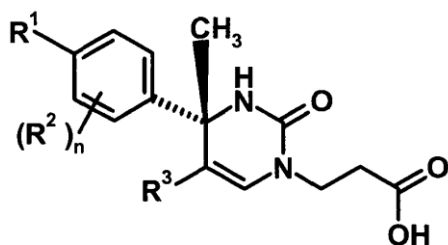
[IV-B-B]



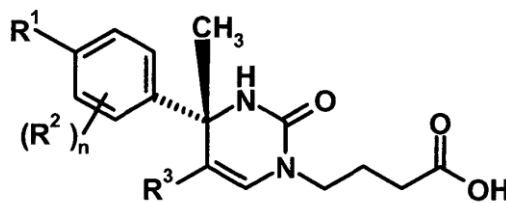
[IV-B-C]



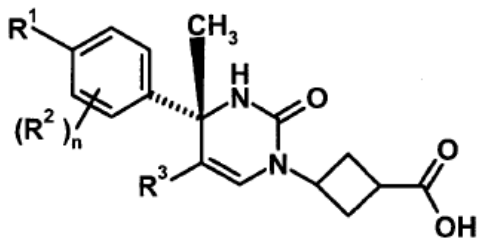
[IV-B-D]



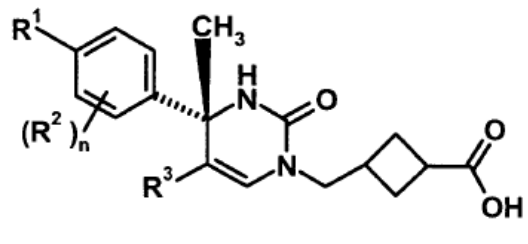
[IV-B-E]



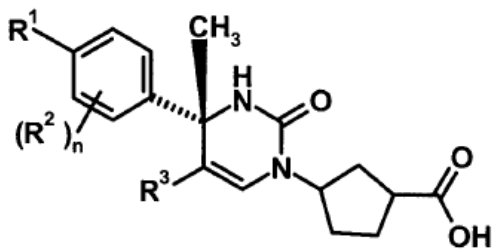
[IV-B-F]



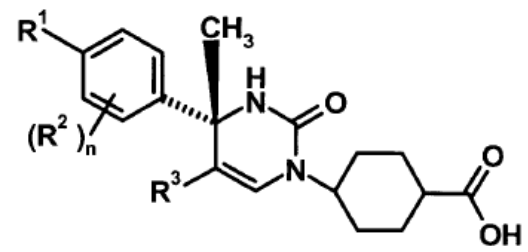
[IV-B-G]



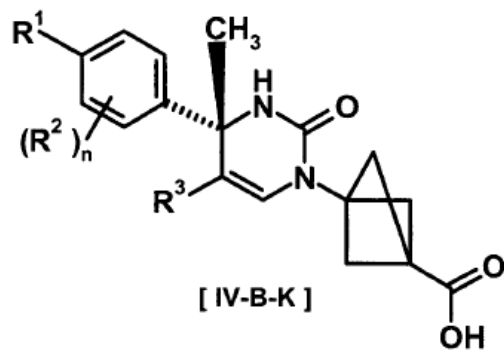
[IV-B-H]



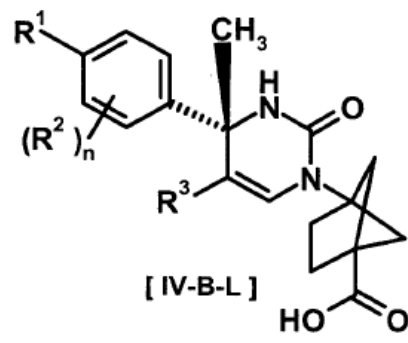
[IV-B-I]



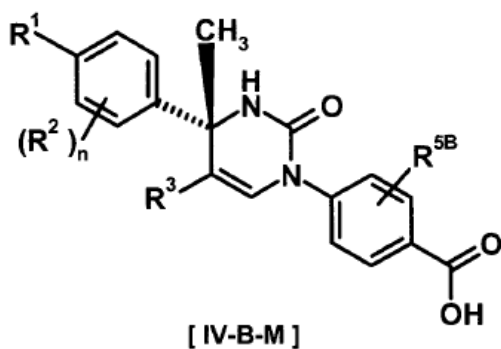
[IV-B-J]



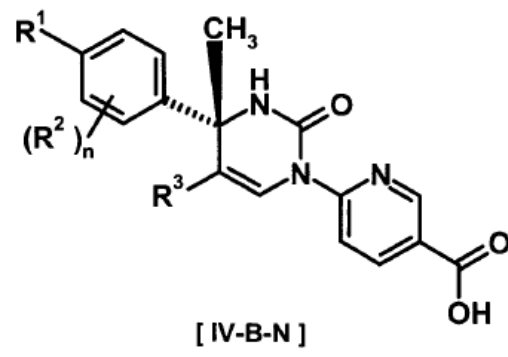
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]



[IV-B-N]

ku

R^{3h} është hidrogjen ose metil;
R^{3w} metil ose fluoro;

n^x është një numër i plotë prej 0 ose 2;

n^w është një numër i plotë prej 0, 1, 2 ose 3;

R^3 është C_{1-6} alkil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi,

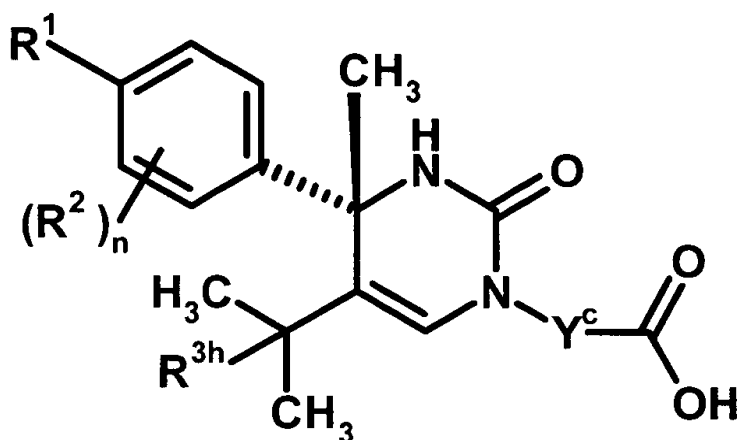
C_{1-6} alkil i zëvendësuar me një C_{1-4} alkoksi ose

C_{3-6} cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me një deri në tre zëvendësues(a) të njëjtë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga Grupi X^b ;

R^{5B} është hidrogjen, halogjen, C_{1-3} alkil, C_{1-3} alkoksi ose trifluorometil; dhe

simbolet e tjera kanë të njëjtat kuptime ashtu siç përcaktohet në pretendimin 1.

12. Komponimi i pretendimit 11, ku komponimi i Formulës (I) është një komponim i Formulës [IV-B-A], ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



[IV-B-A]

13. Komponimi i pretendimit 12, ku R^2 është kloro ose trifluorometil, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

14. Komponimi i pretendimit 12, ku Y^c është

(a) C_{1-6} alkilen opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi ose

(b) $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$;

m është një numër i plotë prej 0, 1 ose 2;

w është një numër i plotë prej 0, 1 ose 2; dhe

Y^{c1} është

(a) C_{3-6} cikloalkilen opsionalisht i zëvendësuar me një C_{1-3} alkil,

(b) fenilen,

(c) fenilen i zëvendësuar me një halogjen,

(d) fenilen i zëvendësuar me një C_{1-3} alkil,

(e) fenilen i zëvendësuar me një C_{1-3} alkoksi,

(f) fenilen i zëvendësuar me një trifluorometil,

(g) C_{5-8} cikloalkilen i kryq-bashkuar,

(h) pirrolidinediil,

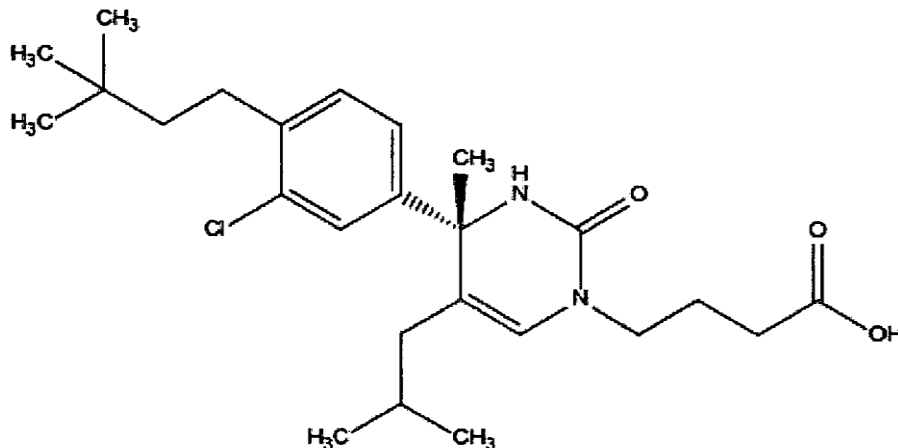
(i) pirrolidinediil i zëvendësuar me një karboksi,

(j) pirrolidinediil i zëvendësuar me një C_{1-3} alkilkarbonil,

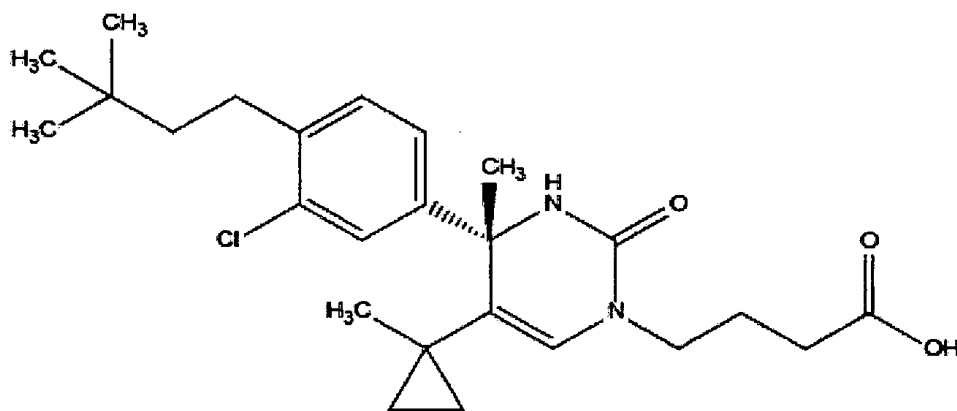
- (k) pirrolidinediil i zëvendësuar me një C_{1-3} alkilsulfonil ose
(l) piridinediil, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

15. Komponimi i pretendimit 12, ku Y^c është C_{1-6} alkilen, fenilen, C_{5-8} cikloalkilen i kryq-bashkuar ose piridinediil, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

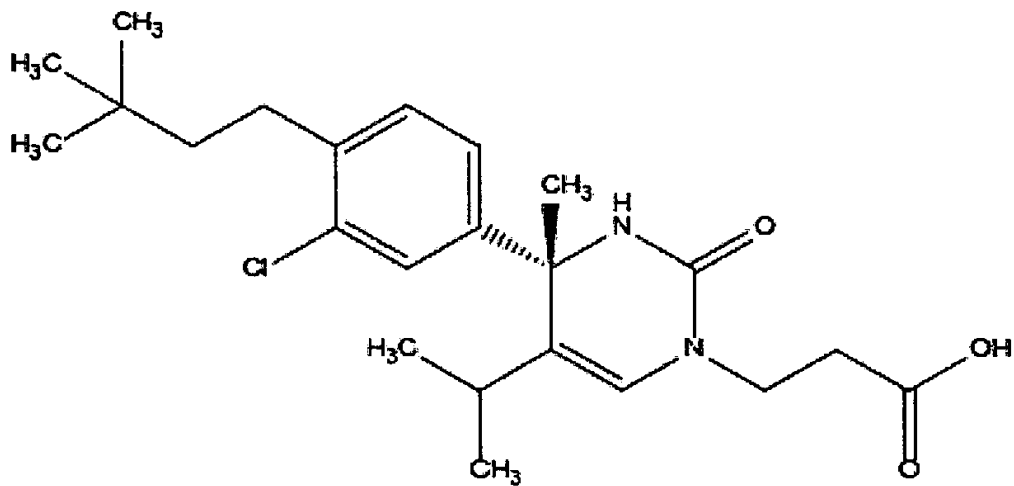
16. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



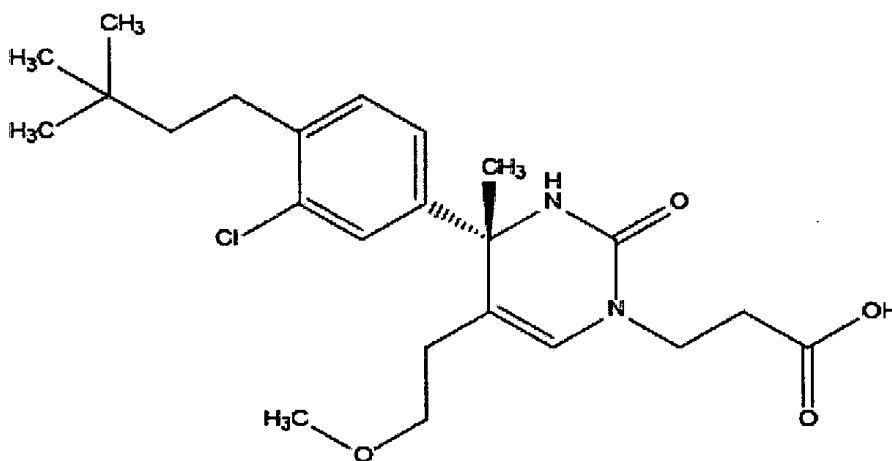
17. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



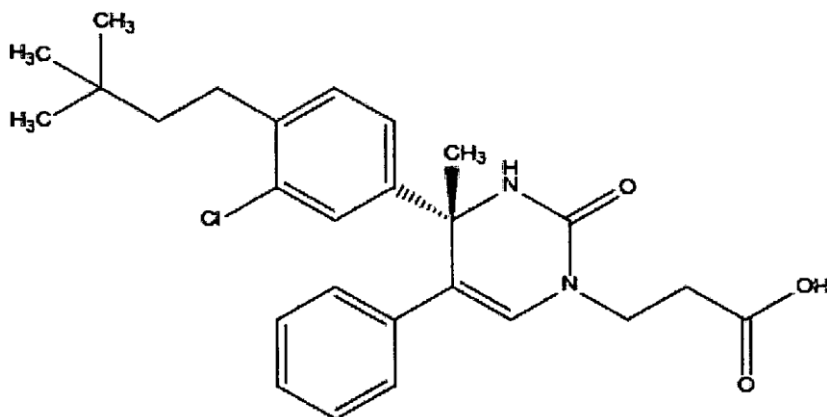
18. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



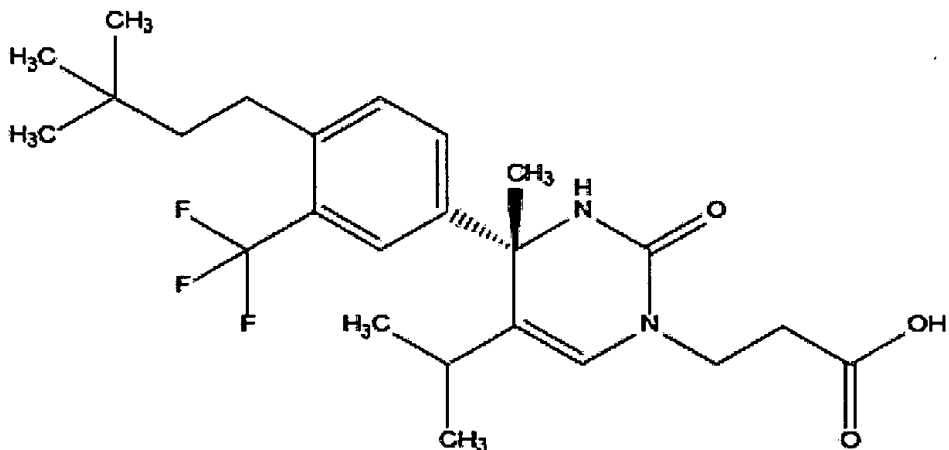
19. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



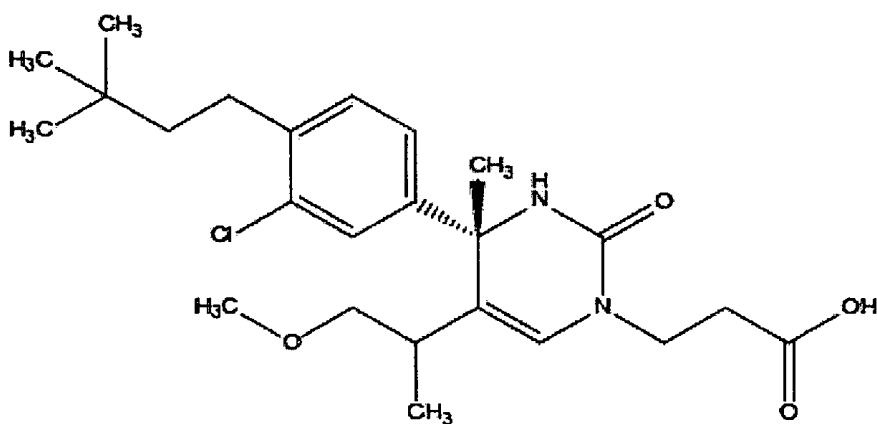
20. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



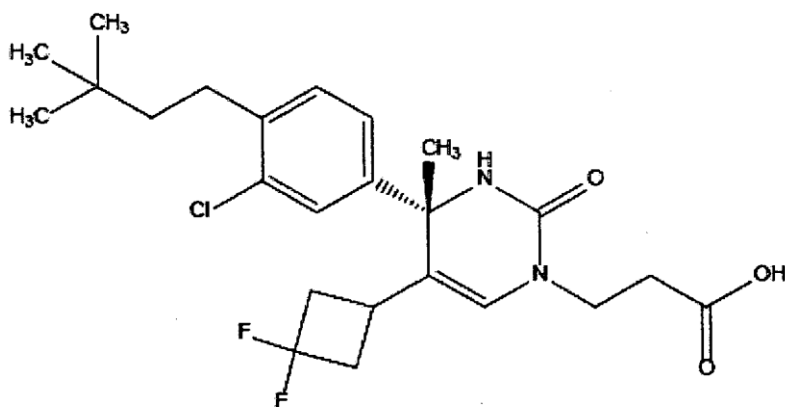
21. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



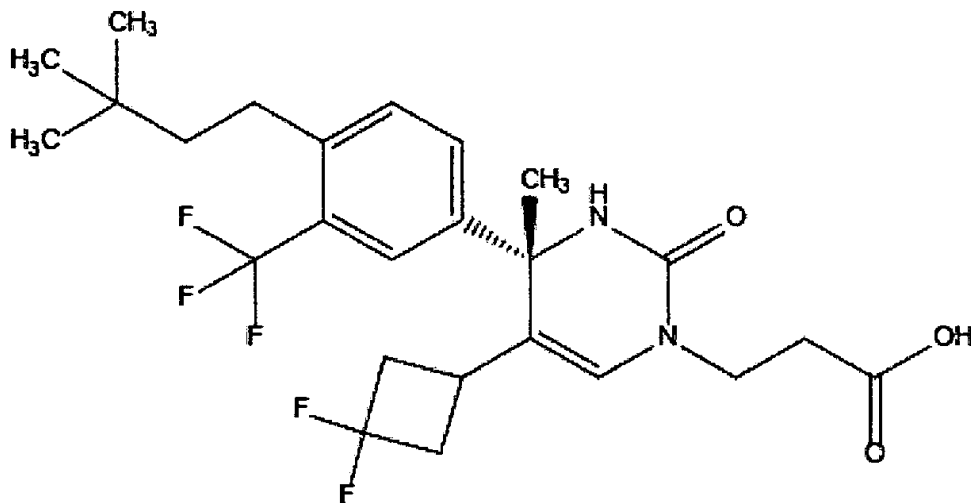
22. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



23. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



24. Komponimi i pretendimit 1, i përzgjedhur nga formula si vijon, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



25. Një përbërje farmaceutike që përmban komponimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm.
26. Një antagonist ROR γ që përmban komponimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm.
27. Një agjent për tu përdorur në trajtimin ose në parandalimin e një sëmundjeje të përzgjedhur nga grupi që konsiston në sëmundje autoimune, sëmundje alergjike, syri i thatë, fibrozë, dhe sëmundje metabolike, që përmban komponimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme.
28. Agjenti për përdorimin e pretendimit 27, ku sëmundja është sëmundje autoimune.
29. Agjenti për përdorimin e pretendimit 28, ku sëmundja autoimune është përzgjedhur nga grupi që konsiston në artrit reumatoid, psoriasis, sëmundje të zorrës së inflamuar e tillë si sëmundja Crohn dhe koliti ulceroz, skleroza e shumëfishtë, eritematoza lupus sistemike, spondiliti ankilosing, uveiti, polymyalgia rheumatica, diabeti i tipit I, dhe sëmundja transplantit kundër pritësit.
30. Agjenti për përdorimin e pretendimit 27, ku sëmundja është sëmundje metabolike.
31. Agjenti për përdorimin e pretendimit 30, ku sëmundja metabolike është diabet.
32. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur si një antagonist ROR γ .
33. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur në trajtimin ose në parandalimin e një sëmundjeje të përzgjedhur nga grupi që konsiston në sëmundje autoimune, sëmundje alergjike, syri i thatë, fibrozë, dhe sëmundje metabolike.
34. Komponimi ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme për përdorimin e pretendimit 33, ku sëmundja është sëmundje autoimune.

- 35.** Komponimi ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme për përdorimin e pretendimit 34, ku sëmundja autoimmune është përzgjedhur nga grupi që konsiston në artrit reumatoid, psoriasis, sëmundje të zorrës së inflamuar e tillë si sëmundja Crohn dhe kolit ulceroz, skleroza e shumëfishtë, eritematoza lupus sistemike, spondiliti ankilosing, uveiti, polymyalgia rheumatica, diabeti i tipit I, dhe sëmundja transplantit kundër pritësit.
- 36.** Komponimi ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për përdorimin e pretendimit 33, ku sëmundja është sëmundje metabolike.
- 37.** Komponimi ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për përdorimin e pretendimit 36, ku sëmundja metabolike është diabet.

(11) **9175**

(97) EP3244889 / 04/03/2020

(96) 16700189.0 / 08/01/2016

(22) 28/05/2020

(21) AL/P/ 2020/342

(54) **PËRBËRJE FARMACEUTIKE PËR TRAJTIMIN E MIKOZËS**

23/06/2020

(30) 15150904 13/01/2015 EP

(71) Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia, 70, 00181 Roma, IT

(72) DONATI, Luca (Via Tiziano Vecellio, 1, 63017 Porto San Giorgio (AP)); TONGIANI, Serena (Via Selva 89, 00045 Genzano di Roma (Roma)); MILANESE, Claudio (Via Abigaille Zanetta 68, 00143 Roma)

;CAPEZZONE DE JOANNON, Alessandra (Piazza dei Vespri Siciliani 7, 00161 Roma)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57) **1.** Një përbërje farmaceutike që përmban një kombinim sinergjik të benzidaminës dhe një imidazol antimykotik ose një kripë e tij, dhe të paktën një mbushës farmaceutikisht i pranueshëm, për tu përdorur në trajtimin e mikoze Candida.

2. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku imidazoli antimykotik është përzgjedhur nga grupi që përmban bifonazol, butokonazol, klormidazol, klotrimazol, krokonazol, ekonazol, fentikonazol, ketokonazol, izokonazol, mikonazol, netikonazol, omokonazol, oksikonazol, sertakonazol, sulkonazol, tiokonazol ose kripëra të tyre.

3. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 2, ku imidazoli antimykotik i përmendur është përzgjedhur nga grupi që përmban bifonazol, butokonazol, klotrimazol, ekonazol, fentikonazol, ketokonazol, izokonazol, mikonazol, omokonazol, sertakonazol, sulkonazol, tiokonazol ose kripëra të tyre.

4. Përbërje farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 3, ku imidazoli antimykotik i përmendur është përzgjedhur nga grupi që përmban butokonazol, ekonazol, fentikonazol, izokonazol, mikonazol, sulkonazol ose kripëra të tyre.

5. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 4, ku imidazoli antimykotik është ekonazol, mikonazol ose një kripë e tyre.
6. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku mikoza *Candida* shkaktohet nga një specie *Candida* e përzgjedhur nga grupi që konsiston në *Candida Albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida. rugosa*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, dhe *Candida dubliniensis*.
7. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 6, ku mikoza *Candida* e përmendur është candidiasis mukozale, candidiasis e lëkurës, onikomikosis, candidiasis sistemike, candidiasis jatrojenike, candidiasis i pelenave, candidiasis intestinal ose candida balanitis.
8. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 7, ku candidiasis mukozal është oral ose vulvovaginal.
9. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1-8, ku përbërja e përmendur është për përdorim topik.
10. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1-9, ku përbërja e përmendur është në formën e kremit, pomadës, locionit, xhelit, shukumës, ovulave, ovulave me glirim të zgjatur, shpëlarjes vaginale, ose solucion për përdorim të jashtëm.
11. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 10, ku përbërja e përmendur është në formën e kremit, pomadës, locionit, shpëlarjes vaginale ose solucionit për përdorim të jashtëm.
12. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 11, ku përbërja e përmendur është krem ose shpëlarje vaginale.
13. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1-12, ku benzidamina është e pranishme në një sasi që varion nga 0.001 % ndaj peshës deri në 1 % ndaj peshës, më preferueshëm nga 0.05 % ndaj peshës deri në 0.5 % ndaj peshës, dhe akoma më preferueshëm nga 0.08 % ndaj peshës deri në 0.2 % ndaj peshës.
14. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1-12, ku imidazoli antimykotik, ose një kripë e tij, është i pranishëm në një sasi që varion nga 0.01 % ndaj peshës deri në 4 % ndaj peshës, akoma më preferueshëm nga 0.1 % ndaj peshës deri në 2 % ndaj peshës dhe akoma më preferueshëm nga 0.5 % ndaj peshës deri në 1.5 % ndaj peshës.
15. Përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja farmaceutike e përmendur është në formën e kremit që përmban një ose më shumë emulsifikatorë që kanë një HLB që varion nga 6 deri në 9 dhe një ose më shumë emulsifikatorë që kanë një HLB që varion nga më shumë se 9 deri në 12.

(11) **9177**

(97) EP3221363 / 06/05/2020

(96) 15816276.8 / 19/11/2015

(22) 03/06/2020

(21) AL/P/ 2020/362

(54) **ANTITRUPA KUNDËR CD73 DHE PËRDORIMET E TYRE**

24/06/2020

(30) 201462083056 P 21/11/2014 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US

(72) SRINIVASAN, Mohan (700 Bay Road, Redwood City, CA 94063); HUANG, Haichun (700 Bay Rd., Redwood City, CA 94063); LONBERG, Nils (700 Bay Road, Redwood City, CA 94063); CHEN, Guodong (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); KORMAN, Alan J. (700 Bay Road, Redwood City, CA 94063); HUANG, Richard (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); BARNHART, Bryan C. (700 Bay Road, Redwood City, CA 94063); YAMNIUK, Aaron P. (Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); HENNING, Karla A. (700 Bay Road, Redwood City, CA 94063); LEI, Ming (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); SEGA, Emanuela (700 Bay Rd., Redwood City, CA 94063); GOODENOUGH, Angela (406 Stockham Ave., Morrisville, PA 19067); JURE-KUNKEL, Maria N. (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); SACK, John (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); CORBETT, Martin J. (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); MYERS, Joseph E. (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); SCHWEIZER, Liang (Beijing West Road 758 Long15-1802, Shanghai PR); HATCHER, Sandra V. (Route 206 & Province Line Rd., Princeton, NJ 08543); ZHANG, Pingping (700 Bay Rd., Redwood City, CA 94063)

(74) Fatos DEGA

Rr. "Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

(57) **1.** Një antitруп i izoluar, që lidhet te Klasteri human i Diferencimit 73 (CD73) dhe që përmban sekuencat e zinxhirit të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 me numra përkatësisht SEQ ID: 5, 6, dhe 7, dhe sekuencat e zinxhirit të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 me numra përkatësisht SEQ ID: 13, 14, dhe 15, ku antitrupi përmban një rajon të pandryshueshëm (konstant) të zinxhirit të rëndë që përmban një nyje (hinge) IgG2 dhe domenin IgG2 CH1.

2. Antitrupi i izoluar sipas pretendimit 1, ku domen nyja përmban zëvendësuesin e aminoacidit C219S, sipas indeksit EU të sistemit Kabat, kundrejt domen nyjes njerëzore IgG2 të tipit të egër (SEQ ID NO: 136).

3. Antitrupi i izoluar sipas pretendimit 1 ose 2, ku rajoni i pandryshueshëm i zinxhirit të rëndë përmban:
(a) një domen CH1 që përmban sekuencën aminoacide SEQ ID NO: 124; dhe
(b) një domen nyje që përmban sekuencën aminoacide SEQ ID NO: 123.

4. Antitrupi i izoluar sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku antitrupi përmban një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 135 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 12.

5. Antitrupi i izoluar sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku antitrupi përmban një zinxhir të rëndë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 133 ose 189 dhe një zinxhir të lehtë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 102.

6. Antitrupi i izoluar sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku zinxhirët e rëndë dhe të lehtë janë përkatësisht zinxhirë gjatësiplotë të rëndë dhe të lehtë.

7. Antitrupi i izoluar sipas pretendimit 6, që është një antitруп IgG.

8. Antitropi i izoluar sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku antitropi përmban një zinxhir të rëndë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 133 dhe një zinxhir të lehtë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 102.

9. Antitropi i izoluar sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku antitropi përmban një zinxhir të rëndë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 189 dhe një zinxhir të lehtë që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 102.

10. Antitropi i izoluar sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, që është një antitrop human dhe që shfaq një ose më shumë prej vetive të mëposhtme:

- (a) lidhet te CD73 humane me një K_D prej 10 nM ose më pak e përcaktuar me Rezonancë Plazmone Sipërfaqësore (SPR);
- (b) frenon aktivitetin enzimatik të CD73;
- (c) internalizon CD73 me anë të internalizimit të CD73 me ndërmjetësinë e antitropit në qeliza, p.sh., qelizat tumorale; dhe
- (d) lidhet te CD73 humane me një EC_{50} prej 0.1 deri 10 nM ose më pak e matur me FACS.

11. Antitropi i izoluar sipas pretendimit 7, ku rajoni i pandryshueshëm i zinxhirit të rëndë përmban edhe domenin human IgG1 CH2 që përmban zëvendësimet aminoacide A330S dhe P331S, sipas indeksit EU të sistemit Kabat, kundrejt domenit human të tipit të egër IgG1 CH2 (SEQ ID NO: 137).

12. Një përbërje që përmban antitropin sipas cilitdo prej pretendimeve 1-11, dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.

13. Përbërja sipas pretendimit 12, që përmban edhe një ose më shumë agjentë terapeutikë shtesë.

14. Përbërja sipas pretendimit 13, ku agjenti terapeutik shtesë është një antitrop antagonist i proteinës 1 (PD-1) të vdekjes qelizore të programuar, një antitrop antagonist i ligandit 1 (PD-L1) të vdekjes së programuar, një antitrop antagonist i proteinës 4 (CTLA-4) të lidhur me limfocitet T citotoksike, ose një antitrop antagonist i gjenit-3 (LAG-3) me aktivim limfocit.

(11) **9178**

(97) EP3461821 / 13/05/2020

(96) 18205411.4 / 23/10/2015

(22) 12/06/2020

(21) AL/P/ 2020/383

(54) **PËRBËRËSIT INDOLËKARBOKSAMIDË PËR PËRDORIM SI FRENUES TË KINAZËS**

24/06/2020

(30) 201462068225 P 24/10/2014 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US

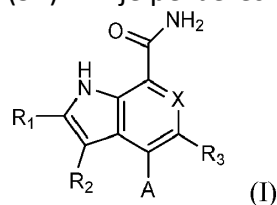
(72) AHMAD, Saleem (Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543); LIU, Qingjie (Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543); WATTERSON, Scott Hunter (Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543); GONG, Hua (Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543); NGU, Khehyong (Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line

Road, Princeton, NJ 08543) ;TEBBEN, Andrew J (Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543)

(74) Fatos DEGA

Rr."Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

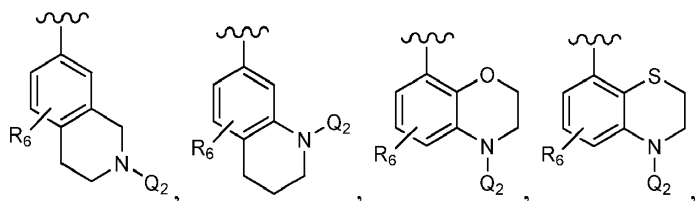
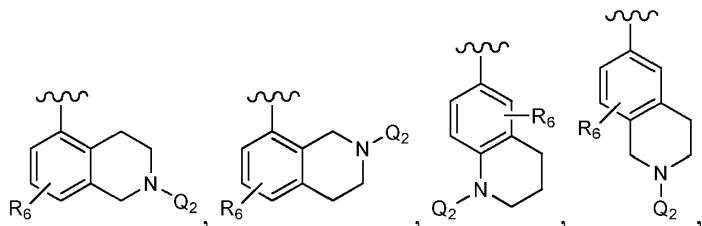
(57) 1. Një përbërës me Formulë (I):



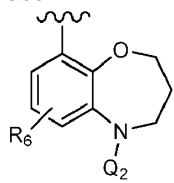
ose një kripë e tij, ku:

X është CR₄;

A është:



ose



Q₂ është -C(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)C≡CR₇, -C(O)C≡C(C₁₋₃ hidroksialkil), -C(O)C≡C(fenil), -C(O)C≡CSi(CH₃)₃, ose -S(O)₂CH=CH₂;

R₁ është H, -CH₃, -CF₃, ose fenil i zëvendësuar me zero ose 1 R₁₂;

R₂ është H, -CH₃, ciklopropil, ose fenil i zëvendësuar me zero ose 1 R₁₂, me kusht që të paktën njëri prej R₁ dhe R₂ është -CH₃;

R₃ është F ose Cl;

R₄ është H ose F;

R₆ është H, F, Cl, -CF₃, ose C₁₋₃ alkoksi;

R₇, në çdo shfaqje, është në mënyrë të pavarur H, C₁₋₄ alkil, ose ciklopropil; dhe

R₁₂ është F, Cl, -CN, -CF₃, ose C₁₋₃ alkoksi.

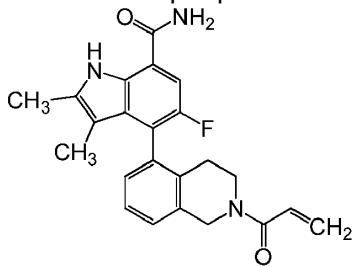
2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij, ku:

R₆ është H ose F;

dhe

Q₂ është -C(O)CH=CH₂, -S(O)₂CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₂CH₃, -C(O)C≡C(CH₃)₂OH, -C(O)C≡CSi(CH₃)₃, -C(O)C≡C(ciklopropil), ose -C(O)C≡C(fenil).

3. Përbërësi sipas pretendimit 1, me strukturë:



4. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij, ku ky përbërës përzgjidhet nga: (RS)-4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (95); 4-(1-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-6-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (97); 4-(1-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-7-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (99); (RS)-4-(4-akriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-8-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (102); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (129); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-7-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (131); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-7-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (134); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (153 dhe 154); 4-(4-akriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-8-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (155 and 156); 4-(2-akriloil-4-fluor-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, single diastereomers (169 through 172); (RS)-4-(5-akriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oksazepin-9-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (186); 4-(5-akriloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oksazepin-9-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (187 dhe 188); (RS)-4-(2-akriloil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (189); 4-(2-akriloil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (190 dhe 191); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-6-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (192); (RS)-4-(4-akriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-8-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (194); 4-(4-akriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-8-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (195 dhe 196); (RS)-4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-3-metil-2-(trifluormetil)-1H-indol-7-karboksamid (197); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-3-metil-2-(trifluormetil)-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (198 and 199); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-6-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (203); (RS)-4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-8-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (204); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-8-il)-5-fluor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (205 dhe 206); (RS)-4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-3-ciklopropil-5-fluor-2-metil-1H-indol-7-karboksamid (209); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-3-ciklopropil-5-fluor-2-metil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (210 and 211); (RS)-4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-3-(4-fluorfenil)-2-metil-1H-indol-7-karboksamid (212); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-3-(4-fluorfenil)-2-metil-1H-indol-7-karboksamid, enantiomerë njësh (213 dhe 214); (RS)-4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-fluor-2-(4-fluorfenil)-3-metil-1H-indol-7-karboksamid (215); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-klor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (239); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-klor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid, atropizomerë njësh (240 dhe 264); dhe 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahydrozokuinolin-5-il)-5-klor-2,3-dimetil-1H-indol-7-karboksamid (265).

5. Një përbërje farmaceutike, që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-4, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.

6. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në terapi në mjekimin e një sëmundjeje autoimune ose të një sëmundjeje inflamatore kronike.

7. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 6, ku sëmundja autoimune ose sëmundja inflamatore kronike përzgjidhet nga eritematoza lupus sistematike (SLE), artriti

rheumatoid, skleroza e shumëfishtë (MS), dhe sindromi i Sjögren-it.

8. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-4, ose një kripë e tij, për përdorim në terapi.

(11) **9179**

(97) EP3027588 / 01/04/2020

(96) 14758162.3 / 28/07/2014

(22) 16/06/2020

(21) AL/P/ 2020/394

(54) **KOMPLEKSE AGOMELATINE DHE ACIDESH SULFONIKE, METODAT PER PERGATITJEN E TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE ATO**

24/06/2020

(30) 1360124 17/10/2013 FR and PCT/CN2013/080337 29/07/2013 WO

(71) Les Laboratoires Servier and Shanghai Institute Of Pharmaceutical Industry

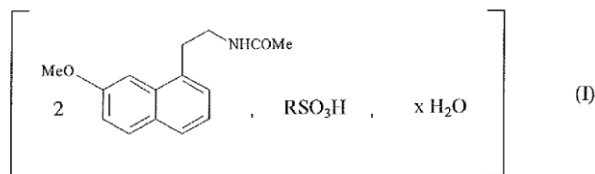
35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR ;No.1320 West Beijing Road Jing'an District, Shanghai 200040, CN

(72) SHAN, Hanbin (24 Dongfangxincun Gaoan, Gaoan Jiangxi 330800); LETELLIER, Philippe (25 Rue du Faubourg Saint Jean, 45000 Orléans); LYNCH, Michael (74 Rue des Chaises, 45140 Saint Jean de la Ruelle); SHEN, Yuhui (Room 603 Lane 358n° 30 Sanmen Road, Shanghai 200439) ;LUO, Ying (Room 803 Unit 4 J1 Building Xian Shi Garden, Nan Chang Jiangxi 300006)

(74) Vladimir Nika

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

(57) 1. Komplekse agomelatine dhe acidesh sulfonike me formulë (I):



ku x përfaqëson 0 ose 1, dhe RSO₃H përfaqëson acid 1,5-naftalenedisulfonik ose acid benzensulfonik.

2. Kompleks agomelatine me formulë (I) sipas pretendimit 1 i cili është kompleks agomelatine /acidi 1,5-naftalenedisulfonik (2/1).

3. Kompleks agomelatine me formulë (I) sipas pretendimit 2, karakterizuar nga diagrama i tij i difraksionit të pluhurit me rreze X të shprehur në aspektin e distancës ndërplanare d, këndit Bragg 2 teta (shprehur në ° ± 0.2), dhe intensitetit relativ, si më poshtë:

2-Teta (°) eksp.	d (Å) eksp.	Intensiteti (%)
6.3716	13.87229	18.97
11.3804	7.77552	17.98
11.9227	7.42299	36.06
12.5064	7.07784	100.00
12.6590	6.99288	13.75
14.5508	6.08767	44.17
15.5658	5.69292	11.96

16.2029	5.47051	42.63
16.9421	5.23346	25.85
17.6267	5.03171	18.67
19.4300	4.56857	49.04
20.2146	4.39301	22.77
21.4353	4.14550	17.80
21.6713	4.10090	22.84
22.2180	4.00121	64.19
22.4174	3.96607	10.83
24.0749	3.69664	29.61
24.5048	3.63275	13.33
25.1744	3.53763	20.58
25.7599	3.45853	23.59

përfshirë format, këndet e difraksionit të të cilave korrespondojnë brenda $\pm 0.2^\circ$.

4. Kompleks agomelatine me formulë (I) sipas pretendimit 1 i cili është kompleks agomelatine / acidi 1,5-naftalenedisulfonik (2/1) monohidrat.

5. Kompleks agomelatine me formulë (I) sipas pretendimit 4, karakterizuar nga diagrami i tij i difraksionit të pluhurit me rreze X të shprehur në aspektin e distancës ndërplanare d, këndit Bragg 2 teta (shprehur në $^\circ \pm 0.2$), dhe intensitetit relativ, si më poshtë:

2-Teta ($^\circ$) eksp.	d (Å) eksp.	Intensiteti (%)
9.6680	9.14852	12.45
12.4885	7.08796	57.23
12.6164	7.01639	28.61
14.5042	6.10715	57.42
16.2684	5.44863	25.67
16.4624	5.38484	32.93
16.8967	5.24739	90.90
19.3772	4.58091	10.50
22.4767	3.95573	100.00
23.4111	3.79992	20.49
23.5330	3.78051	44.02
23.6735	3.75840	21.92
24.0477	3.70076	13.67
24.5716	3.62303	13.43
25.1240	3.54460	12.46
26.6602	3.34374	19.10
28.1333	3.16930	12.07
28.2443	3.15971	22.49

përfshirë format, këndet e difraksionit të të cilave korrespondojnë brenda $\pm 0.2^\circ$.

6. Kompleks agomelatine me formulë (I) sipas pretendimit 1 i cili është kompleks agomelatine / acidi benzensulfonik (2/1).

7. Kompleks agomelatine me formulë (I) sipas pretendimit 6, karakterizuar nga diagrami i tij i difraksionit të pluhurit me rreze X të shprehur në aspektin e distancës ndërplanare d, këndit Bragg 2 teta (shprehur në ° ± 0.2) dhe intensitetit relativ, si më poshtë:

2-Teta (°) eksp.	d (Å) eksp.	Intensiteti (%)
8.0711	10.95469	35.25
12.6820	6.98026	68.37
12.7706	6.93203	65.37
13.0114	6.80427	15.18
13.3054	6.65458	31.84
14.9475	5.92700	19.42
15.1121	5.86283	70.19
15.4873	5.72160	14.16
16.1644	5.48344	12.98
17.2360	5.14486	21.06
18.1046	4.89993	36.33
18.6255	4.76406	10.91
18.8009	4.72001	33.43
20.0908	4.41978	30.26
20.4742	4.33788	42.37
20.6921	4.29270	56.78
20.8640	4.25771	26.42
21.7142	4.09289	13.88
23.3683	3.80679	15.16
23.6410	3.76349	100.00
24.9314	3.57154	26.81
25.6543	3.47253	10.71
27.5599	3.23660	14.00

përfshirë format, këndet e difraksionit të të cilave korrespondojnë brenda ± 0.2°.

8. Proces për marrjen e komplekseve të agomelatinës dhe acideve sulfonike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, karakterizuar në atë që:

- agomelatina dhe acidet sulfonike përziehen në një tretës organik ose ujor-organik në proporcionet e dëshiruara;
- solucioni i marrë përziehet dhe nxehet opsionalisht në një temperaturë jo më të madhe se pika e vlimit të tretësit të zgjedhur;
- përzierja ftohet, duke e përzier dhe bashkë-kristali precipiton natyrshëm ose precipiton pasi të merret në një tretës të dytë;
- precipitati i marrë filtrohet dhe thahet.

9. Proces për përgatitjen e komplekseve të agomelatinës dhe të acideve sulfonike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, karakterizuar në atë që të dy përbërësit bashkë-bluhen.

10. Proces për përgatitjen e komplekseve të agomelatinës dhe të acideve sulfonike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, karakterizuar në atë që të dy përbërësit përzihen në një tretës organik ose ujqor-organik dhe më pas ngrijnë dhe thahen në një temperaturë shumë të ulët.

11. Proces për përgatitjen e komplekseve të agomelatinës dhe të acideve sulfonike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, karakterizuar në atë që pluhurat e agomelatinës dhe acidi në fjalë përzihen në mikser dhe përzierja më pas ekstrudohet me ekstruzion me dy vida pa fund pa matricë në mënyrë që të merret një kokërr e ngurtë direkt në daljen e ekstruderit.

12. Përbërje farmaceutike që përmbajnë si përbërës aktiv një nga komplekset e agomelatinës dhe të acideve sulfonike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, në kombinim me një ose më shumë mbartës inertë, jo toksikë, farmaceutikisht të pranueshëm.

13. Përdorimi i përbërjeve farmaceutike sipas pretendimit 12 në prodhimin e ilaçeve për trajtimin e çrregullimeve të sistemit melatoninergjik.

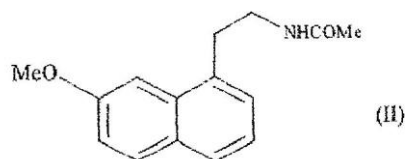
14. Përdorimi i përbërjeve farmaceutike sipas pretendimit 12 në prodhimin e ilaçeve për trajtimin e stresit, çrregullimeve të gjumit, çrregullimeve të ankthit dhe veçanërisht çrregullimit të ankthit të përgjithësuar, çrregullimeve obsesive kompulsive, çrregullimeve të humorit dhe veçanërisht çrregullimeve bipolare, depresionit të madh, çrregullimit afektiv sezonal, patologjive kardiovaskulare, patologjive të sistemit të tretjes, pagjumësisë dhe lodhjes për shkak të ndryshimit të orës, skizofrenisë, atakeve të panikut, melankolisë, çrregullimeve të oreksit, mbipeshës, pagjumësisë, dhimbjes, çrregullimeve psikotike, epilepsisë, diabetit, sëmundjes Parkinson, demencës senile, çrregullimeve të ndryshme që lidhen me plakjen normale ose patologjike, migrenës, humbjes së kujtesës, sëmundjes Alzheimer, dhe gjithashtu çrregullimeve të qarkullimit cerebral, dhe gjithashtu mosfunksionimeve seksuale, si imunomodulatorë dhe frenues të ovulacionit dhe në trajtimin e kancereve.

15. Komplekse agomelatine dhe acideve sulfonike me formulë (I) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7 për trajtimin e çrregullimeve të sistemit melatoninergjik.

16. Komplekse agomelatine dhe acidesh sulfonike me formulë (I) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7 për trajtimin e stresit çrregullimeve të gjumit, çrregullimeve të ankthit dhe veçanërisht çrregullimit të ankthit të përgjithësuar, çrregullimeve obsesive kompulsive, çrregullimeve të humorit dhe veçanërisht çrregullimeve bipolare, depresionit të madh, çrregullimit afektiv sezonal, patologjive kardiovaskulare, patologjive të sistemit të tretjes, pagjumësisë dhe lodhjes për shkak të ndryshimit të orës, skizofrenisë, atakeve të panikut, melankolisë, çrregullimeve të oreksit, mbipeshës, pagjumësisë, dhimbjes, çrregullimeve psikotike, epilepsisë, diabetit, sëmundjes Parkinson, demencës senile, çrregullimeve të ndryshme që lidhen me plakjen normale ose patologjike, migrenës, humbjes së kujtesës, sëmundjes Alzheimer, dhe gjithashtu çrregullimeve të qarkullimit cerebral, dhe gjithashtu mosfunksionimeve seksuale, si imunomodulatorë dhe frenues të ovulacionit dhe në trajtimin e kancereve.

The present invention relates to new complexes of agomelatine and sulphonic acids, to a process for their preparation, and to pharmaceutical compositions containing them.

Agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has the structure of formula (II):



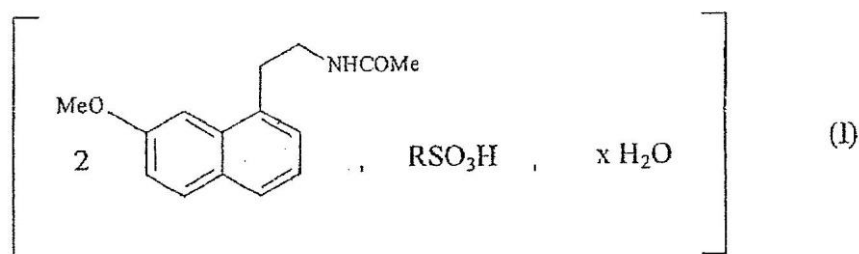
Agomelatine is marketed by the French company Servier under the trade name Valdoxan® or Thymanax® as an agonist of receptors of the melatonergic system and an antagonist of the 5-HT_{2C} receptor. It is the first antidepressant of the melatonergic type, for use in the treatment of major depression, improving sleep and sexual function.

Agomelatine, its preparation and its use in therapeutics have been described in European patents EP 0 447 285 and EP 1 564 202.

European patent EP 2 517 700 describes co-crystals of agomelatine with citric acid, benzenesulphonic acid and maleic acid of stoichiometry 1/1.

The object of the present invention is to prepare complexes of agomelatine and sulphonic acids having the particular stoichiometry of 2 molar equivalents of agomelatine for 1 molar equivalent of sulphonic acids. These complexes have excellent properties in terms of solubility, stability and purity, allowing their use in the manufacture of pharmaceutical compositions comprising agomelatine to be envisaged. In addition, the stoichiometry of the complexes according to the present invention confers a weight advantage in favour of the active ingredient of the complex, i.e. agomelatine, allowing pharmaceutical compositions containing smaller amounts of complex to be prepared.

The present invention relates to complexes of agomelatine and sulphonic acids having the structure of formula (I):



wherein x represents 0 or 1, and RSO₃H represents 1,5-naphthalenedisulphonic acid or benzenesulphonic acid.

The preferred compounds according to the invention are the following complexes of agomelatine and sulphonic acids:

- agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex,
- agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex,
- agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex.

The agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex is characterised by its X-ray powder diffraction diagram shown in Figure 1, measured using a Panalytical Xpert Pro MPD diffractometer (copper anticathode). The principal lines are expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle

2 theta (expressed in $^{\circ}\pm 0.2$), and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line) and are listed in Table 1:

Table 1: Table of the diffraction peaks of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex

2-Theta ($^{\circ}$) exp.	d (\AA) exp.	Intensity (%)
6.3716	13.87229	18.97
11.3804	7.77552	17.98
11.9227	7.42299	36.06
12.5064	7.07784	100.00
12.6590	6.99288	13.75
14.5508	6.08767	44.17
15.5658	5.69292	11.96
16.2029	5.47051	42.63
16.9421	5.23346	25.85
17.6267	5.03171	18.67
19.4300	4.56857	49.04
20.2146	4.39301	22.77
21.4353	4.14550	17.80
21.6713	4.10090	22.84
22.2180	4.00121	64.19
22.4174	3.96607	10.83
24.0749	3.69664	29.61
24.5048	3.63275	13.33
25.1744	3.53763	20.58
25.7599	3.45853	23.59

When the complex of the present invention is characterised by X-ray diffraction measurement, there may be errors of measurement of the identified peaks which are sometimes attributable to the equipment or to the conditions used. More especially, the 2 theta values can have an error of approximately ± 0.2 and sometimes an error of approximately ± 0.1 , even if sophisticated equipment is used. The measurement error must accordingly be taken into account when identifying the structure of the complex.

The crystalline structure of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex was determined and the following parameters were identified:

- Space group: P 1 21/c 1 (14)
- Lattice parameters: a = 8.4970(3) \AA , b = 8.0873(3) \AA , c = 27.7107(9) \AA ; $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 93.059(2)^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$
- Volume of the lattice: $V_{\text{unit cell}} = 1901.51100\text{\AA}^3$

The agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex is also characterised by DSC (differential scanning calorimetry) in the spectrum shown in Figure 2, which shows an endotherm corresponding to the melting of the complex at a temperature of approximately 237°C.

The invention relates also to the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex which is characterised by its X-ray powder diffraction diagram shown in Figure 3, measured using a Panalytical Xpert Pro MPD diffractometer (copper anticathode). The principal lines are expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle 2 theta (expressed in °±0.2), and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line) and are listed in Table 2:

Table 2: Table of the diffraction peaks of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
9.6680	9.14852	12.45
12.4885	7.08796	57.23
12.6164	7.01639	28.61
14.5042	6.10715	57.42
16.2684	5.44863	25.67
16.4624	5.38484	32.93
16.8967	5.24739	90.90
19.3772	4.58091	10.50
22.4767	3.95573	100.00
23.4111	3.79992	20.49
23.5330	3.78051	44.02
23.6735	3.75840	21.92
24.0477	3.70076	13.67
24.5716	3.62303	13.43
25.1240	3.54460	12.46
26.6602	3.34374	19.10
28.1333	3.16930	12.07
28.2443	3.15971	22.49

When the complex of the present invention is characterised by X-ray diffraction measurement, there may be errors of measurement of the identified peaks which are sometimes attributable to the equipment or to the conditions used. More especially, the 2 theta values can have an error of approximately ± 0.2 and sometimes an error of approximately ± 0.1, even if sophisticated equipment is used. The measurement error must accordingly be taken into account when identifying the structure of the complex.

The crystalline structure of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex was determined and the following parameters were identified:

- Space group: P -1 (2)
- Lattice parameters: a = 9.5673(3) Å, b = 9.7223(3) Å, c = 11.4632(3) Å; α = 76.967(2)°, β = 75.339(1)°, γ = 78.675(2)°

- Volume of the lattice: $V_{\text{unit cell}} = 993.93800 \text{ \AA}^3$

The agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex is also characterised by DSC (differential scanning calorimetry) in the spectrum shown in Figure 4, which shows two endotherms: one at approximately 116°C corresponding to the dehydration of the complex, the other at approximately 238°C corresponding to the melting of the complex.

The invention relates also to the agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex which is characterised by its X-ray powder diffraction diagram shown in Figure 5, measured using a Panalytical Xpert Pro MPD diffractometer (copper anticathode). The principal lines are expressed in terms of interplanar distance d , Bragg's angle 2θ (expressed in $^\circ \pm 0.2$), and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line) and are listed in Table 3:

Table 3: Table of the diffraction peaks of the agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex

2-Theta ($^\circ$) exp.	d (\AA) exp.	Intensity (%)
8.0711	10.95469	35.25
12.6820	6.98026	68.37
12.7706	6.93203	65.37
13.0114	6.80427	15.18
13.3054	6.65458	31.84
14.9475	5.92700	19.42
15.1121	5.86283	70.19
15.4873	5.72160	14.16
16.1644	5.48344	12.98
17.2360	5.14486	21.06
18.1046	4.89993	36.33
18.6255	4.76406	10.91
18.8009	4.72001	33.43
20.0908	4.41978	30.26
20.4742	4.33788	42.37
20.6921	4.29270	56.78
20.8640	4.25771	26.42
21.7142	4.09289	13.88
23.3683	3.80679	15.16
23.6410	3.76349	100.00
24.9314	3.57154	26.81
25.6543	3.47253	10.71
27.5599	3.23660	14.00

When the complex of the present invention is characterised by X-ray diffraction measurement, there may be errors of measurement of the identified peaks which are sometimes attributable to the equipment or to the conditions used. More especially, the 2θ values can have an error of approximately ± 0.2 and sometimes an error of approximately ± 0.1 , even if sophisticated equipment is

used. The measurement error must accordingly be taken into account when identifying the structure of the complex.

The crystalline structure of the agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex was determined and the following parameters were identified:

- Space group: P -1 (2)
- Lattice parameters: $a = 15.5878(8) \text{ \AA}$, $b = 15.7088(6) \text{ \AA}$, $c = 7.2091(3) \text{ \AA}$; $\alpha = 100.445(2)^\circ$, $\beta = 99.470(2)^\circ$, $\gamma = 89.054(3)^\circ$
- Volume of the lattice: $V_{\text{unit cell}} = 1712.18900 \text{ \AA}^3$

The agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex is also characterised by DSC (differential scanning calorimetry) in the spectrum shown in Figure 6, which shows an endotherm at approximately 116°C corresponding to the melting of the complex.

The invention relates also to a process for obtaining complexes of agomelatine and sulphonic acids, wherein:

- the two constituents are mixed in an organic or aqueous-organic solvent in the desired proportions;
- the solution obtained is stirred and optionally heated at a temperature not greater than the boiling point of the chosen solvent;
- the mixture is cooled, with stirring, and the complex precipitates naturally or precipitates after being taken up in a second solvent;
- the precipitate obtained is filtered and dried.

In the process according to the invention, the solvent used is preferably a ketone such as, for example, acetone; an ether such as, for example, diisopropyl ether, tetrahydrofuran or methyl *tert*-butyl ether; or an aromatic hydrocarbon such as, for example, toluene. When a second solvent is used in order to promote precipitation of the complex, the solvent chosen is an alcohol such as, for example, methanol, ethanol or *tert*-butanol; an alkane such as, for example, *n*-hexane or *n*-heptane; or benzonitrile.

An alternative process comprises co-grinding the two constituents of the co-crystal. The co-grinding is preferably carried out in a steel jar. A variant of this process comprises adding an organic solvent during the grinding; in this case, the co-crystal obtained is then dried. Among the solvents used, there may be mentioned, more especially, ketones such as, for example, acetone; or ethers such as, for example, diisopropyl ether, or methyl *tert*-butyl ether. Alcohols such as, for example, methanol, ethanol or *tert*-butanol can also be used.

The grinding is advantageously carried out using stainless steel balls. The grinding is carried out using vibrations, preferably vibrations with a frequency ranging from 20 to 30 Hz. The vibrations are applied for a period which may range from 5 minutes to 3 hours.

Another alternative process comprises mixing two solutions containing each of the constituents and rapidly freezing the mixture obtained at a very low temperature, and then at that same very low temperature drying the co-crystal thereby obtained. The two constituents are advantageously mixed in

an organic or aqueous-organic solvent. The freezing and drying are carried out preferably between -40°C and -60°C, and more preferably at -40°C.

Another advantageous process according to the invention comprises mixing the powders of agomelatine and of the acid in question in a mixer and then extruding the mixture by twin-screw extrusion without a die in order to obtain a solid grain directly at the outlet of the extruder. The screw profile used is preferably a high-shear profile, optionally with the use of kneader elements allowing the contact surface between the constituents to be improved. The L/D parameter of the screw may vary between 10 and 40 and the speed of rotation between 10 and 200 rpm. The temperature used varies from 40 to 100°C.

The complexes of agomelatine and sulphonic acids that are obtained have a solubility that is increased very significantly relative to agomelatine *per se*, which renders them more suitable for the preparation of pharmaceutical formulations. The complexes of agomelatine and sulphonic acids according to the invention additionally exhibit excellent stability and very good purity. They are, moreover, obtained by a simple process which does not include any difficult steps.

The pharmaceutical forms comprising the complexes according to the invention will be used for the treatment of disorders of the melatonergic system and, more especially, in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety disorders and especially generalised anxiety disorder, obsessive compulsive disorders, mood disorders and especially bipolar disorders, major depression, seasonal affective disorder, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and also in cerebral circulation disorders. In another field of activity, it will be possible to use the co-crystals according to the invention in sexual dysfunctions, as ovulation inhibitors and immunomodulators and in the treatment of cancers.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a complex of agomelatine and sulphonic acids according to the invention together with one or more adjuvants or excipients.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those that are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, granules, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions and chewing gums.

The useful dosage can be varied according to the nature and severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 0.1 mg to 1 g of agomelatine per day in one or more administrations.

Representative examples of the present invention are illustrated with the corresponding figures in order better to evaluate the subject-matter, features and advantages thereof.

Figure 1: X-ray powder diffraction diagram of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex of Example 1.

Figure 2: DSC thermogram of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex of Example 1.

Figure 3: X-ray powder diffraction diagram of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex of Example 2.

Figure 4: DSC thermogram of the agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex of Example 2.

Figure 5: X-ray powder diffraction diagram of the agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex of Example 3.

Figure 6: DSC thermogram of the agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex of Example 3.

Example 1: Agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) complex

Procedure 1

Agomelatine (5.00 g, 1 eq.) and anhydrous 1,5-naphthalenedisulphonic acid (2.96 g, 1 eq.) are placed in a reactor. 20 ml of acetone are added. The suspension is stirred under reflux for 1 hour and then immediately filtered. The cake is washed twice with acetone and then dried for 1 hour. 25 g of a white solid corresponding to the title compound are obtained.

Yield: 78.5%

Melting point: 237°C

Procedure 2

Agomelatine (2.98 g, 2 eq.) and 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (2.18 g, 1 eq.) are introduced into a 250-ml flask. 100 ml of acetone are added, and the reaction mixture is heated at reflux for 3 hours (crystallisation occurs after approximately one hour). The suspension is cooled to ambient temperature and stirred for 1 hour. 4.03 g of a white solid corresponding to the title compound are isolated by filtration and dried *in vacuo* (10 mbar) at 40°C for 15 hours.

Yield: 85.0%

Melting point: 237°C

Procedure 3

Agomelatine (5.00 g, 2 eq.) and anhydrous 1,5-naphthalenedisulphonic acid (2.96 g, 1 eq.) are placed in a reactor. 40 ml of methyl tert-butyl ether are added. The suspension is stirred under reflux for 3 hours and then immediately filtered. The cake is washed twice with methyl tert-butyl ether and then dried for 1 hour. 5.28 g of a white solid corresponding to the title product are obtained.

Yield: 66.3%

Melting point: 237°C

Example 2: Agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate complex

Procedure 1

Agomelatine (5.00 g, 1 eq.) and anhydrous 1,5-naphthalenedisulphonic acid (5.92 g, 1 eq.) are placed in a reactor. 10 ml of ethanol and 20 ml of water are added. The suspension is stirred under reflux for 0.5 hour so that it becomes clear. The mixture is then cooled naturally, with stirring, for 0.5 hour, and the suspension is filtered. The cake is washed with ethanol and water and then dried for 1 hour. 5.15 g of a white solid are obtained.

Yield: 63.2%

Melting point: 116°C (dehydration endotherm), 238°C

Procedure 2

Agomelatine (5.00 g, 1 eq.) and 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (7.40 g, 1 eq.) are introduced into a reactor. 10 ml of ethanol and 20 ml of water are added. The suspension is stirred under reflux for 0.5 hour so that it becomes clear. The mixture is then cooled naturally, with stirring, for 0.5 hour, and the suspension is filtered. The cake is washed with ethanol and water and then dried for 1 hour. 4.90 g of a white solid are obtained.

Yield: 60.2%

Melting point: 116°C (dehydration endotherm), 238°C

Procedure 3

Agomelatine (0.5 g) and 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (0.370 g) are placed in a 50-ml non-oxidisable jar. Two stainless steel balls of 12 mm diameter are added and the jar is closed. Vibrations with a frequency of 30 Hz are applied for 15 minutes to yield, after drying overnight at ambient temperature, 0.805 g of solid.

Melting point: 116°C (dehydration endotherm), 238°C

Procedure 4

Agomelatine (0.5 g) and 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (0.370 g) are placed in a 50-ml non-oxidisable jar. Two stainless steel balls of 12 mm diameter are added and the jar is closed. 100 µl of methyl tert-butyl ether are added. Vibrations with a frequency of 30 Hz are applied for 30 minutes to yield, after drying overnight at ambient temperature, 0.803 g of solid.

Melting point: 116°C (dehydration endotherm), 238°C

Example 3: Agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1) complex

Agomelatine (5.00 g, 2 eq.) and benzenesulphonic acid (1.62 g, 1 eq.) are introduced into a reactor. 10 ml of ethanol and 15 ml (10 ml + 5 ml) of toluene are added. The suspension is stirred under reflux for 0.5 hour so that it becomes clear (if the solution is not clear, further ethanol is added until it becomes clear). The mixture is then cooled naturally to 5°C, with stirring, for 0.5 hour, and the suspension is filtered. The cake is dried for 1 hour. 4.31 g of a white solid corresponding to the title product are obtained.

Yield: 65.2%

Melting point: 116°C

In the examples above it is possible to use commercially available agomelatine or agomelatine prepared by one of the methods described in the prior art.

Example 4: Pharmaceutical compositions: capsules containing a dose of 25 mg of agomelatine

Pharmaceutical composition containing the compound of Example 1

Formulation for the preparation of 1000 capsules
each containing 25 mg of agomelatine

Compound of Example 1	39.8 g
Lactose (Spherolac 100)	85.2 g
Starch 1500	25.5 g
CMS-Na	8.5 g
Ac-Di-Sol® (FMC)	17 g
Stearic acid	3.4 g

Pharmaceutical composition containing the compound of Example 2

Formulation for the preparation of 1000 capsules
each containing 25 mg of agomelatine

Compound of Example 2	40.7 g
Lactose (Spherolac 100)	85.2 g
Starch 1500	25.5 g
CMS-Na	8.5 g
Ac-Di-Sol® (FMC)	17 g
Stearic acid	3.4 g

Pharmaceutical composition containing the compound of Example 3

Formulation for the preparation of 1000 capsules
each containing 25 mg of agomelatine

Compound of Example 3	33.1 g
Lactose (Spherolac 100)	85.2 g
Starch 1500	25.5 g
CMS-Na	8.5 g
Ac-Di-Sol® (FMC)	17 g
Stearic acid	3.4 g

Example 5: Pharmaceutical compositions: tablets each containing a dose of 25 mg of agomelatine

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing 25 mg of agomelatine:

Compound of Example 1	39.8 g
Lactose monohydrate	115 g
Magnesium stearate	2 g
Maize starch	33 g
Maltodextrins.....	15 g
Anhydrous colloidal silica.....	1 g
Pregelatinised maize starch, Type A	9 g

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing 25 mg of agomelatine:

Compound of Example 2	40.7 g
Lactose monohydrate	115 g
Magnesium stearate	2 g
Maize starch	33 g
Maltodextrins.....	15 g
Anhydrous colloidal silica.....	1 g
Pregelatinised maize starch, Type A	9 g

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing 25 mg of agomelatine:

Compound of Example 3	33.1 g
Lactose monohydrate	115 g
Magnesium stearate	2 g
Maize starch	33 g
Maltodextrins.....	15 g
Anhydrous colloidal silica.....	1 g
Pregelatinised maize starch, Type A	9 g

Detection methods and results

1. Purity of the samples

Chromatography conditions: C18 column; mobile phase: phosphate buffer 10 mmol/L (adjusted to pH 7.0 with NaOH) : acetonitrile 2:7 (v/v); temperature of the column: 40°C; detection wavelength: 220 nm; internal standard method used with the compound of Example 1.

1 mg/ml solutions of the compounds of the invention are prepared with the mobile phase. 10 µl of each solution are injected into the liquid chromatography system and the chromatograms are recorded.

The compounds of the invention all have purities greater than or equal to 99%.

2. Stability

Samples of the compounds of Examples 1, 2 and 3 are placed in incubators under denaturing conditions, and the stability is determined by DSC measurement over 2 months. The results are presented in Table 4:

Table 4

	25°C, 60% RH OB	50°C CB	70°C CB
Compound of Example 1	stable	stable	stable
Compound of Example 2	stable	stable	stable
Compound of Example 3	stable	stable	stable

RH: relative humidity; OB: open bottle; CB: closed bottle

The compounds of the invention are stable under highly denaturing conditions, which is beneficial to their use in pharmaceutical compositions.

3. Solubility

By means of an external standard method, the compounds of Examples 1, 2 and 3 are tested by HPLC and compared with agomelatine of form II. The results are presented in Table 5 in the form of % increase in solubility relative to the solubility of agomelatine of form II:

Table 5

Sample	Solubility (increase versus agomelatine form II)		
	in water	in 0.1N HCl	in a buffer pH 6.8
Compound of Example 1	+18%	+25%	+48%
Compound of Example 2	+12%	+75%	+57%
Compound of Example 3	+22%	+32%	+46%

The results show that the complexes of agomelatine and sulphonic acids of the present invention have greater solubility than agomelatine of form II *per se* in water, in 0.1N HCl, which is similar to human gastric fluids, or in a buffer at pH 6.8. These results show that the complexes have a far better potential in terms of bioavailability than agomelatine of form II.

4. DSC analyses

Approximately 5-10 mg of the compounds of Examples 1, 2 and 3 are weighed into an aluminium crucible closed with a pierced (non-hermetic) aluminium lid, unless specified otherwise. The sample is introduced into a TA Q1000 device (equipped with a cooler), cooled and maintained at 25°C. After thermal stabilisation, the sample and the reference are heated from 200°C to 250°C at a rate of 10°C/min and the response to the heat flow is recorded. Nitrogen is used as the purge gas, at a flow rate of 100 cm³/min.

The DSC thermograms obtained with the compounds of Examples 1, 2 and 3 are shown in Figures 2, 4 and 6.

5. Analysis of the crystalline structure

The conditions of measurement of the X-ray powder diffraction diagrams of the products of Examples 1, 2 and 3 are as follows:

Approximately 50 mg of the compounds of Examples 1, 2 and 3 are placed between two Kapton® films and fixed to the sample support. The sample is then placed in a PANALYTICAL XPERT-PRO MPD diffractometer in transmission mode under the following conditions:

Parameters of the generator: 45 kV / 40 mA

Configuration theta/theta

Anode: Cu

K-Alpha1 [Å] 1.54060

K-Alpha2 [Å] 1.54443

K-Beta [Å] 1.39225

K-A2 / K-A1 ratio 0.50000

Scanning mode: continuous from 3° to 55° (Bragg's angle 2 theta)

Step [°2Th.] 0.0170

Step duration [s] 35.5301

Starting angle [°2Th.] 3.0034

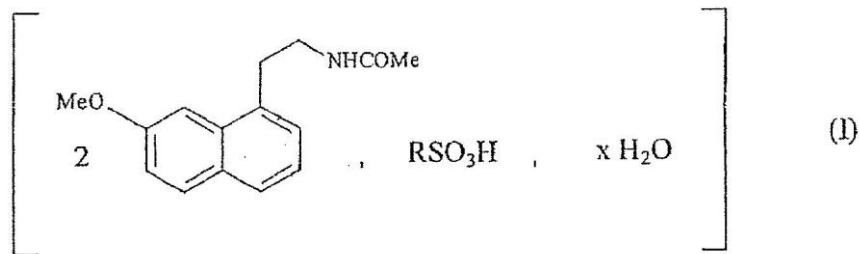
Finishing angle [°2Th.] 54.9894

Rotation: yes

The X-ray powder diffraction diagrams obtained for Examples 1, 2 and 3 are shown in Figures 1, 3 and 5.

CLAIMS

1. Complexes of agomelatine and sulphonic acids of formula (I):



wherein x represents 0 or 1, and RSO₃H represents 1,5-naphthalenedisulphonic acid or benzenesulphonic acid.

2. Complex of agomelatine of formula (I) according to claim 1 which is the complex agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1).
3. Complex of agomelatine of formula (I) according to claim 2, characterised by its X-ray powder diffraction diagram expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle 2 theta (expressed in °±0.2), and relative intensity, as follows:

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
6.3716	13.87229	18.97
11.3804	7.77552	17.98
11.9227	7.42299	36.06
12.5064	7.07784	100.00
12.6590	6.99288	13.75
14.5508	6.08767	44.17
15.5658	5.69292	11.96
16.2029	5.47051	42.63
16.9421	5.23346	25.85
17.6267	5.03171	18.67
19.4300	4.56857	49.04
20.2146	4.39301	22.77
21.4353	4.14550	17.80
21.6713	4.10090	22.84
22.2180	4.00121	64.19
22.4174	3.96607	10.83
24.0749	3.69664	29.61
24.5048	3.63275	13.33
25.1744	3.53763	20.58
25.7599	3.45853	23.59

including the forms whose diffraction angles correspond to within ±0.2°.

4. Complex of agomelatine of formula (I) according to claim 1 which is the complex agomelatine/1,5-naphthalenedisulphonic acid (2/1) monohydrate.
5. Complex of agomelatine of formula (I) according to claim 4, characterised by its X-ray powder diffraction diagram expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle 2 theta (expressed in $^{\circ}\pm 0.2$), and relative intensity, as follows:

2-Theta ($^{\circ}$) exp.	d (\AA) exp.	Intensity (%)
9.6680	9.14852	12.45
12.4885	7.08796	57.23
12.6164	7.01639	28.61
14.5042	6.10715	57.42
16.2684	5.44863	25.67
16.4624	5.38484	32.93
16.8967	5.24739	90.90
19.3772	4.58091	10.50
22.4767	3.95573	100.00
23.4111	3.79992	20.49
23.5330	3.78051	44.02
23.6735	3.75840	21.92
24.0477	3.70076	13.67
24.5716	3.62303	13.43
25.1240	3.54460	12.46
26.6602	3.34374	19.10
28.1333	3.16930	12.07
28.2443	3.15971	22.49

including the forms whose diffraction angles correspond to within $\pm 0.2^{\circ}$.

6. Complex of agomelatine of formula (I) according to claim 1 which is the complex agomelatine/benzenesulphonic acid (2/1).
7. Complex of agomelatine of formula (I) according to claim 6, characterised by its X-ray powder diffraction diagram expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle 2 theta (expressed in $^{\circ}\pm 0.2$), and relative intensity, as follows:

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
8.0711	10.95469	35.25
12.6820	6.98026	68.37
12.7706	6.93203	65.37
13.0114	6.80427	15.18
13.3054	6.65458	31.84
14.9475	5.92700	19.42
15.1121	5.86283	70.19
15.4873	5.72160	14.16
16.1644	5.48344	12.98
17.2360	5.14486	21.06
18.1046	4.89993	36.33
18.6255	4.76406	10.91
18.8009	4.72001	33.43
20.0908	4.41978	30.26
20.4742	4.33788	42.37
20.6921	4.29270	56.78
20.8640	4.25771	26.42
21.7142	4.09289	13.88
23.3683	3.80679	15.16
23.6410	3.76349	100.00
24.9314	3.57154	26.81
25.6543	3.47253	10.71
27.5599	3.23660	14.00

including the forms whose diffraction angles correspond to within $\pm 0.2^\circ$.

8. Process for obtaining the complexes of agomelatine and sulphonic acids according to any one of claims 1 to 7, characterised in that:
 - agomelatine and the sulphonic acids are mixed in an organic or aqueous-organic solvent in the desired proportions;
 - the solution obtained is stirred and optionally heated at a temperature not greater than the boiling point of the chosen solvent;
 - the mixture is cooled, with stirring, and the co-crystal precipitates naturally or precipitates after being taken up in a second solvent;
 - the precipitate obtained is filtered and dried.

9. Process for the preparation of the complexes of agomelatine and sulphonic acids according to any one of claims 1 to 7, characterised in that the two constituents are co-ground.

10. Process for the preparation of the complexes of agomelatine and sulphonic acids according to any one of claims 1 to 7, characterised in that the two constituents are mixed in an organic or aqueous-organic solvent and then frozen and dried at a very low temperature.
11. Process for the preparation of the complexes of agomelatine and sulphonic acids according to any one of claims 1 to 7, characterised in that the powders of agomelatine and the acid in question are mixed in a mixer and the mixture is then extruded by twin-screw extrusion without a die in order to obtain a solid grain directly at the outlet of the extruder.
12. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient one of the complexes of agomelatine and sulphonic acids according to any one of claims 1 to 7, in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers.
13. Use of pharmaceutical compositions according to claim 12 in the manufacture of medicaments for treating disorders of the melatoninergetic system.
14. Use of pharmaceutical compositions according to claim 12 in the manufacture of medicaments for treating stress, sleep disorders, anxiety disorders and especially generalised anxiety disorder, obsessive compulsive disorders, mood disorders and especially bipolar disorders, major depression, seasonal affective disorder, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and also in cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunctions, as ovulation inhibitors and immunomodulators and in the treatment of cancers.
15. Complexes of agomelatine and sulphonic acids of formula (I) according to any one of claims 1 to 7 for treating disorders of the melatoninergetic system.
16. Complexes of agomelatine and sulphonic acids of formula (I) according to any one of claims 1 to 7 for treating stress, sleep disorders, anxiety disorders and especially generalised anxiety disorder, obsessive compulsive disorders, mood disorders and especially bipolar disorders, major depression, seasonal affective disorder, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and also in cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunctions, as ovulation inhibitors and immunomodulators and in the treatment of cancers.

(96) 12860127.5 / 18/12/2012

(22) 18/06/2020

(21) AL/P/ 2020/401

(54) **POLYPEPTIDE TË MODIFIKUAR PËR SKELAT BISPECIFIKE TË ANTITRUPAVE**

25/06/2020

(30) US 201161577956 P 20/12/2011 US

(71) MedImmune, LLC

One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, US

(72) CHOWDHURY, Partha, S. (c/o Medimmune LLC, One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878);

OGANESYAN, Vaheh (c/o Medimmune LLC, One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); MAZOR,

Yariv (c/o Medimmune LLC, One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878) ;DIMASI, Nazzareno (c/o

Medimmune LLC, One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) 1. Një antitруп i bispecifik IgG1 human që përfshin:

(a) një zinxhir të rëndë të modifikuar, ku rajoni CH1 i zinxhirit të rëndë të modifikuar përfshin

(i) një zëvendësim të një cisteine të lindur në një aminoacid jo-cistein, dhe

(ii) një zëvendësim të një aminoacidi jo-cisteincisteine të lindur në një aminoacid cisteine, dhe

(b) një zinxhir i lehtë korrespondues të modifikuar, ku rajoni CL i zinxhirit të lehtë të modifikuar përfshin

(i) një zëvendësim të një cisteine të lindur në një aminoacid jo-cistein, dhe

(ii) një zëvendësim të një aminoacidi jo-cisteine të lindur në një aminoacid cisteine, dhe

(c) një zinxhir i dytë i rëndë dhe një zinxhir i dytë korrespondues i lehtë, ku zinxhiri i dytë i rëndë dhe zinxhiri i dytë korrespondues i lehtë nuk përfshijnë një zëvendësim të një aminoacidi jo-cistenine të lindur në një aminoacid cisteinik dhe nuk përfshijnë një zëvendësim të një cisteine të lindur në një aminoacid jo-cistein; dhe ku zinxhiri i rëndë i modifikuar dhe zinxhiri korrespondues i modifikuar i lehtë janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej variante

a. që përfshin një domen CH1 ku amino acidi në pozicionin 141 është i zëvendësuar për cisteinë dhe cisteina në pozicionin 220 është zëvendësuar për një aminoacid jo-cistein; dhe një domen i CL ku amino acidi në pozicionin 116 është zëvendësuar për cisteinë dhe cisteina në pozicionin 214 është zëvendësuar për një aminoacid jo-cistein;

b. një domen CH1 ku amino acidi në pozicionin 168 është zëvendësuar për cisteinë dhe cisteina në pozicionin 220 është zëvendësuar për një aminoacid jo-cistein; dhe një domen i CL ku amino acidi në pozicionin 164 është zëvendësuar për cisteinë dhe cisteina në pozicionin 214 është zëvendësuar për një aminoacid jo-cistein;

c. një domen CH1 ku amino acidi në pozicionin 126 është zëvendësuar për cisteinë dhe cisteina në pozicionin 220 është zëvendësuar për një aminoacid jo-cistein; dhe një domen i CL ku amino acidi në pozicionin 121 është zëvendësuar për cisteinë dhe cisteina në pozicionin 214 është zëvendësuar për një aminoacid jo-cistein;

ku numërimi është sipas indeksit të BE-së.

2. Antitрупi i pretendimit 1, ku,

(a) të dy zinxhirët e lehta secila përfshijnë një domen VL dhe një domen CL, ku domenet VL kanë sekuenca të ndryshme aminoacidesh dhe domenet CL kanë sekuenca të ndryshme aminoacide; dhe/ose

(b) të dy zinxhirët e rëndë secila përfshin një domen VH, një domen CH1 dhe një rajon Fc, ku domenet VH kanë sekuenca të ndryshme aminoacidesh, domenet CH1 kanë sekuenca të ndryshme aminoacidesh, dhe rajonet Fc kanë sekuenca të ndryshme aminoacide,

në mënyrë opsionale ku një zinxhir i lehtë është një zinxhir I lehtë kappa dhe një zinxhir i lehtë është një zinxhir i lehtë lambda.

3. Antitrupi i pretendimit 2, ku të dy zinxhirët e rëndë formojnë një heterodimer.

4. Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku antitrupi lidhet në mënyrë specifike me dy antigjene të pavarura ose në dy epitope të pavarura në të njëjtin antigjen.

5. Antitrupi i pretendimit 2 deri në 4, ku rajoni Fc përfshin një zinxhir të parë të rëndë dhe një zinxhir të dytë të rëndë dhe modifikimet në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë dhe zinxhirit të dytë të rëndë janë zgjedhur nga çiftet që përbëhen prej

(i) një modifikim T366Y në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim Y407T në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(ii) një modifikim T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim Y407A në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(iii) një modifikim T394W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim F405A në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(iv) modifikime T366Y dhe F405A në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime T394W dhe në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(v) modifikime T366W dhe F405W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime T394S dhe Y407A në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(vi) një modifikim F405W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim T394S në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(vii) një modifikim D399C në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim K392C në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(viii) një modifikim T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime T366S, L368N dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(ix) modifikime T366W dhe D399C në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime T366S, L368N, K392C dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(x) modifikime T366W dhe K392C në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime T366S, D399C, L368N dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xi) modifikime S354C dhe T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime Y349C, T366S, L368N dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xii) modifikime Y349C dhe T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime S354C, T366S, L368A dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xiii) modifikime E356C dhe T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime Y349C, T366S, L368A dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xiv) modifikime Y349C dhe T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime E356C, T366S, L368N dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xv) modifikime E357C dhe T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime Y349C, T366S, L368N dhe Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xvi) modifikime Y349C dhe T366W në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime E357C, T366S, L368A, Y407V në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xvii) modifikime K370E, D399K dhe K439D në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë dhe modifikime D356K, E357K dhe K409D në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xx) një modifikim K409D në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim D399K në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xxi) një modifikim K409E në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim D399K në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xx) një modifikim K409E në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim D399R në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;

(xxi) një modifikim K409D në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim D399R në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxii) një modifikim D339K në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe një modifikim E356K në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxv) modifikime D399K dhe E356K në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë dhe modifikime K409D dhe K392D në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxiv) modifikime D399K dhe E356K në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë dhe modifikime K409D dhe K439D në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxv) modifikime D399K dhe E357K në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime K409D dhe K370D në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxvi) modifikime D399K, E356K dhe E357K në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime K409D, K392D dhe K370D në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxvii) modifikime D399K dhe E357K në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë, dhe modifikime K409D dhe K392D në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë;
(xxviii) modifikime K392D dhe K409D në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë dhe një modifikim D399K në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë; and
(xxix) modifikime K409D dhe K360D në fushën CH3 të zinxhirit të parë të rëndë dhe një modifikim D399K në fushën CH3 të zinxhirit të dytë të rëndë,
ku numërimi është sipas indeksit të BE-së.

6. Antitropi i pretendimit 5 , ku rajoni Fc i njërit ose nga të dy zinxhirëve të rëndë përfshin zëvendësimet e aminoacideve H435R dhe Y436F që ndryshojnë lidhjen e proteinës A ku numërimi është sipas indeksit të BE-së.

7. Antitropi i pretendimit 5 ose 6, ku:

- (a) rajoni Fc i zinxhirit të rëndë të modifikuar përfshin zëvendësimin e aminoacideve T366W, dhe rajoni i dytë Fc me zinxhir të rëndë përfshin zëvendësimin e aminoacideve Y407V, T366S dhe L368A; ose
- (b) rajoni i modifikuar i zinxhirit të rëndë Fc përfshin zëvendësimin e aminoacideve Y407V, T366S dhe L368A, dhe rajoni i dytë i zinxhirit të rëndë Fc përfshin zëvendësimin e aminoacideve T366W, dhe ku numërimi është sipas indeksit të BE-së.

8. Antitropi i pretendimit 7, ku:

- (a) rajoni Fc i zinxhirit të rëndë të modifikuar përfshin më tej zëvendësimin e aminoacideve S354C, dhe rajoni i dytë i zinxhirit të rëndë Fc përfshin më tej zëvendësimin e aminoacideve Y349C; ose
- (b) rajoni i modifikuar i zinxhirit të rëndë Fc që përfshin më tej zëvendësimin e aminoacideve Y349C, dhe rajoni i dytë i zinxhirit të rëndë Fc përfshin më tej zëvendësimin e aminoacideve S354C, dhe ku numërimi është sipas indeksit të BE-së.

9. Antitropi i çdo njërit pretendimeve 5 deri në 8, që përfshin më tej M252Y, S254T dhe T256E në rajonin Fc.

10. Një kompozim që përfshin antitropin e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme dhe një eksipient.

11. Një qelizë që përfshin

- (a) një acid nukleik i izoluar që përfshin një sekuencë nukleotide që kodifikon polipeptidin e zinxhirit të lehtë të modifikuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një sekuencë nukleotide që kodon polipeptidin e dytë korrespondues të zinxhirit të lehtë të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9; dhe
- (b) një acid nukleik i izoluar që përfshin një sekuencë nukleotide që kodifikon polipeptidin e zinxhirit të rëndë të modifikuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një sekuencë nukleotide që kodon polipeptidin e dytë korrespondues të zinxhirit të rëndë të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9.

12. Një metodë për të shprehur një antitrop që përfshin kontaktimin e një shumice qelizash sipas pretendimit 11 në kushte nën të cilat shprehen polipeptidet.