



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# **BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)**

Nr. 31/2020  
Tiranë më, 12 Tetor 2020

|                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Kodet e përdorura në gazette.....</b>                       | <b>3</b>   |
| INID Codes used in gazette                                     |            |
| <b>Kodet e shteteve.....</b>                                   | <b>4</b>   |
| States codes                                                   |            |
| <b>Patenta të lëshuara.....</b>                                | <b>9</b>   |
| Granted Patents                                                |            |
| <b>Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....</b> | <b>506</b> |
| Lapsed patents                                                 |            |
| <b>Korrigjime (grant).....</b>                                 | <b>519</b> |
| Correction                                                     |            |

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

**Patentat.**

- (11) Numri i patentës
- (21) Numri kombëtar i aplikimit
- (22) Data e depozitimit në Shqipëri
- (30) Prioriteti
- (54) Titulli i shpikjes
- (57) Pretendimet
- (71) Emri dhe adresa e aplikuesit
- (72) Emri/ Adresa e Shpikësit
- (73) Emri dhe adresa dhe pronarit të patentës
- (96) Numri dhe data ndërkombëtare e aplikimit
- (97) Numri dhe data Nderkombëtare e publikimit

**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                 |    |    |
| 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 Gjellbër                            |    | 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 |
| Eritrea / Erintrea                        | ER |
| Estonia / Estonia                         | EE |
| Ethiopia / Etiopia                        | ET |
| Falkland Islans / Ishujt Malvine          | FK |
| Fiji / Fixhi                              | FJ |
| Finland / Findland                        | FI |
| France / Franca                           | FR |
| Gabon / Gaboni                            | GA |
| Gambia / Gambia                           | GM |
| Georgia / Gjeorgjia                       | GE |
| Germany / Gjermania                       | DE |
| Ghana / Gana                              | GH |
| Gibraltar / 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 |
| Kyrgyzstan / 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 |
| Monaco / Monako                          |    | MC |
| 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 |
| Spain / Spanja                                                  | ES |
| 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) **9327**

(97) EP2885010 / 01/01/2020

(96) 13830020.7 / 15/08/2013

(22) 16/01/2020

(21) AL/P/ 2020/26

(54) **METODAT E TRAJTIMIT TË NJË TAUOPATIE**

09/09/2020

(30) 201261683902 P 16/08/2012 US; 201361754085 P 18/01/2013 US; 201361781823 P 14/03/2013 US; 201361813797 P 19/04/2013 US and 201361833355 P 10/06/2013 US

(71) Iperian, Inc.

951 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, US

(72) GRISWOLD-PRENNER, Irene (951 Gateway Blvd, South San Francisco, California 94080); STAGLIANO, Nancy E. (951 Gateway Blvd, South San Francisco, California 94080); DANG, Vu (951 Gateway Blvd, South San Francisco, California 94080)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1. Një antitруп që në mënyrë specifike lidh Tau, ku antitрупi përfshin:**

a) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:37 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:41;

b) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:36 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:40;

c) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:36 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:41;

d) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:36 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:42;

e) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:36 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:43;

f) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:37 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:40;

2. Antitropi i pretendimit 1, ku antitropi përfshin një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:37 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO:41.

**3.** Antitrupi i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi përfshin një një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë të izotopit IgG1, IgG2, IgG3, ose IgG4.

**4.** Antitrupi i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi përfshin një zinxhir të rëndë që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë dhe një rajon konstant të zinxhirit të rëndë njerëzor IgG4.

**5.** Antitrupi i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi përfshin një zinxhir të rëndë që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë dhe një rajon konstant të zinxhirit të rëndë njerëzor IgG4, ku zinxhiri I rëndë përfshin një rajon lidhjeje që përfshin një zëvendësim S241P (numërimi i Kabatit).

**6.** Antitrupi i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi përfshin (i) një zinxhir të rëndë që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë dhe një rajon konstant të zinxhirit të rëndë njerëzor IgG4, dhe (ii) një zinxhir të lehtë që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë dhe një rajon konstant të zinxhirit të lehtë njerëzor kappa.

**7.** Antitrupi i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi përfshin (i) një zinxhir të rëndë që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë dhe një rajon konstant të zinxhirit të rëndë njerëzor IgG4, ku zinxhiri I rëndë përfshin një rajon lidhës që përfshin një zëvendësim S241P (numërimi i Kabatit), dhe (ii) një zinxhir të lehtë që përfshin rajonin e ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë dhe një rajon konstant të zinxhirit të lehtë njerëzor kappa.

**8.** Antitrupi i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi është një Fv, scFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, ose Fab'.

**9.** Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitrupi përfshin një polimer sintetik jo-peptidik të lidhur në mënyrë kovalente.

**10.** Antitrupi i pretendimit 9, ku polimeri sintetik është një polimer poli(glikol etileni ).

**11.** Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitrupi është shkrirë, në mënyrë direkte ose përmes një lidhësi, me një molekulë mbartëse, një peptid ose një proteinë që promovon kalimin e barrierës gjak-tru.

**12.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin:

a) antitrupin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11; dhe

b) një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.



**13.** Kompozimi farmaceutik i pretendimit 12, ku antitrupi është kapsuluar në një lipozom.

**14.** Kompozimi farmaceutik i pretendimit 12 ose 13, ku antitrupi është formuluar me një agjent që lehtëson kalimin në barrierën gjak-tru.

**15.** Një vektor rekombinant i shprehjes që përfshin një sekuenca nukleotide që kodon antitropin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku sekuenca nukleotide është e lidhur në mënyrë operative me një element kontrolli transkriptues që është aktiv në një qelizë eukariotike.

**16.** Një qelizë pritëse in vitro e modifikuar gjenetikisht me vektorin rekombinant të shprehjes të pretendimit 15.

**17.** Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ose kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 12 deri në 14, për përdorim në trajtimin e një tauopatie në një subjekt njerëzor.

**18.** Antitrupi ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 17, ku tauopatia është paralizë supranukleare progresive.

**19.** Antitrupi ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 17, ku tauopatia është demencë frontotemporale.

**20.** Antitrupi ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 17, ku tauopatia është sëmundja e Alzheimer.

**21.** Një metodë e monitorimit të përparimit të një tauopatie në një subjekt njerëzor, metodë që përfshin:

a) përcaktimin e një niveli të parë të një polipeptidi Tau në një kampion biologjik të marrë nga subjekti njerëzor në një moment të parë;

b) përcaktimin e një niveli të dytë të një polipeptidi Tau në një kampion biologjik të marrë nga subjekti njerëzor në një moment të dytë; dhe

c) krahasimin e nivelit të dytë të Tau me nivelin e parë të Tau, ku përcaktimi i sipërpërmendur përfshin:

i) kontaktimin e kampionit biologjik me antitropin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11; dhe

ii) lidhjen sasiore të antitropave ndaj polipeptidit Tau të pranishëm në kampion.

**22.** Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri 11 për përdorim në një metodë të zbulimit të një polipeptidi Tau në një subjekt të gjallë njerëzor të cilit i është administruar antitrupi, ku metoda e sipërpërmendur përfshin zbulimin e lidhjes së antitruptit në një polipeptid Tau në indin e trurit në subjektin e gjallë njerëzor duke përdorur një metodë imazherie.

(11) **9328**

(97) EP3016512 / 08/01/2020

(96) 14819813.8 / 03/07/2014

(22) 20/01/2020

(21) AL/P/ 2020/37

(54) **CD33 I TRETSHËM PËR TRAJTIMIN E SINDROMAVE MIELODIPLASTIKE (MDS)**

09/09/2020

(30) 201361843274 P 05/07/2013 US; 201461930798 P 23/01/2014 US; 201461931366 P 24/01/2014 US and 201461978009 P 10/04/2014 US

(71) H. Lee Moffitt Cancer Center And Research Institute, Inc.  
12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, US

(72) LIST, Alan F. (15706 Cochester Road, Tampa, Florida 33647) ;WEI, Sheng (1630 Burniston Drive, Tampa, Florida 33647)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1. Një proteinë fuzioni rekombinante kimerike, që përfshin:**

- (a) Një kombinim prej të paktën dy pjesë lidhëse-S100A9 zgjedhur nga grupi i përbërë prej një fushe ekstraqelizore të njeriut CD33, një fushë ekstraqelizore e tingullit si receptori 4 (TLR4), dhe një fushë ekstraqelizore e Receptorit për Produktet me Qëllim Avancimin e Glikationit (RAGE); dhe
- (b) një rajon Fc imunoglobuline.

**2. Proteina e fuzionit të pretendimit 1, që përfshin një formulë zgjedhur nga grupi i përbërë prej:**

eCD33 - eTLR4 - Fc,

eCD33 - eRAGE - Fc,

eTLR4 - eRAGE - Fc,

eRAGE - eTLR4 - Fc,

eCD33 - eTLR4 - eRAGE - Fc,

eCD33 - eRAGE - eTLR4 - Fc,

eTLR4 - eCD33 - eRAGE - Fc,

eRAGE - eCD33 - eTLR4 - Fc,

eTLR4 - eRAGE - eCD33 - Fc, dhe

eRAGE - eTLR4 - eCD33 - Fc,

ku "eCD33" përfshin fushën ekstraqelizore të njeriut CD33,

ku "eTLR4" përfshin fushën ekstraqelizore të TLR4,

ku "eRAGE" përfshin fushën ekstraqelizore të RAGE,

ku "Fc" përfshin rajonin Fc të imunoglobulinës, dhe  
ku "-" përbëhet prej një lidhësi peptidi ose një lidhje peptidi.

**3.** Proteina e fuzionit të pretendimit 1 ose 2, që përfshin më tej një peptid pranues biotine që mund të biotinilohet me ligazë biotine (BirA) në praninë e biotinës dhe ATP.

**4.** Proteina e fuzionit të pretendimit 3, ku peptidi pranues i biotinës përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO:7, ose një sekuencë amino acidi që ka të paktën 90% ngjashmëri me SEQ ID NO:7.

**5.** Proteina e fuzionit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku fusha ekstraqelizore e njeriut CD33 përfshin vetëm rajonin e ndryshueshëm.

**6.** Proteina e fuzionit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku fusha ekstraqelizore e njeriut CD33 përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO: 1, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 90% ngjashmëri me SEQ ID NO: 1, në mënyrë të preferueshme ku fusha ekstraqelizore e njeriut CD33 përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO:2.

**7.** Proteina e fuzionit të pretendimit 5, ku rajoni i ndryshueshëm i njeriut CD33 përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO:3, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 90% ngjashmëri me SEQ ID NO:3, në mënyrë të preferueshme ku rajoni i ndryshueshëm i njeriut CD33 përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO:4.

**8.** Proteina e fuzionit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku fusha ekstraqelizore e njeriut TLR4 përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO:5, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 90% ngjashmëri me SEQ ID NO:5.

**9.** Proteina e fuzionit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku fusha ekstraqelizore e RAGE përfshin sekuencën amino acide SEQ ID NO:6, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 90% ngjashmëri me SEQ ID NO:6.

**10.** Një kompleks multimerik që përfshin dy ose më shumë proteina fuzioni të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 konjuguar te një molekulë bërthamore ose grimcë.

**11.** Kompleksi multimerik i pretendimit 10, ku molekula bërthamore është streptavidinë, ku dy ose më shumë proteina të fuzionit janë biotinilaur.

**12.** Kompleksi multimerik i pretendimit 10, ku molekula bërthamore është një lipozom që përfshin antitruapat që lidhen në mënyrë specifike dy ose më shumë proteinat e fuzionit, në mënyrë të preferueshme ku antitruapat lidhen në mënyrë specifike te peptidi pranues i biotinës.

**13.** Kompleksi multimerik i çdo njërit prej pretendimeve 10 deri në 12, që përfshin nga 2 deri në 5 proteina fuzioni të konjuguara te molekula bërthamore ose grimca.

**14.** Proteina e fuzionit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 ose kompleksi multimerik i çdo njërit prej pretendimeve 10 deri në 13 për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose gjendje të shkaktuar ose përkeqësuar nga aktiviteti S100A9, që përfshin administrimin e kompozimit që përfshin proteinën e fuzionit ose kompleksin multimerik të sipërpërmendur te një subjekt në nevojë të tij.

**15.** Proteina e fuzionit ose kompleksi multimerik për përdorimin e pretendimit 14, ku përdorimi përfshin trajtimin e një infeksioni, infektimin e përgjithshëm, ose një kombinim të tyre, një sëmundje autoimune, artrit rheumatoid, një kancer, ose një sindromë mielodisplastike (MDS) në një subjekt.

(11) **9334**

(97) EP3024489 / 19/02/2020

(96) 14747554.5 / 24/07/2014

(22) 20/03/2020

(21) AL/P/ 2020/179

**(54) KRIPËRA TË DERIVATEVE TË 2-AMINO-1-HIDROKSIETIL-8-HIDROSIKUINOLINË-2(1H)-ONQË KANË SI AKTIVITETET E ANTAGONISTËVE TË RECEPTORIT MUSKARINIK , ASHTU DHE TË AGONISTËVE TË RECEPTORIT BETA -2 ADRENERGJIK**

12/09/2020

(30) 13382304 25/07/2013 EP

(71) Almirall S.A.

Ronda del General Mitre, 151, 08022 Barcelona, ES

(72) CARRERA CARRERA, Francesc (C/ Laureà Miró 408-410 Sant Feliu de Llobregat, 08980 Barcelona); PUIG DURAN, Carlos (C/ Laureà Miró 408-410 Sant Feliu de Llobregat, 08980 Barcelona); JULIA JANE, Montserrat (C/ Laureà Miró 408-410 Sant Feliu de Llobregat, 08980 Barcelona); PRAT QUIÑONES, Maria (C/ Laureà Miró 408-410 Sant Feliu de Llobregat, 08980 Barcelona); PAJUELO LORENZO, Francesca (C/ Laureà Miró 408-410 Sant Feliu de Llobregat, 08980 Barcelona); PEREZ ANDRES, Juan Antonio (C/ Laureà Miró 408-410 Sant Feliu de Llobregat, 08980 Barcelona)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kripë aditive kristaline farmaceutikisht e pranueshme, e cila është një nga sa më poshtë:

*trans*-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokuinolinë-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino] cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)sakarinat acetati, dhe

*trans*-4-[[3-[6-({[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokuinolinë-5-il)etil]amino}metil)-2-okso-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil}(metil)-amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil) fumarat acetati,

ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i tij.

2. Një përbërje farmaceutike që përmban një sasi kripe terapeutikisht të efektshme, sipas përkufizimit në pretendimin 1, dhe një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 2, e cila është formuluar për administrim me frymëthithje në formë pluhuri të thatë.

4. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 2 ose 3, e cila përmban gjithashtu një sasi kripe terapeutikisht të efektshme të një a më shumë agjentëve të tjerë terapeutikë.

5. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 4, ku agjenti tjetër terapeutik përzgjidhet nga:

- (a) kortikosteroidet ose glukokortikoidet,
- (b) antihistaminat,
- (c) antagonistët e receptorit të kimokinës, si maraviroku ose enfuvirtida,
- (e) antagonistët e CRTH<sub>2</sub>,
- (f) antagonistët e receptorit të leukotrienit,
- (g) frenuesit e JAK, si tofacitinibi apo INCB018424,
- (h) frenuesit e Syk, si R-343,
- (i) frenuesit e fosfodiesterazës IV,
- (j) frenuesit e p38, si ARRY-797,
- (k) frenuesit e PKC, si NVP-AEB071,
- (l) frenuesit e proteinës aktivizuese të 5-lipoksigjenazës, si veliflaponi,
- (m) frenuesit e 5-lipoksigjenazës,
- (n) antagonistët e CYSLTR1,
- (o) antagonistët e CYSLTR2,
- (p) antagonistët e BLT1,
- (q) antagonistët e BLT2,
- (r) antagonistët A2 të tromboksanit, si ramatrobani,
- (s) antagonistët e receptorit të DP1, si laropipranti,
- (t) antagonistët e receptorit të DP1, si BW-245C,
- (u) antagonistët e receptorit të IP, si RO-1138452,
- (v) antitrukat IgE, si omalizumabi,
- (w) antitrukat IL5, si mepolizumabi,
- (x) frenuesit e formimit të leukotrienit,
- (y) dekonjestionuesit, si efedrina, levo-metamfetamina, nafazolina, oksimetazolina, fenilfrina, fenilpropanolamina, propilhekzedrina, pseudoefedrina, sinefrina ose tetrahidrozolina;
- (z) mukolitikët, si acetilcisteina, ambroksoli, bromhekzina, karbocisteina, domiodoli, eprazinoni, erdosteina, letosteina, neltenekezina, sobreroli, stepronina ose tiopronina;

- (aa) barnat kundër kollës, si dekstrometorfani,
- (bb) analgjezikët, si aspirina, paracetamoli, rofekoksibi, celekoksibi, morfina, kodeina, oksikodoni, hidrokodoni, dihidromorfina ose flupirtina; dhe
- (cc) ekspektorantët, si pentasulfidi i antimonit, guaiakolsulfonati, guaifenezina, joduri i kaliumit ose tiloksapoli.

6. Një kombinim që përmban një kripë sipas përkufizimit në pretendimin 1 dhe një a më shumë agjentë të tjerë terapeutikë, sipas përkufizimit në pretendimin 5.

7. Një kripë sipas përkufizimit në pretendimin 1, një përbërje farmaceutike sipas përkufizimit në çdonjërin prej pretendimeve 2 deri në 5 ose një kombinim sipas përkufizimit në pretendimin 6, për përdorim në trajtimin e një gjendjeje ose sëmundjeje patologjike që lidhet si me aktivitetin e agonistëve të receptorit adrenergjik  $\beta_2$ , ashtu dhe të antagonistëve muskarinikë.

8. Një kripë, përbërje farmaceutike ose kombinim për përdorim sipas përkufizimit në pretendimin 7, ku gjendja ose sëmundja patologjike është një sëmundje respiratore.

9. Një kripë, përbërje farmaceutike ose kombinim për përdorim sipas përkufizimit në pretendimin 8, ku gjendja ose sëmundja patologjike është astma, bronkiti akut ose kronik, emfizema ose sëmundja pulmonare obstruktive kronike (COPD).

10. Një kripë, përbërje farmaceutike ose kombinim për përdorim sipas përkufizimit në pretendimin 9, ku gjendja ose sëmundja patologjike është astma ose sëmundja pulmonare obstruktive kronike.

(11) **9341**

(97) EP3354732 / 08/01/2020

(96) 18162656.5 / 23/06/2015

(22) 24/03/2020

(21) AL/P/ 2020/189

(54) **BASHKIMI I ADN NUKLEAZE -NDËRMJETËSE**

12/09/2020



(30) 201462015809 P 23/06/2014 US; 201462016400 P 24/06/2014 US and 201462036983 P 13/08/2014 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US

(72) MACDONALD, Lynn (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); MCWHIRTER, John (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); SCHOENHERR, Chris (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); MOMONT, Corey (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); MURPHY, Andrew (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); WARSHAW, Gregg (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); ROJAS, Jose (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); LAI, Ka-Man (127 West Main Street, Unit 201, Tarrytown, NY New York 10591); VALENZUELA, David (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); MONTAGNA, Caitlin (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë *in vitro* për bashkimin në vazhdimësi të dy ose më shumë acideve nukleike me fije-të dyfishtë, që përfshin:

(a) lidhjen e acidit nukleik fillestar me të paktën një agjent nukleaze për të gjeneruar një acid nukleik të shkrirë fillestar me një pjesë fundore të hequr;

(b) lidhjen e acidit nukleik të shkrirë fillestar me një acid nukleik dytësor, një bashkues oligo me fije të dyfishtë, dhe një eksonukleaze, ku bashkuesi oligo është një ADN me fije-të dyfishtë lineare që është nga rreth 50 bp në rreth 400 bp dhe përfshin:

(i) një sekuencë plotësuese fillestare që është plotësuese ndaj acidit nukleik të shkrirë fillestar;

(ii) një ndarës; dhe

(iii) një sekuencë plotësuese dytësor që është plotësuese ndaj acidit nukleik dytësor,

ku ndarësi përfshin një sekuencë identike me pjesën fundore, ku asnjë bazë acidi nukleik nuk është prezent midis sekuencës plotësuese fillestare dhe sekuencës plotësuese identike me pjesën fundore, dhe asnjë bazë acide nukleike nuk është prezente midis sekuencës plotësuese sore dhe sekuencës identike me pjesën fundore, dhe ku eksonukleaze ekspozon sekuencat plotësuese fillestare dhe dytësore; dhe

(c) bashkimin e bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe acidin nukleik dytësor, ku bashkimi përbën pjesën fundore.

2. Metoda e pretendimit 1, ku bashkimi në hapin (c) përfshin:

(i) forcimin e sekuencës plotësuese fillestare të bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe sekuencën plotësuese dytësore e bashkuesit oligo me acidin

nukleik dytësor; dhe

(ii) lidhjen e bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe acidin nukleik dytësor.

3. Metode e pretendimit 1 ose 2, ku hapi (a) më tej përfshin:

(i) lidhjen e acidit nukleik dytësor me një agjent nukleaze dytësor dhe eksonukleaze, ku agjenti nukleaze dytësor ndan acidin nukleik dytësor në një vend të targetuar dytësor për të prodhuar një acid nukleik të shkrirë dytësor që përfshin një sekuencë nukleotide që është plotësuese ndaj sekuencës plotësuese dytësore të bashkuesit oligo, ku acidi nukleik i shkrirë fillestar është bashkuar me acidin nukleik të shkrirë dytësor; ose

(ii) lidhjen e acidit nukleik dytësor me një enzimë kufizuese dhe eksonukleaze, ku enzima kufizuese ndan acidin nukleik dytësor për të prodhuar një acid nukleik të shkrirë dytësor që përfshin një sekuencë nukleotide që është plotësuese ndaj sekuencës plotësuese dytësore në bashkuesin oligo, ku acidi nukleik i shkrirë fillestar është bashkuar me acidin nukleik të shkrirë dytësor.

4. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku hapi (b) më tej përfshin zgjerimin e 3' fundit të acidit nukleik të shkrirë fillestar.

5. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku bashkuesi oligo është bashkuar me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe acidin nukleik dytësor në të njëjtin reaksion ose sekuencë.

6. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku të paktën një agjent nukleaze përfshin një proteinë Cas dhe një guide ARN (gARN) (gARN-Cas kompleks), një gisht zink nukleaze, ose një Transkriptim Aktivizues-Si Efektues Nukleaze (TALEN).

7. Një metodë *in vitro* për bashkimin në vazhdimësi të dy ose më shumë acideve nukleike me fije-të dyfishtë, që përfshin:

(a) lidhjen e një acidi nukleik të fillestar me një agjent nukleaze fillestar për të gjeneruar një acid nukleik të shkrirë fillestar me një pjesë fundore të hequr;

(b) lidhjen e një acidi nukleik dytësor me një agjent nukleaze dytësor për të gjeneruar një acid nukleik të shkrirë dytësor;

(c) lidhjen e acidit nukleik të shkrirë fillestar dhe acidit nukleik të shkrirë dytësor me një oligo joiner me fije të dyfishtë dhe një eksonukleaze, ku bashkuesi oligo është një ADN lineare me fije të dyfishtë që është nga rreth 50 bp deri në rreth 400 bp dhe përfshin:

(i) një sekuencë plotësuese fillestare që është plotësuese ndaj acidit nukleik të shkrirë fillestar;

(ii) një ndarëse; dhe

(iii) një sekuencë plotësuese dytësore që është plotësuese ndaj acidit nukleik të shkrirë dytësor,

ku ndarësi përfshin një sekuencë identike me pjesën fundore, ku asnjë bazë acidi nukleik nuk është prezent midis sekuencës plotësuese fillestare dhe sekuencës plotësuese identike me pjesën fundore, dhe asnjë bazë acide nukleike nuk është prezente midis sekuencës plotësuese dytësore dhe sekuencës identike me pjesën fundore, dhe ku eksonukleaze ekspozon sekuencat plotësuese fillestare dhe dytësore; dhe

(c) bashkimi i bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe acidin nukleik dytësor, ku bashkimi përbën pjesën fundore.

**8. Metoda e pretendimit 7, ku bashkimi në hapin (d) përfshin:**

(i) forcimin e sekuencës plotësuese fillestare të bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe sekuencën plotësuese dytësore të bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë dytësor; dhe

(ii) lidhjen e bashkuesit oligo me acidin nukleik të shkrirë fillestar dhe acidin nukleik të shkrirë dytësor.

**9. Metoda e pretendimit 7 ose 8, hapi (c) më tej përfshin zgjerimin e 3' fundore të acidit nukleik të shkrirë fillestar dhe/ose acidit nukleik të shkrirë dytësor.**

**10. Metoda e çdonjë prej pretendimeve 7-9, ku bashkuesi oligo është bashkuar ndaj acidit nukleik të shkrirë fillestar dhe acidit nukleik të shkrirë dytësor në të njëjtin reaksion ose sekuencë.**

**11. Metoda e çdonjë prej pretendimeve 7-10, ku të paktën një agjent nukleaze fillestar dhe/ose agjent nukleaze dytësor përfshin një proteinë Cas dhe një guide ARN (gARN) (gARN-Cas kompleks), një gisht zink nukleaze, ose një Transkriptim Aktivizues-Si Efektues Nukleaze (TALEN).**

**12. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:**

(I) sekuenca plotësuese fillestare e bashkuesit oligo është midis 15 dhe 120 baza plotësuese dhe sekuencës plotësuese dytësore të bashkuesit oligo është midis 15 dhe 120 baza komplementare; dhe/ose

(II) pjesa fundore është të paktën 20 bp; dhe/ose

(III) ndarësi është nga rreth 20 bp deri në rreth 120 bp.

**13. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:**

(I) acidi nukleik fillestar, acidi nukleik dytësor, ose të dyja acidet nukleike përfshijnë një kromozom artificial bakterial; dhe/ose

(II) acidi nukleik fillestar, acidi nukleik dytësor, ose të dyja acidet nukleike përfshijnë një ADN njerëzore, një ADN rodent, një ADN sintetike, ose një kombinim i tyre; dhe/ose

(III) acidi nukleik fillestar, acidi nukleik dytësor, ose të dyja acidet nukleike janë të paktën 10 kb; dhe/ose

(IV) acidi nukleik fillestar, acidi nukleik dytësor, ose të dyja acidet nukleike janë të paktën 10 kb, përfshijnë një kromozom artificial bakterial, dhe përfshijnë një ADN njerëzore, një ADN rodent, një ADN sintetike, ose një kombinim i tyre.

**14. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku të paktën tre acide nukleike janë bashkuar.**

**15. Metoda e çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku:**

(I) bashkuesi oligo është nga rreth 100 bp deri në rreth 300 bp; dhe/ose

(II) sekuenca plotësuese fillestare e bashkuesit oligo është midis 20 dhe 80 baza plotësuese dhe sekuencës plotësuese dytësore të bashkuesit oligo është midis 20 dhe 80 baza plotësuese.

(11) **9319**

(97) EP3549592 / 12/02/2020

(96) 19170925.2 / 15/06/2016

(22) 17/04/2020

(21) AL/P/ 2020/236

(54) **PËRBËRJE QË PËRMBAJNË SHTAME BAKTERIALE**

08/09/2020

(30) 201510469 15/06/2015 GB; 201520628 23/11/2015 GB and 201604566 17/03/2016 GB

(71) 4D Pharma Research Limited

|          |          |            |          |
|----------|----------|------------|----------|
| Life     | Sciences | Innovation | Building |
| Cornhill |          |            | Road     |

Aberdeen, Aberdeenshire AB25 2ZS / GB, GB

(72) MULDER, Imke (Life Sciences Innovation Building

Cornhill Road

Aberdeen Aberdeenshire AB25 2ZS / GB); GRANT, George (Life Sciences Innovation Building

Cornhill Road

Aberdeen Aberdeenshire AB25 2ZS / GB); PATTERSON, Angela Margaret (Norwich Medical School

Faculty of Medicine and Health Sciences

University of East Anglia

Norwich Norfolk NR4 7JT / GB); MCCLUSKEY, Seanin (c/o 4D PHARMA PLC

3rd Floor 9 Bond Court

Leeds Yorkshire LS1 2JZ / GB) ;RAFTIS, Emma (c/o 4D PHARMA PLC

3rd Floor 9 Bond Court

Leeds Yorkshire LS1 2JZ / GB)

(74) Ela SHOMO

EUROMARKPAT ALBANIA LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.7/5, Tiranë

(57)

1. Një përbërje që përmban një shtam bakterial të species *Parabacteroides distasonis*, për tu përdorur në një metodë për trajtimin ose për parandalimin e kancerit të zorrës së trashë.
2. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku shtami bakterial ka një sekuencë 16 s rARN-je që është të paktën 98%, 99%, 99.5% ose 99.9% identike me SEQ ID NO:9.
3. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja është për tu përdorur në një metodë për reduktimin e prodhimit të IL-17 ose për reduktimin e diferencimit të qelizës Th17 në trajtimin ose në parandalimin e kancerit të zorrës së trashë.

4. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja është për tu përdorur tek një pacient me nivele të larta të IL-17 ose të qelizave Th17.

(11) **9318**

(97) EP3447050 / 19/02/2020

(96) 18198969.0 / 18/09/2015

(22) 17/04/2020

(21) AL/P/ 2020/239

(54) **DERIVATE PIRIDIN-2(1H)-ONE KUINOLINONE SI FRENUESA MUTANTË TË IZOCITRAT DEHIDROGJENAZËS**

08/09/2020

(30) 201462053006 P 19/09/2014 US; 201562128089 P 04/03/2015 US and 201562150812 P 21/04/2015 US

(71) Forma Therapeutics, Inc.

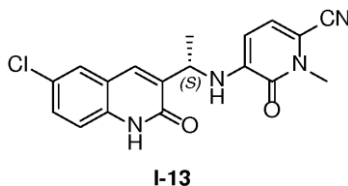
500 Arsenal St., Suite 100, Watertown, MA 02472, US

(72) CAMPBELL, Ann-Marie (248 Webb Circle, Monroe, CT 06468); ASHWELL, Susan (8 Heald Road, Carlisle, MA 01741); CARAVELLA, Justin Andrew (121 Sciarappa Street 3, Cambridge, MA 02141); DIEBOLD, R. Bruce (2 Dolores Avenue, Apt. 11, Waltham, MA 02452); ERICSSON, Anna (16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545); GUSTAFSON, Gary (33 Ridgecrest Drive, Ridgefield, CT 06877); LIN, Jian (3 Beechnut Street, Acton, MA 01720); LU, Wei (40 Broadlawn Drive, Newton, MA 02467); WANG, Zhongguo (19 Earl Street, Lexington, MA 02421); LANCIA, David R. Jr., (45 West Broadway Unit 111, Boston, MA 02127)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

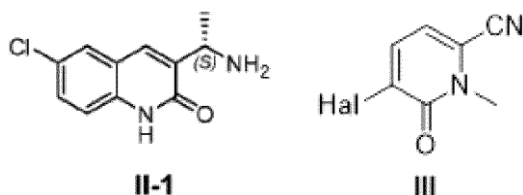
Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

- (57) **1.** Një përbërje farmaceutike që përmban komponimin e Formulës I-13 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm:



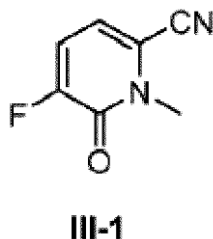
ku përbërja përmban nga afërsisht 0.1% deri në afërsisht 99% të komponimit të Formulës I-13 ndaj peshës ose vëllimit.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku përbërja përmban nga afërsisht 5% deri në afërsisht 90% të komponimit të Formulës I-13 ndaj peshës ose vëllimit.
3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku përqindja e komponimit të Formulës I-13 e pranishme në përbërje matet nga pesha.
4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku komponimi i Formulës I-13 është i pranishëm në një pastërti enantiomerike (ee %) më të madhe se 98% ashtu siç përcaktohet nga analiza HPLC kirale.
5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ku përbërja është një tabletë ose kapsulë xhelatinoze.
6. Një përzierje që përmban komponimin e Formulës I-13 ashtu siç përcaktohet në pretendimin 1 dhe një komponim të formulës II-1 dhe një komponim të Formulës III:

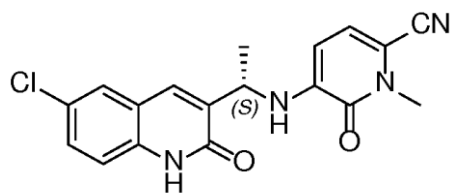


Hal = Cl ose F.

7. Përzierja siç pretendohet në pretendimin 6, ku komponimi i Formulës III është një komponim i Formulës III-1:

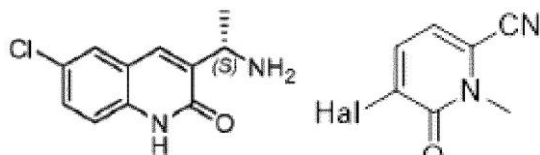


8. Një proces për të përgatitur një komponim të Formulës I-13 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



**I-13**

ku procesi i përmendur përmban hapin e reagimit të komponimi të Formulës II-1 me një komponim të Formulës III:

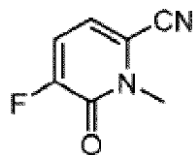


**II-1**

**III**

Hal = Cl ose F.

9. Procesi i pretendimit 8, ku komponimi i Formulës II-1 ka një tepricë enantiomerike (ee %) më të madh se 98%.
10. Procesi i pretendimit 8 ose i pretendimit 9 ku komponimi i Formulës III është një komponim i Formulës III-1:



**III-1**

11. Procesi i secilit prej pretendimeve 8-10, ku reagimi i komponimit të Formulës II-1 me një komponim të Formulës III transportohet në kushte të përshtatshme për zëvendësimin nukleofilik.

(11) **9342**

(97) EP3177670 / 18/03/2020

(96) 15745509.8 / 06/08/2015

(22) 21/04/2020

(21) AL/P/ 2020/247

(54) **POLI (BETA AMINO ESTERI) I HIPERDEGËZUAR PËR TERAPI GJENESH**  
12/09/2020

(30) 201413907 06/08/2014 GB

(71) University College Dublin, National University of Ireland, Dublin  
Belfield, Dublin 4, IE

(72) WANG, Wenxin (Charles Institute of Dermatology School of Medicine and Medical  
Science University College Dublin (UCD) Belfield, 4 Dublin) ; ZHOU, Dezhong (Charles  
Institute of Dermatology School of Medicine and Medical Science University College  
Dublin (UCD) Belfield, 4 Dublin)

(74) Krenar LOLOÇI

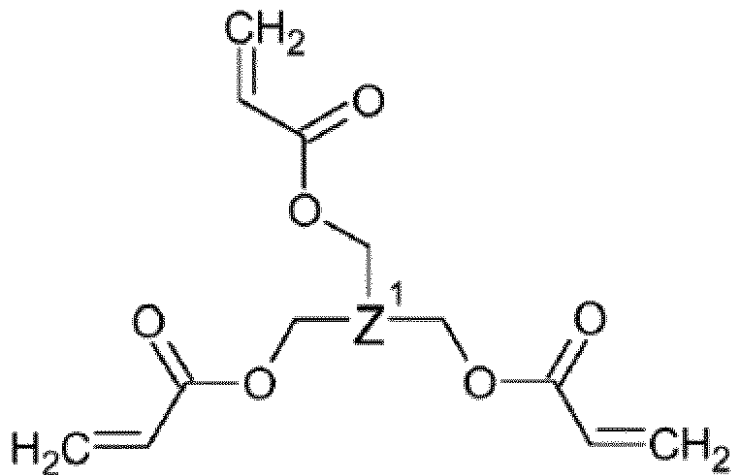
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

1. Një poli-beta amino ester i bërë:

(a) duke reaguar së bashku, përmes një raksioni shtesë të Michael, për të  
formuar një polimer P1:

(i) Një përbërës triakrilat që ka formulën (I)



(I)

ku  $Z^1$  është një skelë e përbërë nga:

një zinxhir linear ose i degëzuar karboni prej 1 deri në 30 atome karbon, një  
heteroatom linear ose i degëzuar që përmban zinxhirë karboni prej 1 deri në  
30 atome, një cikël karboni që përmban 3 deri në 30 atome karbon, ose një  
heterocikël që përmban 3 deri në 30 atome;



ku  $Z^1$  është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me të paktën një prej një halogjen, një hidroksil, një grup amino, një grup sulfonil, një grup sulfonamid, një tiol, një  $C_1$ - $C_6$  alkil, një  $C_1$ - $C_6$  alkoksi, një  $C_1$ - $C_6$  eter, një  $C_1$ - $C_6$  tioeter, një  $C_1$ - $C_6$  sulfon, një  $C_1$ - $C_6$  sulfoksid, një  $C_1$ - $C_6$  amid parësore, një  $C_1$ - $C_6$  amid dytësore, një halo  $C_1$ - $C_6$  alkil, një grup karboksil, një grup ciano, një grup nitro, një grupi nitrozo,  $-OC(O)NR'R'$ ,  $-N(R')C(O)NR'R'$ ,  $-N(R')C(O)O-$   $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  heterociklil,  $C_2$ - $C_5$  heteroaril dhe  $C_6$ - $C_{10}$  aril; ku çdo  $R'$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe  $C_1$ - $C_6$  alkil;

(ii) Një përbërës diakrilat i cili është Bisfenol një diokrilat etoksilat ; dhe

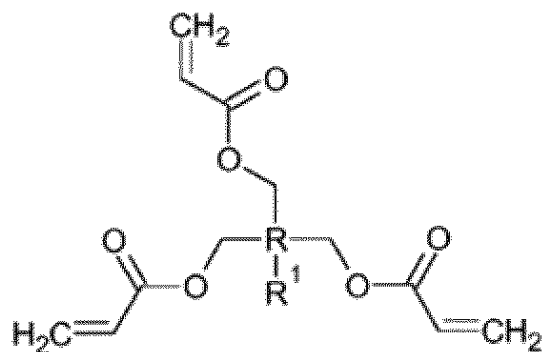
(iii) një përbërës amin A1 që përfshin 3 deri në 20 atome, ku përbërësi amin i sipërpërmendur është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me të paktën një prej një halogjen, një hidroksil, një grup amino, një grup sulfonil, një grup sulfonamid, një tiol, një  $C_1$ - $C_6$  alkil, një  $C_1$ - $C_6$  alkoksi, një  $C_1$ - $C_6$  eter, një  $C_1$ - $C_6$  tioeter, një  $C_1$ - $C_6$  sulfon, një  $C_1$ - $C_6$  sulfoksid, një  $C_1$ - $C_6$  amid parësore, një  $C_1$ - $C_6$  amid dytësore, një halo  $C_1$ - $C_6$  alkil, një grup karboksil, një grup ciano, një grup nitro, një grupi nitrozo,  $-OC(O)NR'R'$ ,  $-N(R')C(O)NR'R'$ ,  $-N(R')C(O)O-$   $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  heterociklil,  $C_2$ - $C_5$  heteroaril dhe  $C_6$ - $C_{10}$  aril; ku çdo  $R'$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur, nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe  $C_1$ - $C_6$  alkil;

dhe

(b) duke reaguar polimerin P1 përmes një reaksioni shtesë të Michael me një përbërës amin A2 që përfshin 3 deri në 20 atome, ku përbërësi amin i sipërpërmendur është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me të paktën një prej një halogjen, një hidroksil, një grup amino, një grup sulfonil, një grup sulfonamid, një tiol, një  $C_1$ - $C_6$  alkil, një  $C_1$ - $C_6$  alkoksi, një  $C_1$ - $C_6$  eter, një  $C_1$ - $C_6$  tioeter, një  $C_1$ - $C_6$  sulfon, një  $C_1$ - $C_6$  sulfoksid, një  $C_1$ - $C_6$  amid parësore, një  $C_1$ - $C_6$  amid dytësore, një halo  $C_1$ - $C_6$  alkil, një grup karboksil, një grup ciano, një grup nitro,  $-OC(O)NR'R'$ ,  $-N(R')C(O)NR'R'$ ,  $-N(R')C(O)O-$   $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  heterociklil,  $C_2$ - $C_5$  heteroaril dhe  $C_6$ - $C_{10}$  aril; ku çdo  $R'$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur, nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe  $C_1$ - $C_6$  alkil.

2. Një poli-beta amino ester sipas pretendimit 1, që ka një peshë molekulare në intervalin nga 3000 Da deri në 50,000 Da.

3. Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku përbërësi triakrilat ka formulën:

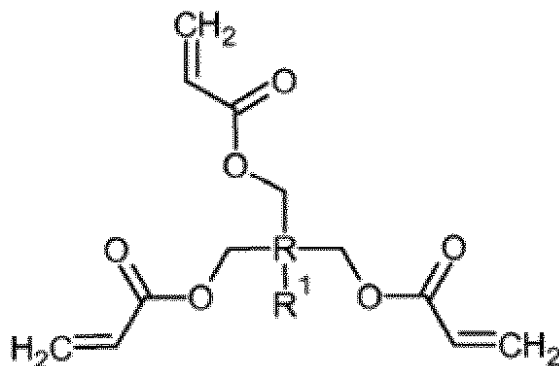


ku R është një zinxhir linear ose i degëzuar karboni prej 1 deri në 30 atome karbon, një heteroatom linear ose i degëzuar që përmban zinxhirë karboni prej 1 deri në 30 atome, një cikël karboni që përmban 3 deri në 30 atome karbon, ose një heterocikël që përmban 3 deri në 30 atome;

ku R është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me të paktën një prej një halogjen, një hidroksil, një grup amino, një grup sulfonil, një grup sulfonamid, një tiol, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eter, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioeter, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfon, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfoksid, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amid parësore, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amid dytësore, një halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, një grup karboksil, një grup ciano, një grup nitro, një grupi nitrozo, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> heterociklil, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> heteroaril dhe C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril; ku çdo R' është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil; dhe

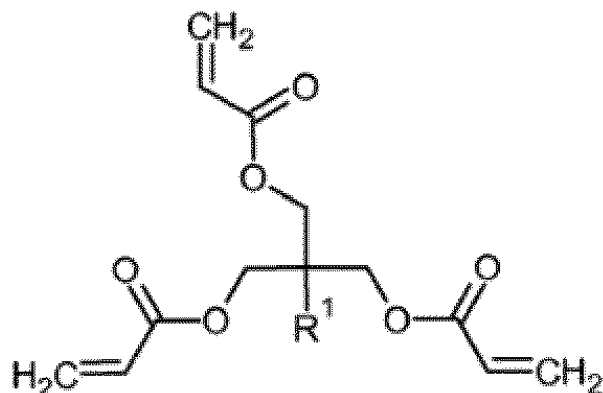
R<sup>1</sup> është një zinxhir karboni linear ose i degëzuar, i pazëvendësuar ose i zëvendësuar prej 1 deri në 10 atome karbon, një heteroatom linear ose i degëzuar që përmban zinxhirë karboni prej 1 deri në 10 atome, një cikël karboni që përmban 3 deri në 10 atome karbon, ose një heterocikël që përmban 3 deri në 10 atome.

**4.** Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku përbërësi triakrilat ka formulën:



ku R është një zinxhir linear ose i degëzuar karboni prej 1 deri në 30 atome karbon; dhe R<sup>1</sup> është një zinxhir linear ose i degëzuar karboni prej 1 deri në 10 atome karbon.

5. Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku përbërësi triakrilat ka formulën:

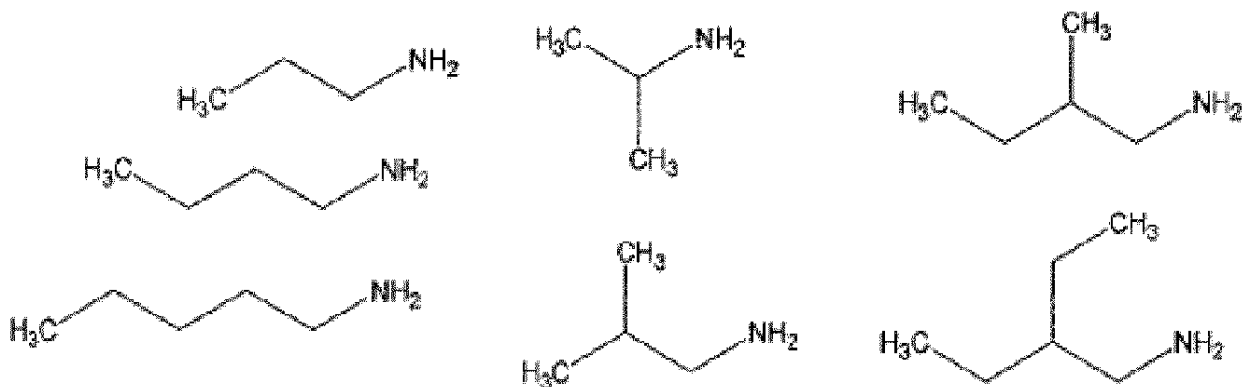


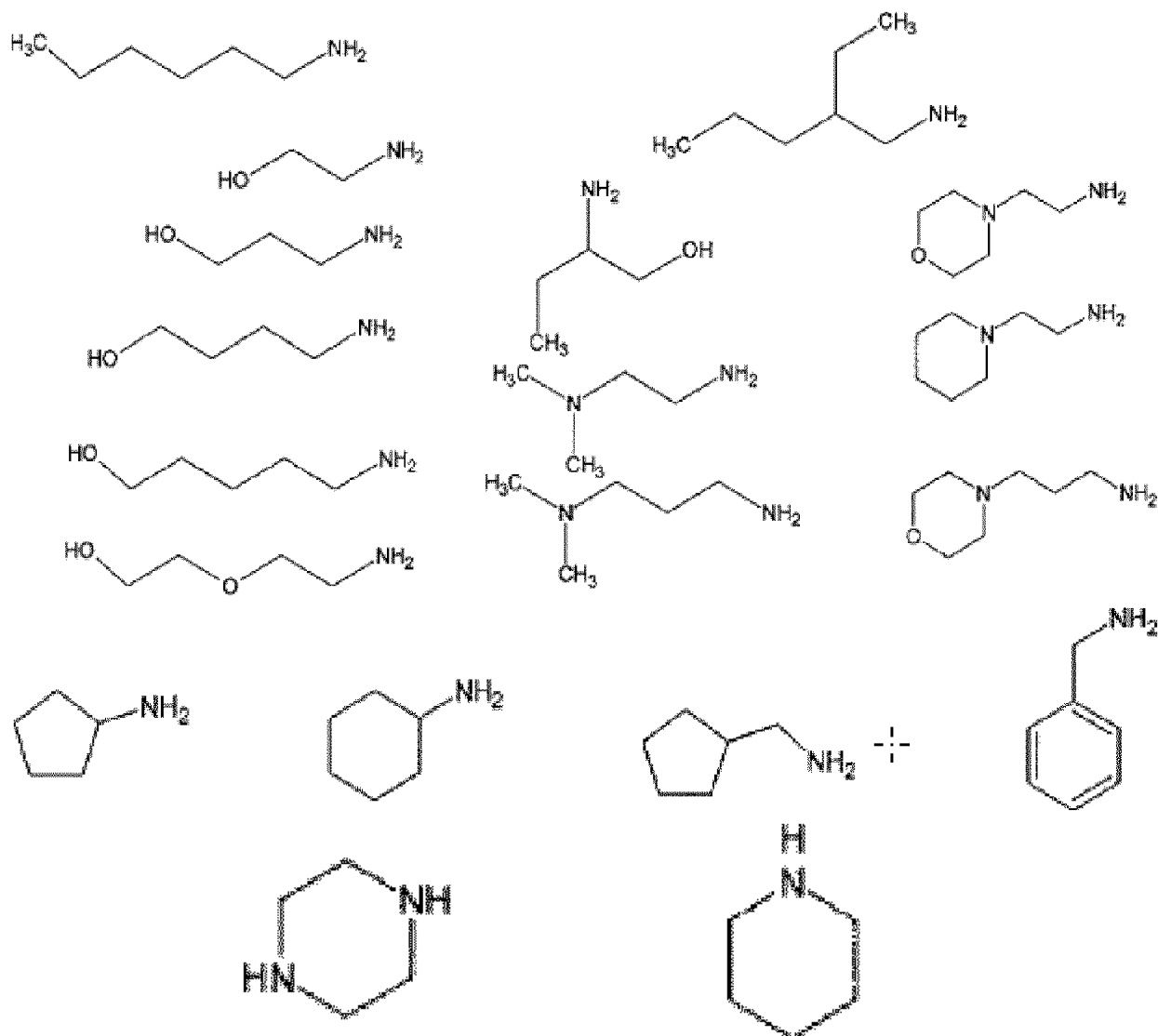
ku R<sup>1</sup> është një zinxhir linear ose i degëzuar karboni prej 1 deri në 10 atome karbon, zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil, etil, propil, butil, pentil, heksil, heptil, oktil, nonil ose decil.

6. Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku përbërësi triakrilat është zgjedhur nga grupi i përbërë prej trimetilolpropan triakrilat, pentaeritritol triakrilat, glicerol propoksilate (1PO/OH) triakrilat, trimetilolpropane propoksilate triakrilat dhe pentaeritritol propoksilate triakrilat.

7. Një poli-beta amino ester sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku përbërësi amin A1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil amin, etil amin, propil amin, butil amin, pentil amin, heksil amin, heptil amin, oktil amin, nonil amin, dhe decilamin.

8. Një poli-beta amino ester sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku përbërësi amin A1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

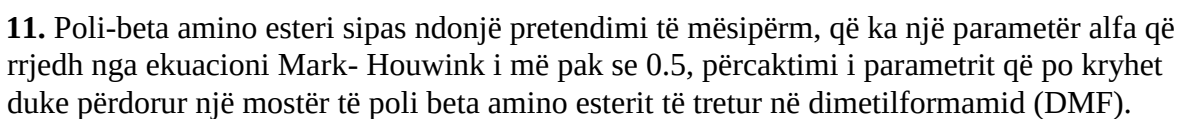




**9.** Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku përbërësi amin A2 është një C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkil amin;

a C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> cikloalkil amin; një C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> aril amin ose një C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cikloalkil amin; ku the amin është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me të paktën një prej një halogjen, një hidroksil, një grup amino, një grup sulfonil, një grup sulfonamid, një tiol, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eter, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioeter, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfon, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfoksid, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amid parësore, një C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amid dytësore, një halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, një grup karboksil, një grup ciano, një grup nitro, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> heterociklil, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> heteroaril dhe C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril; ku çdo R' është zgjedhur në mënyrë të pavarur, nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil.

**10.** Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, ku përbërësi amin A2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

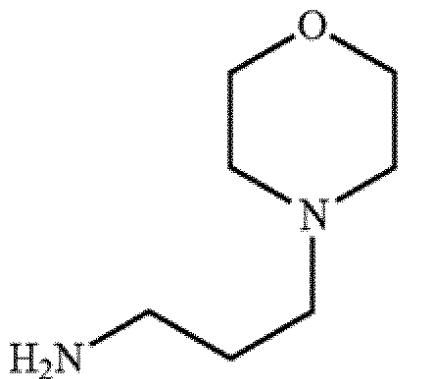


**12.** Poli-beta amino esteri sipas ndonjë pretendimi të mësipërm, që ka një parametër alfa që rrjedh nga ekuacioni Mark- Houwink i 0.3 deri në 0.5, përcaktimi i parametrut që po kryhet duke përdorur një mostër të poli beta amino esterit të tretur në dimetilformamid (DMF).

**13.** Poli-beta amino esteri i pretendimit 1, ku triakrilati është trimetilolpropan triakrilat; amina A1 është



dhe  
amina A2 është



**14.** Një poli-beta amino ester sipas ndonjë pretendimi të mësipërm për përdorim si një mjekim.

**15.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një poli-beta amino ester sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-13.

**16.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një polinucleotid dhe një poli-beta amino ester sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-13.

**17.** Një kompozim farmaceutik që përfshin nanogrimca që përmbajnë një polinukleotid dhe një poli-beta amino ester sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-13.

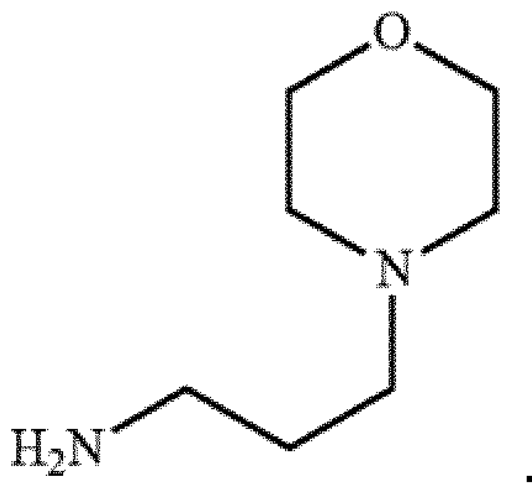
**18.** Një kompozim për përdorim në transferimin e një qelize që përfshin një përbërës të acidit nukleik dhe një përbërës poli-beta amino ester sipas pretendimit 1.

**19.** Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 18, ku:

triakrilati është trimetilolpropane triakrilat;  
amina A1 është



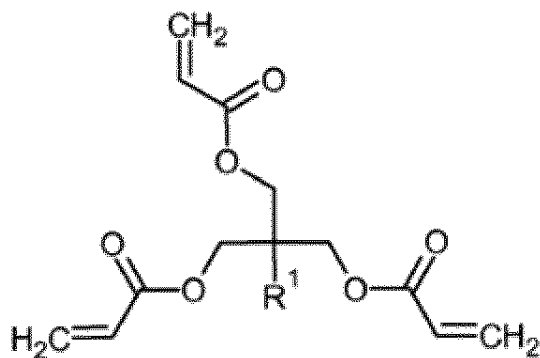
dhe  
amina A2 është



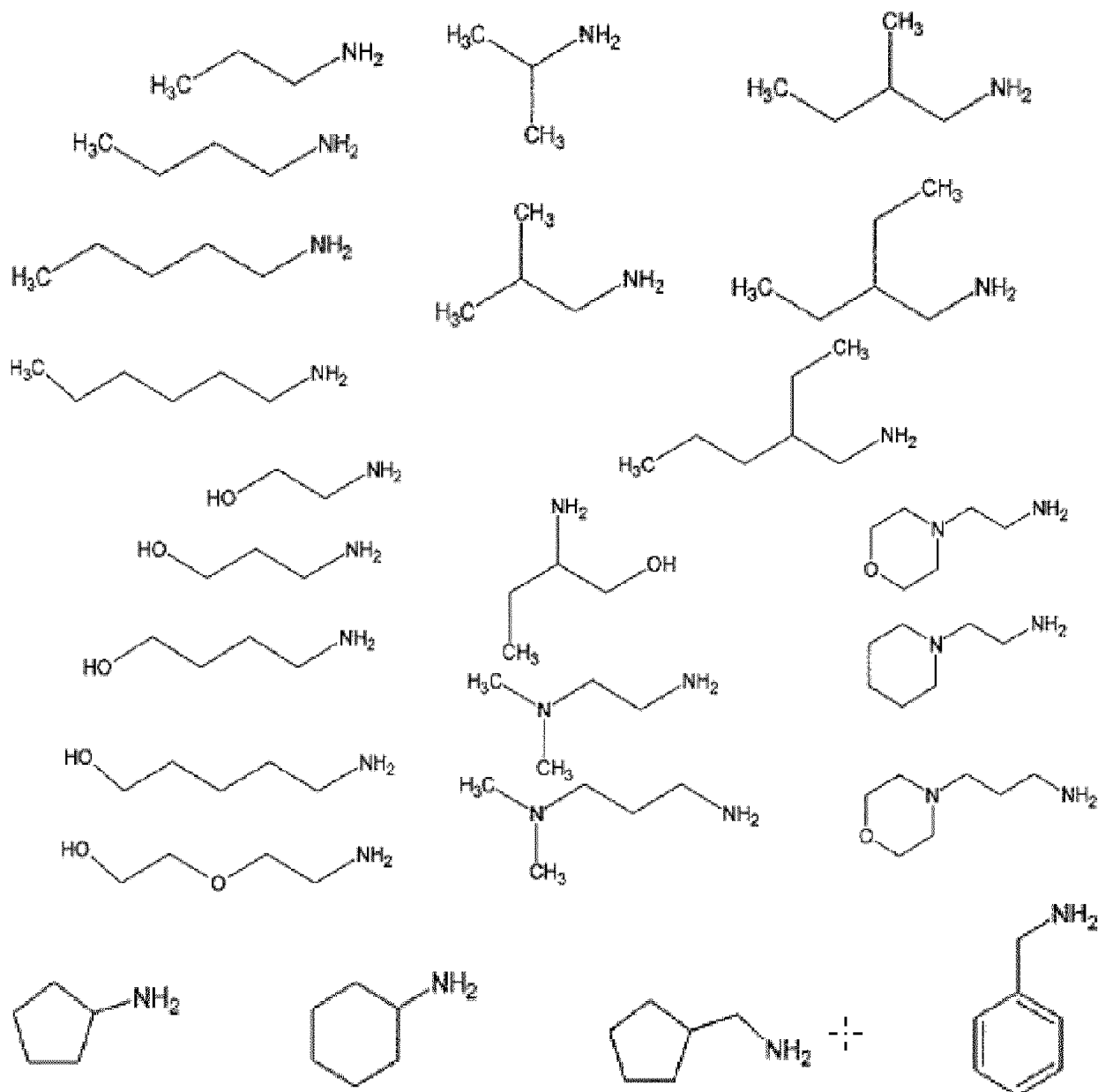
**20.** Një metodë in vitro për transferimin e qelizave që përfshin qelizat kontaktuese me një kompozim që përfshin një agjent të transaksionit jo viral dhe një acid nukleik; ku agjenti i transaksionit jo viral të sipërpërmendur është një poli-beta amino ester i bërë nga:

(a) duke reaguar së bashku, përmes një raksioni shtesë të Michael, për të formuar një polimer P1:

(i) një përbërës triakrilat që ka formulën:



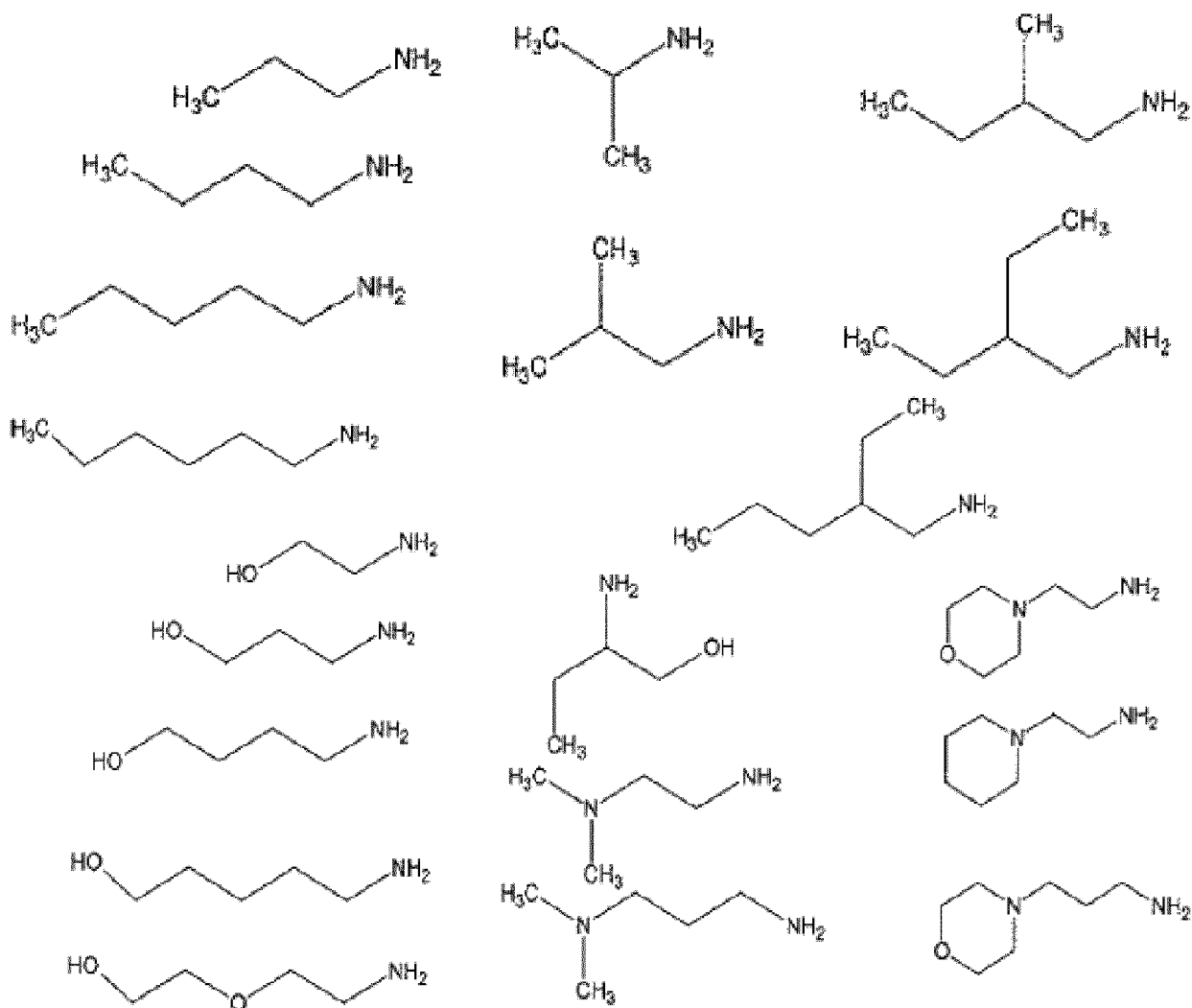
(iii) një përbërës amin A1 zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil amin, etil amin, propil amin, butil amin, pentil amin, heksil amin, heptil amin, oktil amin, nonil amin, decilamin; ose:

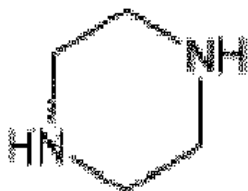
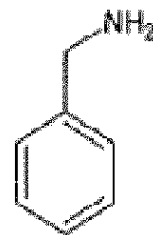
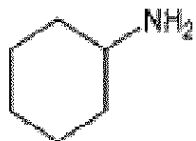






(b) duke reaguar polimerin P1 përmes një reaksioni shtesë të Michael me një përbërës amin A2; ku A2 është zgjedhur nga grupi i përbërës prej:



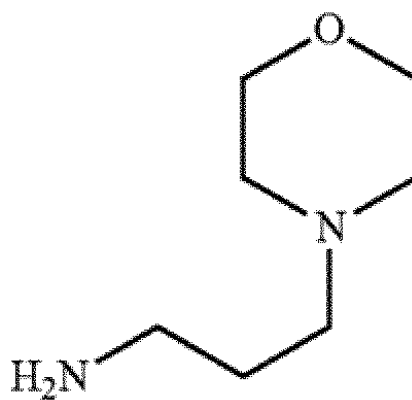


21. Metoda e pretendimit 20, ku:

triakrilati është trimetilolpropan triakrilat;  
amina A1 është



dhe  
amina A2 është



(11) **9389**

(97) EP3439467 / 04/03/2020

(96) 17740127.0 / 06/04/2017

(22) 24/04/2020

(21) AL/P/ 2020/255

(54) **INSTALIMI DHE METODA E KULTIVIMIT TE PESHKUT**

25/09/2020

(30) NO 20160573 07/04/2016 NO and NO 20170034 09/01/2017 NO

(71) Nordahl-Pedersen, Geir

Brattholmen 112, 5350 Brattholmen, NO

(72) Nordahl-Pedersen, Geir (Brattholmen 112, 5350 Brattholmen)

(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo" shk.2, Ap.25, Yzberisht, Tiranë

(57)

1. Instalimi (10) për kultivimin e peshkut, ku instalimi (10) përfshin:

- një ose më shumë kafazë kultivimi prej rrjete (12) duke formuar në fillim rezervuarin e ujit (A) të zhytur dhe që lundron në vaskën (20), kafazët e kultivimit prej rrjete (12) janë të veshur me murin (14) i cili nuk lejon depërtimin e ujit,
- vaska (20) formon një rezervuar të dytë uji (B) që është i ndarë nga, dhe në komunikim fluid, me një rezervuar të tretë uji të jashtëm (C), ku tubacionet (30) kalojnë mes vaskës (20) dhe rezervuarit të tretë të ujit (C) për të shkëmbyer ujin në vaskë (20), dhe ku një tubacion (19a) kalon nëpërmjet çdo kafazi kultivimi (12) dhe rezervuarit të tretë të ujit (C)
- ku rezervuari i tretë i ujit (C) ndodhet në det ose oqean, ku instalimi është i organizuar në mënyrë të tillë që niveli i ujit në sipërfaqe (50) brenda vaskës (20) dhe niveli i ujit në sipërfaqe (40) në rezervuarin e tretë të ujit (C) janë të vendosura përafërsisht në të njëjtin nivel, instalimi në fjalë **karakterizohet në atë që** ai është i organizuar në mënyrë që ndërrimi i ujit ndërmjet rezervuarit të dytë të ujit (B) dhe rezervuarit të tretë të ujit (C) realizohet tërësisht ose pjesërisht nga ndryshimi i dallgëve në rezervuarin e tretë të ujit (C).

2. Instalimi (10) sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** instalimi (10) krijon një barrier të dyfishtë mes rezervuarit të parë të ujit (A) dhe rezervuarit të tretë të ujit (C) me murin e vaskës (22) dhe me murin e kafazit (14).

3. Instalimi (10) sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** kafazi i kultivimit (12) gjithashtu përfshin një mur të pa depërtueshëm nga uji (16), të tillë si një rrjet të vendosur nga ana e brendshme dhe përgjatë murit (14).

4. Instalimi (10) sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** kafazi i kultivimit prej rrjete (12) përbëhet nga:

- një pajisje lundruese (17) e vendosur që kafazi prej rrjete (12) të lundrojë në vaskën (20) dhe të rregullojë pozicionin e drejtë vertikalisht të kafazit prej rrjete (12) në vaskën (20),

- një tubacion (18) me një të çarë hyrëse (18a) për të çuar ujë të freskët nga rezervuari i dytë I ujit (B) te kafazi prej rrjete (12),
- një shkarkues (19) në pjesën fundore të kafazit prej rrjete (12) për të hequr ujin dhe materialet e tepërta me anë të tubacionit (19a) dhe shkarkimin e ujit në rezervuarin e tretë (C).

5. Instalimi (10) sipas pretendimit 4, **karakterizohet në atë që** tubacioni (19a) për shkarkimin e ujit nga kafazi prej rrjete (12) është mjaftueshëm fleksibël për t'u rregulluar sipas ndryshimeve të sipërfaqes së ujit në rezervuarin e dytë të ujit (B).
6. Instalimi (10) sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** kafazi prej rrjete (12) është i vendosur në mënyrë të ngurtë ose fleksibël në fund të vaskës (20), ndërtuar në mënyrë që pozicioni vertikal i kafazit prej rrjete (12) në lidhje me nivelin e ujit në vaskën (20) të mund të rregullohet, ose kafazi prej rrjete (12) është i vendosur në mënyrë të ngurtë ose fleksibel në lidhje me pjesën e sipërme ose me seksionin e murit të vaskës (20), ndërtuar në mënyrë që pozicioni vertikal i kafazit prej rrjete (12) duke pasur parasysh nivelin e ujit të vaskës (20) të mund të rregullohet.
7. Instalimi (10) sipas pretendimit 4, **karakterizohet në atë që** e çara hyrëse (30b) për futjen e ujit të freskët nga rezervuari i tretë i ujit (C), i cili është në det ose oqean, në rezervuarin e dytë të ujit (B) i vendosur në distancë nga sipërfaqja e ujit (50) në mënyrë që të parandalohet futja e organizmave patogjen të tilla si morrat në rezervuarin e dytë të ujit (B), ku kjo distancë preferohet të jetë të paktën 15 metra nga sipërfaqja e ujit (40).
8. Instalimi (10) sipas njërës prej pretendimeve nga 1-7, **karakterizohet në atë që** sipërfaqet e ujit (40) (50) dhe (60) të rezervuarit të ujit të parë, të dytë dhe të tretë janë në të njëjtin nivel.
9. Instalimi (10) sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** rezervuari i tretë i ujit (C) është në det dhe ku ndryshimi i lartësisë dhe presioni hidrostatik në sipërfaqen e ujit shërbejnë për të drejtuar ujin jashtë dhe brenda vaskës (20).
10. Instalimi (10) sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** një filtër për pastrimin e ujit në rezervuarin e ujit të parë (A) dhe të rezervuarit të dytë të ujit (B) është organizuar në mënyrë që filtri të ngrihet dhe të ulet bashkë me dallgët në rezervuarin e tretë të ujit (C) i cili është det ose oqean.
11. Instalimi (10) sipas pretendimeve nga 1-10, **karakterizohen në atë që** një seksion muri (22a) në vaskën (20) ka një perimetër të madh të tillë që volumi i ujit në vaskën (20) në këtë nivel është më i madh sesa në pjesën tjetër të vaskës (20).
12. Instalimi (10) sipas pretendimeve nga 1-11, **karakterizohen në atë që** një impiant pastrimi (72) është vendosur dhe lundron pak më tutje në një rezervuar uji (D), dhe që uji nga kafazi prej rrjete (12) shkon nëpërmjet tubacionit (19a) në impiantin e pastrimit (72).
13. Instalimi (10) sipas pretendimeve nga 1-12, **karakterizohen në atë që** tubacionet (30) për shkëmbimin e ujit në vaskën (20) janë në formën e tynelit të ndërtuar prej guri.

14. Metoda për të vendosur rezervuarin e parë të ujit (A) për kultivimin e peshkut, ku një apo më shumë kafazë kultivimi prej rrjete (12) me rezervuarin e parë të ujit (A) janë vendosur në mënyrë që të lundrojnë në rezervuarin e dytë të ujit (B) në vaskën (20), ku kafazët prej rrjete (12), të lartë përmendur, për kultivimin janë të pajisur me një mur (14) që nuk depërton ujë, ku rezervuari i dytë i ujit (B) në vaskën (20) është i ndarë prej rezervuarit të tretë ujqor të jashtëm (C) , dhe ku furnizimi me ujë i vaskës (20) prej rezervuarit të tretë të ujit (C) ndodh nëpërmjet tubacionit (30) dhe ku nxjerrja e ujit nga kafazi prej rrjete (12) në rezervuarin e tretë të ujit (C) ndodh nëpërmjet tubacionit (19a) dhe ku sipërfaqja e ujit (50) e vaskës (20) është ndërtuar që të jetë përafërsisht në të njëjtin nivel me sipërfaqen e ujit (40) në rezervuarin e tretë ujqor (C), ku rezervuari i tretë ujqor (C) është det ose oqean, metoda e lartë përmendur **karakterizohet në atë që** shkëmbimi i ujit midis rezervuarit të dytë ujqor (B) dhe rezervuarit të tretë ujqor (C) është tërësisht ose pjesërisht i komanduar nga ndryshimi i dallgëve për rezervuarin e tretë ujqor (C).
15. Metoda sipas pretendimit 14, **karakterizohet në atë që** rezervuari i ujit i parë (A) furnizohet me ujë të freskët nga rezervuari i dytë i ujit (B).

(11) **9320**

(97) EP3483164 / 04/03/2020

(96) 18209919.2 / 20/03/2018

(22) 24/04/2020

(21) AL/P/ 2020/257

(54) **PËRBËRJE PIRROLOPIRROLE SI AKTIVIZUESE TË PIRUVAT KINASËS (PKR)**

08/09/2020

(30) 201762473751 P 20/03/2017 US

(71) Forma Therapeutics, Inc.

500 Arsenal St., Suite 100, Watertown, MA 02472, US

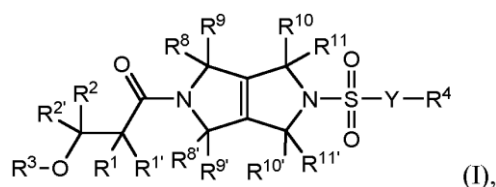
(72) ZHENG, Xiaozhang (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); ERICSSON, Anna (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); GUSTAFSON, Gary (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); WANG, Zhongguo (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); GREEN, Neal (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); HAN, Bingsong (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); MITCHELL, Lorna (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); RICHARD, David (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); SHELEKHIN, Tatiana (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); SMITH, Chase C. (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472); LANCIA JR., David, R (500 Arsenal Street Suite 100, Watertown, MA Massachusetts 02472)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një komponim i Formulës I:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme,  
ku:

Y është një lidhje,  $-(CR^5R^{5'})_t$ ,  $-NR^5(CR^5R^{5'})_t$ , ose  $-O-$ ;

secili  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ , dhe  $R^{2'}$  është në mënyrë të pavarur  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ alkil,  $-(C_2-C_6)$ alkenil,  $-(C_2-C_6)$ alkinil,  $-(C_3-C_8)$ cikloalkil,  $-(C_4-C_8)$ cikloalkenil, heterociklil, aril, heteroaril, halogjen,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^5R^{5'}$ ,  $-S(O)_2R^5$ ,  $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-S(O)NR^5R^{5'}$ ,  $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ ,  $-NR^5S(O)R^{5'}$ ,  $-C(O)R^5$ , ose  $-C(O)OR^5$ , ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, aril, ose heteroaril është

opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në okso, halogjen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, dhe -C(O)OR<sup>5</sup>;

ose R<sup>1</sup> dhe R<sup>1'</sup>, ose R<sup>2</sup> dhe R<sup>2'</sup>, sëbashku me atomin tek i cili ata janë bashkuar, mund të kombinohen për të formuar unazë -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, heterocikël, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)spirocikël ose spiroheterocikël 5- deri në 8-elementësh;

ose R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup>, sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, mund të kombinohen për të formuar një -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil ose një heterocikël 3- deri në 8-elementësh;

R<sup>3</sup> është në mënyrë të pavarur -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, -(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkenil, heterociklil, aril, heteroaril, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, ose -C(O)OR<sup>5</sup>, ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, aril, ose heteroaril është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në okso, halogjen, -CN, -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, dhe -C(O)OR<sup>5</sup>;

ose R<sup>2</sup> dhe R<sup>3</sup>, sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, mund të kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 5- deri në 8-elementëshe;

ose R<sup>1</sup> dhe R<sup>3</sup>, sëbashku me atomet tek të cilët ata janë të bashkuar, mund të kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 5- deri në 8-elementëshe, opsionalisht të bashkuar tek një unazë arili ose heteroarili;

R<sup>4</sup> është -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, -(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkenil, heterociklil, aril, heteroaril, halogjen, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>,

-C(O)R<sup>5</sup>, ose -C(O)OR<sup>5</sup>, ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, aril, ose heteroaril është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në okso, halogjen, -CN, -R<sup>5</sup>,

-OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, dhe -C(O)OR<sup>5</sup>;

secili R<sup>5</sup> dhe R<sup>5'</sup> është në mënyrë të pavarur, në secilën shfaqje, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, -(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkenil, heterociklil, aril, heteroaril, halogjen, -CN, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>,

-S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, ose -C(O)OR<sup>6</sup>, ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, aril, ose heteroaril është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në okso, halogjen, -CN, -R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>,

-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>,

dhe -C(O)OR<sup>6</sup>;

ose dy R<sup>5</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë arili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>; ose dy R<sup>5</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë heteroarili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>; ose dy R<sup>5</sup> në atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>;

ose dy R<sup>5</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë heterocikloalkili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>;

ose dy R<sup>5'</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë arili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>; ose dy R<sup>5'</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë heteroarili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>; ose dy R<sup>5'</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>;

ose dy R<sup>5'</sup> tek atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë heterocikloalkili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R<sup>6</sup>;

secili R<sup>6</sup> dhe R<sup>6'</sup> është në mënyrë të pavarur, në secilën shfaqje, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, -(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkenil, heterociklil, aril, heteroaril, halogjen, -CN, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sup>2</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,

-S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, ose -C(O)OR<sup>7</sup>, ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, aril, ose heteroaril është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në okso, halogjen, -CN, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, dhe

-C(O)OR<sup>7</sup>;

secili R<sup>7</sup> dhe R<sup>7'</sup> është në mënyrë të pavarur, në secilën shfaqje, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, -(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkenil, heterociklil, aril, heteroaril, halogjen, -CN, -OH, -SH, -N<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H,

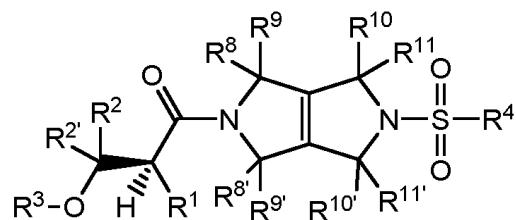
-S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, ose -C(O)OH, ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, aril, ose heteroaril është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në okso, halogjen, -CN, -OH, -SH, -N<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)H, -S(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>H, -NHS(O)H, -C(O)H, dhe -C(O)OH;

secili R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, dhe R<sup>11'</sup> është në mënyrë të pavarur, në secilën shfaqje, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, ose -(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkenil, ku secili alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil dhe cikloalkenil, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur



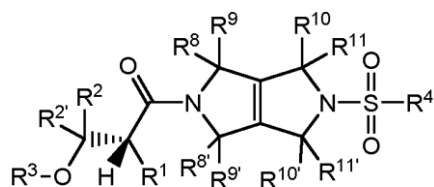
nga grupi që konsiston në okso, halogjen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , dhe  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ;  
dhe  
t është 0, 1, 2, ose 3.

2. Komponimi i pretendimit 1, që ka formulën (Ia-1):



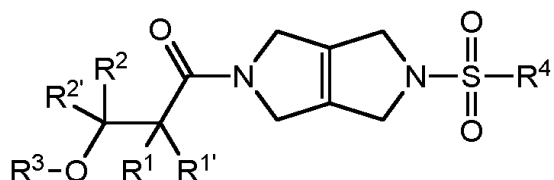
(Ia-1).

3. Komponimi i pretendimit 1, që ka Formulën (Ia-2):



(Ia-2).

4. Komponimi i pretendimit 1, që ka Formulën (Ic):



(Ic).

5. Komponimi i pretendimit 1 ose i pretendimit 4, ku  $\text{R}^1$  dhe  $\text{R}^{1'}$  janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht, aril i zëvendësuar opsionalisht, ose heteroaril i zëvendësuar opsionalisht, ose ku  $\text{R}^1$  dhe  $\text{R}^{1'}$ , të marrë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, kombinohen për të formuar një  $-(\text{C}_3-\text{C}_4)$ cikloalkil të zëvendësuar opsionalisht.

6. Komponimi i pretendimit 2 ose i pretendimit 3, ku  $R^1$  është  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht, aril i zëvendësuar opsionalisht ose heteroaril i zëvendësuar opsionalisht.
7. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1-4, ku  $R^1$  dhe  $R^3$ , të marrë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 5-deri në 6-elementëshe të zëvendësuar opsionalisht.
8. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1-6, ku  $R^3$  është hidrogjen ose  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht.
9. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1-8, ku  $R^2$  dhe  $R^{2'}$  janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen ose  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht.
10. Komponimi i secili prej pretendimeve 1-9, ku  $R^4$  është aril i zëvendësuar opsionalisht ose heteroaril i zëvendësuar opsionalisht.
11. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1-10, ku secili  $R^5$  është në mënyrë të pavarur -H ose  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht, ose dy  $R^5$  në atomet fqinjë, sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, formojnë një unazë heterocikloalkili të zëvendësuar opsionalisht.
12. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1-11, ku secili  $R^6$  është në mënyrë të pavarur  $-(C_1-C_6)$ alkil.
13. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1-4, ku:

Y, nëse është i pranishëm, është një lidhje;

$R^1$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në hidrogjen,  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht, aril i zëvendësuar opsionalisht, dhe heteroaril i zëvendësuar opsionalisht;

$R^{1'}$ , nëse është i pranishëm, është përzgjedhur nga grupi që konsiston në hidrogjen, dhe  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht;

ose  $R^1$  dhe  $R^{1'}$ , të marrë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, kombinohen për të formuar një  $-(C_3-C_4)$ cikloalkil i zëvendësuar opsionalisht;

$R^2$  dhe  $R^{2'}$  janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen ose metil;

$R^3$  është hidrogjen ose metil;

ose  $R^1$  dhe  $R^3$ , të marrë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 5-deri në 6-elementëshe të zëvendësuar opsionalisht;

$R^4$  është aril 6-deri në 10-elementësh i zëvendësuar opsionalisht ose heteroaril 6-deri në 10-elementësh i zëvendësuar opsionalisht, ku arili ose heteroarili është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në  $-R^5$  dhe  $-OR^5$ ;

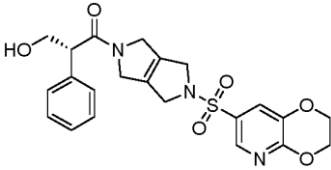
secili  $R^5$  është në mënyrë të pavarur -H ose  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht;

ose dy  $R^5$  në atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë heterocikloalkili të zëvendësuar opsionalisht me një ose më shumë  $R^6$ ;  
 secili  $R^6$  është në mënyrë të pavarur  $-(C_1-C_6)$ alkil; dhe  
 secili  $R^8$ ,  $R^8'$ ,  $R^9$ ,  $R^9'$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$ , dhe  $R^{11'}$ , nëse është i pranishëm, është hidrogjen.

**14.** Komponimi i pretendimit 13, ku:

Y, nëse është i pranishëm, është një lidhje;  
 $R^1$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në hidrogjen, metil i zëvendësuar opsionalisht me  $-OR^5$ , etil, aril 6-elementësh i zëvendësuar opsionalisht, dhe heteroaril 5- deri në 6-elementësh i zëvendësuar opsionalisht;  
 $R^{1'}$ , nëse është i pranishëm, është përzgjedhur nga grupi që konsiston në hidrogjen dhe metil;  
 ose  $R^1$  dhe  $R^{1'}$ , të marrë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar, kombinohen për të formuar një ciklopropil të zëvendësuar opsionalisht;  
 $R^2$  dhe  $R^{2'}$  janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen ose metil;  
 $R^3$  është hidrogjen ose metil;  
 ose  $R^1$  dhe  $R^3$ , të marrë sëbashkume atomet tek të cilët ata janë bashkuar, kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 5- deri në 6-elementëshe të zëvendësuar opsionalisht;  
 $R^4$  është aril 6- deri në 10-elementësh i zëvendësuar opsionalisht ose heteroaril 6- deri në 10-elementësh i zëvendësuar opsionalisht, ku arili ose heteroarili është i zëvendësuar opsionalisht me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në  $-R^5$  dhe  $-OR^5$ ;  
 secili  $R^5$  është në mënyrë të pavarur  $-H$  ose  $-(C_1-C_6)$ alkil i zëvendësuar opsionalisht;  
 ose dy  $R^5$  në atomet fqinjë sëbashku me atomet tek të cilët ata janë bashkuar formojnë një unazë heterocikloalkili të zëvendësuar opsionalisht me një ose më shumë  $R^6$ ;  
 secili prej cilitdo  $R^6$  është në mënyrë të pavarur  $-(C_1-C_6)$ alkil; dhe  
 secili  $R^8$ ,  $R^8'$ ,  $R^9$ ,  $R^9'$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$ , dhe  $R^{11'}$ , nëse është i pranishëm, është hidrogjen.

**15.** Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

| Shembulli | Struktura                                                                           | Emërtimi                                                                                                                                            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2         |  | (R)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-fenilpropan-1-one |

|   |  |                                                                                                                                                           |
|---|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |  | (S)-1-(5-((2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-(piridin-2-il)propan-1-one |
| 5 |  | (R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanon          |
| 6 |  | (S)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-il)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanon          |

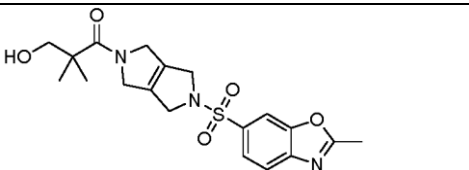
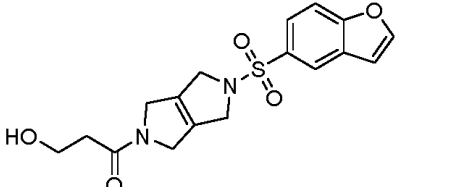
(vazhdon)

| Shembulli | Struktura | Emërtimi                                                                                                                        |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7         |           | 1-(5-((4-(difluorometoksi)fenil)sulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2,2-dimetilpropan-1-one    |
| 8         |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-fenilpropan-1-one                   |
| 9         |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2,2-dimetilpropan-1-one               |
| 10        |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-(hidroksimetil)-2-metilpropan-1-one |
| 11        |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-bis(hidroksimetil)butan-1-one                |

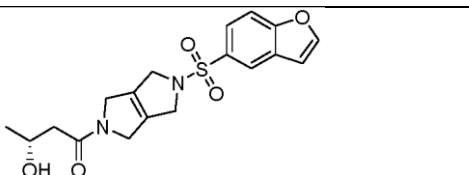
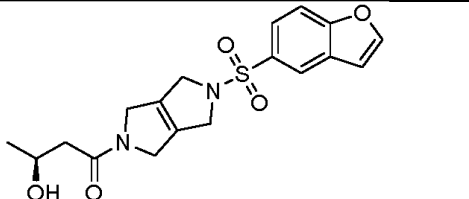
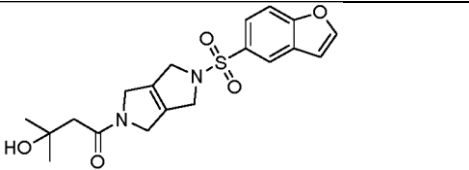
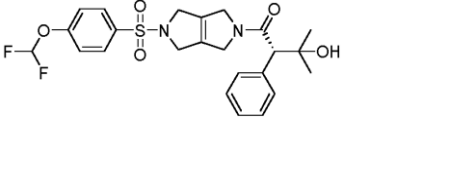
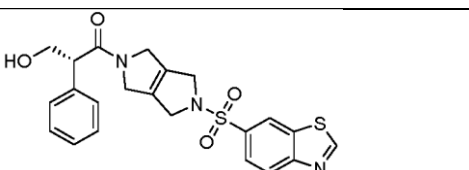
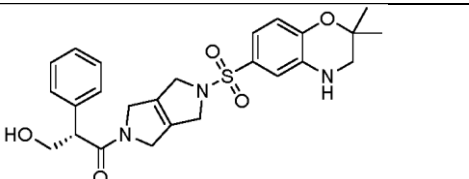
|    |  |                                                                                                                            |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |  | (R)-5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl (tetrahydrofuran-3-yl)metanone             |
| 13 |  | (S)-5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl (tetrahydrofuran-3-yl)metanone             |
| 14 |  | (R)-5-((4-(difluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl (tetrahydrofuran-3-yl)metanone |

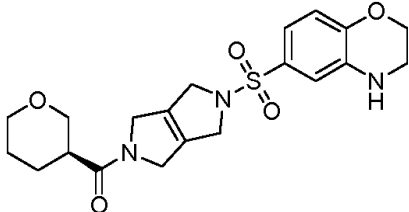
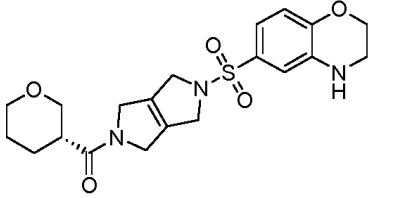
(vazhdon)

| Shembulli | Struktura | Emërtimi                                                                                                                             |
|-----------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15        |           | 5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanone                  |
| 16        |           | (S)-5-((4-(difluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl (tetrahydrofuran-3-yl)metanone           |
| 17        |           | 5-(benzofuran-5-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-(methoxymethyl)cyclopropylmetanone                          |
| 18        |           | 1-(5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phenylpropan-1-one |
| 19        |           | 1-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropan-1-one              |
| 20        |           | (R)-5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl (tetrahydrofuran-3-yl)metanone                  |

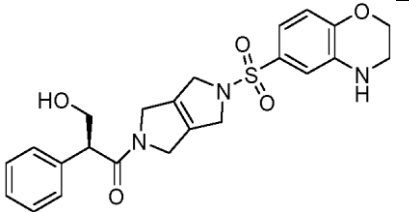
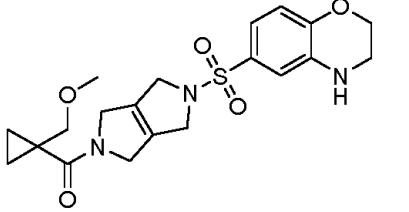
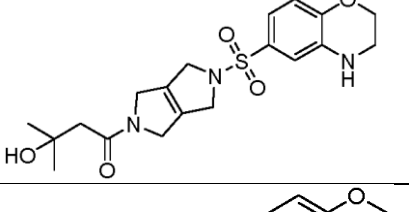
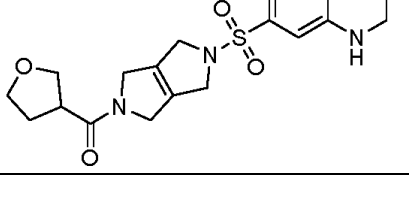
|    |                                                                                   |                                                                                                                                  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |  | 3-hidroksi-2,2-dimetil-1-(5-((2-metilbenzo[d]oksazol-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-one |
| 22 |  | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksipropan-1-one                           |

(vazhdon)

| Shembulli | Struktura                                                                           | Emërtimi                                                                                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23        |    | (R)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksibutan-1-one                                                 |
| 24        |   | (S)-1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksibutan-1-one                                                 |
| 25        |  | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-3-metilbutan-1-one                                             |
| 28        |  | (S)-1-(5-((4-(difluorometoksi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-3-metil-2-fenilbutan-1-one                      |
| 30        |  | (R)-1-(5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-fenilpropan-1-one                                    |
| 32        |  | (S)-1-(5-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-fenilpropan-1-one |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                              |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |  | (S)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanon |
| 34 |  | (R)-5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanon |

(vazhdon)

| Shembulli | Struktura                                                                           | Emërtimi                                                                                                                                      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35        |  | (S)-1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-fenilpropan-1-one |
| 36        |  | (5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-(metoksimetil)ciklopropil)metanon  |
| 38        |  | 1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-3-metilbutan-1-one      |
| 39        |  | (5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanon         |

|    |  |                                                                                                                                        |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 |  | 3-hidroksi-1-(5-((4-metoksifenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-one                                |
| 42 |  | (R)-1-(5-((4-(difluorometoksi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksi-2-(piridin-2-il)propan-1-one |
| 43 |  | (5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metanon                   |
| 44 |  | (R)-1-(5-(piridin-2-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanon                      |

(vazhdon)

| Shembulli | Struktura | Emërtimi                                                                                                                                          |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45        |           | (S)-1-(5-(piridin-2-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanon                                 |
| 46        |           | 3-hidroksi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-fenilpropan-1-one |
| 47        |           | (5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanon     |



|    |  |                                                                                                                                               |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 |  | (2S)-3-hidroksi-2-fenil-1-[5-(piridinë-3-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]propan-1-one                                   |
| 52 |  | (2S)-3-hidroksi-2-fenil-1-(5-{6-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]propan-1-one               |
| 53 |  | 3-metoksi-1-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-one; dhe |
| 54 |  | 1-(5-((4-(difluorometoksi)fenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-hidroksipropan-1-one.                            |
| 55 |  | (5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanon                                    |
| 56 |  | (5-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(morfolin-3-il)metanon                                       |

(vazhdon)

| Shembulli | Struktura | Emërtimi                                                                                                                          |
|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57        |           | 1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-metoksipropan-1-one; dhe |
| 58        |           | 1-(5-(benzofuran-5-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-metoksipropan-1-one                             |

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

**16.** Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim të pretendimit 1 ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **9403**

(97) EP3189081 / 19/02/2020

(96) 15766973.0 / 03/09/2015

(22) 27/04/2020

(21) AL/P/ 2020/266

(54) **AGJENTË BASHKUES TË CD123 DHE PËRDORIMET E TYRE**

05/10/2020

(30) 201462046682 P 05/09/2014 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) WU, Sheng-Jiun (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); LUO, Jinqun (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); TEPLYAKOV, Alexey (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); WHEELER, John (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); GAUDET, Francois (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); ATTAR, Ricardo (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); HARMAN, Benjamin C. (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); LI, Yingzhe (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); MCDAID, Ronan (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); POMERANTZ, Steven C. (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477); TAM, Susan H. (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477) ;NEMETH, Jennifer F. (1400 McKean Road, Spring HousePennsylvania 19477)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

Një antittrup i izoluar, ose një fragment i tij antigjen-bashkues, që përmban një zinxhir të rëndë dhe një zinxhir të lehtë që ka:

- a. një CDR1 të zinxhirit të rëndë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 012, një CDR2 të zinxhirit të rëndë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 013, një CDR3 të zinxhirit të rëndë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 014, një CDR1 të zinxhirit të lehtë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 015, një CDR2 të zinxhirit të lehtë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 016, dhe një CDR3 të zinxhirit të lehtë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 017; ose
- b. një CDR1 të zinxhirit të rëndë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 051, një CDR2 të zinxhirit të rëndë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 052, një CDR3 të zinxhirit të rëndë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 053, një CDR1 të zinxhirit të lehtë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 024, një CDR2 të zinxhirit të lehtë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 025, dhe një CDR3 të zinxhirit të lehtë që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 054.

2. Antitrupi ose fragmenti antigjen-bashkues i pretendimit 1, ku zinxhiri i rëndë i antitritpit përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 120, dhe zinxhiri i lehtë i antitritpit përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 165.
3. Antitrupi ose fragmenti antigjen-bashkues i pretendimit 1, ku zinxhiri i rëndë i antitritpit përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 136 dhe zinxhiri i lehtë i antitritpit përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 168.
4. Antitrupi ose fragmenti antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-bashkues i përmendur është i izotipit IgG1 ose IgG4.
5. Një antitrip bispecifik CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3 i izoluar ose fragment antigjen-bashkues që përmban një zinxhir të rëndë të parë (HC1), një zinxhir të rëndë të dytë (HC2), zinxhir të lehtë të parë (LC1) dhe një zinxhir të lehtë të dytë (LC2), në mënyrë të tillë që HC1 dhe LC1 çiftohen për të formuar një rrjetë antigjen-bashkuese të parë që bashkon imunospesifikisht CD123 (IL3-R $\alpha$ ), dhe HC2 dhe LC2 çiftohen për të formuar një rrjetë antigjen-bashkuese të dytë që bashkon imunospesifikisht CD3, ose një fragment bashkues bispecifik-CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3, ku:
  - i) HC1 dhe LC1 përmbajnë njërin nga çiftet e mëposhtme:
    - a. SEQ ID NO: 203 dhe SEQ ID NO: 204, ose
    - b. SEQ ID NO: 205 dhe SEQ ID NO: 206, përkatësisht; dhe
  - ii) HC2 dhe LC2 përmbajnë njërin nga çiftet e mëposhtme:
    - a. SEQ ID NO: 193 dhe SEQ ID NO: 194,
    - b. SEQ ID NO: 195 dhe SEQ ID NO: 196,
    - c. SEQ ID NO: 197 dhe SEQ ID NO: 198,
    - d. SEQ ID NO: 199 dhe SEQ ID NO: 200, ose
    - e. SEQ ID NO: 201 dhe SEQ ID NO: 202, përkatësisht.
6. Antitrupi bispecifik ose fragmenti antigjen-bashkues i pretendimit 5 ku HC1 përmban SEQ ID NO: 203 dhe LC1 përmban SEQ ID NO: 204 dhe HC2 përmban SEQ ID NO: 193 dhe LC2 përmban SEQ ID NO: 194.
7. Antitrupi bispecifik ose fragmenti antigjen-bashkues i pretendimit 5 ku HC1 përmban SEQ ID NO: 205 dhe LC1 përmban SEQ ID NO: 206 dhe HC2 përmban SEQ ID NO: 193 dhe LC2 përmban SEQ ID NO: 194.

8. Një antitруп bispecifik CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3 i izoluar ose një fragment bashkues bispecifik CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3 që përmban:

- a) një zinxhir të rëndë të parë (HC1);
- b) një zinxhir të rëndë të dytë (HC2);
- c) një zinxhir të lehtë të parë (LC1); dhe
- d) një zinxhir të lehtë të dytë (LC2),

ku HC1 dhe LC1 çiftohen për të formuar një rrjetë antigjen-bashkuese të parë që bashkon imunospesifikisht CD123 (IL3-R $\alpha$ ), dhe HC2 dhe LC2 çiftohen për të formuar një rrjetë antigjen-bashkuese të dytë që bashkon imunospesifikisht CD3, ku

- a. në zinxhirin e rëndë dhe të lehtë të çiftuar që bashkon imunospesifikisht CD3, zinxhiri i rëndë i përmendur (HC2) përmban SEQ ID NO: 184 dhe zinxhiri i lehtë i përmendur (LC2) përmban SEQ ID NO: 190, dhe
- b. në zinxhirin e rëndë dhe të lehtë të çiftuar që bashkon imunospesifikisht CD123,
  - i. zinxhiri i rëndë i përmendur (HC1) përmban SEQ ID NO: 120 dhe zinxhiri i lehtë i përmendur (LC1) përmban SEQ ID NO: 165, ose
  - ii. zinxhiri i rëndë i përmendur (HC1) përmban SEQ ID NO: 136 dhe zinxhiri i lehtë i përmendur (LC1) përmban SEQ ID NO: 168.

9. Një qelizë e izoluar që shpreh antitрупin ose fragmentin e antitрупit të secilit prej pretendimeve 1 deri në 8.

10. Një antitруп ose fragment i tij antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në një metodë për trajtimin e kancerit.

11. Një antitруп bispecifik CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3 ose fragment bashkues bispecifik i secilit prej pretendimeve 5 deri në 8 për tu përdorur në një metodë për të frenuar rritjen ose përhapjen e qelizave kanceroze, ku metoda përmban:  
administrimin e një sasive terapeutikisht të efektshme të antitрупit bispecifik CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3 ose të fragmentit bashkues bispecifik për të frenuar rritjen ose përhapjen e qelizave kanceroze.

12. Një antitруп bispecifik CD123 (IL3-R $\alpha$ ) x CD3 ose fragment bashkues bispecifik i secilit prej pretendimeve 5 deri në 8 për tu përdorur në një metodë për të ridrejtuar një qelizë T drejt një qelize kanceroze që shpreh CD123, ku metoda përmban:

administrimin e një sasive terapeutikisht të efektshme të antitritpit bispecifik CD123 (IL3-Rα) x CD3 ose të fragmentit bashkues bispecifik për të ridrejtuar një qelizë T drejt një kanceri.

13. Një përbërje farmaceutike që përmban antitritpin bispecifik CD123 (IL3-Rα) x CD3 ose fragmentin bashkues bispecifik të secilit prej pretendimeve 5 deri në 8 dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
14. Një polinukleotid sintetik i izoluar që kodon një antitritp ose fragment antitritpi të secilit prej pretendimeve 5 deri në 8.
15. Një set që përmban antitritpin ose fragmentin e tij antigjen-bashkues të secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 dhe për paketimin për të.
17. Antitritpi bispecifik ose fragmenti antigjen-bashkues i secilit prej pretendimeve 5 deri në 8, ku antitritpi bispecifik i përmendur ose fragmenti antigjen-bashkues bashkohet imunospesifikisht tek CD123 SP2 (IL-3Ra) dhe CD123 SP1 (IL3Ra).

(11) **9343**

(97) EP3444091 / 12/02/2020

(96) 17720173.8 / 10/04/2017

(22) 07/05/2020

(21) AL/P/ 2020/288

(54) **INSTALIM PËR RICIKLININ E MATERIALEVE KOMPOZITE ME PËRFORCIM ME FIBRA KARBONI DHE /OSE FIBRA XHAMI DHE METODA PËR RIZIKLININ NË KËTË INSTALIM**

12/09/2020

(30) 201630474 15/04/2016 ES

(71) Reciclalia, S.L.

Pº de la Habana 134, 28036 Madrid, ES

(72) ALVAREZ QUINTANA, Alejandro (Pº de la Habana 134, 28036 Madrid)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Instalimi (4) për riciklinin e materialeve kompozite me përforcim me fibra karboni dhe /ose fibra xhami, në të cilën përforcimi gjendet në një matricë me të cilën materiali kompozit i përmendur është i formuar, **karakterizuar në atë që** përmban një reaktor horizontal (5) ndarë ndërmjet një zone të parë (1), zone të dytë (2) dhe zone të tretë (3), të cilat janë të shtrënguara dhe të pavarura, të rregulluara të lidhura dhe të ndara nga njëra-tjetra me anë të portave përkatëse të ndarjes (6) që lejojnë kalimin e materialit të përbërë të riciklohet nga një zonë e mëparshme në zonën tjetër vetëm kur procesi të ketë mbaruar në

zonën e mëparshme të përmendur, në të cilën zona e parë (1) gjithashtu përmban një portë futjeje (7) për marrjen në materialin kompozit, një mekanizëm rrotullimi (9) për rrotullimin e materialit kompozit të përmendur dhe mjeteve të daljes së parë të gazit (8) për gazrat të gjeneruara me anë të dekompozimit të matricës, në të cilën zona e dytë (2) përmban injektues ajri (10) dhe mjete të daljes së dytë të gazit (11) për gazrat të gjeneruara me ajër që reagon me mbetjet në matricë dhe në të cilën zona e tretë (3) përmban një portë daljeje (12) për materialin e përforcimit dhe mjeteve të ftohjes për ftohjen e materialit të përforcimit;

në të cilën instalimi është përshtatur i tillë që të jetë i përshtatshëm për t'u ngrohur në një fazë të parë që përbëhet nga piroliza brenda zonës së parë (1), materiali i përbërë në një temperaturë të përbërë midis 500 dhe 700 ° C në një atmosferë të kontrolluar me mungesë oksigjeni; dhe

është i përshtatshëm për t'u ngrohur, në një fazë të dytë që konsiston në gazimin e materialit që rrjedh nga faza e parë brenda zonës së dytë (2), materiali që rezulton në një temperaturë të përbërë nga 500 dhe 700 ° C, ku ajri i futur në këtë fazë të dytë reagon me mbetjet e matricës.

**2.** Instalimi (4) për riciklimin e materialeve kompozite me përforcim me fibra karboni dhe /ose fibra xhami sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** përmban një mekanizëm lëvizës për kalimin e përbërësit që rezulton nga zona e parë (1) në zonën e dytë (2).

**3.** Instalimi (4) për riciklimin e materialeve kompozite me përforcim me fibra karboni dhe /ose fibra xhami according to any of the preceding claims, **karakterizuar në atë që** përmban një mekanizëm lëvizës për kalimin e materialit që rezulton nga zona e dytë (2) në zonën e tretë (3).

**4.** Instalimi (4) për riciklimin e materialeve kompozite me përforcim me fibra karboni dhe /ose fibra xhami sipas cdo pretendimi të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** mjetet ftohëse të zonës së tretë (3) formohen nga një spirale (13) e ftohur me anë të kalimit të ujit.

**5.** Instalimi (4) për riciklimin e materialeve kompozite me përforcim me fibra karboni dhe /ose fibra xhami sipas cdo pretendimi të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** reaktori horizontal (5) ka një guaskë (16) të bërë nga alumini, të paktën në sipërfaqen e brendshme të saj.

**6.** Metodë për riciklimin e materialeve kompozite me përforcim me fibra karboni dhe /ose fibra xhami me anë të instalimit (4) përkufizuar në pretendimet 1 deri 5, **karakterizuar në atë që** përmban

- një fazë e parë që konsiston në pirolizë, ku materiali i përbërë hyn në zonën e parë (1), e cila është e ngurtë rrjedhëse dhe e pavarur nga reaktori horizontal (5) në të cilin nxehet në një temperaturë e gjendur ndërmjet 500 dhe 700 ° C në një atmosferë e kontrolluar me mungesë oksigjeni, dhe me lëvizje rrotulluese të vazhdueshme;

- në të cilën në këtë fazë të parë, matrica dekompozohet termikisht pa u djegur, duke gjeneruar një dalje të gazrave për shkak të dekompozimit të tyre, përbërja që rezulton nga kjo fazë e parë është një kombinim i materialit përforcues dhe mbetjeve të matricës;

- një fazë e dytë që konsiston në gazimin e materialit që rrjedh nga faza e parë, në të cilin kur procesi i kryer në zonën e parë (1) përfundon, materiali që rezulton hyn në zonën e dytë (2), e cila është e ngurtë dhe e pavarur nga reaktori horizontale (5) në të cilën marrja e ajrit kryhet në të njëjtën kohë kompoziti që rezulton nxehet në një

temperaturë të përbërë nga 500 dhe 700 ° C, duke mbajtur të njëjtin në një pozicion fiks;

- në të cilën ajri i futur në këtë fazë të dytë reagon me mbetjet e matricës, duke gjeneruar daljen e gazrave për shkak të reagimit në fjalë, materiali që rezulton nga kjo fazë e dytë është materiali përforcues; dhe
- një fazë e tretë e përbërë nga hyrja e materialit përforcues në zonën e tretë (3), e cila është e shtrënguar dhe e pavarur nga reaktori horizontal (5), kur procesi i kryer në zonën e dytë (2) përfundon, ai është në kjo zonë e tretë (3) ku bëhet ftohja e materialit përforcues me mjete ftohjeje.

(11) **9344**

(97) EP3442228 / 25/03/2020

(96) 18196614.4 / 06/11/2012

(22) 13/05/2020

(21) AL/P/ 2020/298

(54) **METODË PËR DEKODIM IMAZHI**

12/09/2020

(30) 1160114 07/11/2011 FR

(71) Dolby International AB

Apollo Building, 3E Herikerbergweg 1-35, 1101 CN Amsterdam Zuid-Oost, NL

(72) Henry, Felix (5 rue de la Galerie, 35760 Saint Gregoire) ;Gordon, Clare (11 chemin de la Métairie, 35740 Pace)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Metodë për dekodimin e një përfaqësuesi të sinjalit të të dhënave të të paktën një imazhi të ndarë në pjesë që janë koduar paraprakisht, pjesët përmbajnë një pjesë aktuale (Bi) për t'u koduar që përmban të dhëna nga të cilat një e dhënë është e caktuar si shenjë, e dhënat janë koeficientët direkt të transformimit, metoda e dekodimit përmban:

- dekodimin entropik (D2) të pjesës së parë aktuale (Bi),
- përcaktimin (D3), në bazë të të dhënave të dekoduara jozero të pjesës aktuale, nëse një shenjë e të paktën një të dhënë është e fshehur,
- llogaritja (D5) e vlerës së paritetit të një shume të të dhënave të dekoduara të pjesës aktuale (Bi),
- përfitim, nga vlera e paritetit të përmendur, të vlerës së shenjës së përmendur, nëse pariteti i shumës së të dhënave ka një vlerë të parë shenja është positive dhe nëse pariteti i shumës së të dhënave ka një vlerë të dytë, shenja është negative,
- rindërtimi (D6) mbi bazën e tij, të koeficientit të kuantifikuar të pjesës aktuale (Bi) në një rend të parapërkufizuar dhe
- dekuantifikimi (D7) i koeficientëve të kuantifikuar të pjesës aktuale (Bi) në mënyrë të prodhohë një bllok të dekuantifikuar dhe të dekoduar.

**2.** Metodë dekodimi sipas pretendimit 1, në të cilin përfitimi i vlerës së shenjës së fshehur të përmendur të koeficientit të parë jozero (e2) deduktohet nga një modul procesimi (MTR\_D01).

**3.** Metodë dekodimi sipas pretendimit 2, në të cilin moduli i procesimit (MTR\_D01) llogarit vlerën e një funksioni f që është përfaqësues i koeficientëve të një nënliste të të dhënave të dekoduara të pjesës aktuale në mënyrë që të përcaktohet nëse vlera e llogaritur është çift ose tek.

**4.** Metodë dekodimi sipas pretendimit 1, gjatë të cilit një shumësi e vlerave të lidhura respektivisht me një shumësi (N) të shenjave është përfutur nga vlera e llogaritur e përmendur.

**5.** Metodë dekodimi sipas pretendimit 1, në të cilin rendi i parapërkufizuar është një shteg zigzag.



(11) **9345**

(97) EP2800565 / 25/03/2020

(96) 13733636.8 / 07/01/2013

(22) 13/05/2020

(21) AL/P/ 2020/299

(54) **PËRBËRJET KARBAMATE DHE METODAT E BËRJES DHE PËRDORIMIT TË NJËJTË**

12/09/2020

(30) 201261631558 P 06/01/2012 US

(71) The Scripps Research Institute and Lundbeck La Jolla Research Center, Inc.

Office of Patent Counsel 10550 North Torrey Pines Road Mail TPC-8, La Jolla, CA 92037, US ;10835 Road to the Cure, Suite 250, San Diego, CA 92121, US

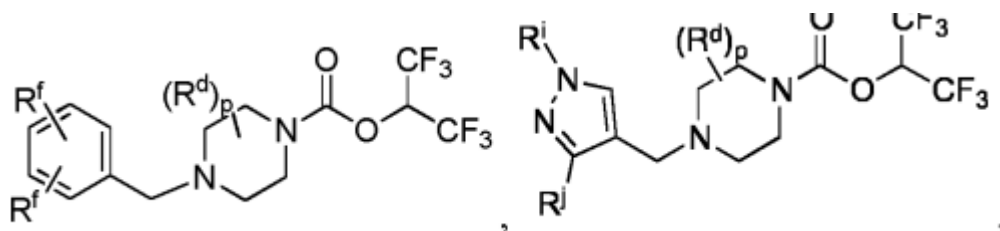
(72) JONES, Todd, K. (546 Marview Drive, Solana Beach, CA 92075); CISAR, Justin, S. (13409 Tiverton Road, San Diego, CA 92130); GRICE, Cheryl, A. (924 Springwood Lane, Encinitas, CA 92024); NIPHAKIS, Micah, J. (7911 Camino Kiosco, San Diego, CA 92122); CHANG, Jae, Won (9175 Judicial Dr., Apt. 6111, San Diego, CA 92122); LUM, Kenneth, M. (8929 Lombard Place, Apt. 132, San Diego, CA 92122) ;CRAVATT, Benjamin, F. (415 Camino De La Costa, La Jolla, CA 92037)

(74) Krenar LOLOÇI

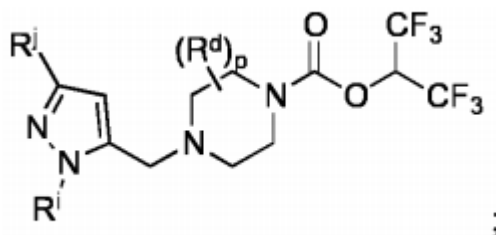
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

1. Një përbërje e përfaqësuar nga:



dhe



ku

p është 0, 1, ose 2;

R<sup>d</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: H, C<sub>1-6</sub>alkil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy ose tre halogjene, ose hidroksil) ose R<sup>a</sup>k<sup>b</sup>N-C(O)-;

$R^f$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur për çdo dukuri nga H,  $R^aR^bN-$ ,  $R^aR^bN-C(O)-$ , fenioksi, halogjen,  $C_{1-6}$ alkil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy ose tre halogjene) dhe  $C_{1-6}$ alkoksi (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy ose tre halogjenë) ku  $R^a$  dhe  $R^b$  së bashku me azotin të cilit i janë bashkuar, formojnë një unazë heterociklike me 4-6 elemente ose një unazë ose spirocikël heterociklik biciklik me 9-10 elemente, i cili mund të ketë një heteroatom shtesë të zgjedhur nga O, S, dhe N; ku unaza heterociklike me 4-6 elemente ose unaza ose spirocikli heterociklik biciklik me 9-10 elemente mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, okso,  $C_{1-6}$ alkil, hidroksil,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_w$ - $C_{1-6}$ alkil (ku w është 0, 1 ose 2) dhe  $NH-C(O)-C_{1-6}$ alkil;  
 $R^i$  dhe  $R^j$  mund të zgjidhen në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej: H,  $CH_3$ ,  $C_{2-6}$ alkil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy ose tre pjesë të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga  $R^c$ ), fenil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy ose tre pjesë të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga  $R^c$ ), dhe  $C_{3-6}$ cycloalkil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy ose tre pjesë të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga  $R^c$ );  
në përkufizimet e  $R^d$  dhe  $R^c$ ,  $R^a$  dhe  $R^b$  kanë kuptimet e mëposhtme:

$R^a$  dhe  $R^b$  mund të zgjidhen në mënyrë të pavarur, për çdo dukuri, nga grupi i përbërë prej hidrogen dhe  $C_{1-3}$ alkil; ku  $C_{1-3}$ alkil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga halogjen, ciano, okso, hidroksil, heterocikël, dhe fenil;

ose  $R^a$  dhe  $R^b$ , kur ato ndodhin së bashku me azotin të cilit i janë bashkuar, formojnë një unazë heterociklike me 4-6 elemente ose një unazë spirociklike ose heterociklike biciklike me 9-10 elemente, i cili mund të ketë një heteroatom shtesë të zgjedhur nga O, S, ose N; ku unaza heterociklike me 4-6 elemente ose heterocikli ose spirocikli biciklik me 9-10 anëatremund të zëvendësohet në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, okso,  $C_{1-6}$ alkil,  $-S(O)_w$ - $C_{1-6}$ alkil (ku w është 0, 1 ose 2), hidroksil,  $-C(O)-C_{1-6}$ alkil,  $-NH_2$ , dhe  $-NH-C(O)-C_{1-6}$ alkil; dhe

$R^c$  është zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, hidroksil, nitro,  $C_{1-6}$ alkil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy, ose tre halogjene, ciano, ose hidroksil),  $C_{2-6}$ alkenil (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy, ose tre halogjene),  $C_{2-6}$ alkynyl (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy, ose tre halogjene),  $C_{3-6}$ cycloalkil,  $C_{1-6}$ alkoksi (zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një, dy, ose tre halogjene),  $R^aR^bN-$ ,  $R^aR^bN-SO_2-$ ,  $R^aR^bN-C(O)-$ ,  $R^a-C(O)-NR^a-$ ,  $R^a-C(O)-$ ,  $R^a-S(O)_w-NR^b-$  (ku w është 0, 1 ose 2), ose  $R^a-S(O)_w-$  (ku w është 0, 1 ose 2); ose një kripë ose stereoizomer farmaceutikisht i pranueshëm i tyre.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku një  $R_f$  është një unazë heterociklike e zgjedhur nga piperidinil, pirolidinil, morfolinil, dhe pirazol.

3. Një përbërje e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[bis(4-klorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(bis(oksazol-4-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(bis(4-kloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(bis(1-metil-1H-indazol-5-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-fluoro-4-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-kloro-4-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-kloro-4-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-kloro-6-(pirolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[5-kloro-2-(pirolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-metil-4-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-bromo-2-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-metoksi-4-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-metil-4-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-metoksibenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-metilbenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-bromo-2-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-fluoro-4-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-kloro-4-(pirolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-kloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[3-kloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-(3-acetamidopirolidin-1-il)-4-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[5-kloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-morfolinobenzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(4-kloro-1H-pirazol-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoksi)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il (2S)-4-[[2-kloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il (2R)-4-[[2-kloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-karboksilat;  
 (S)-1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoksi)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 (R)-1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoksi)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-(pirolidin-1-il)-2-(trifluorometoksi)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-kloro-2-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat; 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-fluoro-2-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((3-izopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-izopropil-4-(pirolidin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(8-oksa-2-azaspiro[4.5]dekan-2-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;  
 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-(azetidin-1-il)-4-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

(R)-1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-(3-acetamidopirolidin-1-il)-4-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;

(S)-1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-(3-acetamidopirolidin-1-il)-4-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-kloro-4-(pirolidin-1-karbonil)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-(azetidin-1-karbonil)-2-klorobenzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-kloro-2-(morfolin-4-karbonil)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(3-kloro-2-(pirolidin-1-karbonil)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(5H-pirol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

(R)-1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(hekzahidropirol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(4-kloro-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)benzil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((5-(4-metoksifenil)izoksazol-3-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((5-fenilizoksazol-3-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[3-(2-klorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[3-fenil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[3-(2-klorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[6-(2-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-6-(3-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[6-(3-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-((3-morfolino-[1,1-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[(2-metoksi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-4-(piridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-fluoro-4-(3-fluorofenil)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[(2-fluoro-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[(2-metil-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[4-(3-metilfenil)-2-phenoksifenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[5-(3-fluorofenil)-piridin-2-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[5-(3-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-(dimetilkarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-karboksilat;

1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-([4-fenil-2-[(pirolidin-1-il)karbonil]fenil]metil)piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat;  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-karboksilat; dhe  
1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-[[6-metil-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-karboksilat;  
ose një kripë ose stereoizomer farmaceutikisht i pranueshëm i tyre.

**4.** Një përbërje ku përbërja është 1,1,1,3,3,3-hekzafluoropropan-2-il 4-(2-(pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-karboksilat; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

**5.** Një kompozim farmaceutikisht i pranueshëm që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1-4, dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

**6.** Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-3 për përdorim në trajtimin e dhimbjes, trajtimin e një tumori të ngurtë, trajtimin e mbipeshës ose zvogëlimin e indit dhjamor, ose trajtimin ose përmirësimin e sindromës Down ose sëmundjes Alzheimer.

**7.** Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, për përdorim si një mjekim.

(11) **9335**

(97) EP3024463 / 25/03/2020

(96) 14829224.6 / 22/07/2014

(22) 22/05/2020

(21) AL/P/ 2020/328

(54) **PËRBËRJE BICIKLIKE NEUROPROTEKTIVE DHE METODAT PËR PËRDORIMIN E TYRE NË TRAJTIMIN E CRREGULLIMEVE TË SPEKTRIT AUTIK DHE CRREGULLIMEVE NEUROZHVILLIMORE**

12/09/2020

(30) 201361958329 P 25/07/2013 US

(71) Neuren Pharmaceuticals Limited

Level 15 PWC Tower 188 Quay Street, Auckland 1141, NZ

(72) GLASS, Lawrence Irwin (7410 Piney Branch Road, Takoma Park, Maryland 20912); BICKERDIKE, Michael John (41 Waimaire Street, St. Heliers Auckland); SNAPE, Michael Frederick (111 Thorkhill Road, Thames Ditton Surrey KT7 OUW); DE COGRAM, Patricia Perez (Lastarria 155 piso 4, Santiago Centro Santiago)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

#### **Pretendimet**

1. Një përbërje për përdorim në një metodë për trajtimin e një simptome të një Çrregullimi të Spektrit Autik (ASD) ose Çrregullimit Neurozhvillimor (NDD) në një kafshë që vuan nga një çrregullim i tillë, që përfshin administrimin e një sasie efektive farmaceutike të përbërjes së përmendur, përbërja e përmendur është ciklik Glicil-2-Allyl Proline (cG-2-AllylP), ciklik cikloheksil- G-2MeP, ose ciklik ciklopentil-G-2MeP, ku simptoma e përmendur është një ose më shumë nga një deficiet në funksion ekzekutiv, ankthi, kushtëzimi anormal i frikës, sjellje sociale anormale, dhe sjellje përsëritëse.

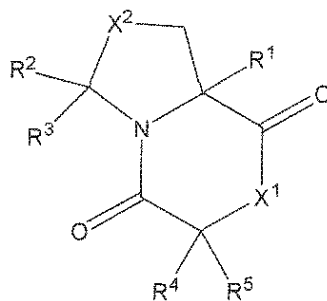
2. Përbërja për përdorim e Pretendimit 1, ku cG-2-AllylP, ose ciklik cikloheksil-G-2MeP, ose ciklik ciklopentil-G-2MeP e përmendur përfshin ose një solucion ujor dhe një ose më shumë përsheptues farmaceutikisht të pranueshëm, shtues, transportues, ose ndihmës, ose një ose më shumë përsheptues, transportues, shtues, ndihmë ose lidhës në një tabletë ose kapsulë.

3. Përbërja për përdorim e cdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Çrregullimi Autik, Sindroma Asperger, Çrregullimi Dizintegruar i Fëmijërisë dhe Çrregullimi Zhvillues Pervaziv Jo i Specifikuar Ndryshe (PDD-NOS), Shmangia e Kërkesës Patologjike (PDA), Sindroma Fragile X (FXS), Sindroma Angelman, Kompleksi i Sklerozave Tuberoze, Sindroma Phelan McDermid, Sindroma Rett, mutacionet CDKL5, dhe Çrregullimi i Spazmave Infantile të Lidhura-X.

4. Përbërja për përdorim e cdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku përbërja është administruar ose drejtpërdrejt ose jo-drejtpërdrejt nëpërmjet qarkullimit.



5. Përbërja për përdorim e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku sasia efektive e përmendur e përbërjes së përmendur ka një limit më të ulët se afërsisht 0.001 milligram për kilogram mase (mg/kg) të gjitarit dhe një limit më të lartë prej afërsisht 100 mg/kg.
6. Përbërja për përdorim e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku trajtimi i përmendur prodhon një përmirësim në një simptomë të ASD ose NDD sic vlerësohet duke përdorur një ose më shumë teste klinike të zgjedhura nga grupi i përbërë nga Historia Natyrale e Sindromës së Rett / Shkalla e Ashpërsisë Klinike, Edicioni i Komunitetit të Kontrollit të Sjelljes Jo Normale (ABC), Shkallët e Sjelljes Adaptive Vineland, Përshtypja Globale Klinike e Ashpërsisë (CGI-S), Përmirësimi i Përshtypjes Globale Klinike (CGI-I), Pyetëtori i Barrës së Kujdestarit (CSQ), ose një ose më shumë teste fiziologjike të zgjedhura nga grupi i përbërë nga elektroencefalogram (EEG) frekuencave e pikave, energjia e përgjithshme në fashat e frekuencës së një EEG, koherenca hemisferike e frekuencave EEG, lëvizja stereotipike e duarve, QTc dhe ndryshueshmëria e rrahjeve të zemrës (HRV), crregullimet respiratore dhe bashkimi i funksionit kardiak dhe respirator krahasuar me kontrollin e kafshëve që nuk vuajnë nga çrregullimi i përmendur.
7. Përbërja për përdorim e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku trajtimi i përmendur redukton më tej një simptomë të zgjedhur nga grupi i përbërë nga humbja e orientimit hapësinor, aftësia e ulët për të mësuar, zvogëlimi i memories hapësinore, deficitet në hartografinë njohëse dhe memorien e pamjeve, ulje e përvetësimit të shpejtë të lidhjeve konjuktive dhe konfiguruese, lokalizim jo normal, dhe bradikardia.
8. Një përbërje për përdorim në një metodë për trajtimin e një Çrregullimi të Spektrit Autik (ASD) ose Çrregullimit Neurozhvillues (NDD) në një gjitar që vuan nga një çrregullim i tillë, që përfshin administrimin e përbërjes së përmendur të një gjitar, përbërja e përmendur ka formulën:



ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj, ku  
X1 është zgjedhur nga grupi i përbërë nga NR', O dhe S;  
X2 është zgjedhur nga grupi i përbërë nga CH2, NR', O dhe S;  
R1, R2, R3, R4 dhe R5 janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë nga -H, -OR', -SR', -NR'R', -NO2, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', trihalometil, halogjen, alkil, alkil i zëvendësuar, heteroalkil, heteroalkil i zëvendësuar, alkenil, alkenil i zëvendësuar, alkinil, alkinil i zëvendësuar, aril, aril i zëvendësuar, heteroaril, heteroaryl i zëvendësuar, arilalkil, arilalkil i zëvendësuar, heteroarilalkil dhe heteroarilalkil i zëvendësuar; cdo R' është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i

përbërë nga -H, alkil, heteroalkil, alkenil, alkinil, aril, arilalkil, heteroaril dhe heteroarilalkil;

ose R4 dhe R3 të marrë së bashku janë -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>- ku n është një numër i plotë nga 0-6;

ose R2 dhe R3 të marrë së bashku janë -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>- ku n është një numër i plotë nga 0-6;

me kusht që kur R1= metil dhe R2=R3=R4=H atëhere R5 ≠ benzil dhe;

kur R1 = H, të paktën një nga R2 dhe R3 ≠ H.

9. Përbërja për përdorim të Pretendimit 8 ku R1 = metil; ose R1 = allyl; ose R2 = R3 = metil dhe X2 = S; ose ku R1 = allyl, R2 =R3 = R4 = R5 = H, X1 = NH, X2 = CH<sub>2</sub>; ose ku R1 = metil, R2 =R3 = H, R4 dhe R5 të marrë së bashku janë -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, X1 = NH, X2 = CH<sub>2</sub>; ose ku R1 = metil, R2 =R3 =H, R4 dhe R5 të marrë së bashku janë -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, X1 = NH, X2 = CH<sub>2</sub>.

10. Përbërja për përdorim e Pretendimit 8, ku metoda e përmendur më tej përfshin administrimin e një përshpejtuesi farmaceutikisht të pranueshëm, ose një përshpejtues farmaceutikisht të pranueshëm dhe një lidhës, ose një përshpejtues farmaceutikisht i pranueshëm dhe një kapsulë.

11. Përbërja për përdorim e Pretendimit 8, ku metoda e përmendur përfshin më tej administrimin e të paktën një agjenti tjetër të zgjedhur nga grupi i përbërë nga insulina-si faktor rritës-I [IGF-I], insulina-si faktor rritës-II [IGF-II], faktori rritës transformues-β1, aktivin, hormoni rritës, faktori rritës i nervit, proteina lidhëse e hormonit të rritjes, IGFBP-3, faktori i rritjes fibroblast bazike, faktori i rritjes fibroblast acidik, produkti gjen hst/Kfgk, FGF-3, FGF-4, FGF-6, faktori i rritjes keratinocyte, faktori i rritjes androgjen-i induktuar, int-2, faktori homolog i rritjes fibroblast-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3 dhe FHF-4, faktori i rritjes keratinocyte 2, faktori glial-aktivizues, FGF-10, FGF-16, faktori neutrofik ciliar, faktori i rritjes që rrjedh nga truri, neurotrofin 3, neurotrofin 4, proteinë morfogenetike e kockave 2 [BMP-2], faktori neurotrofik që rrjedh nga linjat e qelizave gliale, faktori neurotrofik i varur-nga aktiviteti, faktori frenus i leucemisë citokine, onkostatin M, një interleukin, α-interferon, β-interferon, γ-interferon, konsensus interferon, TNF-α, klometiazole; acid kinurenik, Semaks, takrolimus, L-treo-1-fenil-2-dekanoilamino-3-morfolino-1-propanol, adrenokortikotropin-(4-9) analog [ORG 2766], dizolcipine [MK-801], selegiline, një antagonist glutamate është zgjedhur nga grupi i përbërë nga NPS1506, GV1505260, MK-801, dhe GV150526, një antagonist AMPA i zgjedhur nga grupi i përbërë nga 2,3-dihidroksi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo(f)kuinoksoline (NBQX), LY303070 and LY300164, dhe antitropi anti-MAdCAM-1 MECA-367.

12. Përbërja për përdorim e Pretendimit 8, ku përbërja e përmendur është ciklik G-2-AllylP.

13. Përbërja për përdorim e Pretendimit 8, ku përbërja e përmendur është ciklik cikloheksil-G-2MeP.

14. Përbërja për përdorim e Pretendimit 8, ku përbërja e përmendur është ciklik ciklopentil-G-2MeP.

15. Përbërja për përdorim e cdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Çrregullimi Autik, Sindroma Asperger, Çrregullimi Dizintegruës i Fëmijërisë dhe Çrregullimi Zhvillues Pervaziv Jo i Specifikuar Ndryshe (PDD-NOS), dhe Shmangia e Kërkesës Patologjike (PDA).
16. Përbërja për përdorim e cdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 2, ku çrregullimi është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Sindroma Fragile X (FXS), Sindroma Angelman, Kompleksi i Sklerozave Tuberoze, Sindroma Phelan McDermid, Sindroma Rett, mutacionet CDKL5, dhe Çrregullimi i Spazmave Infantile të Lidhura-X.
17. Përbërja për përdorim e Pretendimit 3, ku çrregullimi i përmendur është Sindroma Rett.
18. Përbërja për përdorim e Pretendimit 3, ku çrregullimi i përmendur është Sindroma Fragile X.
19. Përbërja për përdorim e Pretendimit 3, ku çrregullimi i përmendur është Sindroma Phelan-McDermid.
20. Përbërja për përdorim e Pretendimit 3, ku çrregullimi i përmendur është Sindroma Angelman.

(11) **9254**

(97) EP3204398 / 13/05/2020

(96) 15782005.1 / 29/09/2015

(22) 22/05/2020

(21) AL/P/ 2020/330

(54) **METODAT E NDARJES SË DIASTEREOIZOMEREVE GEMCITABIN-FOSFAT**

29/07/2020

(30) 201417644 06/10/2014 GB

(71) NuCana plc

77-78 Cannon Street, London EC4N 6AF, GB

(72) GRIFFITH, Hugh (c/o Nucana BioMed Limited 10 Lochside Place Edinburgh Park, Edinburgh EH12 9RG)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për të siguruar të paktën një diastereoizomer të gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - fosfat në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%, metodë që përfshin hapat e:

- pezullimit të një përzierje të gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (R) -fosfat dhe gemcitabin- [fenilbenzoksi-L-alaninil]] - (S) -fosfat në një tretës ose një përzierje të tretësve për të formuar një suspension; dhe
- filtrimin e suspensionit për të siguruar gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] – fosfat të ngurtë dhe një filtrat që përfshin gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - fosfat të tretur në tretësin ose përzierjen e tretësve;
- ku gemcitabina- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - fosfat e ngurtë është gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (R) -fosfat në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85% dhe / ose filtrati përfshin gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) -fosfat në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%.
2. Një metodë e pretendimit 1, ku suspension nxeht pasi është formuar; në mënyrë opsionale në një temperaturë nga 30°C deri në 80°C.
  3. Një metodë e pretendimit 2, ku suspensioni nuk ftohet para filtrimit.
  4. Një metodë e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që përfshin më tej hapin e largjes së gemcitabinit - [fenil-benzoksiL-alaninil]] - fosfat të ngurtë.
  5. Një metodë e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku metoda është një metodë e sigurimit të gemcitabin- [fenil-benzoksi-alaninil]] - (S) -fosfat në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85% dhe ku metoda përfshin më tej hapin e heqjes së tretësit (s) nga filtrati që përfshin gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) -fosfat për të marrë gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) –fosfat të ngurtë në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%.
  6. Një metodë e pretendimit 5, ku hapi i heqjes së tretësit ose përzierjes së tretësve përfshin: heqjen e një pjese të tretësit ose përzierjen e tretësve nga filtrati që përfshin gemcitabin- [fenil-benzoksiL-alaninil]] - (S) -fosfat përmes avullimit, p.sh. me anë të distilimit ose avullimit nën presion të zvogëluar, për të siguruar një filtrat të përqëndruar që përfshin gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) –fosfat të ngurtë; duke trazuar në mënyrë opsionale filtratin e përqëndruar; dhe duke filtruar filtratin e përqëndruar për të marrë gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) - fosfat si një solid në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%.
  7. Një metodë e pretendimit 5, ku hapi i heqjes së tretësit ose përzierjes së tretësve përfshin: ftohjen e filtratit që përfshin gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) -fosfat për të siguruar një filtrat të ftohur që përfshin gemcitabinë të ngurtë- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) -fosfat; duke trazuar në mënyrë opsionale filtratin e ftohur; dhe duke filtruar filtratin e ftohur për të marrë gemcitabin- [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) - fosfat si një solid në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%.
  8. Një metodë e pretendimit 7, që përfshin më tej hapin e shtimit të materialit të farës në filtër.
  9. Një metodë e pretendimit 7 ose pretendimi 8, që përfshin më tej hapin e shtimit të tretësit shtesë në filtrat.
  10. Një metodë e çdo njërit prej pretendimeve 7 deri në 9, që përfshin më tej largjen e gemcitabinit - [fenil-benzoksi-L-alaninil]] - (S) -fosfat të ngurtë në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%.
  11. Një metodë e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku metoda është një metodë e sigurimit të gemcitabin- [fenil-benzoksi-alaninil]] - (R) -fosfat në një pastërti

diastereoizomerike më të madhe se 85%; në mënyrë opsionale ku metoda përfshin më tej hapat e:

pezullimit të gemcitabinës - [fenil-benzoksi-L-alaninil)] - fosfat të ngurtë të marrë nga filtrimi i parë në një tretës të dytë ose një përzierje të dytë të tretësve për të formuar një suspension të dytë; dhe filtrimit të suspensionit të dytë për të siguruar gemcitabin-[fenil-benzoksi-L-alaninil)] - (R) -fosfat të ngurtë në një pastërti diastereoizomerike më të madhe se 85%.

12. Një metodë e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku tretësi është ose përzierja e tretësit përfshin një tretës të zgjedhur nga një tretës protik polar dhe një tretës aprotik polar.

13. Një metodë e pretendimit 12, ku tretësi është ose përzierja e tretësit përfshin alkool izopropil.

14. Një metodë e pretendimit 13, ku tretësi është alkool izopropil.

15. Një metodë e pretendimit 12, ku tretësi është ose përzierja e tretësit përfshin acetonitril

(11) **9282**

(97) EP3057595 / 29/04/2020

(96) 14854586.6 / 17/10/2014

(22) 01/06/2020

(21) AL/P/ 2020/350

(54) **BENZAEPINET E SHKRIRA PËR TRAJTIMIN E BELBËZIMIT**

14/08/2020

(30) 201361892841 P 18/10/2013 US

(71) Emalex Biosciences, Inc.

330 N Wabash, Suite 3500, Chicago, IL 60611, US

(72) CHIPKIN, Richard E. (5816 Cheshire Drive, Bethesda, Maryland 20814)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antagonist i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim në trajtimin e belbëzimit në një subjekt.
2. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 1, ku subjekti është një njeri mashkull.
3. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku subjekti nuk është më i madh se 17 vjeç.
4. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku subjekti konsiderohet se është i lirë nga çrregullimi i hiperaktivitetit të defisitit të vëmendjes, depresioni, Sindroma e Tourette-it, dhe çrregullimi obsesiv-kompulsiv.
5. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-4, ku belbëzimi është i lidhur me një çrregullim të zhvillimit të belbëzimit.
6. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-4, ku belbëzimi është i lidhur me një çrregullim neurogjenik ose psikogjenik.
7. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, 5 ose 6, ku antagonisti përfshin ekopipam ose një kripë, tretës, hidrat, promedikament, strukturë analoge ose polimorf farmaceutikisht të pranueshëm të tij.
8. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 7, ku antagonisti përfshin ekopipam ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij.
9. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ose 5-8, ku antagonisti është formuluar për marrje orale.
10. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimeve 8 ose 9, ku antagonisti përfshin ekopipam ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij dhe është formuluar për të administruar një dozë prej 1 mg/kg të peshës së trupit për ditë.
11. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimeve 8 ose 9, ku antagonisti përfshin ekopipam ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij dhe është formuluar për të administruar një dozë prej 2 mg/kg të peshës së trupit për ditë.

12. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 9, ku antagonisti është formuluar për të administruar një dozë prej rreth 0.01 mg/kg deri në rreth 500 mg/kg, dhe ku doza rregullohet në varësi të moshës dhe peshës së trupit.
13. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 12, ku antagonisti është formuluar për të administruar një dozë prej rreth 0.01 mg/kg deri në rreth 50 mg/kg; rreth 0.01 mg/kg deri në rreth 5 mg/kg; ose rreth 0.1 mg/kg deri në rreth 5 mg/kg.
14. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 12, ku antagonisti është formuluar për të administruar një dozë prej 5-100 mg/ditë.
15. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ose 5-14, ku antagonisti është formuluar për dozim një herë në ditë.
16. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ose 5-15, ku antagonisti është për administrim së bashku me një trajtim të dytë për trajtimin e çrregullimit të belbëzimit.
17. Antagonisti i receptorit selektiv D1 dhe/ose selektiv D5 për përdorim sipas pretendimit 16, ku trajtimi i dytë është një terapi sjelljeje, kirurgjikale ose farmaceutike.

(11) **9337**

(97) EP2978419 / 15/04/2020

(96) 14775675.3 / 24/02/2014

(22) 02/06/2020

(21) AL/P/ 2020/356

(54) **PËEBËRJE PËR TË PËRMIRËSUAR QËNDRUESHMËRINË E QELIZËS DHE METODA PËR PËRDORIMIN E TYRE**

12/09/2020

(30) 201314140083 24/12/2013 US and 201361804690 P 24/03/2013 US

(71) Amylyx Pharmaceuticals Inc.

43 Thorndike St, Cambridge, MA 02141, US

(72) COHEN, Joshua B. (118 Huntington Ave Apt. 306, Boston, Massachusetts 02116-5760) ;KLEE, Justin (169 Monsignor O'Brien Highway No.403, Cambridge, Massachusetts 02141)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një përbërje që përmban një sasi të efektshme të acidit tauroursodeoksikolik (TUDCA) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, dhe një sasi të efektshme të acidit 4-fenilbutirik (4-PBA) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një subjekti që ka ose është në rrezik për të patur një sëmundje neurodegeneruese.

2. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku TUDCA dhe 4-PBA në përbërje janë të pranishme në një sasi të efektshme për të reduktuar dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv në një qelizë të subjektit.
3. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 2, ku sasia e e 4-PBA është reduktuar nga 10% deri në 50% në krahasim me një përbërje që përmban një sasi të efektshme të 4-PBA që nuk përmban TUDCA.
4. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku subjekti është identifikuar që ka të paktën një kopje të alelit APOEε4.
5. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku TUDCA dhe 4-PBA administrohen veçmas..
6. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku TUDCA dhe 4-PBA administrohen sëbashku.
7. Një metodë për të reduktuar dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv në një qelizë ex vivo, ku metoda përmban kontaktimin e qelizës me acidin tauroursodeoksikolik (TUDCA) ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme dhe acidin 4-fenilbutirik (4-PBA) ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme.
8. Metoda e pretendimit 7, ku qeliza kontaktohet me TUDCA në një përqendrim prej afërsisht 80  $\mu$ M deri në afërsisht 120  $\mu$ M; dhe/ose, ku qeliza kontaktohet me 4-PBA në një përqendrim prej afërsisht 0.8 mM deri në afërsisht 1.2 mM.
9. Metoda e pretendimeve 7 ose 8, ku:
  - a) qeliza është një qelizë gjitare;
  - b) qeliza është një qelizë njerëzore; ose
  - c) qeliza është një neuron.
10. Acidi tauroursodeoksikolik (TUDCA) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe acidi 4-fenilbutirik (4-PBA) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje neurodegjeneruese të shoqëruar me dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv tek një subjekt, ku metoda përmban identifikimin e një subjekti që shfaq një sëmundje neurodegjeneruese të shoqëruar me dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv;  
ku tek subjekti i përmendur administrohet TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme,  
ku sasia e 4-PBA e administruar në kombinim me TUDCA reduktohet me 10% deri në 50% në krahasim me administrimin të vetëm 4-PBA.



- 11.** Acidi tauroursodeoksikolik (TUDCA) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje neurodegjeneruese të shoqëruar me dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv tek një subjekt, ku metoda përmban identifikimin e një subjekti që shfaq një sëmundje neurodegjeneruese të shoqëruar me dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv;  
ku tek subjekti i përmendur administrohet TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme,  
ku sasia e 4-PBA e administruar në kombinim me TUDCA reduktohet me 10% deri në 50% në krahasim me administrimin të vetëm 4-PBA.
- 12.** Acid 4-Fenilbutirik (4-PBA) ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje neurodegjeneruese të shoqëruar me dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv tek një subjekt, ku metoda përmban identifikimin e një subjekti që shfaq një sëmundje neurodegjeneruese të shoqëruar me dëmtimin oksidativ të ndërmjetësuar nga metaboliti i oksigjenit reaktiv;  
ku tek subjekti i përmendur administrohet TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme,  
ku sasia e 4-PBA e administruar në kombinim me TUDCA reduktohet me 10% deri në 50% në krahasim me administrimin të vetëm 4-PBA.
- 13.** TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas pretendimit 10,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas pretendimit 11, ose  
4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas pretendimit 12,  
ku TUDCA dhe 4-PBA administrohen individualisht në forma dozimi të veçanta; dhe opsionalisht,  
ku format e dozimit të TUDCA dhe/ose PBA administrohen, veçmasi ose sëbashku, si një dozë ditore e vetme, në një bazë ditore, ose në një bazë javore.
- 14.** Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas pretendimit 10 ose 13,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas pretendimit 11 ose 13, ose  
4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas pretendimeve 12 ose 13,  
ku TUDCA administrohet në një sasi prej afërsisht 10 mg/kg të peshës trupore, afërsisht 15 mg/kg të peshës trupore, afërsisht 20 mg/kg të peshës trupore, afërsisht 30 mg/kg të peshës trupore, ose afërsisht 40 mg/kg të peshës trupore, dhe 4-PBA administrohet në një sasi prej afërsisht 100 mg/kg të peshës trupore, afërsisht 30 mg/kg të peshës trupore, afërsisht 50 mg/kg të peshës trupore, afërsisht 100 mg/kg të

peshës trupore, afërsisht 200 mg/kg të peshës trupore, ose afërsisht 400 mg/kg të peshës trupore.

- 15.** Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 10 dhe 13 deri në 14,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 11 dhe 13 deri në 14, ose  
4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 12 deri në 14,  
ku sëmundja neurodegjeneruese është përzgjedhur nga Sëmundja Alzheimer (AD), sëmundja Huntington (HD), sëmundja Parkinson (PD), Skleroza Laterale Amiotrofike (ALS), Sëmundja Pick, Dementia me Infarkt të shumëfishtë, Sëmundja Creutzfeldt-Jakob, Dementia me Trupat Lewy (DLB), dementia E përzier, dhe dementia Frontotemporale.
- 16.** Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme dhe 4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 10 dhe 13 deri në 15,  
TUDCA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 11 dhe 13 deri në 15, ose  
4-PBA ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 12 deri në 15,  
ku subjekti është një kafshë, gjitar ose njeri.

(11) **9408**

(97) EP2633029 / 11/03/2020

(96) 12834681.4 / 25/09/2012

(22) 02/06/2020

(21) AL/P/ 2020/357

(54) **PËRBËRJE DHE METODA PËR KULTIVIMIN E SPIROKETEVE**

07/10/2020

(30) 201161541459 P 30/09/2011 US

(71) Advanced Laboratory Services Inc.

407 Elmwood Avenue, Sharon Hill, PA 19079, US

(72) SAPI, Eva T. (22 Pheasant Lane, Madison, CT 06443); SCHWARTZ, Timothy, Robert (1408 Rock Springs Circle, NE apt.1305, Atlanta, GA 30306) ;PABBATI, Namrata (151 S. Bishop AvenueBldg M-314, Secane, PA 19018)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një metodë in vitro për të kultivuar një spiroket që përmban:

- (1) inokulimin e një mediumi me kulturë spirokete me spiroket për të gjeneruar një kulturë të parë;
- (2) inkubimin e kulturës së parë në një enë kultivimi të parë në 32-36°C në 3-5% CO<sub>2</sub> dhe 96-100 % lagështi për 4-6 ditë; dhe
- (3) opsionalisht, vlerësimin e kulturës së parë për praninë e spiroketeve; dhe
- (4) transferimin e qelizave spirokete nga kultura e parë në një enë kultivimi të dytë, ku ena e kultivimit të dytë përmban një medium me kulturë spirokete dhe një ose më shumë mbështetësa të ngurtë të veshur me një matricë për të gjeneruar një kulturë të dytë, ku kultura e dytë është një kulturë afatgjatë e cila është inkubuar për të paktën 4-8 javë.

2. Metoda sipas pretendimit 1, ku mediumi me kulturë spirokete përmban një medium mbështetës për spiroketet, serum, një agjent reduktues, dhe një antibiotik.
3. Metoda sipas pretendimit 2, ku mediumi mbështetës për spiroketet është përzgjedhur nga mediumi BSK-H dhe mediumi BSK-II.
4. Metoda sipas pretendimit 2 ose 3, ku përqendrimi i serumit është afërsisht 6-12%.
5. Metoda sipas pretendimit 4, ku përqendrimi i serumit është 12%.
6. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 2-5, ku agjenti reduktues është i pranishëm në një përqendrim prej afërsisht 0.1-100 µg/ml.

7. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 2-6, ku antibiotiku është rifampicin dhe është i pranishëm (1) në një përqendrim prej 1 µg/ml ose (2) si një disk antibiotikësh.
8. Metoda sipas pretendimit 2, ku mediumi me kulturë spirokete përmban BSK-H, 12% serum lepur, 100 µg/ml DTT, dhe 1 µg/ml rifampicin.
9. Metoda sipas pretendimit 2, ku mediumi me kulturën spirokete përmban BSK-H, 12% serum lepur, 100 µg/ml DTT dhe një disk antibiotik rifampicine.
10. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-9, ku është i lejueshëm shkëmbimi i gazit ndërmjet kulturës së parë dhe mjedisit, opsionalisht në një masë të kufizuar.
11. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-10, ku ena e kultivimit të parë ka një kapak dhe kapaku ose (1) është i lirë ose (2) përmban një hapësirë ajrosjeje.
12. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-11, ku kultura e parë inkubohet në afërsisht 5% CO<sub>2</sub>.
13. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-12 e cila për më tej përmban:  
(5) inkubimin e kulturës së dytë në 32-36°C në 3-5 % CO<sub>2</sub> dhe 96-100 % lagështi për të paktën 4-8 javë.
14. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-13, ku matrica është kolagjen.
15. Metoda sipas pretendimit 13 ose 14, ku është i lejueshëm shkëmbimi i gazit ndërmjet mediumit të kulturës së dytë dhe mjedisit, opsionalisht në një masë të kufizuar.
16. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 13-15, ku ena e kultivimit të dytë ka një kapak i cili ose (1) është i lirë ose (2) përmban një hapësirë ajrosjeje.
17. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 13-16, ku kultura e dytë është inkubuar në afërsisht 5 % CO<sub>2</sub>.
18. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-17, ku spiroketi është *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, *Brachyspira pilosicoli* ose *Brachyspira aalborgi*.
19. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-18, ku spiroketi përfitohet nga një mostër e marrë nga një subjekt që vuan nga një infeksion me spiroket.
20. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1-19, ku kultura e parë është inkubuar në një mjedis anaerobik.

(97) EP2923291 / 27/05/2020

(96) 13796039.9 / 25/11/2013

(22) 03/06/2020

(21) AL/P/ 2020/358

**(54) PERCAKTIMI I FUNKSIONEVE TE REJA ENZIMATIKE DUKE PERDORUR PIKA REJE TRE-DIMENSIONALE QË PARAQESIN VETITË KIMIKE E FIZIKE TË KAVITETIT TË PROTEINAVE.**

14/08/2020

(30) 12194206 26/11/2012 EP

(71) Innophore GmbH

Am Eisernen Tor 3, 8010 Graz, AT

(72) GRUBER, Karl (Artur-Michlgasse 23/27, A-8042 Graz); STEINKELLNER, Georg (Kainach 81, A-8573 Kainach) ;GRUBER, Christian (Stubenbergweg 12, A-8160 Weiz)

(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo" shk.2, Ap.25, Yzberisht, Tiranë

(57)

1. Një metodë shqyrtimi për një katalizator të një reaksioni kimik të paracaktuar, që përfshin hapat e:
  - a) përcaktimi i vetive fiziko-kimike në vendet e vokseleve në rrjet, ku rrjeti përfshin kavitetin e zonës aktive të një enzime të parë, për të fituar pika resh nga kueri (query) për çdo tip me veti fiziko-kimike, ku vetit fiziko-kimike janë ernalgjia potenciale të atomit jo lidhës me H, të zgjedhur nga sqfuri, klori, kalciumi, mangani, hekuri, zinku, bromi, jodi, fluori, magnezi, fosfori, karboni alifatik, karboni aromatik, azoti dhe hidrogjeni, energjitë potenciale të receptorëve të zgjedhur nga azoti, sqfuri dhe oksigjeni, energjia potenciale e dhuruesve të lidhjes H, që janë hidrogjeni, potenciali elektrostatisht, hidrofobitet dhe aksesueshmëria;
  - b) krijimin e një baze të dhënash me pika reje që i korrespondojnë pikave të reve për kavitetet e zonave aktive të proteinave të paracaktuara;
  - c) kërkimi i bazës së të dhënave me kueri (query) për pikat e reve në mënyrë që të identifikohet një nga proteinat e paracaktuara e cila ka një kavitet të zonës aktive që përputhet me kavitetin e zonës aktive të enzimës së parë, duke identifikuar kështu një enzimë të dytë si katalizator, duke krahasuar nëpërmjet kuerit (query) pikat e reve që i korrespondojnë pikave të reve nga baza e të dhënave të pikave të reve ku lëvizin;
  - d) përfshin mbivendosjen nga kueri i pikave të reve dhe të pikave të reve përkatëse nga baza e të dhënave të pikave të reve, krahasimi përfshin krahasimin e vetive fiziko-kimike në vokselat e rrjetës nga kueri i pikave të reve me vetit fiziko-kimike në vokselet e rrjetës më të afërt me pikat e reve përkatëse nga baza e të

dhënave të pikave të reve dhe duke gjeneruar një pikë individuale që përfaqëson cilësinë e përballjes për secilën nga vetit fiziko-kimike, dhe gjeneron një pikë individuale si shumë e ponderuar e pikave individuale.

2. Metoda sipas pretendimit 1, ku hapi d) përfshin rotazionin dhe transferimin e një apo më shumë pika resh nga kueri (query) rastësisht.

(11) **9338**

(97) EP3317281 / 22/04/2020

(96) 16735945.4 / 01/07/2016

(22) 03/06/2020

(21) AL/P/ 2020/360

(54) **FORMA SOLIDE DHE FORMULIME TË (S)-4-(8-AMINO-3-(1-(BUT -2-INOIL)PIRROLIDIN-2-IL)IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-1-IL)-N-(PIRIDIN-2-IL)BENZAMIDE**

12/09/2020

(30) 201562188468 P 02/07/2015 US and 201562271708 P 28/12/2015 US

(71) Acerta Pharma B.V.

Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, NL

(72) ARET, Edwin (Stellingmolenstraat 109, 1333 CJ Almere); BLATTER, Fritz (Oerinstrasse 67, CH-4153 Reinach); INGALLINERA, Tim (987 Haight Street Apt. 8, San Francisco, California 94117); BARF, Tjeerd (St. Luciastraat 7, 5371 AS Ravenstein); KREJSA, Cecile (3222 Northwest 65th Street, Seattle, Washington 98117); EVARTS, Jerry (14491 NE 57th Street, Bellevue, Washington 98007)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që përfshin bazën e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamide ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamide është e **karakterizuar nga një** transmetim diagrame difraksioni X-rreze

pluhur që përfshin majat në 6.4, 8.6, 10.5, 11.6, dhe  $15.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ , ku diagrama difraksion X-rreze pluhur u arrit duke përdorur burimin e rrezatimit  $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ .

2. Përbërja e Pretendimit 1, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide është **karakterizuar nga** një transmetim diagrame difraksioni X-rreze pluhur që përfshin më tej majat në 10.9, 12.7, 13.4, 14.3, 14.9, dhe  $18.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ , ku diagrama difraksioni X-rreze pluhur u arrit duke përdorur rrezatim  $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ .

3. Përbërja e çdonjë prej Pretendimeve 1 ose 2, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide është **karakterizuar nga** një transmetim diagrame difraksioni X-rreze pluhur që përfshin më tej një ose më shumë maja të zgjedhura nga grupi i përbërë nga 11.3, 15.1, 16.1, 17.3, 19.2, 19.4, 19.8, 20.7, 21.1, 21.4, 21.6, 21.9, 22.6, 23.3, 23.6, 24.9, 25.2, 25.4, 25.7, 26.1, 26.4, 26.8, 26.9, 27.7, 28.6, 29.1, 29.4, 30.1, 30.5, 31.7, 31.9, 32.2, 32.6, 33.1, 33.4, 34.5, 35.9, 36.1, 36.8, 37.4, 38.1, 38.9, dhe  $39.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ , ku diagrama difraksioni X-rreze pluhur u arrit duke përdorur rrezatim  $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ .

4. Përbërja e çdonjë prej Pretendimeve 1 ose 3, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide është **karakterizuar nga** një spektër Raman që përfshin majat në 1620, 1609, 1547, 1514, dhe  $1495\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ .

5. Përbërja e Pretendimit 4, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide është **karakterizuar nga një** spektër Raman që përfshin më tej një ose më shumë maja të zgjedhura nga grupi i përbërë nga 1680, 1574, 1454, 1433, 1351, 1312, 1255, 1232, 1187, 1046, 995, 706, 406, dhe  $280\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ .

6. Përbërja e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 5, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide

është **karakterizuar nga** një spektër infrared (IR) që përfshin majat në 1621, 1608, 1403, 1303, dhe  $764\text{ cm}^{-1} \pm 4\text{ cm}^{-1}$ .

7. Përbërja e Pretendimit 6, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide është **karakterizuar nga** një spektër IR që përfshin më tej një ose më shumë maja të zgjedhura nga grupi i përbërë nga 3367, 3089, 2246, 1682, 1574, 1514, 1504, 1454, 1428, 1345, 1248, 1194, 1177, 1149, 1109, 1049, 1023, 1003, 947, 900, 858, 842, 816, 734, 729, 701, 689, 665, 623, dhe  $612\text{ cm}^{-1} \pm 4\text{ cm}^{-1}$ .

8. Përbërja e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 7, ku baza e lirë kristalin (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamide është më tej **karakterizuar nga** mungesa e ujit në strukturën e kristalit.

9. Përbërja e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 8, që përfshin më tej një acidulant ekstragranulor.

10. Përbërja e Pretendimit 9, ku acidulanti ekstragranulor është zgjedhur nga grupi i përbërë nga acid fumarik, acid succinik, acid D-tartarik, acid L-tartarik, acid racemik, acid askorbik, acid izoaskorbik (njohur gjithashtu si acidi eritorbik dhe acidi D-araboaskorbik), acid alginik ose një kripë e tyre, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (njohur gjithashtu si Kelacid NF), dhe Carbopol 971P (karboksipolimetilene), dhe kombinimet e tyre.

11. Përbërja e Pretendimit 9, ku acidulanti ekstragranulor është acid alginik, ose një kripë natriumi ose kaliumi e tij, në një përqëndrim prej midis 5% deri në 33% sipas peshës.

12. Përbërja e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 11, ku përbërja përfshin më tej të paktën një përsheptues farmaceutikisht-të pranueshëm.

13. Përbërja e pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e një sëmundje hiperproliferative, ku sëmundja hiperproliferative është zgjedhur nga grupi i përbërë nga leucemia limfocitike



kronike, limfoma jo-Hodgkin, limfoma e qelizave -B të mëdha të shpërndara, limfoma e qelizave të mantelit, limfoma folikulare, sëmundja limfoproliferative e qelizave-B, leuçemia limfoblastike akute e qelizës B, makroglobulinemia Waldenström, leuçemia Burkitt, sëmundja Hodgkin, mieloma e shumëfishtë, leuçemia mieloide akute, leuçemia mielomonocitike e re, leuçemia e qelizave të flokëve, leuçemia e qelizave mastike, mastocitoza, çrregullimet mieloproliferative (MPDs), neoplazmat mieloproliferative, policitemia vera (PV), trombocitemia thelbësore (ET), mielofibroze parësore (PMF), sindroma mielodisplastike, leuçemia mielogjene kronike (BCR-ABL1-pozitive), leuçemia neutrofile kronike, leuçemia eosinofilike kronike, limfoma e sistemit nervor qëndror primar (CNS), limfoma primare multifokale e sistemit nervor periferik (PNS), kanceri i timusit, kanceri i trurit, glioblastoma, kanceri i mushkërive, kanceri i qelizave skuamoze, kanceri i lëkurës (*p.sh.*, melanoma), kanceri i syrit, retinoblastoma, melanoma intraokulare, kanceri orofaringal dhe i kavitetit oral, kanceri i fshikëzës, kanceri gastrit, kanceri i stomakut, kanceri i pankreasit, kanceri i gjirit, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i kokës dhe qafës, kanceri renal, kanceri i veshkave, kanceri i mëlçisë, kancerin i vezores, kanceri i prostatës, kanceri kolorektal, kanceri i kockave (*p.sh.*, kanceri metastatik i kockave), kanceri ezofagal, kanceri i testikujve, kanceri gjinekologjik, kanceri i tiroides, kanceri epidermoid, kanceri i lidhur me-AIDS (*p.sh.*, limfoma), karcinoma e qafës së mitrës e shkaktuar nga virusi (human papilomavirus), karcinoma nazofaringeale (virusi Epstein-Barr), sarkoma e Kaposi, limfoma primare e difuzionit (herpesvirus sarkoma Kaposi), karcinoma hepatoqelizore (viruset e hepatitit B dhe hepatitit C), leucemitë e qelizës-T (virus-1 i leucemisë së qelizës njerëzore -T), hiperplazia benjine e lëkurës, restenoza, hipertrofia prostatike benjine, angiogjeneza e tumorit, sëmundja inflamatore kronike, artriti reumatoid, ateroskleroza, sëmundja inflamatore e zorrëve, sëmundjet e lëkurës si psoriaza, ekzema, dhe skleroderma, diabeti, retinopatia diabetike, retinopatia e parakohshme, degjenerimi makular i lidhur me moshën, hemangioma, koliti ulçeröz, dermatiti atopik, pushiti, spondilartriti, uveiti, sëmundja e Behcet, reumatizma polimialgjia, arteriti i qelizës-gjigande, sarkoidosis, sëmundja Kawasaki, artriti idiopatik i ri, hidrateniti supurativa, sindroma Sjögren, artriti psoriatik, artriti reumatoid i ri, spondiliti ankilozues, sëmundja e Crohn, lupus, dhe nefriti lupus.

**14.** Përbërja e pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje hiperproliferative, ku sëmundja hiperproliferative është leucemia limfotike kronike.

**15.** Përbërja e pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e një sëmundje hiperproliferative, ku sëmundja hiperproliferative është limfoma e qelizës së mantelit.

**16.** Përbërja e pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e një sëmundje hiperproliferative, ku sëmundja hiperproliferative është limfoma e shpërndarjes së qelizës së madhe-B.

**17.** Përbërja e pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e një sëmundje hiperproliferative, ku sëmundja hiperproliferative është limfoma folikulare.

(11) **9253**

(97) EP3296562 / 11/03/2020

(96) 17195852.3 / 26/03/2015

(22) 10/06/2020

5 (21) AL/P/ 2020/379

(54) **METODË PËR GJENERIMIN E NJË LËVIZJEJE RROTULLUESE**

29/07/2020

(30)

(71) Akbayir Holding UG

10 Erbacher Straße 25, 64743 Beerfelden, DE

(72) Akbayir, Zeki (Erbacher Straße 25, 64743 Beerfelden)

(74) Krenar LOLOÇI

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

**Description**

15

The present invention relates to a method for generating a rotational movement, wherein operating members are introduced counter to the water pressure into communicating fluid columns by means of introduction devices are orientated counter to each other in terms of their action in such a manner that the force/energy required for the introduction into the fluid column is partially compensated for by a force/energy resulting from the other fluid column.

20

25

A device and a method for generating a rotational movement of the type mentioned at the outset is known from US 2009/0309373. Furthermore, a device and a method for generating a rotational movement, however only for a single vessel, are known from DE 39 09 154 C2. In the known device, a lift conveying device 3 is arranged in a vessel 1, which is filled with a liquid 2. The lift conveying device 3 comprises circulating receiving elements 7 for operating members 9 being buoyed-up in the liquid from a lower region of the liquid into an upper region of the liquid. Outside the liquid, a heavy-duty force conveying device 19 with circumferential receiving elements 23 for operating members 9 that is operatively connected to the lift conveying device 3 is arranged outside the liquid. An operating member 9 buoyed-up into the upper region of the liquid 2 is moved by means of an output 10, 11 from a receiving element 7 of the lift conveying device 3 to a receiving element 23 of the gravitational conveying device 19 for a transport to the lower region of the liquid 2. There, the operating member 9 is introduced by means of an input 13 into the lower region of the liquid 2 for receiving, by a receiving element 7, of the lift conveying device 3 and for buoying-up in the liquid 2, so that the lift conveying device is rotationally driven by lift and the gravitational conveying device by the force of gravity.

30

35

40

In the known device, the input 13 is formed as lock with two lock doors 14 and 15, wherein an operating member 9 is moved through the lock door 15 into a lock chamber by means of a piston 25 running in a cylinder 24. From there, the operating member 9 reaches the lower region of the liquid 2 through the lock door 14.

45

In the known device it is problematic that for the introduction of an operating member 9 into the liquid 2 an elaborate and ineffective lock operation has to be carried out. During this operation, the lock chamber of the input 13 has to be initially emptied of the liquid, upon which the operating member 9 to be introduced is then pushed into the lock chamber by means of the piston 25. Following this, the piston 25 moves back into its starting position and the lock door 15 is closed. Following this, the lock chamber 13 is filled with liquid and the lock door 14 can be opened in order to let the operating member 9 buoy-up. Following this, the lock door 14 is closed again and the lock chamber 13 emptied for receiving a further operating member 9.

50

With the known device and with the known method for generating a rotational movement, this results in a multiplicity of components and steps in order to make possible introducing the operating member into the liquid. This has an elaborate and ineffective generation of the rotary movement as a consequence.

5

The present invention is therefore based on the object of stating a method for generating a rotational movement of the type mentioned at the outset, according to which the generation of a rotational movement is made possible through efficient introduction of operating members into a liquid with structurally simple means.

10

The above object is solved through a method according to Claim 1.

15

The method according to Claim 1 is further configured in a preferred exemplary embodiment in that by way of a hydraulic and/or mechanical connection, preferentially of the inner regions or inner sides, of the introduction devices, the required pushing-in work against the potential energy of the liquid column assigned to the respective introduction device located opposite is supported and/or minimized.

20

A further preferred configuration is characterized in that by the feeding of energy, hollow spaces counter to the applied liquid pressure of a liquid column are introduced.

In an advantageous manner, two introduction devices are orientated mirror-symmetrically to one another.

25

Furthermore, a device for the introduction of an operating member into a liquid, in particular for generating a rotational movement, can be equipped with an introduction device that is controllable by means of a drive piston, wherein the introduction device comprises a lock with a housing and with a chamber that is arranged in the housing and moveable with the drive piston in the housing, which chamber receives the operating member during the introduction of the operating member into the liquid.

30

35

It has been recognized that by combining the already known device for generating a rotational movement by means of an individual vessel comprising individual lift and gravitational conveying devices having at least one second vessel, preferentially hydraulically corresponding, preferentially identical in design, i.e. likewise comprising lift and gravitational conveying devices, or alternatively the utilization of a single vessel with two connections of the same potential position to outsides of the two introduction devices facing the liquids, and the suitable coupling of the two vessels by means of preferentially a piston hydraulic and the use of two introduction devices, which in a structurally advantageous manner are embodied and operatively connected for the purpose of minimizing the pushing-in work of the operating members into the vessels against the applied water pressure, the above object is solved in a surprisingly simple manner.

40

45

The coupling of the vessel is effected by way of a drive unit moving to and fro between the first and the second vessel, which controls the introduction devices of the first and of the second vessel for an alternating introduction of the operating member on the one hand into the liquid of the first vessel and on the other hand into the liquid of the second vessel. Through this back and forth movement of the drive unit and the control of two introduction devices connected to this, namely the introduction device of the first and the introduction device of the second vessel, the movement of the drive unit can be utilized in a particularly effective manner in order to minimize the pushing-in work of the operating members into the vessel against the applied water pressure. In the process, the drive unit, specifically during a fourth movement,

50

brings about the introduction of an operating member into the first vessel and upon a back movement, the introduction of an operating member into the second vessel. The result shows an alternating introduction of the operating member into the liquid of the first vessel and into the liquid of the second vessel, wherein the water pressure of the respective other vessel energetically supports the introduction of the operating member by means of the introduction devices of the lock happening to introduce at present. This results in a maximum reduction of the energy input into the system required for the drive piston.

The at least two corresponding liquid columns of the device, preferentially two vessels, have to be flow-connected via a line extending between the vessels. By way of this, identical liquid levels and pressure ratios can be realized in the vessels according to the principle of communicating vessels so that upon suitable arrangement of the line during the introduction of an operating member into the first and into the second vessel the same pressure has to be overcome. In particular with such a flow connection of the two vessels, the liquid in the first and in the second vessel is the same or a same kind of liquid, for example water.

In a concrete configuration, the line can each lead into the lower region of the liquid. In a further advantageous manner, the line can be arranged below the drive piston.

With a view to an efficient introduction of the operating member into the liquid, the introduction devices can each comprise a lock with a housing and with a lock chamber that is arranged in the housing and moveable with the drive piston in the housing, which lock chamber receives the operating member during the introduction of the operating member into the liquid. Here, the lock chamber can be moved by means of the hydraulic system and of the drive piston between a retracted position, i.e. in the direction of the hydraulic system, and an advanced position, i.e. a position projecting into the lower region of the liquid column.

For ensuring a secure movability of the lock chamber in the housing, both lock chambers can each be coupled to the drive piston via a hydraulic system and/or mechanism. The back and forth movement of the drive piston each has as consequence a correspondingly translated movement of the lock chambers in the housings of the locks. Upon a fourth movement of the one lock chamber towards the liquid, the other lock chamber is simultaneously moved away from the liquid of the other vessel and vice versa. Thus, a movement of the lock chambers in the housings is realized, by way of which an alternating introduction of the operating members into the liquid of the first vessel and into the liquid of the second vessel is brought about.

For supporting the transmission of the pressure force of the liquid column via the hydraulic system and the drive piston to the second mirror-symmetrically arranged lock chamber, a pressure piston that is moveable relative to the respective lock chamber can each be arranged in the lock chambers. The movement of the drive piston thus supports and translates both the movement of the pressure piston and also that of the lock chamber. The movement of the operating member in each case is effected by co-transport in the respectively active lock chamber. To this end, both pressure pistons and both lock chambers can be coupled to the drive piston in each case via a hydraulic system and/or mechanism. Coupling the pressure piston and the lock chamber to the drive piston and the movement transmitted to the lock chambers and the pressure pistons through the movement of the drive piston can be effected in each case with different step-down translation or step-up translation. In other words, the stroke of the movement of the lock chamber can be greater than the stroke of the movement of the pressure pistons and these thus perform a relative movement.

The translational movement of the lock chambers in the respective housing can be limited by the interior space formed by the respective housing at least at one end of the housing. In other words, a movement of the lock chamber directed away from the liquid can take place up to a

housing end, which quasi serves as stop for the movement of the lock chamber in the housing. In the same way, a part of the pressure piston extending in each case outside the lock chambers can each be arranged in a housing region preferentially limiting a back and forth movement of the pressure piston. This housing region is usually distinct from the housing region in which the lock chamber moves. Both the region of the housing receiving the lock chamber and also the housing region receiving the portion of the pressure pistons, can be formed preferentially cylindrically.

With a view to a secure introduction of the operating members into the lock chambers, the housings can each comprise a closure device that is moveable between a closing position and an opening position, preferentially embodied as flap, and the lock chambers can have a corresponding passage, so that the working chamber can be introduced into the respective lock chamber through the closure device and the passage in the lock chamber. Here, controls of the closure device and of the lock chambers can be coordinated in such a manner that the closure device assumes its opening position exactly at the time at which the passage of the lock chamber is in the region of the closure device. At this time, liquid is already present again within the lock chamber, however only so much that the operating member can enter the interior of the lock chamber in a simple manner through the closure device and the passage. For the advantageous introduction of the operating member out of the lock chamber into the lower region of the liquid in the vessel, the lock chambers can each comprise a closing mechanism, preferentially with one or two lock flaps in an end region directed towards the liquid, which can be moved between a closing position and an opening position. Here, the closing mechanism can be controlled in such a manner that it goes into the opening position exactly at the time at which an operating member is brought into the region of the closing mechanism. At this time, an opening of the lock chamber and thus an outputting of the operating member from the lock chamber can take place. The outputting is performed indirectly in the sense that directly after the completed pressure equalization in the lock chamber and the subsequent opening of the lock flaps, the operating member is already located in the lower region of the liquid. After this, the lock chamber moves away from the vessel and the lower region of the liquid until the lock flaps behind the operating member can again close on the side of the operating members facing away from the liquid column on the front side of the pressure piston. Thus, the operating member is located outside the lock in the lower region of the liquid in the vessel. During the retraction of the lock chamber up to the closing of the lock flaps, the full pressure of the liquid column is likewise applied to the pressure piston which thus briefly transmits the pressure force to the hydraulic system and moves in the direction of the introduction device located opposite. In all other operating situations and at all other operating times, the closing mechanism can be in the closing position in order to make possible a secure introduction of the operating member and thereafter of liquid if required into the lock chamber.

With a view to a secure opening of the closing mechanism it is advantageous when on both sides of the closing mechanism, for example on both sides of suitable lock flaps, liquid is present and thus same pressure conditions are also present. For this purpose, the closing mechanism can comprise a passage so that in the closing position an inflow of the liquid out of the respective vessel with preferentially presettable mass flow into the respective lock chamber is made possible. Here, the mass flow can be preset for example by the suitable choice of the size of a passage opening through the closing mechanism. The passage makes possible a controlled inflow of liquid into the chamber in the closing position of the closing mechanism. A chamber that is emptied for the introduction of an operating member into the chamber can thereby be continuously filled in a suitable manner in order to make possible thereafter a simple outputting of the operating member out of the lock chamber into the liquid of the vessel following the opening of the closing mechanism.

The drive piston can be moved back and forth by means of a motor, preferentially an electric motor. Through a drive piston that is motor-operated in such a manner, operating positions of the drive piston caused by the back and forth movement of the drive piston and the inputs can be reproducibly achieved.

5

Depending on requirement, the operating members can be formed from a solid material or hollow. With a view to a secure movement of the operating members both in the region of the conveying devices and also in the region of the outputs and introduction devices, the operating members can be formed barrel-shaped. Alternatively to this, the operating members can also

10

The device for the introduction of an operating member into a liquid comprises an introduction device that is controllable by means of a drive piston, wherein the introduction device comprises a lock with a housing and with a lock chamber that is arranged in the housing and moveable with the drive piston in the housing, which receives the operating member during the introduction of the operating member into the liquid. With respect to the advantages of such a device for the introduction of an operating member into a liquid, reference is made to the above description of the device and of the method for generating a rotational movement to avoid repetitions, since such a device for the introduction of an operating member into a liquid is described there.

15

20

In an advantageous embodiment of this device, a pressure piston that is moveable relative to the lock chamber and likewise with the drive piston can be arranged in the lock chamber, wherein preferentially a portion of the pressure piston extending outside the lock chamber is arranged in a preferentially cylindrical housing region delimiting a back and forth movement of the pressure piston. In a further advantageous manner, the housing can comprise a closure device that is moveable between a closing position and an opening position, preferentially with a flap, and the lock chamber a corresponding passage, so that the operating member can be introduced into the lock chamber through the closure device and the passage.

25

30

In a further preferred embodiment, the lock chamber, in an end region directed towards the liquid, can comprise a closing mechanism that can be moved between a closing position and an opening position, preferentially with one or two lock flaps. In an advantageous manner, the closing mechanism can comprise a flow passage so that in the closing position an inflow of the liquid with preferentially presettable mass flow into the lock chamber is made possible.

35

With respect to the advantages of the previously mentioned embodiments of the device for the introduction of an operating member into a liquid, reference is likewise made to the preceding description of a correspondingly configured device for generating a rotational movement to avoid repetitions.

40

There are now different possibilities of configuring and further developing the teaching of the present invention in an advantageous manner. For this purpose, reference is made on the one hand to the subordinate claims and on the other hand to the following explanation of preferred exemplary embodiments of the teaching according to the invention by way of the drawing. In conjunction with the explanation of the preferred exemplary embodiments of the teaching according to the invention by way of the drawing, configurations and further developments of the teaching that are also generally preferred are explained. In the drawing

45

50

Fig. 1 shows in a schematic representation an exemplary embodiment of a device for generating a rotational movement,

- Fig. 2 shows in a schematic representation, enlarged, a part of the exemplary embodiment from Fig. 1,
- 5 Fig. 3 shows in a schematic representation, enlarged, a portion of the input of the exemplary embodiment from Fig. 1,
- Fig. 4 shows in a schematic representation, enlarged, the portion from Fig. 3 in a subsequent operating situation and
- 10 Fig. 5 shows in a schematic representation, enlarged, the portion from Fig. 4 in a further subsequent operating situation.

Fig. 1 shows in a schematic representation an exemplary embodiment of a device for the alternating introduction of operating members 7 into corresponding liquid vessels for utilizing the lift and gravitational force of the operating members 7 for generating a rotational movement, wherein the corresponding liquid vessels are exemplarily embodied here as two separate vessels, vessel 2 and vessel 12 each filled with the same liquid 1.

20 In the liquid 1 of the vessel 2 a first lift conveying device 3 with circulating receiving elements 4 for operating members 7 buoying-up in the liquid 1 from a lower region 5 of the liquid 1 into an upper region 6 of the liquid. The lift conveying device 3 projects slightly above the upper level of the liquid 1. Outside and substantially next to the liquid 1, a first gravitational conveying device 8 with circulating receiving elements 9 for operating members 7 that is operatively connected to the first lift conveying device 3 is arranged. The operative connection between the first lift conveying device 3 and the first gravitational conveying device 8 is effected via a belt 18 or a chain which synchronizes an endless circulating movement of the lift and gravitational conveying devices 3 and 8. The belt 18 is guided about corresponding axles 19.

30 An operating member 7 buoyed-up into the upper region 6 is moved from a receiving element 4 of the first lift conveying device 3 by means of an output 10 to a receiving element 9 of the first gravitational conveying device 8 in order to make possible a transport to the lower end of the gravitational conveying device 8. The output 10 in the exemplary embodiment shown here is formed as a slide, so that an operating member 7 can slide or roll from a receiving element 4 to a receiving element 9, i.e. takes this route without additional help. After the operating member 7 has been received by a receiving element 9, it drives the gravitational conveying device 8 because of the gravity acting on it and in the process moves it to the lower end of the gravitational conveying device 3.

40 At the lower end of the gravitational conveying device 8, the operating member 7 is introduced, by means of an introduction device 11, into the lower region 5 of the liquid 1 for receiving by a receiving element 4 of the first lift conveying device 3 and for buoying-up in the liquid 1. Thus, the first lift conveying device 3 and the first gravitational conveying device 8 are rotationally driven by lift and by gravitational force respectively.

45 In order to significantly reduce the pushing-in work of the operating member 7 into the vessel 2 that is required for the effective functioning of the introduction device 11, a second vessel 12 having the same design and operation as the first vessel 2 is required, which is arranged spaced apart from the same. The vessel 12 is likewise filled with the same liquid 1 and comprises second lift and gravitational conveying devices 13 and 14 corresponding to the first lift and gravitational conveying devices 3, 8 with a corresponding output 15 and a corresponding introduction device 16 for operating members 7. The second lift conveying device 13 likewise

50



comprises receiving elements 4. The second gravitational conveying device 14 comprises corresponding receiving elements 9. An operative connection between the second lift conveying device 13 and the second gravitational conveying device 14 is likewise established by means of a belt 18. The receiving elements 4 and 9 are embodied in such a manner that they can advantageously receive the respectively embodied shape of the operating members 7.

The vessels 2 and 12 are substantially identical in construction and ideally arranged mirror-symmetrically.

Between the first vessel 2 and the second vessel 12 a drive piston 17 controlling the two introduction devices 11 and 16 through a back and forth movement is arranged, which brings about an alternating introduction of the operating members 7 into the liquid 1 of the first vessel 2 and into the liquid 1 of the second vessel 12. This arrangement allows the alternating utilization of the water pressure in the vessels 2 and 12, which is active on the lock chambers 23, the lock flaps 27 and, briefly during the opening of the lock gates 27, also on the pressure piston 24. The operating member 7 is introduced into the lower regions 5 of the two vessels 2 and 12.

The vessels 2, 12 are flow-connected via a line 20 extending between the vessels 2, 12, wherein the line 20 is arranged below the drive piston 17 and in each case leads into the lower region 5 of the liquid 1 in the first vessel 2 and in the second vessel 12. This has the consequence that the levels of the liquid 1 in the first vessel 2 and in the second vessel 12 are identically in the amount at any time of the piston movement of the drive piston 17.

The introduction devices 11, 16 each comprise a lock 21 with a housing 22. In the housing 22, a lock chamber 23 is arranged, which via a hydraulic or mechanical translation, is moveable with the drive piston 17. The lock chamber 23 receives the operating member 7 during the introduction of the operating member 7 into the liquid 1. The introduction devices 11 and 16 are formed quasi mirror-symmetrically to the drive piston 17, which is located in the middle between the introduction devices 11 and 16. In the lock chambers 23, a pressure piston 24 is arranged in each case relative to the respective lock chamber 23 and likewise moveable with the drive piston 17. The pressure piston 24 primarily transmits the pressure force of the liquid 1 in the vessel 2 and 12 to the hydraulic translation. Concretely, the pressure piston 24 extends through the housing 22 and in the lock chamber 23 arranged in the housing 22. The lock chamber 23 that is moveable in the housing 22 is thus arranged quasi between the housing 22 and the pressure piston 24.

Both the lock chambers 23 and also the pressure pistons 24 are each coupled to the drive piston 17 via a combination of a hydraulic system and a mechanism, wherein the movement of the lock chamber 23 and the pressure piston 24 in a respective housing 22 takes place with a different step-up translation/step-down translation. In other words, the lock chamber 23, during a back and forth movement in the housing 22, covers a further distance than a pressure piston 24 during the back and forth movement of the same, relative to the housing 22. By way of this distance differential, a hollow space opens in the lock chamber 23 with the moving of the lock chamber 23 relative to the pressure piston 24 towards the vessel 2, into which the operating member 7 can then be introduced.

Between the drive piston 17 and the respective housings 22 a hydraulic cylinder 26 each extends, into which the piston rod 25 of the respective pressure piston 24 extends. This hydraulic cylinder 26 is preferentially formed cylindrically and forms a stop for a movement of the pressure piston 24 directed towards the liquid 1.

The housings 22 each comprise a closure device 33 that is moveable between a closing position and an opening position, preferentially in the form of a flap. Furthermore, the lock chambers 23 comprise a corresponding passage opening 38, so that the operating members 7 can be introduced through the closure device 33 and the passage opening 38 into the respective lock chamber 23. The closure device 33 is preferentially located near the receiving elements 9 of the gravitational conveying device 8 and 14 respectively which transport the operating members 7 downwards. The introduction of the operating members 7 into the respective lock chamber 23 takes place in an operating situation in which the closure device 33 of the housing 22 is opened and the lock chamber 23 is in a movement position, in which the passage opening 38 of the lock chamber 23 is in alignment with an opening of the housing 22 formed by the opened closure device 33. In this operating situation, an operating member 7 can be introduced from outside the housing 22 into the lock chamber 23.

For outputting the operating members 7 from the lock chambers 23 into the lower region 5 of the liquid 1, the lock chambers 23 each have a locking mechanism in an end region of the lock chambers 23 directed towards the liquid 1 that is moveable between a closing position and an opening position, preferentially with two pivotable lock flaps 27. In the closing position, the lock flaps 27 form a seal of the lock chamber 23 against the liquid 1. In this closed position, an operating member 7 can be introduced into the lock chamber 23. The entire pressure force of the liquid 1 is thus applied to the lock chamber 23 with closed lock flap 27, the pressure piston 24 is then not subjected to pressure. The closing mechanism comprising the lock flaps 27 additionally comprises a passage 34 shown in Fig. 3 to 5, so that in this closing position an inflow of the liquid 1 with presettable mass flow into the respective lock chamber 23 is made possible. Through this passage 34, the lock chamber 23, following the introduction of the operating members 7 into the lock chambers 23, and if required even during and/or briefly before this introduction, is continuously filled with the liquid 1, so that the lock chamber 23 briefly prior to the opening of the lock flaps 27 is completely filled with the liquid 1, a pressure equalization is present and because of this a pivoting of the lock flaps 27 for opening the lock chamber 23 and outputting the operating member 7 into the liquid 1, is made possible because of the effected pressure equalization between lock chamber 23 and lower region 5 of the vessel 2 without an undesirable pressure shock. With opened lock flap 27, the lock chamber 23 and the pressure piston 24 move away from the lower region 5 of the liquid 1 and from the operating member 7, until the lock flaps 27 close again behind the operating member 7, so that they have reached the front face of the pressure piston 24. Following the closing of the lock flaps 27, both pressure pistons 24 and also lock chamber 23 are again moved in the direction of lower region 5 of the liquid 1. The lock chamber 23 in the process takes along the operating member 7 in the direction of the lower region 5 of the vessel 2, since it is located in front of the closed lock flaps 27. During this movement, the pressure piston 24 moves up to its stop point formed by the piston rods 25 on the housing 22. Since the lock chamber 23 is moved a further distance than the pressure piston 24, a hollow space is created in the lock chamber 23, into which a further operating member 7 can be introduced thereafter. By way of this, a continuous outputting and introduction of operating members 7 out of the lock chamber 23 into the liquid 1 or into the lock chamber 23 is made possible.

During a movement of the lock chamber 23 directed towards the liquid 1, the operating member 7 is introduced into the same. An outputting of the operating member 7 from the lock chamber 23 into the liquid 1 takes place indirectly by a moving of the lock chamber 23 directed away from the liquid 1. In an advantageous manner, the other edge or upper region of the lock chamber 23 at the end of the lock chamber 23 directed towards the liquid 1 can be formed – in the direction of the lift conveying device 3 and 13 – at least slightly obliquely towards the top so that an operating member 7, because of the lifting force acting on it moves out of the lock chamber 23 towards the lift conveying device 3 and 13. After lock chamber 23 and pressure piston 24 have moved away far enough from the operating member 7, the lock

flaps 27 close again. In the position of the lock chamber 23 directed furthest away from the liquid 1, the pressure piston 24 is located in the region of the lock flaps 27 or directly abutting the lock flaps 27, which in this operating situation are in the closing position. Following this, the lock chamber 23 is again moved by means of the drive piston 17 and force-supported by the pressure force of the second vessel located opposite, towards the liquid 1, wherein during this movement the introduction of a new operating member 7 into the lock chamber 23 takes place. The introduction of the operating member 7 into the lock chamber 23 takes place in each case at the time at which in the lock chamber 23 an adequately large space has formed through relative movement of the lock chamber 23 relative to the pressure piston 24 and is completed when the lock chamber 23 is located in the moving position directed nearest to the liquid 1. In this position, the pressure piston 24 is at a maximum distance away from the end of the lock chamber 23 directed away from the liquid 1.

The following moving of the lock chamber 23 directed away from the liquid 1 is initially effected with stationary pressure piston 24, so that the operating members 7 present in the lock chamber 23, by means of the stationary pressure piston 24, is moved in the direction of the lock flaps 27 relative to the moving lock chamber 23. Thus, the operating member 7 present in the lock chamber does not move during the described process in the inertial system. During this movement of the lock chamber 23 directed away from the liquid 1, an inflow of liquid 1 through the passage 34 of the closing mechanism takes place.

Following complete filling of the lock chamber 23 with liquid 1, the lock flap 27 opens and the lock chamber 23 and the pressure piston 24 again move away from the lower region 5 of the liquid 1. Following the closing of the lock flap 27, the operating member 1 is output from the lock. At this time, the pressure piston 24 abuts the lock flap 27 with its front face. The renewed forming of a hollow space within the lock chamber 23 takes place in that the lock chamber 23, with closed lock flap 27, is again moved in the direction of the lower region 5 of the liquid 1 and the pressure piston 24 cover this distance up to its stop.

The drive piston, as part of the drive unit 17, is moved back and forth by means of an external source of energy, preferentially of an electric motor, for controlling the introduction devices 11 and 16. Here, the coupling of the introduction devices 11 and 16 to the drive piston and more precisely the lock chambers 23 and the pressure piston 24 to the drive piston brought about by means of a hydraulic system and mechanism, brings about that the moving of the lock chamber 23 to the respective vessels 2 and 12, which takes place against the liquid pressure generated by the liquid 1 in the vessels 2 and 12, is facilitated and supported because of the liquid pressure generated by the liquid 1 in the respective other vessel, which is transmitted via the entire mechanism and hydraulic system. The force to be exerted by the electric motor of the drive piston in order to move the lock chamber 23 in the direction of a liquid 1 is thus substantially lower than with an arrangement having only one vessel 2 and without a corresponding second vessel 12. In other words, during the alternating introduction of lift bodies 7 into the two vessels 2 and 12 – because of the coupling of the lock chambers 23 and pressure pistons 24 of both introduction devices 11 and 16 that is present via the drive pistons and the associated mechanical and hydraulic translation – a support of the introduction and of the moving of the lock chamber 23 and of the pressure piston 24 is brought about with each introduction of an operating member 7 into the liquid 1 of the vessel 2 and 12 because of the liquid pressure of the liquid 1 in the respective other vessel 2 or 12.

Fig. 2 shows in a schematic and enlarged representation an extract of the device from Fig. 1, wherein the extract comprises the vessel 2. Generally, reference is made to the detailed description of Fig. 1 for the more detailed explanation of Fig. 2 to avoid repetitions. Besides the elements and functions already described there, Fig. 2 shows the coupling of the drive piston 17 to the lock chamber 23 and the pressure piston 24 via a hydraulic liquid 28 and an

arrangement of a large outer piston 29 with a smaller inner piston 30 that is moveable therein. Furthermore, the device comprises a slide 31, which forms a stop for a movement of the inner piston 30 directed away from the liquid 1.

5 Fig. 1 and 2 show the lock chamber 23 in its position moved furthest towards the liquid 1. Furthermore, the pressure piston 24 in Fig. 1 and 2 is also moved in its, relative to the liquid 1, nearest movement position. Accordingly, the pressure piston 24 shown in Fig. 1 and the lock chamber 23 of the introduction device 16 of the second vessel 12 in this operating situation is in the position that is furthest away from the liquid 1 of the vessel 12.

10

Fig. 3 to 5 show in an enlarged representation the introduction device 11 of the exemplary embodiment from Fig. 1 in different operating situations. Fig. 3 shows the operating situation according to Fig. 1 and 2. Here, the lock chambers 23 and the pressure pistons 24 are in their position that is moved out the furthest relative to the housing 22, i.e. nearest to the liquid 1 of the vessel 2. In this operating situation, an operating member 7 is already located directly in front of the lock flaps 27 that are closed again in the liquid 1 and a further operating member 7 happens to just be completely in the lock chamber 23, wherein it is directly positioned in front of the pressure piston 24. Fig. 3 shows the situation regarding which the closure device 33 in the form of a flap of the housing 22 is opened and on the other hand the passage opening 38 in the lock chamber 23 for the operating member 7 are in aligned position and thus an operating member 7 can be introduced into the lock chamber 23. Both the closure device 33 and also the passage opening 38 are not shown in Fig. 1 and 2 for the sake of clarity.

15

20

25

30

35

40

45

Furthermore, in Fig. 3 to 5, the region between the drive piston and the housing 22 is clearly noticeable in its construction. This region comprises on the one hand mechanical components and on the other hand three separated chambers each of which is filled with a hydraulic liquid 28, in order to transmit forces from the drive piston to the lock chamber 23 and the pressure piston 24. Specifically, two of the chambers filled with a hydraulic liquid 28 are formed in the hydraulic cylinder 26. Here, a substantially cylindrical inner chamber 35 is surrounded by a second outer chamber 36, which preferentially likewise has a cylindrical shape. An outer piston 29 with its piston rod 39 is operatively connected to the outer chamber 36 while the piston rod 25 of the pressure piston 24 adjoins at the other end of the outer chamber 36. The operative surfaces of the piston rods 39 and 25 with respect to the outer chamber 36 are invariable, while the operative surface of the inner chamber 35 on the side of the working piston 17 can be hydraulically translated. In order to realize the relative movement pressure piston 24 relative to the lock chamber 23, the operative surface of the inner chamber 35 on the side of the working piston 17 has to be translated in such a manner that the operative surface comprises the inner piston 30 and a part of the outer piston 29. In the process, both the pressure piston 24 and also the lock chamber 23, because of the hydraulic translation, move at different speeds – this applies to both directions. If the lock chamber 23 is to be moved further in the direction of the liquid column after the pressure piston 24 has reached its stop, only the inner piston 30 then forms the operative surface for the hydraulic chamber 35 on the side of the working piston 17. On the other side of the inner chamber 35, the hydraulic liquid 28 is in contact with the piston rod 32 of the lock chamber 23.

50

Between the outer piston 29 and the drive piston, a further chamber 37 filled with hydraulic liquid 28 is formed, into which, at a predeterminable portion of the outer piston 29, a slide 31 can be retracted, which during the retraction force-effectively connects the inner piston 30 and the outer piston 29, namely in the sense of a forced coupling. With closed slide 31, inner piston 30 and outer piston 29 move jointly. The slide 31 is retracted in particular when the inner piston 30 is completely retracted into the outer piston 29. During the moving in the direction of the working piston 17, both pressure piston 24 and also lock chamber 23 are pressure-loaded

by the liquid 1, while during the moving in the direction of the liquid column 1, only the lock chamber 23 is pressure loaded.

Fig. 4 shows an operating state following the operating state of Fig. 3, in which the lock chamber 23 is moved away from the liquid 1 approximately by half into the housing 22. During this moving operation, the pressure piston 24 has not moved relative to the stationary housing 22 but only relative to the lock chamber 23. Because of this, the operating member 7 now stands directly in front of the still closed lock flap 27. Both the piston rod 32 of the lock chamber 23 and also the inner piston 30 has likewise been moved in the direction of the drive piston by this, wherein the drive piston has also covered a distance away from the vessel 2 but which because of the translation is shorter. In this state, the slide 31 is closed, wherein the inner piston 30 merely moves as far as to the slide 31 in the direction of the drive piston.

In the even later operating state shown in Fig. 5, the lock chamber 23 is completely moved into the housing 22, wherein between the operating states according to Fig. 4 and according to Fig. 5 the lock flaps 27 have briefly opened and thereafter closed again for outputting the operating member 7. Consequently, the operating member 7 is now located outside the chamber 23 initially directly in front of the lock flaps 27 and soon afterwards in the lower region 5 of the vessel 2. At the same time, the pressure piston 24 has moved further relative to the lock chamber 23 as far as to the lock flaps 27. At the same time, the pressure piston 24 has moved relative to the housing 22 slightly in the direction of the drive piston. This is noticeable at the two ends of the piston rods 25 of the pressure piston 24 which have moved away from the housing 22 in the direction of the drive piston. With the movement of the lock chamber 23, the piston rod 32 of the lock chamber 23 has also moved further towards the drive piston. At the same time, the outer piston 29 moves by the same distance as the pressure piston 24 in the direction of the drive piston.

In the operating state shown in Fig. 5 with the lock chamber 23 completely moved into the housing 22, the lock chamber 23 of the introduction device 16 of the second vessel 12 is in its furthest moved out position thus directed towards the liquid 1 of the vessel 12. During the alternating introduction of the operating members 7 into the lock chambers 23 of the introduction devices 11 and 16, the lock chambers 23 alternately move between a position moved out of the housing 22 and a position moved into the housing 22. Correspondingly, the drive piston moves back and forth between the vessels 2 and 12.

Briefly summarized, the essential function of the system according to the individual operating states explained above can be described as follows:

The two mirror-symmetrically arranged introduction devices are designed and connected via a hydraulic system in such a manner that lock chamber and pressure piston perform both back and forth movements and also relative movements relative to one another, which ultimately make it possible that the operating members, following completed pressure equalization, during the moving and following the opening of the lock flaps can be introduced into the liquid. This operation is supported by the skillfully translated pressure force of the respectively corresponding liquid column which abuts the mirror-symmetrically arranged other introduction device, in particular the lock chamber of the same, lock flaps if closed and pressure piston if opened, and furthermore supported by an external motor-driven working piston.

With respect to further advantageous configurations of the method according to the invention, reference is made to the general part of the description and the attached claims to avoid repetitions.

Finally it is pointed out expressly that the exemplary embodiment described above merely serves for discussing the claimed teaching, but is not restricted to this exemplary embodiment.

List of reference numbers

|    |    |                                         |
|----|----|-----------------------------------------|
| 5  | 1  | Liquid, liquid column                   |
|    | 2  | First vessel                            |
|    | 3  | First lift conveying device             |
|    | 4  | Receiving element                       |
| 10 | 5  | Lower region                            |
|    | 6  | Upper region                            |
|    | 7  | Operating member                        |
|    | 8  | First gravitational conveying device    |
|    | 9  | Receiving element                       |
| 15 | 10 | Output                                  |
|    | 11 | Introduction device                     |
|    | 12 | Second vessel                           |
|    | 13 | Second lift conveying device            |
|    | 14 | Second gravitational conveying device   |
| 20 | 15 | Output                                  |
|    | 16 | Introduction device                     |
|    | 17 | Drive unit, drive piston                |
|    | 18 | Belt                                    |
|    | 19 | Axle                                    |
| 25 | 20 | Line                                    |
|    | 21 | Lock                                    |
|    | 22 | Housing                                 |
|    | 23 | Lock chamber                            |
|    | 24 | Pressure piston                         |
| 30 | 25 | Piston rod of the pressure piston       |
|    | 26 | Hydraulic cylinder                      |
|    | 27 | Lock flap                               |
|    | 28 | Hydraulic liquid                        |
|    | 29 | Outer piston                            |
| 35 | 30 | Inner piston                            |
|    | 31 | Slide                                   |
|    | 32 | Piston rod of the lock chamber          |
|    | 33 | Closure device, flap                    |
|    | 34 | Passage of the lock flap                |
| 40 | 35 | Inner chamber of the hydraulic cylinder |
|    | 36 | Outer chamber of the hydraulic cylinder |
|    | 37 | First chamber of the hydraulic cylinder |
|    | 38 | Passage opening of the lock chamber     |
|    | 39 | Piston rod of the outer piston          |

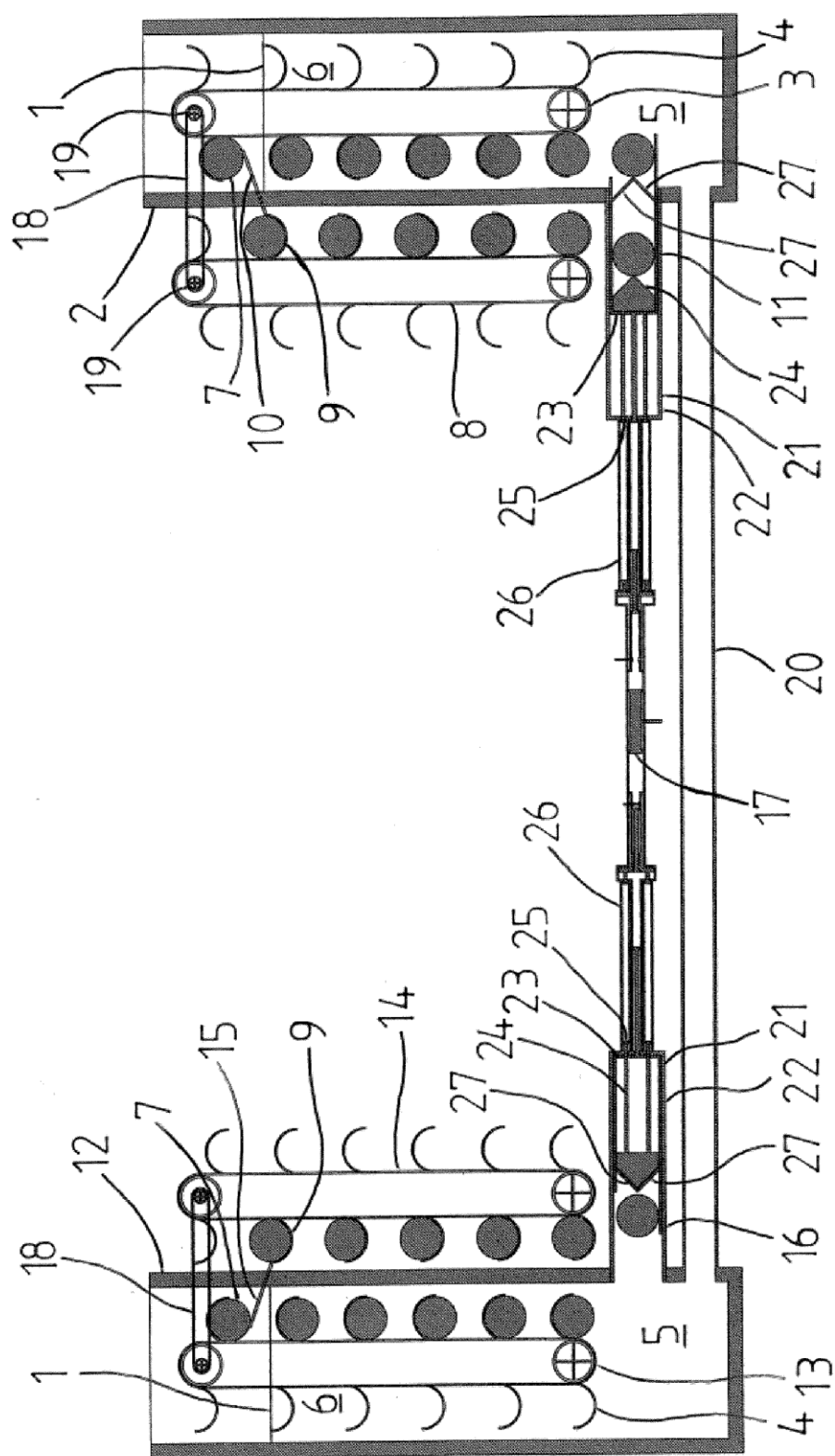


FIG. 1

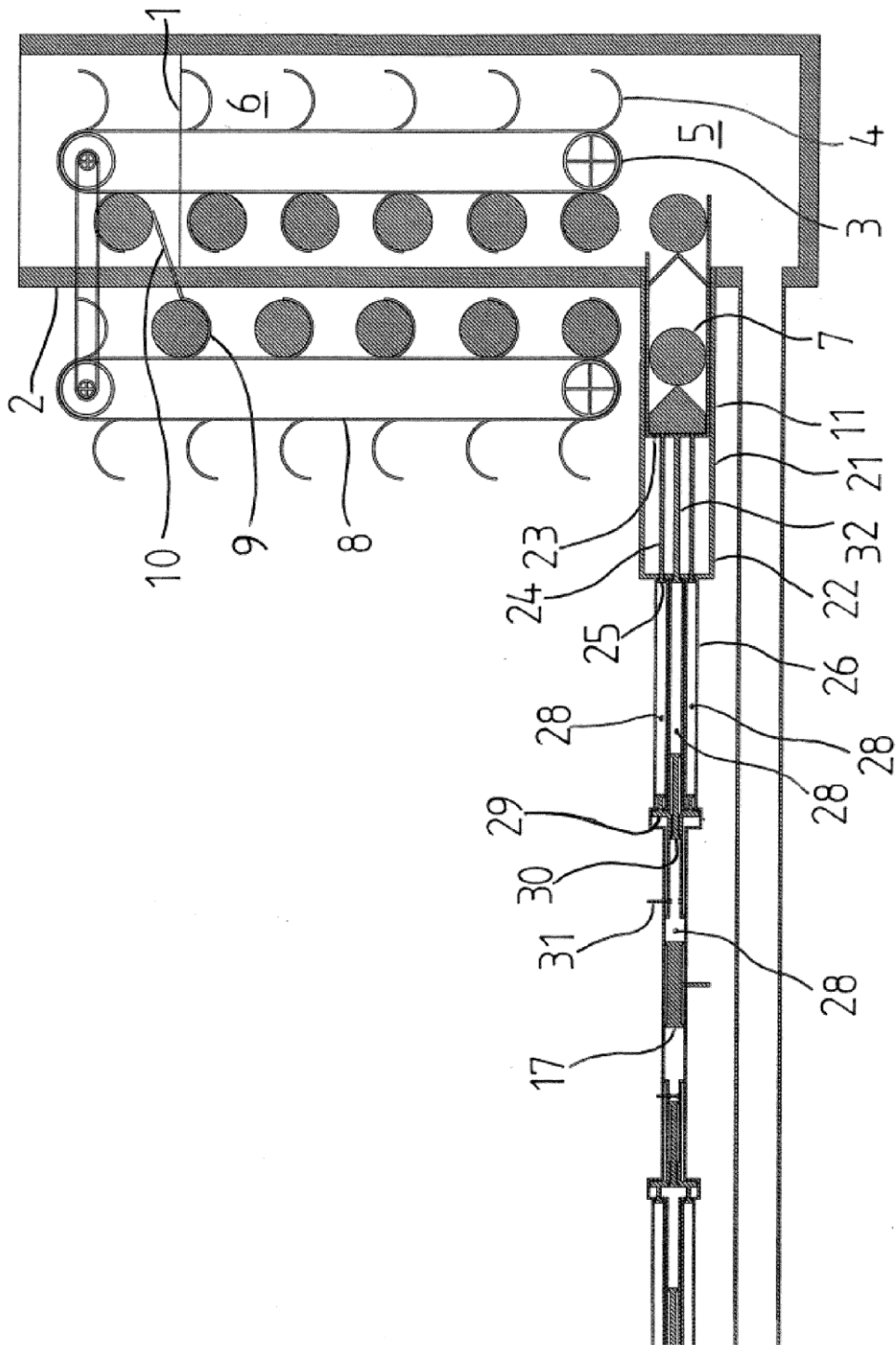


FIG. 2



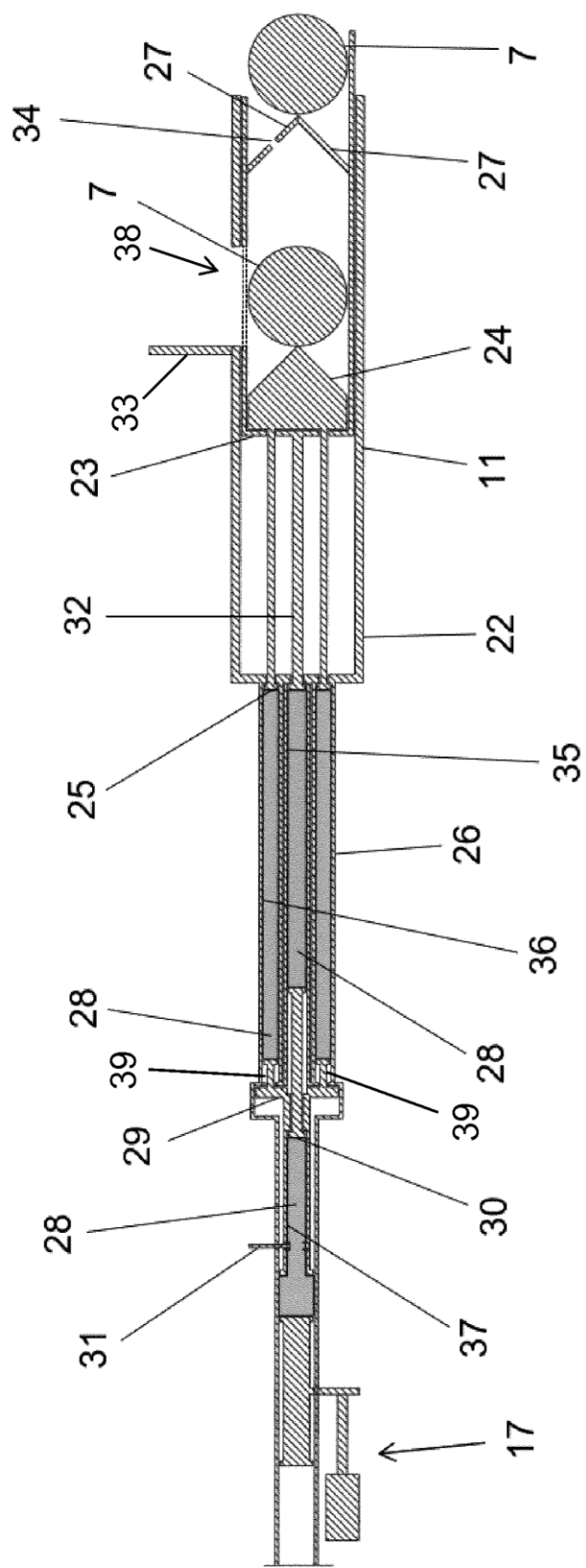


FIG. 3

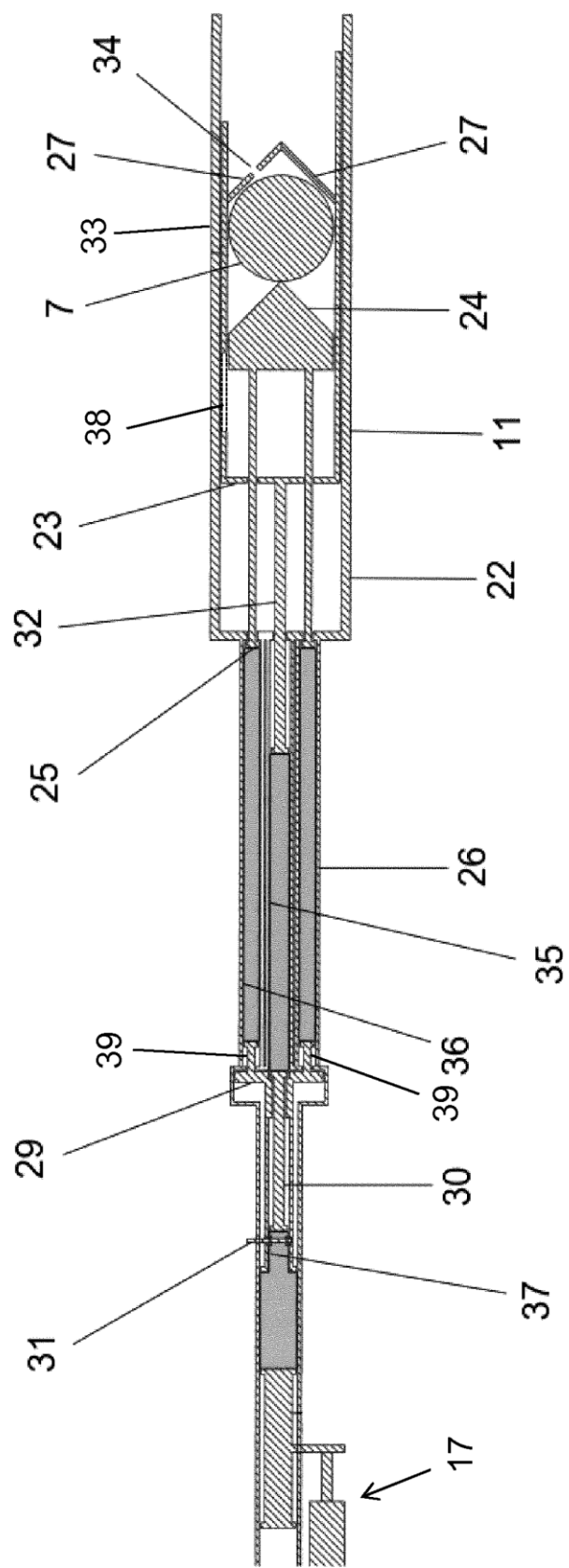


FIG. 4

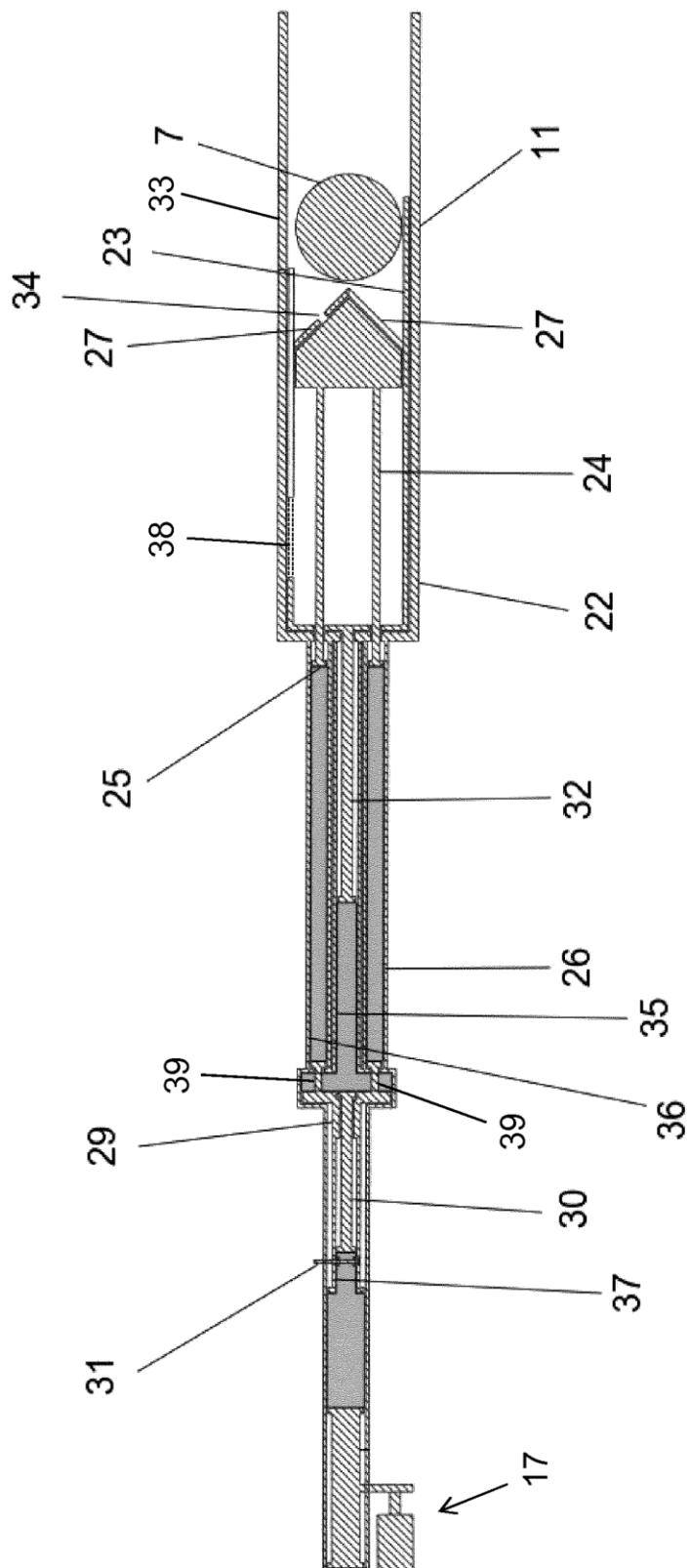


FIG. 5

(57)

1. Metodë për gjenerimin e lëvizjes rotacionale që ëprdor forcës e rëndesës së Tokës, në të cilin pjesët shfrytëzuese (7) futen në kah të kundërt me presionin eujt në kollonat e komunikimit të lëngut (1) me anë të pajisjeve të hyrjes (11, 16) që janë orientuar në kah të kundërt me njëri-tjetrin për sa i përket veprimit në mënyër të tillë që forca/energjitë e kërkuar për hyrjen në kollonën e lëngut (1) është pjesërisht kompensuar me një forcë/energji që rezulton nga kollona tjetër e lëngut (1), në të cilin pajisjet e hyrjes (11, 16), për aq sa forca/energjitë që nuk është kompensuar me anë të rregullimit cilindër/piston që shfrytëzohet me anë të një motori, janë subjekt të një inputi energjie në sistem, në të cilin parashikohet një piston drejtimi (17) që kontrollon dy pajisjet e hyrjes (11, 16) me anë të një lëvizjeje para-prapa dhe që sjell një hyrje alternuese të pjesëve punuese (7) në lëng të kollonave të lëngut (1) dhe në të cilin pistoni i drejtimit (17) mund të lëvizë para-prapa me anë të motorit, në të cilin pozicionet e shfrytëzimit të pistonit shfrytëzues (17) të sjella nga pistoni i drejtimit (17) dje të veprimeve të hyrjes mund të riprodhohen.

(11) **9330**

(97) EP3348556 / 29/04/2020

(96) 18156929.4 / 28/01/2015

(22) 12/06/2020

(21) AL/P/ 2020/382

(54) **AMIDET HETEROARILE SI FRENUES TË AGREGACIONIT PROTEINIK**  
10/09/2020

(30) 201461933246 P 29/01/2014 US and 201462078895 P 12/11/2014 US

(71) UCB Biopharma SRL

Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, BE

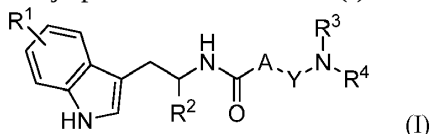
(72) WRASIDLO, Wolfgang (c/o Neuropore Therapies, Inc., 10835 Road to the Cure, Suite 230, San Diego, CA 92121) ;STOCKING, Emily M. (c/o Neuropore Therapies, Inc., 10835 Road to the Cure, Suite 230, San Diego, CA 92121)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (I):



ku:

R<sup>1</sup> është H, halo, C<sub>1-4</sub>alkil, ose CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> është -CF<sub>3</sub>, ose C<sub>1-4</sub>alkil i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me halo ose -CF<sub>3</sub>;

A është një unazë heteroarile 5-anëtarëshe;

Y mungon ose është C<sub>1-4</sub>alkilen;

ku Y mungon:

R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë një unazë heterocikloalkile monociklike, të pazëvendësuar ose të zëvendësuar me C<sub>1-4</sub>alkil; dhe

ku Y është  $C_{1-4}$ alkilen:

$R^3$  dhe  $R^4$  të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë një unazë heterocikloalkile monociklike, të pazëvendësuar ose të zëvendësuar me  $C_{1-4}$ alkil; ose  $R^3$  dhe Y të marra së bashku me atomin e azotit të i cili  $R^3$  bashkohet formojnë një unazë heterocikloalkile monociklike, dhe  $R^4$  është H ose  $C_{1-4}$ alkil; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

2. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

$R^1$  është H, fluor, klor, brom, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek-butil, ose tert-butil; ose  $R^1$  është H ose fluor.

3. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

$R^2$  është  $-CF_3$ ; ose

$R^2$  është metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek-butil, ose tert-butil, secili i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me fluor, klor, brom, ose  $-CF_3$ ; ose

$R^2$  është  $C_{1-4}$ alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me halo ose  $-CF_3$ ; ose

$R^2$  është  $C_{3-4}$ alkil, i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me fluor ose  $-CF_3$ ; ose

$R^2$  është butil; ose

$R^2$  është propil i zëvendësuar me  $-CF_3$ .

4. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

A është një unazë heteroarile 5-anëtarëshe me dy ose tre atome unazorë heteroatomikë; ose

A është një unazë heteroarile 5-anëtarëshe me dy atome unazorë heteroatomikë jo-fqinjë; ose

A është tiazol, tiadiazol, oksazol, imidazol, ose triazol; ose

A është tiazol ose tiadiazol; ose

A është tiazol.

5. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Y mungon; ose

Y është  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-CH((CH_2)_2CH_3)-$ ,  $-CH(CH(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2)_2-$ , ose  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ; ose

Y është  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , ose  $-CH(CH_3)-$ ; ose

Y është  $-CH_2CH_2-$ .

6. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

$R^3$  dhe  $R^4$  të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë një unazë heterocikloalkile monociklike, të pazëvendësuar ose të zëvendësuar me  $C_{1-4}$ alkil; ose

$R^3$  dhe  $R^4$  të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë azetidinë, pirrolidinë, piperidinë, azepinë, piperazinë, morfolinë, tiomorfolinë, ose 1,1-diokso-tiomorfolinë, secila e pazëvendësuar ose e zëvendësuar me  $C_{1-4}$ alkil; ose

$R^3$  dhe  $R^4$  të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë piperazinë, morfolinë, ose pirrolidinë, secila e pazëvendësuar ose e zëvendësuar me  $C_{1-4}$ alkil; ose

$R^3$  dhe  $R^4$  të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë piperazinë ose morfolinë, secila e pazëvendësuar ose e zëvendësuar me  $C_{1-4}$ alkil; ose

$R^3$  dhe  $R^4$  të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë piperazinë, e pazëvendësuar ose e zëvendësuar me  $C_{1-4}$ alkil; ose

R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë piperazinë ose 4-metil-piperazinë.

7. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Y është C<sub>1-4</sub>alkilen, R<sup>3</sup> dhe Y të marra së bashku me atomin e azotit të i cili R<sup>3</sup> bashkohet formojnë një unazë heterocikloalkile monociklike, dhe R<sup>4</sup> është H ose C<sub>1-4</sub>alkil; ose

Y është C<sub>1-4</sub>alkilen, R<sup>3</sup> dhe Y të marra së bashku me atomin e azotit të i cili R<sup>3</sup> bashkohet formojnë pirrolidinë ose piperidinë.

8. Një përbërës sipas pretendimit 7, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:  
R<sup>4</sup> është H ose metil.

9. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R<sup>1</sup> është H,

R<sup>2</sup> është C<sub>1-4</sub>alkil,

A është tiazol,

Y mungon ose është etilen, dhe

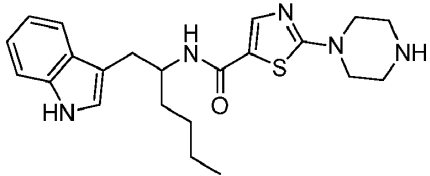
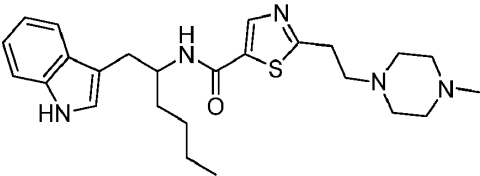
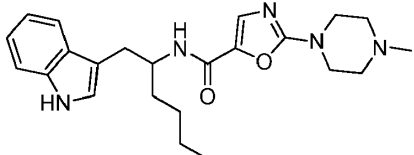
R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> të marra së bashku me atomin e azotit të i cili ato bashkohen formojnë N-metilpiperazinë.

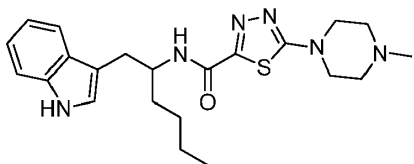
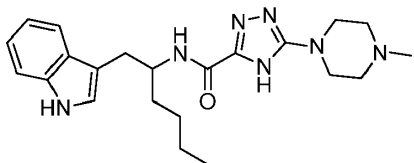
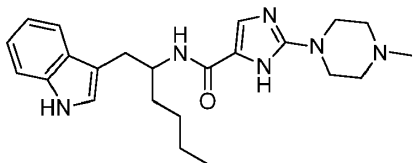
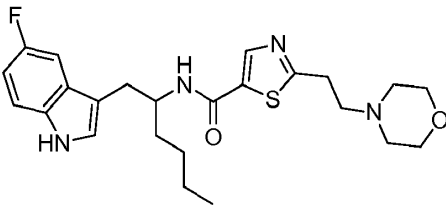
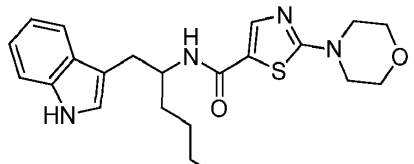
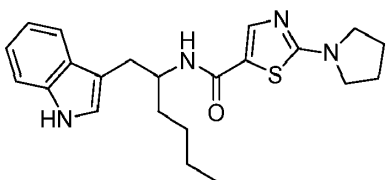
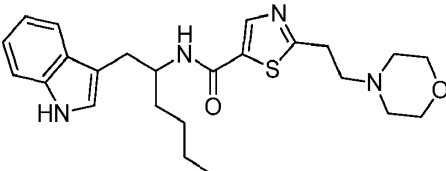
10. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R<sup>2</sup> është në konfigurimin stereokimik "R"; ose

R<sup>2</sup> është në konfigurimin stereokimik "S".

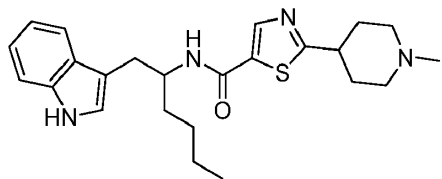
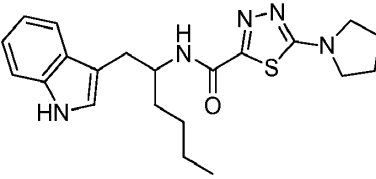
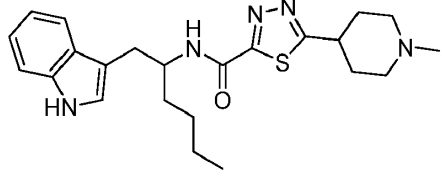
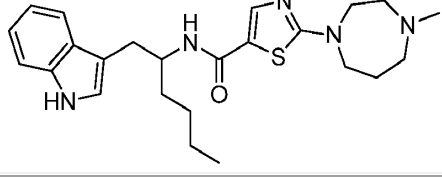
11. Një përbërës sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga përbërës me formulat e mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij:

|     |                                                                                     |                                                                                        |          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (1) |  | N-(1-(1H-Indol-3-il)heksan-2-il)-2-(piperazin-1-il)tiazol-5-karboksamid                | (Sh. 3), |
| (2) |  | N-(1-(1H-Indol-3-il)heksan-2-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiazol-5-karboksamid | (Sh. 5), |
| (3) |  | N-(1-(1H-Indol-3-il)heksan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-karboksamid         | (Sh. 6), |

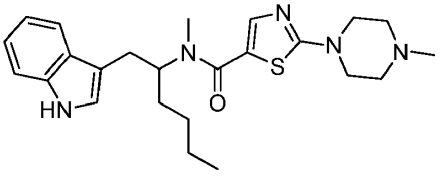
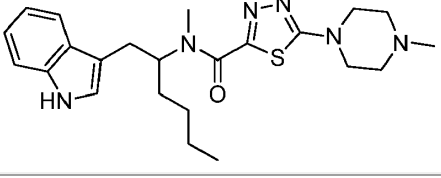
|      |                                                                                     |                                                                                           |           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| (4)  |    | N-(1-(1H-Indol-3-il)heksan-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid  | (Sh. 7),  |
| (5)  |    | N-(1-(1H-Indol-3-il)heksan-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-karboksamid | (Sh. 8),  |
| (6)  |    | N-(1-(1H-Indol-3-il)heksan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazol-5-karboksamid      | (Sh. 9),  |
| (7)  |   | N-(1-(5-Fluor-1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(2-morfolinoetil)tiazol-5-karboksamid          | (Sh. 10), |
| (8)  |  | N-(1-(1 H-Indol-3 -il)heksan-2-il)-2-morfolinotiazol-5-karboksamid                        | (Sh. 11), |
| (9)  |  | N-(1-(1H-mdol-3-il)heksan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-5-karboksamid                   | (Sh. 12), |
| (10) |  | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(2-morfolinoetil)tiazol-5-karboksamid                  | (Sh. 13,  |

|      |  |                                                                                                          |           |
|------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| (11) |  | N-(1-(5-fluor-1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)thiazol-5-karboksamid                  | (Sh. 14), |
| (12) |  | N-(1-(6-fluor-1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)thiazol-5-karboksamid                  | (Sh. 16), |
| (13) |  | N-(1-(5,6-difluor-1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)thiazol-5-karboksamid              | (Sh. 17), |
| (14) |  | 2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(6,6,6-trifluor-1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)thiazol-5-karboksamid           | (Sh. 18), |
| (15) |  | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid                               | (Sh. 19), |
| (16) |  | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid         | (Sh. 20), |
| (17) |  | N-(1-(5-fluor-1H-indol-3-il)heksan-2-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid | (Sh. 21), |



|      |                                                                                    |                                                                                          |           |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| (18) |   | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)tiazol-5-karboksamid           | (Sh. 22), |
| (19) |   | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-5-(pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid       | (Sh. 23), |
| (20) |   | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid | (Sh. 25), |
| (21) |  | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiazol-5-karboksamid       | (Sh. 26). |

**12.** Një përbërës sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga përbërës me formulat e mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij:

|     |                                                                                     |                                                                                                  |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| (1) |  | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-karboksamid           | (Sh. 15), |
| (2) |  | N-(1-(1H-indol-3-il)heksan-2-il)-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-karboksamid | (Sh. 24). |

**13.** Një përbërje farmaceutike që përmban (a) të paktën një përbërës ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 12, dhe (b) një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Një përbërje farmaceutike që përmban (a) të paktën një përbërës ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 12, dhe (b) një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm, ku R<sup>2</sup> është në thelb në një konfigurim stereokimik "R" ose në thelb në një konfigurim stereokimik "S".

15. Një përbërës ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 12, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 13 ose 14, për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje ose të një gjendjeje mjekësore të shoqëruar me agregacion proteinik.

16. Një përbërës, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose përbërje farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 15, ku sëmundja ose gjendja mjekësore është Sëmundja e Alzheimer-it, Sëmundja e Parkinson-it, Demenca front-temporale, Demenca me Trupat e Lewy-it (sëmundja e trupit të Lewy-it), Sëmundja e Parkinson-it me Demencë, Atrofia Sistemore e Shumëfishtë, Skleroza Anësore Amiotrofike, Sëmundja e Huntington-it, kanceri, melanoma, ose një sëmundje inflamatore.

17. Një metodë ndërhyrjeje me grumbullim të aggregateve proteinike ose peptide në një qelizë, ose parandaluese, ngadalësuese, kthyesë, ose frenuese e agregimit proteinik ose peptid në një qelizë, që përfshin mbajtjen në kontakt të qelizës me një sasi të efektshme të të paktën një përbërësi ose kripe farmaceutikisht të pranueshme të tij, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 12 ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 13 ose 14, ku kontakti është *in vitro* ose *ex vivo*.

(11) **9346**

(97) EP2812046 / 25/03/2020

(96) 13747066.2 / 08/02/2013

(22) 12/06/2020

(21) AL/P/ 2020/388

(54) **APARATURË INJEKTIMI ME KOKË PISTONI FIKSE DHE METODA E PËRDORIMIT**

12/09/2020

(30) 201261597264 P 10/02/2012 US

(71) EyePoint Pharmaceuticals US, Inc.

400 Pleasant Street, Watertown, MA 02472, US

(72) NAZZARO, Martin (35 Mallard Road, Quincy, MA 02169); YORK, Josh (38 Kimball Avenue 7, Ipswich, MA 01938) ;LEBLANC, Ron (174 Dutcher Street, Hopedale, MA 01747)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1. Një pajisje injektues që përmban:**

një trup shiringe (2) që përcakton një zgavër boshtore qendrore (4), dhe ka një fund distal dhe një fund proksimal;

një gjilpërë kanulle (8) që ka një fund distal dhe një fund proksimal dhe përcakton një zgavër qendrore boshtore në komunikim me zgavrën boshtore qendrore (4) të trupit të shiringës (2);  
një element tërheqës (32) i shoqëruar në mënyrë bashkëvepruese në fundin proksimal të gjilpërës kanulë (8) i përshtatur për të tërhequr gjilpërën kanulë (8) në trupin e shiringës (2);

një kokë pistonit (46) që ka një fund distal dhe një fund proksimal, të vendosur në zgavrën qendrore boshtore (4) të trupit të shiringës (2) në një pozicion të fiksuar në të, dhe, kur gjilpëra kanulë (8) tërhiqet, duke u shtrirë përmes zgavrës qendrore boshtore të gjilpërës kanulë (8) dhe përtej skajit distal të trupit të shiringës (2); koka e pistonit (46) përfshi një shufër të kokës së pistonit (56) që ka një fund proksimal të çiftuar me një fund distal të një baze të kokës së pistonit (48)

dhe

një implant (45) i vendosur në zgavrën qendrore boshtore të gjilpërës kanulë (8) midis shufrës së kokës së pistonit (56) dhe fundit distal të gjilpërës (8).

**2.** Injektuesi sipas pretendimit 1, në të cilin pajisja gjithashtu përmban një bllok të çlirueshëm (12) që bllokon implantin (45) nga dalja prej fundit distal të gjilpërës kanulë (8).

**3.** Injektuesi sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, që gjithashtu përmban një shul (18) të ndodhur në pjesën e jashtme të trupit të shiringës (2) dhe çiftuar me elementin tërheqës (32) në mënyrë të tillë që kur shuli (18) aktivizohet, gjilpëra kanulë (8) tërhiqet.

**4.** Injektuesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, që gjithashtu përmban një ndalues (10) të vendosur në gjilpërën e kanulës (8) dhe që ka një pjesë që shtrihet përtej prerjes tërthore të gjilpërës së kanulës (8).

**5.** Injektuesi sipas pretendimit 4, në të cilin ndaluesi (10) përfshin një një jakë tubulare të pozicionuar në mënyrë koaksiale me gjilpërën e kanulës (8) dhe një ndryshim pozitiv i zonës së prerjes së tërthortë ndërmjet jakës tubulare dhe gjilpërës (8) parandalon depërtimin e gjilpërës kanulë (8) në një ind përtej një thellësie të paracaktuar.

6. Injektuesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 5, që gjithashtu përmban një ose më shumë elementë ankorues (24, 26, 28) në fundin proksimal të kokës së pistonit (46) për të mbajtur kokën e pistonit (46) në vend.
7. Injektuesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 6, që gjithashtu përmban një mbrojtësi i shulit i çlirueshëm (20) të çiftuar me shulin (18) për të parandaluar aktivizimin e shulit (18) ndërkohë që mbrojtësi i shulit (20) është i angazhuar.
8. Injektuesi sipas pretendimit 2, në të cilin blloku (12) është një tel që ka një formë grepi dhe një fund i parë në formë zileje i telit kap fundin distal të gjilpërës kanulë (8) dhe një fund i dytë i telit është siguruar në një pjesë të pajisjes së injektuesit.
9. Injektuesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 8, në të cilin gjilpëra kanulë (8) është një gjilpërë kalibër 25.
10. Injektuesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 8, në të cilën gjiplëra kanulë (8) ka një majë të rrumbullakosur e adaptuar për të penetruar në sklerën e një syri.
11. Injektuesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 8, në të cilin gjatësia gjatësore e implantit (45) ndodhet midis 0.1 deri 0.6 centimetra.

(11) **9347**

(97) EP3286203 / 06/05/2020

(96) 16720636.6 / 21/04/2016

(22) 12/06/2020

(21) AL/P/ 2020/390

(54) **METODAT E PËRGATITJES POLINUKLEOTIDE DUKE PËRDORUR  
KOMPOZIME MULTIVALENTE TË KRIPËS SË KATIONIT**

12/09/2020

(30) 201562151891 P 23/04/2015 US

(71) Geron Corporation

919 E. Hillsdale Blvd., Foster City, CA 94404, US

(72) RAMIYA, Premchandran, H. (1416 Allannmere Drive, San Ramon, California 94582)

(74) Krenar LOLOÇI

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

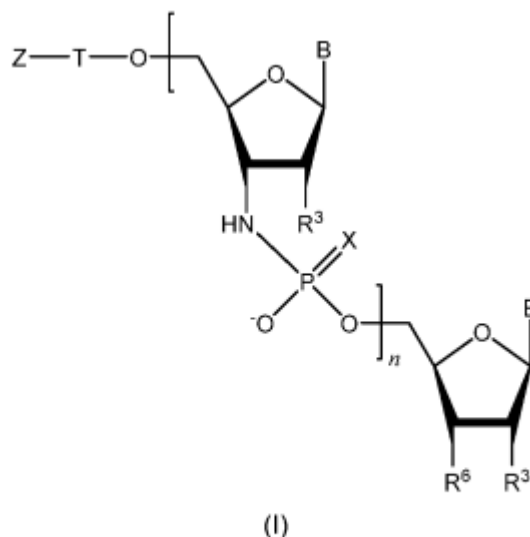
(57)

1. Një metodë e përgatitjes së një polinukleotidi, metoda që përfshin:

- a) kontaktimin e një kompozimi të parë polinukleotid me një kripë multivalente të kationeve për të precipituar një kripë të parë polinukleotide;
- b) ndarjen e kripës së parë polinukleotide nga kompozimi i parë polinukleotid i kontaktuar për të prodhuar një kompozim të dytë polinukleotide që përfshin kripën e parë polinukleotide; ku kompozimi i parë polinukleotid përfshin:
  - (i) një polinukleotid që ka një sekuençë prej 7 ose më shumë njësisish nukleozidesh dhe të paktën dy nga nënnjësitë nukleozide janë bashkuar nga një lidhje ndër-nënnjësi e N3 '→ P5' tiofosforamidat; dhe
  - (ii) produkte sintetike dhe reagjentë të tretshëm jo të synuar
- c) kontaktimin e kompozimit të polinukleotidit të dytë nga hapi (b) me një mbështetje kromatografie të fazës së kundërt; dhe
- d) përzierjen nga kromatografia e fazës së kundërt mbështet një kompozim të polinukleotidit të tretë që përfshin një kripë të dytë polinukleotide të tretshme.

2. Metoda e pretendimit 1, ku njësitë e nukleozidit janë bashkuar të gjitha me lidhje ndër-nënnjësie secila e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga lidhja ndër-nënnjësie N3 '→ -P5' tiofosforamidat dhe lidhja ndër-nënnjësi fosforamidat N3 'P -P5'.

3. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku polinukleotidi përshkruhet nga Formula (I):



ku:

secila B është në mënyrë të pavarur një purinë, një purinë e mbrojtur, një pirimidinë ose një pirimidinë e mbrojtur, ose një analog i tyre; secila X është në mënyrë të pavarur oksigjen ose squfur; secila R<sup>3</sup> është në mënyrë të pavarur hidrogjen, fluoro, hidroksil, një alkoksi, një alkoksi i zëvendësuar ose një hidroksil i mbrojtur; R<sup>6</sup> është amino, hidroksil, një amino i mbrojtur, një hidroksi i mbrojtur, -O-T-Z ose -NH-T-Z; secili T është në mënyrë të pavarur një lidhës opsional; secila Z është në

mënyrë të pavarur H, një lipid, një mbartës, një oligonukleotid, një polimer, një polipeptid, një etiketë e zbulueshme, ose një etiketë; dhe n është një numër i plotë prej 7 deri në 100.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku:

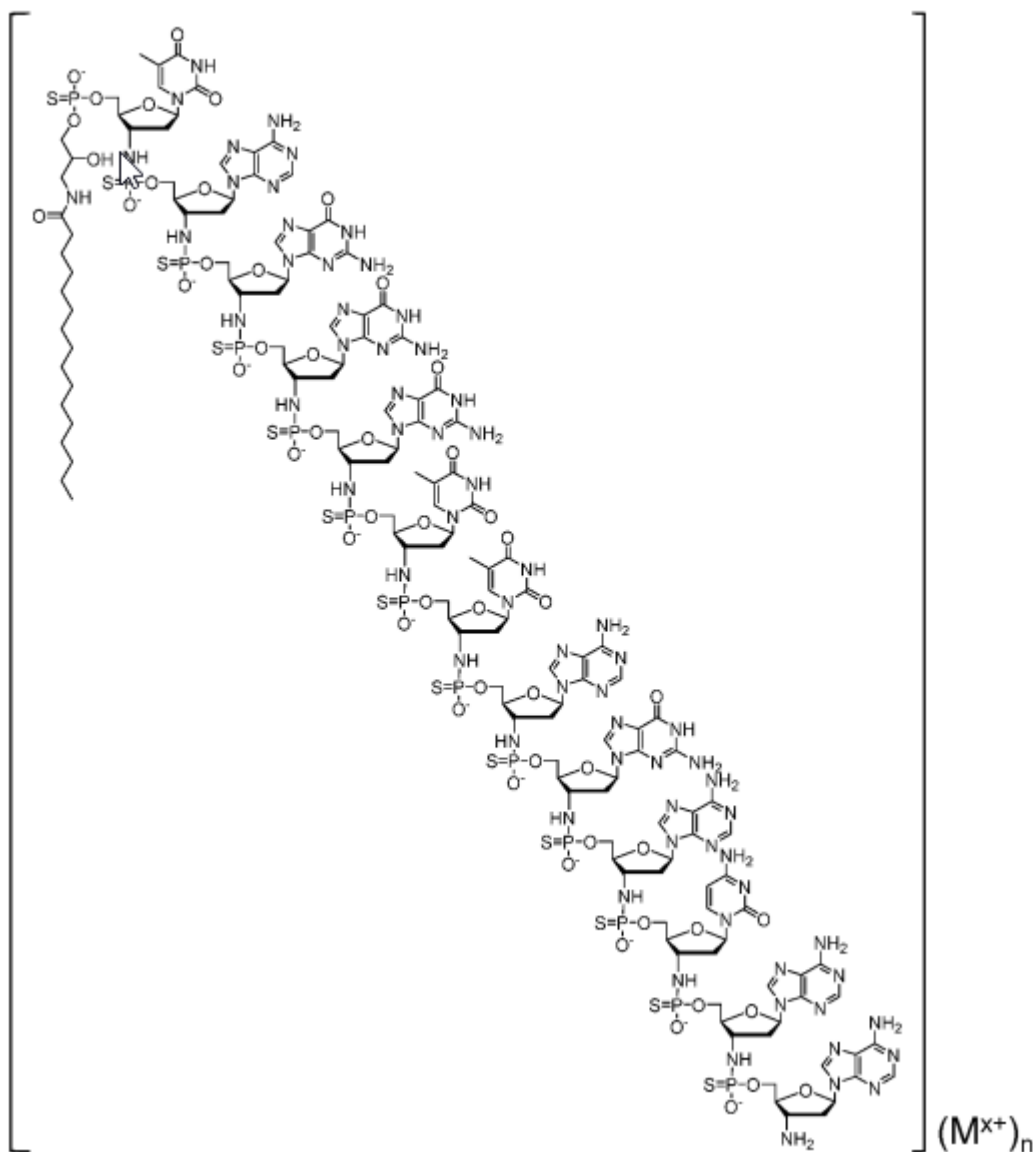
polinukleotidi përfshin një sekuencë që përfshin 13 ose më shumë nën-njësi nukleozide plotësuese të përbërësit ARN të telomerazës humane, ose polinukleotidi përfshin midis 10 dhe 50 nën-njësi nukleozide kontigjente plotësuese të përbërësit ARN të telomerazës humane.

5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku njësitë e nukleozideve janë bashkuar të gjitha me lidhjet ndër-nënnjësi tiofosforamidate N3' → P5.

6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku polinukleotidi përfshin një sekuencë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: GTTAGGGTTAG (SEQ ID NO:4), TAGGGTTAGACAA (SEQ ID NO:3) dhe CAGTTAGGGTTAG (SEQ ID NO:5).

7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku polinukleotidi konjugohet në një pjesë lipide përmes një lidhësi opsional.

8. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-7 -, ku krija e dytë polinukleotide ka strukturën:



ku secili  $Mx$  + është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose një kundërvajtje kationike, secili  $x$  është në mënyrë të pavarur 1, 2 ose 3 dhe  $n$  është një numër i plotë nga 5 në 13.

9. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku pas hapit të përzierjes d) kripa e dytë polinukleotide është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e polinukleotidit.

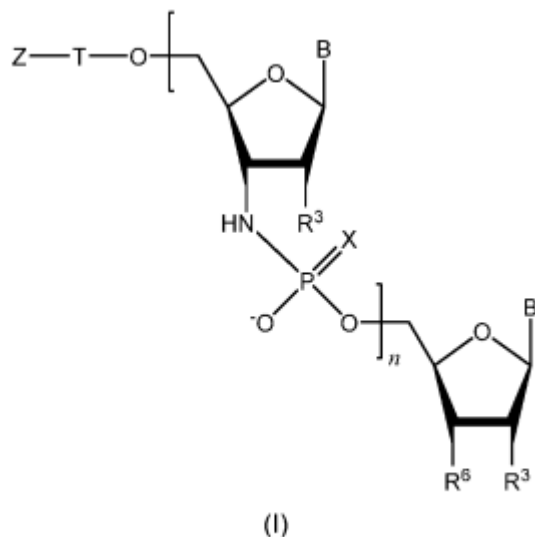
10. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku pas hapit të përzierjes d), kripa e dytë polinukleotide është një kripë monovalente e kationit të polinukleotidit, më e preferueshme një kripë natriumi e polinukleotidit.

11. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-10, duke përfshirë më tej, përpara hapit kontaktues a), heqjen e polinukleotide nga një mbështetje e sintezës në fazë të ngurtë për të prodhuar kompozimin e parë polinukleotid si një përgatitje sintetike e papërpunuar e polinukleotidit.

12. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku para hapit të kontaktit a) kompozimi i parë polinukleotid përfshin një kripë monovalente të kationit të polinukleotidit.

13. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku hapi kontaktues a) përfshin ngarkimin dhe përzierjen e kompozimit të parë polinukleotid nga një mbështetje e shkëmbimit të kationit.
14. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku hapi ndarës b) përfshin centrifugimin e kompozimit të polinukleotidit të parë të kontaktuar për të rrotulluar sedimentin e parë të kripës polinukleotide, ose filtrimin e kripës së parë polinukleotide nga kompozimi i parë polinukleotid i kontaktuar.
15. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku kompozimi i dytë polinukleotid i hapit b) ngarkohet direkt në mbështetje të kromatografisë së fazës së kundërt.
16. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-15, duke përfshirë më tej, përpara hapit kontaktues c), shpërndarjen e kompozimit të dytë polinukleotide në një tretës.
17. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-16, ku: të paktën një kundërvënës kation multivalent është dyvalent, më e preferueshme e zgjedhur nga grupi i përbërë prej magnez, zink dhe kalcium; ose të paktën një kundërvënës kation multivalent është trivalent, mundësisht alumini.
18. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ku kripa e parë polinukleotide përfshin më tej një kundërvënës kationi monovalent.
19. Një kompozim që përfshin: një precipitat të kripës së një polinukleotidi që përfshin të paktën një kundërvënës kation shumëivalent; ku polinukleotidi ka një sekuençë prej 7 ose më shumë nënnjësish nukleozide plotësuese të komponentit ARN të telomerazës humane dhe të paktën dy nga nënnjësitë nukleozide janë bashkuar nga një lidhje ndër-nën-njësi N3 'P -P5' tiofosforamidat.
20. Kompozimi I pretendimit 19, ku: të paktën një kundërvënës kation multivalent është dyvalent, më e preferueshme e zgjedhur nga grupi i përbërë prej magnez, zink dhe kalcium, më shumë e preferueshme magnezi; ose të paktën një kundërvënës kation multivalent është trivalent, më e preferueshme alumini.
21. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-20, ku kripa polinukleotide përfshin 3 mol% ose më shumë nga kundërvihet kation multivalent ose pëfshin 1.0% ndaj peshës ose më shumë nga kundërvihet kation multivalent.
22. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-21, ku kompozimi është një sediment.
23. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-22, ku polinukleotidi përshkruhet nga Formula (I):





ku: secila B është në mënyrë të pavarur një purinë, një purinë e mbrojtur, një pirimidinë ose një pirimidinë e mbrojtur, ose një analog i tyre; secili X është në mënyrë të pavarur oksigjen ose squfur; secila  $R^3$  është në mënyrë të pavarur hidrogjen, fluoro, hidroksil, një alkoksi, një alkoksi i zëvendësuar ose një hidroksil i mbrojtur;

$R^6$  është amino, hidroksil, një amino e mbrojtur, një hidroksi e mbrojtur, -O-T-Z ose -NH-T-Z; secilia T është në mënyrë të pavarur një lidhës opsional; secila Z është në mënyrë të pavarur H, një lipid, një mbartës, një oligonukleotid, një polimer, një polipeptid, një etiketë e zbulueshme ose një etiketë; dhe n është një numër i plotë prej 7 deri në 100.

24. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-23, ku:

polinukleotidi përfshin një sekuencë që përfshin 13 ose më shumë nënndarje nukleozide plotësuese të përbërësit ARN të telomerazës humane; ose polinukleotidi përfshin midis 10 dhe 50 nënnjësi nukleozide të afërta plotësuese të përbërësit ARN të telomerazës humane.

25. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-24, ku njësitë e nukleozidit janë bashkuar të gjitha nga lidhjet ndër-nënnjësi tiofosforamidate N3' → P5.

26. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-25, ku polinukleotidi përfshin një sekuencë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: GTTAGGGTTAG (SEQ ID NO:4), TAGGGTTAGACAA (SEQ ID NO:3) dhe CAGTTAGGGTTAG (SEQ ID NO:5).

27. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-26, ku një terminal 5'ose 3' i polinukleotidit është konjuguar në një pjesë lipide përmes një lidhësi opsional.

28. Kompozimi i çdo njërit prej pretendimeve 19-27, ku polinukleotidi ka strukturën: ku secila  $Mx +$  është në mënyrë të pavarur një kundërvajtje kationike, secili x është 1, 2 ose 3 dhe n është 5 deri në 12.

(96) 17791737.4 / 28/09/2017

(22) 16/06/2020

(21) AL/P/ 2020/393

(54) **FRENUESIT BETA-LAKTAMAZ**

10/09/2020

(30) US 201662401022 P 28/09/2016 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

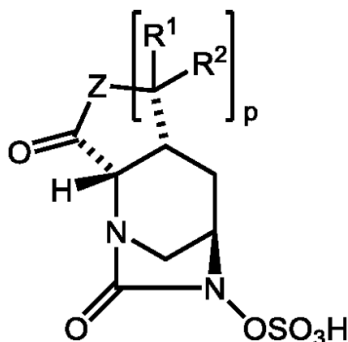
(72) CASAREZ, Anthony (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron Way, Emeryville, California 94608); LIN, Xiaodong (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 5300 Chiron Way, Emeryville, California 94608); RECK, Folkert (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 5300 Chiron Way, Emeryville, California 94608); SIMMONS, Robert Lowell (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 5300 Chiron Way, Emeryville, California 94608); ZHU, Qingming (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 5300 Chiron Way, Emeryville, California 94608); FUREGATI, Markus (Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel); KOCH, Guido (Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel); OSSOLA, Flavio (Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (A):



ku p është 1 ose 2;

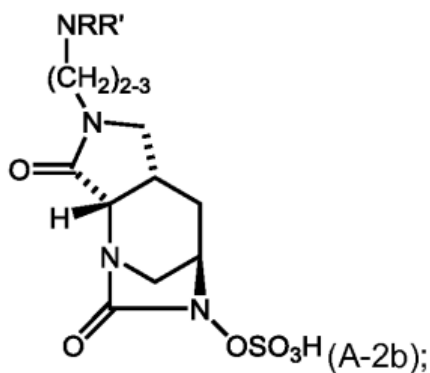
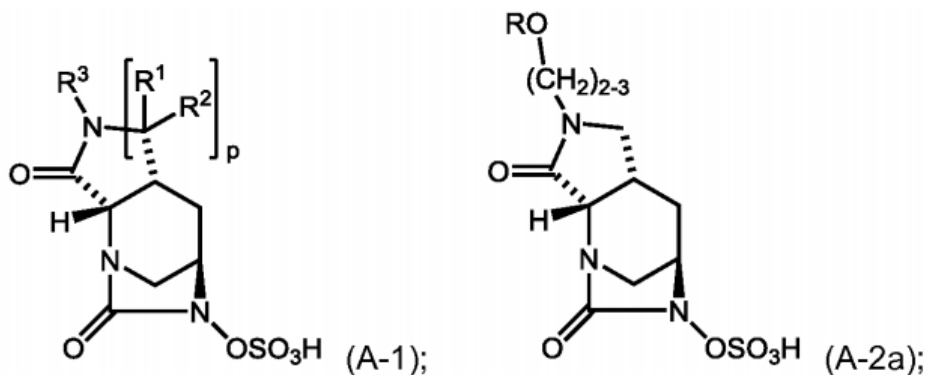
R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halo, CN, -OR, okso, dhe -NRR'; Z është NR<sup>3</sup> ose N-OR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën rastisje nga H, Cy, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga Cy, halo, CN, -OR, dhe -NRR'; Cy është një Unazë C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil ose unazë heterociklike me 4-6 elementë që përmban një ose dy heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S si anëtarë të unazës, dhe Cy është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga okso, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil, CN, -OR, dhe -NRR'; dhe R dhe R' janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo, -OH, -CN, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil), okso, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil), dhe -

$N(C_1-C_4 \text{ alkil})_2$ , ose R dhe R' të marra së bashku me atomin e azotit, në të cilin të dy janë bashkuar mund të formojnë një unazë të zgjedhur nga piperidin, morfoline, pirolidin, dhe azetidin, ku unaza është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo,  $C_1-C_2$  alkil,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-O-(C_1-C_4 \text{ alkil})$ , okso,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ alkil})$ , dhe  $-N(C_1-C_4 \text{ alkil})_2$ ;

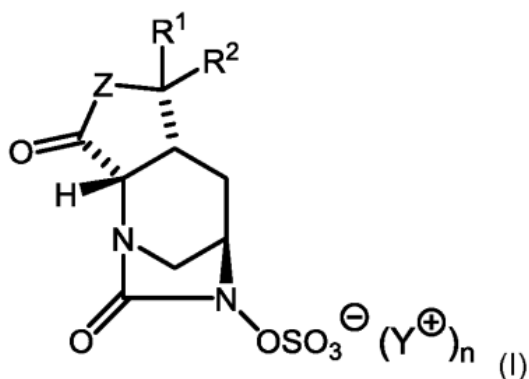
ose një kripë ose formë zwitterionike e tyre.

2. Përbërja e pretendimit 1, e cila është një përbërje e një prej formulave të mëposhtme:



ose një kripë ose formë zwitterionike e tyre

3. Një përbërje e pretendimit 1, e cila është një përbërje e Formulës (I):



ku:

$R^1$  dhe  $R^2$  janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halo, CN, -OR, okso, dhe -NRR';  
Z është  $NR^3$  ose  $N-OR^3$ ;

$R^3$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën rastisje nga H, Cy, dhe  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga Cy, halo, CN, -OR, dhe -NRR'; Cy është një unazë  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil, ose unazë heterociklike me 4-6 elementë që përmban një ose dy heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S si anëtarë të unazës, dhe Cy është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga okso, halo,  $C_1$ - $C_2$  alkil, CN, -OR, dhe -NRR'; dhe

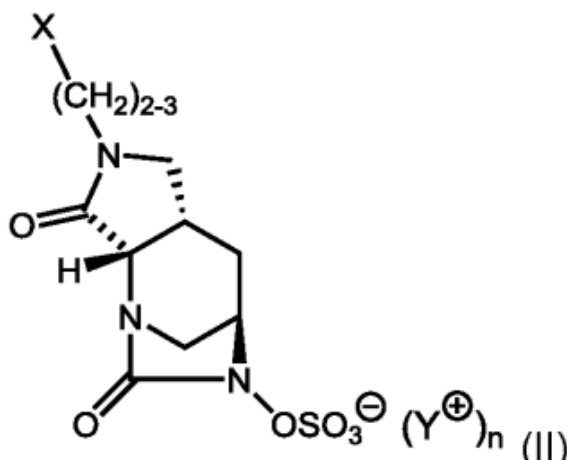
R dhe  $R'$  janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo, -OH, -CN, -O-( $C_1$ - $C_4$  alkil), okso, - $NH_2$ , -NH( $C_1$ - $C_4$  alkil), dhe -N( $C_1$ - $C_4$  alkil)<sub>2</sub>, ose R dhe  $R'$  të marra së bashku me atomin e azotit, në të cilin të dy janë bashkuar mund të formojnë një unazë të zgjedhur nga piperidin, morfoline, pirolidin, dhe azetidin, ku unaza është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo,  $C_1$ - $C_2$  alkil, -OH, -CN, -O-( $C_1$ - $C_4$  alkil), okso, - $NH_2$ , -NH( $C_1$ - $C_4$  alkil), dhe -N( $C_1$ - $C_4$  alkil)<sub>2</sub>;

Y është një grup kationik;

n është 0 ose 1; dhe

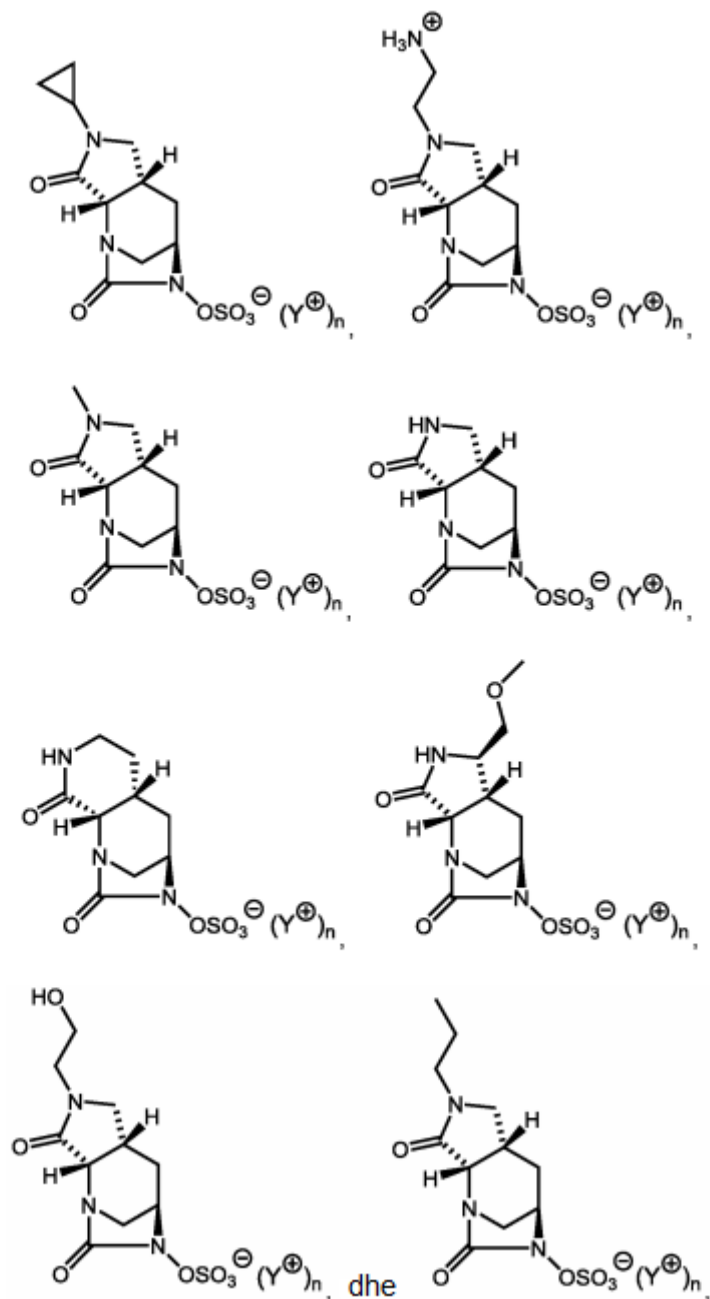
kur n është 0 përbërja e Formulës I është në një formë zwitterionike.

4. Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 3, ku Z është  $NR^3$ , dhe  $R^3$  është H ose  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -OR ose -NRR', ose një kripë ose formë zwitterionike e tyre, dhe ku  $R^3$  në mënyrë të veçantë është (i)  $C_1$ - $C_2$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -OR ose -NRR', ose një kripë ose formë zwitterionike e tyre, ose (ii) H, ose një kripë ose formë zwitterionike e tyre.
5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku  $R^1$  dhe  $R^2$  janë të dyja H, ose një kripë ose formë zwitterionike e tyre.
6. Përbërja e pretendimit 1 ose 3, e cila ka strukturën:



ku X është -OR ose -NRR';  
si një kripë ose formë zwitterionike e tyre.

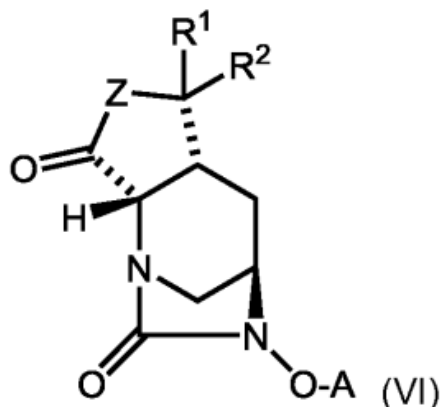
7. Përbërja e pretendimit 1 ose 3, e cila është zgjedhur nga:



dhe kripa ose format zwitterionike të tyre.

8. Përbërja e njërit prej pretendimeve 1-3, ku n është 1 dhe Y është zgjedhur nga natriumi, kaliumi, amoniumi, kalciumi, magnezi, hekuri, argjendi, zinku dhe bakri, në mënyrë të veçantë nga natriumi.
9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, e cila është në një kripë ose formë zwitterionike farmaceutikisht të pranueshme.

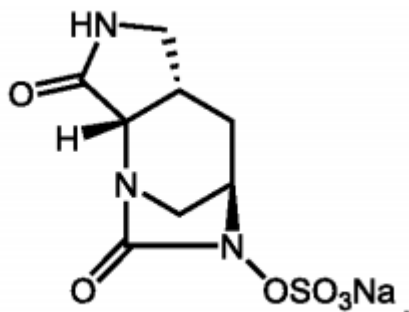
10. Një përbërje e Formulës (VI):



ku:

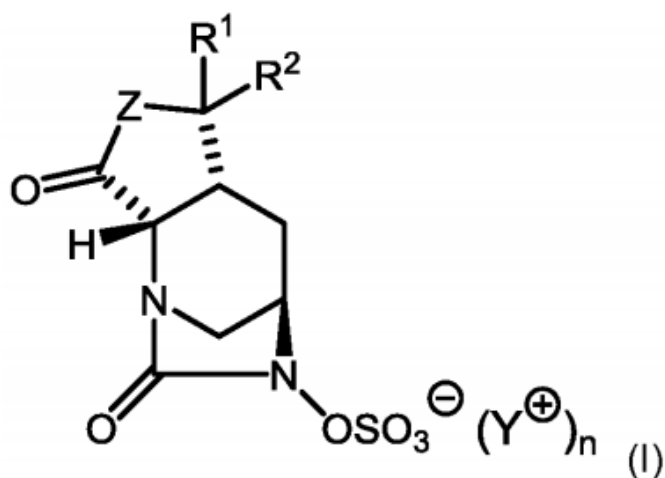
$R^1$  dhe  $R^2$  janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halo, CN, -OR, okso, dhe -NRR'; Z është  $NR^3$  ose  $N-OR^3$ ;  $R^3$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën rastisje nga H, Cy, dhe  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga Cy, halo, CN, -OR, dhe -NRR'; Cy është një unazë  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil ose unazë heterociklike me 4-6 elementë që përmban një ose dy heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S si anëtarë të unazës, dhe Cy është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga okso, halo,  $C_1$ - $C_2$  alkil, CN, -OR, dhe -NRR'; dhe R dhe R' janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe  $C_1$ - $C_4$  alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo,  $C_1$ - $C_2$  alkil, -OH, -CN, -O-( $C_1$ - $C_4$  alkil), okso, - $NH_2$ , -NH( $C_1$ - $C_4$  alkil), dhe -N( $C_1$ - $C_4$  alkil)<sub>2</sub>, ose R dhe R' të marra së bashku me atomin e azotit, në të cilin të dy janë bashkuar mund të formojnë një unazë të zgjedhur nga piperidin, morfoline, pirolidin, dhe azetidin, ku unaza është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo,  $C_1$ - $C_2$  alkil, -OH, -CN, -O-( $C_1$ - $C_4$  alkil), okso, - $NH_2$ , -NH( $C_1$ - $C_4$  alkil), dhe -N( $C_1$ - $C_4$  alkil)<sub>2</sub>;  
A është H ose -CH<sub>2</sub>-Ph, ku Ph përfaqëson fenil të zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe të zgjedhur nga halo,  $C_1$ - $C_4$  alkil,  $C_1$ - $C_4$  alkoksi; ose një kripë e tyre.

11. Përbërja e formulës (VII):

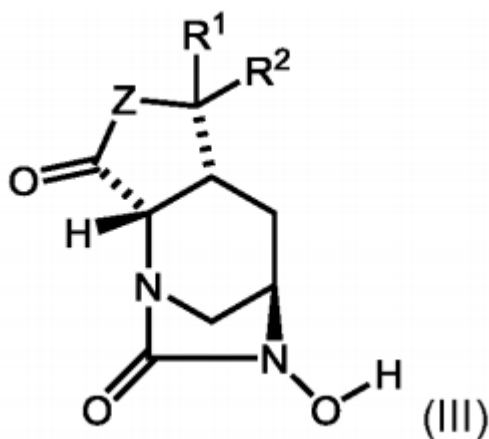


12. Përbërja e pretendimit 11 në formë kristaline, e cila në mënyrë të veçantë tregon një endotermë në kalorimetrinë e skanimit diferencial ndërmjet 283 °C dhe 350 °C dhe e cila është karakterizuar në mënyrë opsionale nga maja XRPD në kënde të difraksionit (2Theta) prej 8.3 dhe 16.6 gradë, karakterizuar më tej në mënyrë opsionale nga një ose më shumë maja të shtuara XRPD në kënde të difraksionit (2Theta) prej 25.1 ose 31.3 gradë, karakterizuar më tej në mënyrë opsionale nga një ose më shumë maja të shtuara XRPD në kënde të difraksionit (2Theta) prej 27.4 ose 28.7 gradë dhe karakterizuar më tej në mënyrë opsionale nga një ose më shumë maja të shtuara XRPD në kënde të difraksionit (2Theta) prej 19.5 gradë ose 21.7 gradë.

13. Një proces për të bërë një përbërje të Formulës (I),

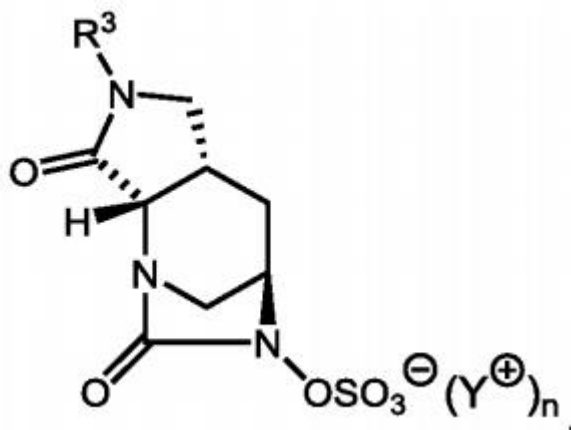


sipas pretendimit 3;  
ku procesi përfshin kontaktimin e një përbërje të Formulës (III)



ku Z, R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> dhe R<sup>3</sup> janë siç përcaktohet në pretendimin 3, në mënyrë të veçantë ku Z është NR<sup>3</sup>, dhe R<sup>3</sup> është H ose C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -OR ose -NRR', me një agjent sulfonylues në prani të një baze,

**14.** Procesi i pretendimit 13, ku përbërja e Formulës (I) është e formulës



dhe ku R<sup>3</sup> në mënyrë të veçantë është H.

**15.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

**16.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në terapi.

**17.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-12 për përdorim në trajtimin e një infeksioni bakterial, në mënyrë të veçantë në trajtimin e një infeksioni bakterial Gram-negativ, në mënyrë më të veçantë në trajtimin e një infeksioni bakterial Gram-negativ të shkaktuar nga një specie e Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Moraxella, Providencia, Clostridium, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Serratia, Acinetobacter, Bacteroides, Prevotella, Campylobacter, Neisseria, Enterococcus ose Stenotrophomonas.

**18.** Një kombinim farmaceutik, që përfshin në përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 dhe një antibiotik beta-laktam.

**19.** Kombinimi farmaceutik i pretendimit 18 për përdorim në trajtimin e një infeksioni bakterial Gram-negativ, ku përbërja e Formulës (A) në mënyrë të veçantë është administruar në një sasi efektive për të forcuar aktivitetin antibakterial të antibiotikut beta-laktam.

**20.** Kombinimi farmaceutik i pretendimit 18 për përdorim në trajtimin e një infeksioni bakterial i cili është një pneumoni nosokomiale, një infektion intraabdominal ose një infektion i traktit urinar të shkaktuar nga një specie Enterobacteriaceae ose Pseudomonas.



(11) **9308**

(97) EP3243392 / 29/04/2020

(96) 17169029.0 / 02/05/2017

(22) 17/06/2020

(21) AL/P/ 2020/395

(54) **MAKARONA ME NJË FORMË TE RE**

21/08/2020

(30) IT UA20163318 10/05/2016 IT

(71) BARILLA G. e R. Fratelli S.p.A.

Via Mantova, 166, 43100 Parma, IT

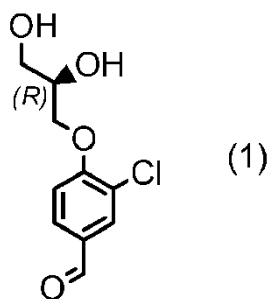
(72) ROSSI, Stefano (Via Maestà, 4, 43022 Montechiarugolo (Parma)); MARIANI, Manuel (Via Calindri, 16, 40068 San Lazzaro di Savena (Bologna)) ;BARDIANI, Italo (Via Rossi, 25, 43123 Parma)

(74) Krenar LOLOÇI

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

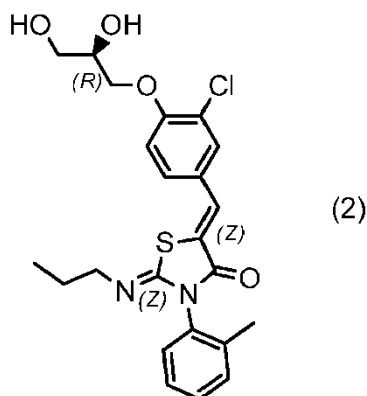
(57)

1. Një proces për përgatitjen e (R)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd (1):



proces i cili përfshin reaksionin 3-kloro-4-hidroksibenzaldehyd me (R)-3-kloro-1,2-propanediol dhe izolimin e (R)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd të fituar nga kristalizimi, ku reaksioni i 3-kloro-4-hidroksibenzaldehyd me (R)-3-kloro-1,2-propanediol kryhet në prani të kaliumit bazë tert-butoksidit dhe tretësit-n-propanol, në një temperaturë më të lartë se 50 ° C, dhe ku (R)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd i fituar është kristalizuar në ujë plus bashkë-tretës n-propanol.

2. Procesi sipas pretendimit 1, që përfshin më tej reaksionin (R)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd të fituar (1) me 2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-on për të formuar (2Z,5Z)-5-(3-kloro-4-((R)-2,3-dihidroksipropoksi)benziliden)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiazolidin-4-on (2):



3. Procesi sipas pretendimit 2, ku 2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-on përgatitet duke reaguuar o-tolil-izo-tiocianat me n-propilamin e ndjekur nga reaksioni me bromid bromo-acetil dhe piridinën bazë, ku nuk ndodh asnjë izolim dhe / ose pastrim i ndërmjetësve dhe ku 2 - [(Z) -propilimino] -3-o-tolil-tiazolidin-4-on i fituar nuk është i izoluar dhe / ose pastruar para reaksionit me (R) -3-kloro-4- (2,3-dihidroksipropoksi ) - benzaldehid (1).

4. Procesi sipas pretendimit 3, ku (R)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd (1) reagon me 2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-on në prani të etanolit tretës dhe acetatit të natriumit bazë, në një temperaturë më të lartë se 50 °C.

5. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 2 deri në 4, **karakterizuar në atë që (R)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd (1)** është izoluar nga një kristalizim i vetëm para reaksionit me 2-[(Z)-propilimino]-3-o-tolil-tiazolidin-4-on.

6. Procesi sipas çdo njërit prej pretendimeve 2 deri në 5, ku në një hap të parë të izolimit, përbërja e fituar (2) izolohet nga kristalizimi.

7. Procesi sipas pretendimit 6, ku përbërja kristaline e fituar (2) pastrohet më tej nga një ose më shumë hapa të rikristalizimit.

8. Përbërja (*R*)-3-kloro-4-(2,3-dihidroksipropoksi)-benzaldehyd në formë kristaline.

9. Forma kristaline sipas pretendimit 8, **karakterizuar nga** prania e pikëve në diagramin e difraksionit të pluhurit me rreze X në këndet e mëposhtme të refraksionit  $2\theta$ :  $7.3^\circ$ ,  $9.7^\circ$ ,  $12.7^\circ$ ,  $13.3^\circ$ ,  $19.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $27.9^\circ$ , dhe  $28.5^\circ$ , ku diagrami i difraksionit të pluhurit me rreze X fitohet duke përdorur rrezatimin Cu K $\alpha$ 1 ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) dhe zhveshja e komponentit K $\alpha$ 2 dhe ku saktësia e vlerave  $2\theta$  është në rangun e  $\pm 0.1$ - $0.2^\circ$ .

10. Forma kristaline sipas pretendimit 8 ose 9, e cila ka një pikë shkrirjeje prej  $94 \pm 5^\circ \text{C}$  siç përcaktohet nga kalorimetria e skanimit diferencial.

11. 13. Përdorimi i formës kristaline të çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 10 për përgatitjen e (2*Z*,5*Z*)-5-(3-kloro-4-((*R*)-2,3-dihidroksipropoksi)benziliden)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)thiazolidin-4-on.

(11) **9340**

(97) EP3303373 / 08/04/2020

(96) 16729701.9 / 27/05/2016

(22) 19/06/2020

(21) AL/P/ 2020/406

(54) **STRUKTURA TË NËNNJËSISË A TË TOKSINËS SHIGA, TË CIMUNIZUARA DHE MOLEKULA QË ETIKETOJNË QELIZAT QË PËRMBAJNË TË NJËJTËN**

12/09/2020

(30) 201562168758 P 30/05/2015 US; 201562168759 P 30/05/2015 US; 201562168760 P 30/05/2015 US; 201562168761 P 30/05/2015 US; 201562168762 P 30/05/2015 US and 201562168763 P 30/05/2015 US

(71) Molecular Templates, Inc.

9301 Amberglen Boulevard Suite 100, Austin, TX 78729, US

(72) POMA, Eric (165 Christopher Street, New York, NY 10014); WILLERT, Erin (2230 Mockingbird Drive, Round Rock, TX 78681); ROBINSON, Garrett Lee (14301 Mowsbury Drive, Austin, TX 78717); RAJAGOPALAN, Sangeetha (1524 Westmeadow Trail, Round Rock, TX 78665); BRIESCHKE, Brigitte (3307 Goodwin Ave., Austin, TX 78702)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

**1.** Një polipeptid efektor i toksinës Shiga që përmban:

- i) një epitop të qelizës T CD8+ heterolog, të përfshirë ose të ndërfutur; dhe
- ii) një shkëputje të të paktën një zone të epitopit të qelizës B dhe/ose të qelizës T CD4+, endogjen, e cila nuk mbivendoset me epitopin e qelizës T CD8+ të përfshirë ose të ndërfutur, heterolog;

ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga është i aftë të shfaqë një funksion efektor të toksinës Shiga të përzgjedhur nga një ose më shumë prej:

drejtimin e kursit ndërqelizor tek citosoli i një qelize në të cilën është i pranishëm polipeptidi,  
drejtimin e kursit ndërqelizor me një ngarkesë, frenimin e një funksioni ribosomik, çaktivizimin enzimatikisht të një ribosomi, dhe citotoksicitet; dhe

ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga përmban ose konsiston në një sekuencë që është të paktën 85% identike me një sekuencë të përzgjedhur nga:

- (i) aminoacidet 75 deri në 251 të SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, ose SEQ ID NO: 3;
- (ii) aminoacidet 1 deri në 241 të SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, ose SEQ ID NO: 3;

(iii) aminoacidet 1 deri në 251 të SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, ose SEQ ID NO: 3; dhe

(iv) aminoacidet 1 deri në 261 të SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, ose SEQ ID NO: 3.

2. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga të pretendimit 1, që përmban një epitop të qelizës T CD8+ heterolog, të përfshirë; ku epitopi i qelizës T CD8+ heterolog, i përfshirë zëvendëson një numër ekuivalent të mbetjeve aminoacide në një polipeptid efektor të toksinës Shiga parentale në mënyrë të tillë që polipeptidi efektor i toksinës Shiga ka numrin total të njëjtë të aminoacideve ashtu si edhe polipeptidi efektor i toksinës Shiga parentale.
3. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 1 ose i pretendimit 2, ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga është i aftë për transportimin ndërqelizor të epitopit të qelizës T CD8+ heterolog, të përfshirë ose të ndërfutur nga një ndarje endosomale të hershme të një qelize në të cilën polipeptidi efektor i toksinës Shiga është i pranishëm në një molekulë MHC të klasës I të qelizës;  
opsionalisht ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga është i aftë të shfaqë një ose më shumë funksione efektore të toksinës Shiga përveç transportit ndërqelizor të epitopit të qelizës T CD8+, heterolog, të përfshirë nga një ndarje endosomale e mëparshme e një qelize në të cilën polipeptidi efektor i toksinës Shiga është i pranishëm në një molekulë MHC të klasës I të qelizës.
4. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-3, ku shkëputja përmban një mutacion, në raport me një Nënjesi A të toksinës Shiga të tipit të egër, në qelizën B dhe/ose zonën e epitopit të qelizës-T CD4+ të përzgjedhur nga grupi i zonave vetvetiu të pozicionuara të Nënjesisë A të toksinës Shiga që konsistojnë në: 1-15 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 3-14 të SEQ ID NO:3; 26-37 të SEQ ID NO:3; 27-37 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 39-48 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 42-48 të SEQ ID NO:3; 53-66 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 94-115 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 141-153 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 140-156 të SEQ ID NO:3; 179-190 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 179-191 të SEQ ID NO:3; 204 të SEQ ID NO:3; 205 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 210-218 të SEQ ID NO:3; 240-260 të SEQ ID NO:3; 243-257 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 254-268 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 262-278 të SEQ ID NO:3; 281-297 të SEQ ID NO:3; 285-293 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 4-33 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 34-78 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 77-103 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 128-168 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 160-183 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 236-258 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; dhe 274-293 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2.
5. Polipeptidi i efektorit të toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-4, ku epitopi i qelizës T CD8+, heterolog, i përfshirë ose i ndërfutur shkëput epitopin e qelizës-B, endogjen dhe/ose zonën e epitopit të qelizës T CD4+ të përzgjedhur nga grupi i zonave vetvetiu të pozicionuara të Nënjesisë A të toksinës Shiga që konsistojnë në:

1-15 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 3-14 të SEQ ID NO:3; 26-37 të SEQ ID NO:3; 27-37 ose SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 39-48 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 42-48 të SEQ ID NO:3; 53-66 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 94-115 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 141-153 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 140-156 të SEQ ID NO:3; 179-190 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 179-191 të SEQ ID NO:3; 204 të SEQ ID NO:3; 205 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 210-218 të SEQ ID NO:3; 240-260 të SEQ ID NO:3; 243-257 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 254-268 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 262-278 të SEQ ID NO:3; 281-297 të SEQ ID NO:3; 285-293 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 4-33 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 34-78 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 77-103 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 128-168 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 160-183 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 236-258 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; dhe 274-293 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2.

6. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-5, i cili përmban shkëputjet e të paktën dy, tre, katër, pesë, gjashtë, shtatë, tetë, ose të më shumë zonave të epitopit të qelizës B dhe/ose të qelizës T CD4+ endogjen.
7. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-6, ku të paktën një shkëputje përmban një zëvendësim të një mbetjeje aminoacide në raport me një Nënjësi A të toksinës Shiga të tipit të egër; opsionalisht ku të paktën një shkëputje përmban një tërësi zëvendësimesh të mbetjes aminoacide në zonë epitope në raport me një Nënjësi A të toksinës Shiga të tipit të egër.
8. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 7, ku:
  - (i) të paktën një zëvendësim ndodh në mbetjen aminoacide të Nënjësisë A të toksinës Shiga vetvetiu të pozicionuar të përzgjedhur nga grupi që konsiston në: 1 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 4 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 6 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 8 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 9 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 11 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 12 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 33 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 43 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 44 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 45 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 46 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 47 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 48 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 49 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 50 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 51 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 53 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 54 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 55 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 56 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 57 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 58 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 59 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 60 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 61 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 62 të SEQ ID NO:1 ose SEQ

ID NO:2; 84 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 88 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 94 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 96 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 104 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 105 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 107 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 108 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 109 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 110 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 111 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 112 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 141 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 147 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 154 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 179 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 180 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 181 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 183 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 184 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 185 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 186 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 187 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 188 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 189 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 197 të SEQ ID NO:3; 198 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 204 të SEQ ID NO:3; 205 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 247 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 247 të SEQ ID NO:3; 248 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 250 të SEQ ID NO:3; 251 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; 264 të SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3; 265 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2; dhe 286 të SEQ ID NO:1 ose SEQ ID NO:2;

(ii) të paktën një zëvendësim është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

D në A, D në G, D në V, D në L, D në I, D në F, D në S, D në Q, D në M, D në R, E në A, E në G, E në V, E në L, E në I, E në F, E në S, E në Q, E në N, E në D, E në M, E në R, F në A, F në G, F në V, F në L, F në I, G në A, G në P, H në A, H në G, H në V, H në L, H në I, H në F, H në M, I në A, I në V, I në G, I në C, K në A, K në G, K në V, K në L, K në I, K në M, K në H, L në A, L në V, L në G, L në C, N në A, N në G, N në V, N në L, N në I, N në F, P në A, P në G, P në F, R në A, R në G, R në V, R në L, R në I, R në F, R në M, R në Q, R në S, R në K, R në H, S në A, S në G, S në V, S në L, S në I, S në F, S në M, T në A, T në G, T në V, T në L, T në I, T në F, T në M, T në S, V në A, V në G, Y në A, Y në G, Y në V, Y në L, Y në I, Y në F, Y në M, dhe Y në T; dhe/ose

(iii) të paktën një zëvendësim është përzgjedhur nga grupi i zëvendësimeve në pozicionet native të Nënjjësisë A të një toksine Shiga që konsiston në:

K1 në A, G, V, L, I, F, M ose H; T4 në A, G, V, L, I, F, M, ose S; D6 në A, G, V, L, I, F, S, Q ose R; S8 në A, G, V, I, L, F, ose M; T9 në A, G, V, I, L, F, M, ose S; S9 në A, G, V, L, I, F, ose M; K11 në A, G, V, L, I, F, M ose H; T12 në A, G, V, I, L, F, M, S, ose K; S12 në A, G, V, I, L, F, ose M; S33 në A, G, V, L, I, F, M, ose C; S43 në A, G, V, L, I, F, ose M; G44 në A ose L; S45 në A, G, V, L, I, F, ose M; T45 në A, G, V, L, I, F, ose M; G46 në A ose P; D47 në A, G, V, L, I, F, S, M, ose Q; N48 në A, G, V, L, M ose F; L49 në A, V, C, ose G; Y49 në A, G, V, L, I, F, M, ose T; F50 në A, G, V, L, I, ose T; A51 në V; D53 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; V54 në A, G, I, ose L; R55 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; G56 në A ose P; 157 në A, G, V, ose M; L57 në A, V, C, G, M, ose F; D58 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; P59 në A, G, ose F; E60 në A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, T, ose R; E61 në

A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, ose R; G62 në A; R84 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; V88 në A ose G; 188 në A, V, C, ose G; D94 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; S96 në A, G, V, I, L, F, ose M; T104 në A, G, V, L, I, F, M; ose N; A105 në L; T107 në A, G, V, L, I, F, M, ose P; S107 në A, G, V, L, I, F, M, ose P; L108 në A, V, C, ose G; S109 në A, G, V, I, L, F, ose M; T109 në A, G, V, I, L, F, M, ose S; G110 në A; S112 në A, G, V, L, I, F, ose M; D111 në A, G, V, L, I, F, S, Q, ose T; S112 në A, G, V, L, I, F, ose M; D141 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; G147 në A; V154 në A ose G. R179 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; T180 në A, G, V, L, I, F, M, ose S; T181 në A, G, V, L, I, F, M, ose S; D183 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; D184 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; L185 në A, G, V ose C; S186 në A, G, V, I, L, F, ose M; G187 në A; R188 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; S189 në A, G, V, I, L, F, ose M; D198 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; R204 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; R205 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K ose H; S247 në A, G, V, I, L, F, ose M; Y247 në A, G, V, L, I, F, ose M; R248 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; R250 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; R251 në A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, ose H; D264 në A, G, V, L, I, F, S, ose Q; G264 në A; dhe T286 në A, G, V, L, I, F, M, ose S.

9. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-8, ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në secilin prej:

SEQ ID NO:5, e cila për më tej përmban: (i) një epitop të qelizës T CD8+, heterolog, të përfshirë ose të ndërfutur i cili nuk mbivendoset me të paktën një zone të epitopit të qelizës B dhe/ose të qelizës T CD4+, endogjen, të shkëputur; ose

SEQ ID NO:4, e cila për më tej përmban: (i) një epitop të qelizës T CD8+, heterolog, të përfshirë ose të ndërfutur; dhe (ii) një shkëputje të të paktën një epitopi të qelizës B dhe/ose të qelizës T CD4+, endogjen i cili nuk mbivendoset me epitopin e qelizës T CD8+, heterolog, të përfshirë ose të ndërfutur.

10. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-9, ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga është i aftë të shfaqë një veprimtari frenimi për ribosomet me një vlerë përqendrimi frenuese gjysmë maksimale (IC<sub>50</sub>) prej 10,000 pikomolar ose më pak.
11. Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-10, ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga përmban një ose më shumë mutacione në raport me një Nënnyjësi A që shfaqet në mënyrë natyrore të një anëtari të familjes së toksinës Shiga e cila ndryshon një veprimtari enzimatike të polipeptidit efektor të toksinës Shiga, ku mutacioni i përzgjedhur nga të paktën një fshirje, ndërfutje, ose zëvendësim të mbetjes aminoacide; opsionalisht ku njëri ose më shumë mutacione reduktojnë ose eliminojnë një citotoksicitet të polipeptidit efektor të toksinës Shiga.



- 12.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-11, ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga përmban:  
një zonë të fragmentit A1 të toksinës Shiga që ka një pikë fundore-karboksi dhe një model ndarjeje të furinës të shkëputur në pikën fundore karboksi të zisë së fragmentit A1.
- 13.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 12, ku modeli i ndarjes së furinës të shkëputur përmban një ose më shumë mutacione, në raport me një Nënnejësi A të toksinës Shiga të tipit të egër, ku mutacioni që dëmton të paktën një mbetje aminoacide në një zonë të pozicionuar vetvetiu  
  
në 248-251 të Nënnejësisë A të toksinës 1 Shiga-like (SEQ ID NO:1) ose toksina Shiga (SEQ ID NO:2), ose  
në 247-250 të Nënnejësisë A të toksinës 2 Shiga-like (SEQ ID NO:3).
- 14.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 12 ose i pretendimit 13, ku modeli i ndarjes së furinës të shkëputur përmban një zëvendësim të mbetjes aminoacide në modelin e ndarjes së furinës në raport me një Nënnejësi A të toksinës Shiga të tipit të egër;  
opsionalisht ku zëvendësimi i mbetjes aminoacide në modelin e ndarjes së furinës është i një mbetjeje arginine me një mbetje aminoacide të ngarkuar jo-pozitivisht, ku mbetja aminoacide është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:  
alaninë, glicinë, prolinë, serinë, treoninë, aspartate, asparaginë, glutaminë, cisteinë, izoleucinë, leucinë, metioninë, valinë, fenilalaninë, triptofan, dhe tirozinë.
- 15.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-9, i cili përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në secilin prej SEQ ID NOs: 6-27, 29-32, 340-354, dhe 370-438.
- 16.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 15, i cili përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në SEQ ID NO: 12.
- 17.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 15, i cili përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në secilën prej SEQ ID NOs: 6-10, 13-27, 29-32, 340-354, dhe 370-438.
- 18.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 17, i cili përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në SEQ ID NO: 13.
- 19.** Polipeptidi efektor i toksinës Shiga i pretendimit 17, i cili përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në SEQ ID NO: 31.
- 20.** Një molekulë qelizë-etiketuese që përmban

- i) një zonë bashkuese e aftë për të bashkuar specifikisht një biomolekulë të etiketuar ekstraqelizore fizikisht të çiftuar tek sipërfaqja qelizore e një qelize, dhe
- ii) polipeptidi efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-19.

21. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 20, ku zona bashkuese përmban një zonë bashkuese të tipit imunoglobulinë; opsionalisht ku zona bashkuese e tipit imunoglobulinë përmban një polipeptid të përzgjedhur nga grupi që konsiston në: fragment antitrupi me domein të vetëm, fragment i ndryshueshëm me zinxhir të vetëm, fragment i ndryshueshëm antitrupi, fragment i zonës përcaktuese komplementare 3, polipeptid FR3-CDR3-FR4 i sforcuar, fragment Fd, fragment antigjen-bashkues, polipeptid me përsëritje Armadillo, domeini i 10<sup>te</sup> fibronektin i tipit III që rrjedh nga fibronektina, domeini tenaskin i tipit III, domeini me model të përsëritur ankirin, domeini A i rrjedhur nga receptori i lipoproteinës me dendësi të ulët, lipokalin, domeini Kunitz, domeini Z që rrjedh nga Proteina A, domeini që rrjedh nga kristalina gamma-B, domeini që rrjedh nga ubikuitina, polipeptidi që rrjedh nga Sac7d, domeini SH2 që rrjedh nga Fyn, miniproteinë, strukturë e domeinit lektin-like e tipit C, imitues i antitrupeve të modifikuar gjenetikisht, dhe të gjithë homologët e manipuluar të secilit prej të mësipërmeve të cilët ruajnë funksionueshmërinë bashkuese.
22. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 20, ku zona bashkuese përmban një domein V<sub>H</sub> autonomy, domein antitrupi me zinxhir të rëndë që rrjedh nga një fragment V<sub>H</sub>H kamelid ose fragment domeini V<sub>H</sub>, domein antitrupi me zinxhir të rëndë që rrjedh nga peshku kartilaginoz, receptor antigjeni i ri imunoglobuline (IgNAR), fragment V<sub>NAR</sub>, fragment scFv multimerizues (diabod, triabod, tetrabod), minibod bivalent, scFv në varg bispecifik, V<sub>H</sub>F në varg bispecifik, ose minibod bispecifik.
23. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-22, e cila përmban një grup funksional molekular të shoqëruar me pikën fundore-karboksi të polipeptidit efektor të toksinës Shiga; opsionalisht ku grupi funksional molekular përmban të paktën një aminoacid që lidh polipeptidin efektor të toksinës Shiga tek grupi funksional molekular, në mënyrë të tillë që grupi funksional molekular dhe polipeptidi efektor i toksinës Shiga ndërfaqen duke formuar një polipep të vazhduar.
24. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 23, ku grupi funksional molekular përmban ose konsiston në zonën bashkuese; ose ku grupi funksional molekular është citotoksik.
25. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 24, ku polipeptidi efektor i toksinës Shiga nuk është citotoksik dhe grupi funksional molekular është citotoksik.
26. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-25, ku pas administrimit të molekulës qelizë-etiketuese tek një qelizë fizikisht të çiftuar me një biomolekulë etiketuese ekstraqelizore për zonën bashkuese, molekula qelizë-etiketuese është e aftëtë shkaktojë vdekjen e qelizës.

27. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 26, ku qeliza e përmendur ose popullata e parë e qelizave është fizikisht e çiftuar me biomolekulën etiketuese ekstraqelizore të përmendur nëpërmjet ndërveprimeve ndërmolekulare kovalente dhe/ose jo-kovalente që çiftojnë biomolekulën etiketuese ekstraqelizore, ose një porcion të saj, në pjesën e jashtme të një qelize; ose ku biomolekula etiketuese ekstraqelizore e përmendur është një proteinë membranore integrale ose proteinë membranore periferike e shprehur nga qeliza ose nga qelizat e popullatës së parë.
28. Molekula qelizë etiketuese e pretendimit 26 ose e pretendimit 27, ku molekula qelizë-etiketuese është e aftë të shfaqë një efekt citotoksik që është të paktën 3-herë më i madh në një popullatë të parë qelizash anëtarët e së cilës janë fizikisht të çiftuar me biomolekulat etiketuese ekstraqelizore të zonës bashkuese në krahasim me një popullatë të dytë qelizash anëtarët e së cilës nuk janë fizikisht të çiftuar tek një biomolekulë etiketuese ekstraqelizore e zonës bashkuese.
29. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-28, ku zona bashkuese është e aftë të bashkohet në një molekulë etiketuese ekstraqelizore të përzgjedhur nga grupi që konsiston në:  
CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EGFR, EpCAM, EphB2, antigjen membranor specifik i prostatës, Cripto, CDCP1, endoglinë, proteinë e aktivizimit të fibroblastit, Lewis-Y, CD19, CD21, CS1/ SLAMF7, CD33, CD52, CD133, gpA33, mucinë, TAG-72, receptor transmembranor me veprimtari të tirozinë kinasës, anhidraza karbonie IX, proteinë që bashkohet me folatin, gangliosidi GD2, gangliosidi GD3, gangliosidi GM2, gangliosidi Lewis-Y2, VEGFR, Alpha V beta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, tenascinë, CD64, mezotelin, BRCA1, tirosinazë, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, beta-cateninë, MUM-1, kaspas-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, antigjen karcinoembrionik, antigjen specifik i prostatës, antigjen i qelizave staminale të prostatës, aspartil (asparaginil) beta-hidroksilaza njerëzore, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, MART-1/MelanA, gp100, antigjen i shoqëruar me tirosinazën, HPV-E7, antigjen i virusit Epstein-Barr, Bcr-Ab1, antigjen i alfa-fetoproteinës, 17-A1, antigjen i tumorit të fshikëzës së urinës, CD38, CD15, CD23, CD45, CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, IL-1R, galektinë-9, mrp-14, NKG2D, PD-L1, Siglec-8, Siglec-10, CD49d, CD13, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, FcεRIα, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80, CD86, CD105, CD115, F4/80, ILT-3, galektinë-3, CD11a-c, GITRL, molekula e klasës I MHC, molekula e Klasës II MHC, CD284, CD107-Mac3, CD195, HLA-DR, CD16/32, CD282, CD11c, dhe cilido fragment imunogjenik i secilit prej të lartpërmendurve.
30. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-29, e cila përmban peptidin bashkues e treguar në SEQ ID NO: 540-543, 544-550, ose 553-559.

**31.** Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve e secili prej pretendimeve 20-30, ku zona bashkuese përmban një sekuencë polipeptide të përzgjedhur nga SEQ ID NOs: 83-339.

**32.** Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 31, ku zona bashkuese përmban:

a) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (VH) që përmban: (i) një HCDR1 që përmban ose konsiston në sekuencat aminoacide të treguara në SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 120, ose SEQ ID NO: 124; (ii) një HCDR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 115, ose SEQ ID NO: 125; dhe (iii) një HCDR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 121, ose SEQ ID NO: 126; dhe

b) një zonë e ndryshueshme zinxhiri të lehtë (VL) që përmban: (i) një LCDR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 117, ose SEQ ID NO: 127; (ii) një LCDR2 përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 122, ose SEQ ID NO: 128; dhe (iii) një LCDR3 përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 123, ose SEQ ID NO: 129.

**33.** Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 31, ku zona bashkuese përmban:

a) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (VH) që përmban: (i) një HCDR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 295, ose SEQ ID NO: 301; (ii) një HCDR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 296, ose SEQ ID NO: 302; dhe (iii) një HCDR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 297, ose SEQ ID NO: 303; dhe

b) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë (VL) që përmban: (i) një LCDR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 292, ose SEQ ID NO: 298; (ii) një LCDR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 293, ose SEQ ID NO: 299; dhe (iii) një LCDR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 294,

ose SEQ ID NO: 300;

ose

a) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (VH) që përmban: (i) një HABR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 274; (ii) një HABR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 269, ose SEQ ID NO: 275; dhe (iii) një HABR3 që përmban ose konsiston në sekuencën

aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 270, ose SEQ ID NO: 276; dhe

b) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë ( $V_L$ ) që përmban (i) një LABR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 271, ose SEQ ID NO: 277; (ii) një LABR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 272, ose SEQ ID NO: 278; dhe (iii) një LABR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 273, ose SEQ ID NO: 279;

ose

a) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (VH) që përmban: (i) një HABR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 280; (ii) një HABR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 281; dhe (iii) një HABR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 282.

**34.** Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 31, ku zona bashkuese përmban:

a) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (VH) që përmban: (i) një HCDR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 231, ose SEQ ID NO: 37; (ii) një HCDR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 232 ose SEQ ID NO: 238; dhe (iii) një HCDR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 233, ose SEQ ID NO: 239; dhe

b) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë ( $V_L$ ) që përmban (i) një LCDR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 234, ose SEQ ID NO: 240; (ii) një LCDR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 235, ose SEQ ID NO: 241; dhe (iii) një LCDR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 236, ose SEQ ID NO: 242;

ose

a) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (VH) që përmban: (i) një HABR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 213, ose SEQ ID NO: 219; (ii) një HABR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 214, ose SEQ ID NO: 220; dhe (iii) një HABR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 215, ose SEQ ID NO: 221; dhe

b) një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë ( $V_L$ ) që përmban (i) një LABR1 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 216, ose SEQ ID NO: 222; (ii) një LABR2 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 217 ose SEQ ID NO: 223; dhe (iii) një LABR3 që përmban ose konsiston në sekuencën aminoacide ashtu siç tregohet në SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 218, ose SEQ ID NO: 224.

35. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 31, ku zona bashkuese përmban ose konsiston në polipeptidin e përfaqësuar nga secili si më poshtë vijon:
- (i) aminoacidet 1-245 të secilit prej SEQ ID NOs: 33, 64, dhe 65;
  - (ii) aminoacidet 269-513 të secilit prej SEQ ID NOs: 40 dhe 80; ose
  - (iii) aminoacidet 269-520 ose 269-521 të secilit prej SEQ ID NOs: 36, 66, dhe 67.
36. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-35 e cila përmban polipeptidin efektor të toksinës Shiga që përmban ose konsiston në SEQ ID NO: 13.
37. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-35, e cila përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në secilin prej SEQ ID NOs: 43-62, 64-82, 439-500, dhe 502-513.
38. Molekula qelizë-etiketuese e pretendimit 37, e cila përmban ose konsiston në polipeptidin e treguar në secilin prej SEQ ID NO: 44, 82 ose 453.
39. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-38, në formën e një homo-multimeri ose një hetero-multimeri.
40. Molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-39, në formën e një kripe ose solvati farmaceutikisht të pranueshëm.
41. Një përbërje farmaceutike që përmban:
- polipeptidin efektor të toksinës Shiga të secilit prej pretendimeve 1-19 ose molekulën qelizë-etiketuese të secilit prej pretendimeve 20-40, dhe të paktën një mbushës ose transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
42. Një përbërje diagnostike që përmban:
- molekulën qelizë-etiketuese të secilit prej pretendimeve 20-40 dhe një agjent promovues i zbulimit.

43. Një polinukleotid i aftë për të koduar polipeptidin efektor të toksinës Shiga të secilit prej pretendimeve 1-19 ose molekulën qelizë-etiketuese të secilit prej pretendimeve 20-40, ose një plotësues të saj.
44. Një polipeptid efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-19, një molekulë qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-40, ose një përbërje farmaceutike e pretendimit 41, për tu përdorur në trajtimin e një sëmundjeje, çrregullimi, ose gjendjeje tek një pacient që ka nevojë për të.
45. Një polipeptid efektor i toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-19, një molekulë qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-40, ose një përbërje farmaceutike e pretendimit 41, për tu përdorur në trajtimin ose në parandalimin e kancerit, tumorit, çrregullimit imun, dhe infeksionit mikrobik; opsionalisht ku kanceri është për zgjedhur nga grupi që konsiston në:  
kancerin e kockave, kancerin e gjirit, kancerin e sistemit nervor qendror/periferik, kancerin gastrointestinal, kancerin e qelizave embrionale, kancerin e gjendrave, kancerin e kokës-qafës, kancerin hematologjik, kancerin e traktit urinar - kancerin e veshkës, kancerin e mëlçisë, kancerin e mushkërisë/pleurës, kancerin e prostatës, kancerin e lëkurës, kancerin e mitrës;  
ose ku çrregullimi imun është për zgjedhur nga grupi që konsiston në: amiloidoizis, spondilitin ankilosing, astmë, sëmundjen Crohn, diabet, refuzimin e transplantit, sëmundja transplantit kundër pritësit, tiroiditi Hashimoto, sindroma uremike hemolitike, sëmundja e lidhur me HIV, eritematoza lupus, skleroza e shumëfishtë, poliartriti, psoriasis, artriti psoriatik, artriti reumatoid, sklerodermë, shoku septik, sindroma Sjögren, koliti ulceroz, dhe vaskulit.
46. Përdorimi i polipeptidit efektor të toksinës Shiga i secilit prej pretendimeve 1-19, molekula qelizë-etiketuese e secilit prej pretendimeve 20-40, përbërja farmaceutike e pretendimit 41, ose përbërja diagnostikuese e pretendimit 42 në diagnozën *in vitro*, prognozën, ose karakterizimin e një sëmundjeje, çrregullimi, ose gjendjeje.

(11) **9284**

(97) EP3464271 / 13/05/2020

(96) 17728593.9 / 31/05/2017

(22) 19/06/2020

(21) AL/P/ 2020/407

(54) **DERIVATE PIRAZOLESH SI FRENUESE TË KALLIKREINIT TË PLAZMËS**  
14/08/2020

(30) 201609517 31/05/2016 GB; 201702044 08/02/2017 GB; 201662343363 P  
31/05/2016 US and 201762456219 P 08/02/2017 US

(71) Kalvista Pharmaceuticals Limited

Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF, GB

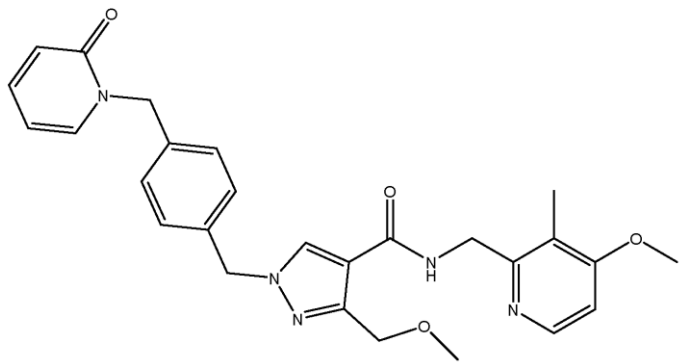
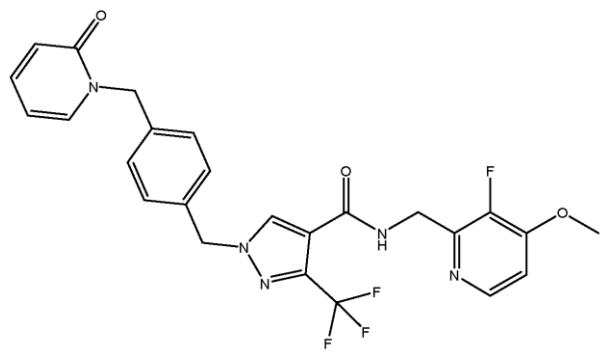
(72) EVANS, David Michael (c/o KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED Building  
227 Tetricus Science Park, Porton Down Salisbury SP4 0JQ); DAVIE, Rebecca Louise (c/o  
KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED Building 227 Tetricus Science Park, Porton  
Down Salisbury SP4 0JQ); EDWARDS, Hannah Joy (c/o KALVISTA  
PHARMACEUTICALS LIMITED Building 227 Tetricus Science Park, Porton  
Down Salisbury SP4 0JQ); ROOKER, David Philip (c/o KALVISTA  
PHARMACEUTICALS LIMITED Building 227 Tetricus Science Park, Porton  
Down Salisbury SP4 0JQ); HODGSON, Simon Teanby (Orchard House The Avenue,  
Ampthill Bedfordshire MK45 2NR); PETHEN, Stephen John (c/o KALVISTA  
PHARMACEUTICALS LIMITED Building 227 Tetricus Science Park, Porton  
Down Salisbury SP4 0JQ)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

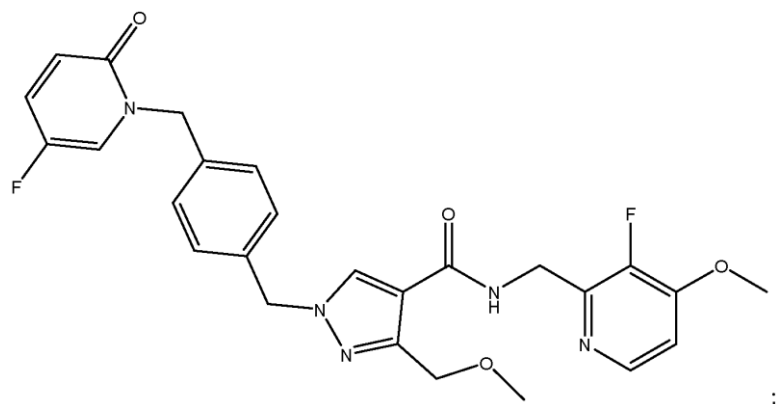
Euromarkpat Albania LTD, Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

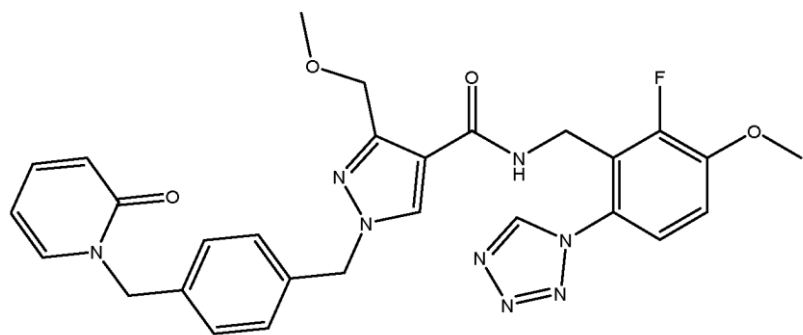
1. Një komponim i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



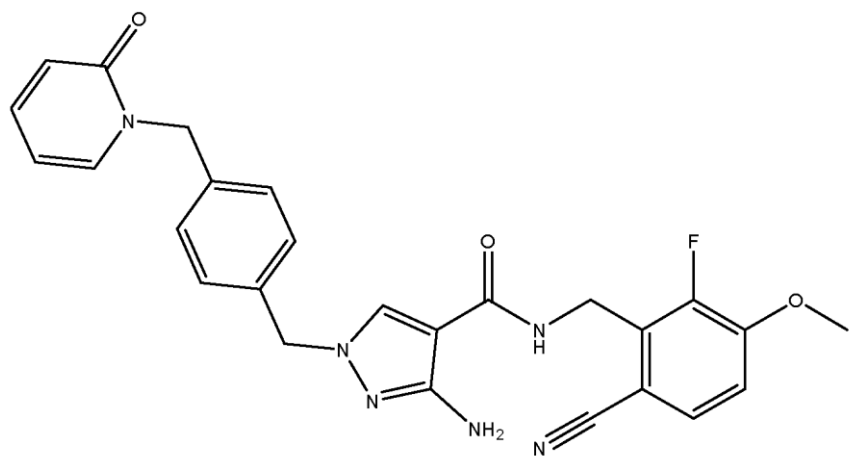




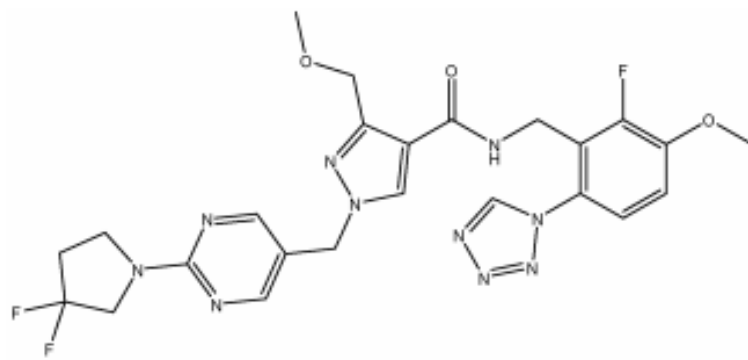
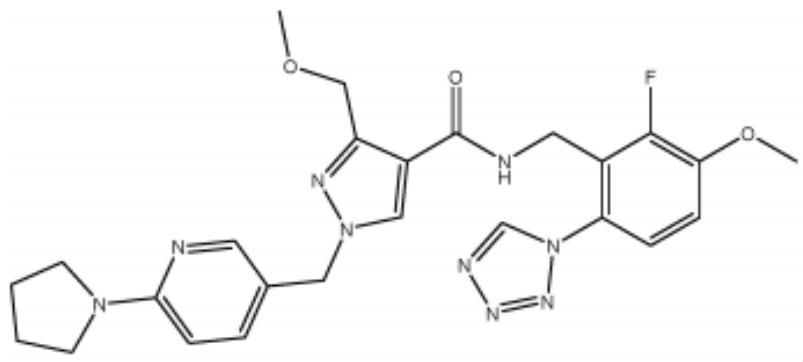
;



;

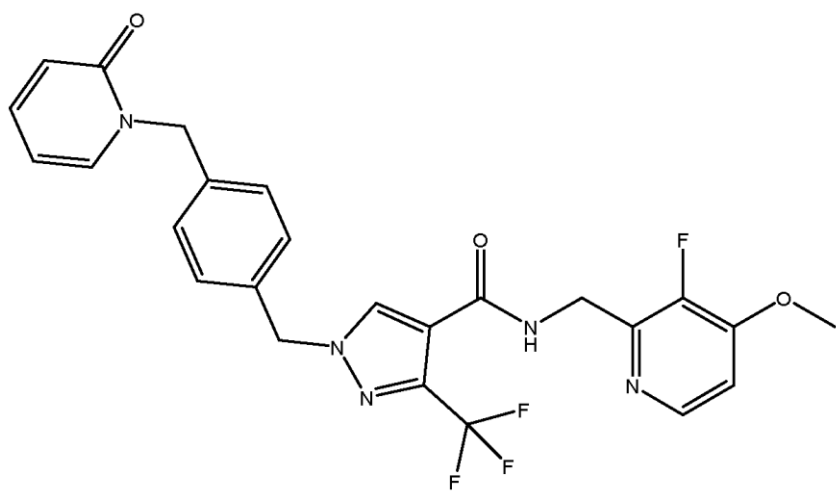


;



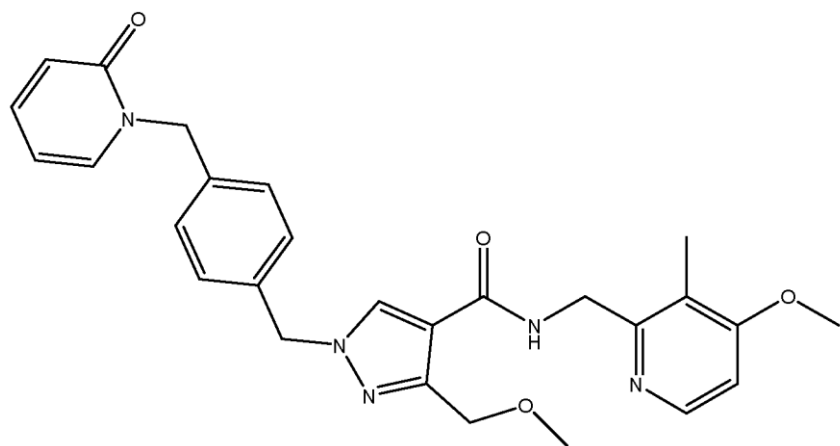
dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

2. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

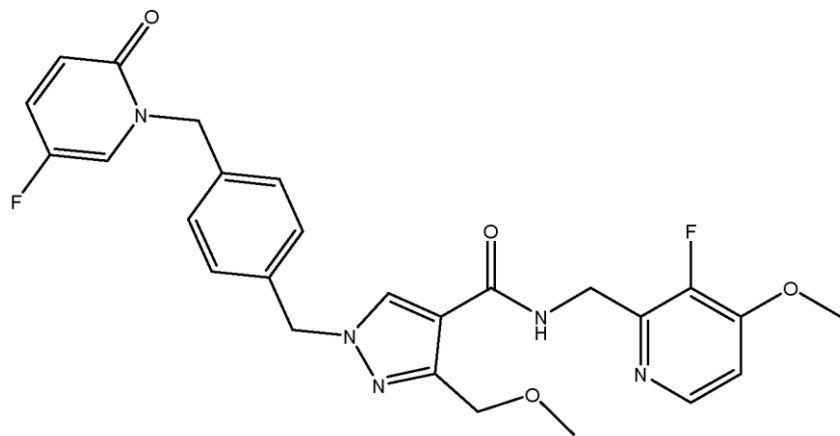
3. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



;

dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

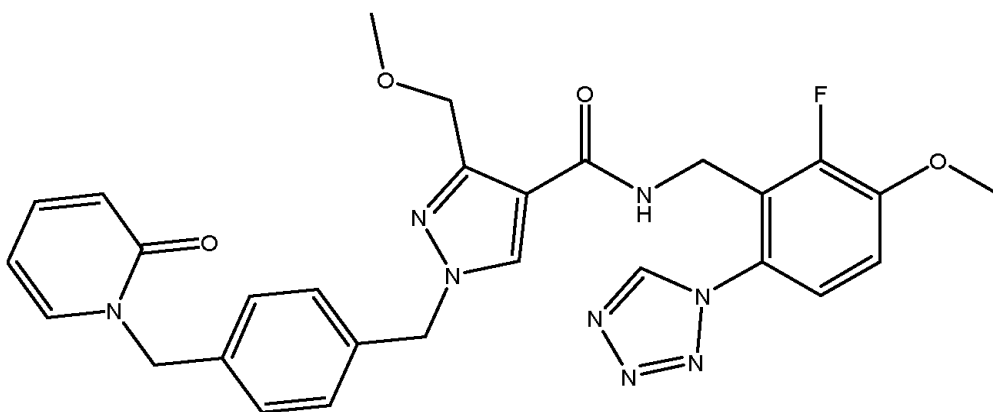
4. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



;

dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

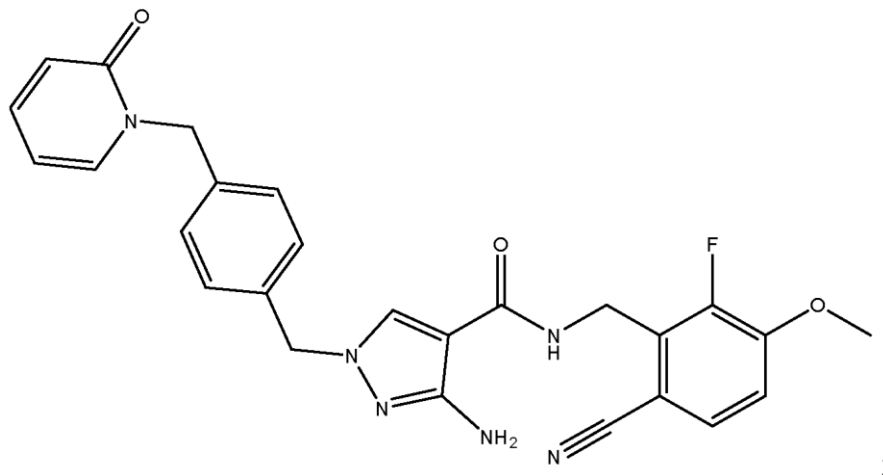
5. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



;

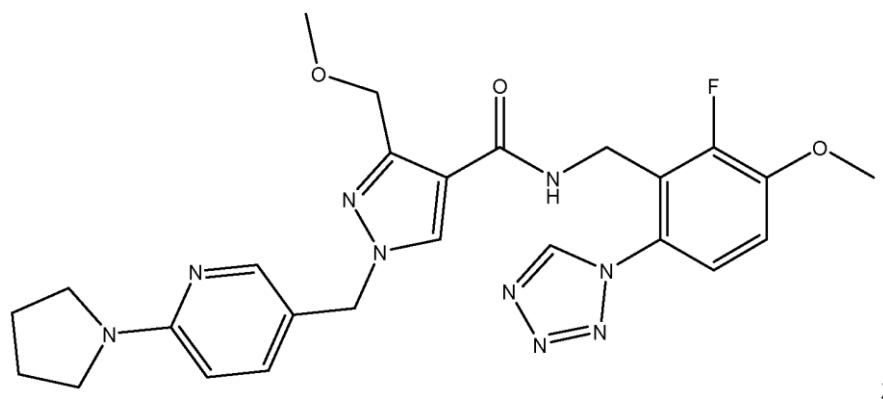
dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

6. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



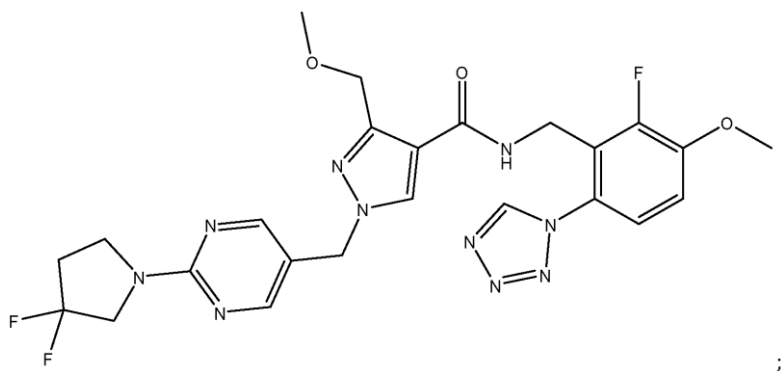
dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

7. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

8. Komponimi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



dhe kripërat dhe solvatet e tij farmaceutikisht të pranueshme.

9. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim, ose një kripë ose solvat të saj, ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 8 dhe një transportues, tretës ose mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.
10. Një komponim, ose kripë ose solvat i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në mjekësi.
11. Një komponim, ose kripa ose solvati i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në një metodë për të trajtuar një sëmundje ose gjendje në të cilën implikohet veprimtaria e kallikreinit të plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën implikohet veprimtaria e kallikreinit të plazmës përzgjidhet nga mprehtësia vizuale e dëmtuar, retinopatia diabetike, edema makulare diabetike, angioedema e trashëguar, diabeti, pankreatiti, hemoragjia cerebrale, nefropatia, kardiomiopatia, neuropatia, sëmundja e zorrës inflamatore, artriti, inflamacioni, shoku septik, hipotensioni, kanceri, sindroma e distresit respirator adult, koagulimi intravaskular i shpërndarë, koagulimi i gjakut gjatë kirurgjisë së bypass-it kardiopulmonar dhe gjakrrjedhjes nga një kirurgji postoperative.
12. Një komponim, ose një kripë ose solvat i tij farmaceutikisht i pranueshëm, për tu përdorur sipas pretendimit 11, ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kallikreini i plazmës është angioedema e trashëguar.
13. Një komponim ose kripa ose solvati i tij farmaceutikisht i pranueshëm, për tu përdorur sipas pretendimit 11, ku sëmundja ose gjendja e ndërmjetësuar nga kallikreini i plazmës është edema makulare diabetike.
14. Një komponim ose kripa ose solvati i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në një metodë për të trajtuar një sëmundje ose gjendje në të cilën implikohet veprimtaria e kallikreinit të plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën implikohet veprimtaria e

kallikreinit të plazmës përzgjidhet nga përshkueshmëria vaskulare retinale e shoqëruar me retinopatinë diabetike dhe edemën makulare diabetike.

15. Një komponim, ose krija ose solvati i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në një metodë për të trajtuar një sëmundje ose gjendje në të cilën implikohet veprimtaria e kallikreinit të plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën implikohet veprimtaria e kallikreinit të plazmës është okluzioni i venës retinale.

(11) **9352**

(97) EP3290061 / 10/06/2020

(96) 17194182.6 / 27/08/2010

(22) 23/06/2020

(21) AL/P/ 2020/418

(54) **METODA DHE PAJISJE PËR TRANSPLANTIMIN QELIZOR**

12/09/2020

(30) 238011 P 28/08/2009 US

(71) Sernova Corporation

700 Collip Circle, London, Ontario N6G 4X8, CA

(72) HASILO, Craig (14 Gibson Drive, Tillsonburg, Ontario N4G 5G5); LEUSHNER, Justin (507 Billybrook Crescent, London, Ontario N5X 2V9); HAWORTH, Daniel Nicholas (4 Marlborough Road, Aldbourne, Wiltshire SN8 2DD); SHOHET, Simon (The Old Bakery 31 Sun Street, Potton, Bedfordshire SG19 2LR); TOLEIKIS, Philip Michael (700 Collip Circle Suite 114, London, Ontario N6G 4X8); SIROEN, Delfina Maria Mazzuca (Sernova Corporation 203 Walmer Grove, London, Ontario N6G 4G8)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje për implantimin e qelizave në një trup pritës, që përmban:  
një strukturë poroze që përfshin të paktën një dhomë që ka një fund proksimal dhe një fund distal, struktura poroze përfshin një rrjetë me pore të madhësisë të tillë për të lehtësuar rritjen e indeve vaskulare dhe lidhëse në të paktën një dhomë; dhe të paktën një spinë të lëvizshme e konfiguruar për t'u pozicionuar brenda të paktën një dhome; në të cilën rrjeta është një rrjetë polimeer që është në përputhje imunologjikisht dhe lejon imazhin e indit neovaskularizues.
2. Pajisja e pretendimit 1, ku struktura poroze është e veshur me agjentë për të stimuluar përfshirjen e indeve dhe angiogjene.
3. Pajisja e pretendimeve 1 ose 2, ku struktura poroze është e veshur me një polimer jo biodegradues, pa ilaç.
4. Pajisja e pretendimeve të mëparshme, kur pajisja përfshin një ose më shumë ishuj të qelizave Langerhans, qelizat burimore, qelizat e gjakut të kurrizit, qelizat burimore embrionale, qelizat e krijuara gjenetikisht ose linjat qelizore ose një kombinim të tyre.

5. Pajisja e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, në të cilin pajisja përmban qeliza burimore brenda dhomës, në të cilën qelizat burimore janë (i) të papjekura, (ii) pjesërisht të diferencuara, ose (iii) tërësisht të diferencuara.
6. Pajisja e çdonjërit prej pretendimeve, në të cilën të paktën një dhomë përmban një hapje qoftë në fundin proksimal dhe fundin distal të dhomës ose në të dy dhe në të cilin pajisja përmban:
- të paktën një sistem me dy spina në të cilën spina e lëvizshme është një spinë e jashtme konfiguruar për t'u pozicionuar brenda të paktën një dhomë dhe një spinë e brendshme që është konfiguruar për t'u pozicionuar brenda spinës së jashtme; dhe të paktën një stampë e konfiguruar për të rrethuar hapjen e qoftë fundit proksimal dhe fundit distal të dhomës ose në të dy.
7. Pajisja e pretendimit 6, në të cilin muri i brendshëm i spinës së jashtme përmban të paktën një zgjatim përgjatë gjatësisë së spinës së jashtme.
8. Pajisja e pretendimit 6, gjithashtu përmban një pajisje depozitimi qelize që përmban të paktën një tub perfuzioni qelizor për t'u pozicionuar përgjatë spinës së jashtme.
9. Pajisja e pretendimit 6, në të cilën pajisja e depozitimit të qelizës gjithashtu përmban një konektor të konfiguruar për të lidhur spinën e jashtme kur të paktën një tub perfuzioni qelizor futet në spinën e jashtme dhe opsionalisht në të cilën konektori përmban një kapëse për lidhjen e spinës së jashtme dhe opsionalisht në të cilën lidhja e konektorit me spinën e jashtme lejon konektorin dhe spinën e jashtme të tërhiqet nga pajisja si një njësi e vetme.
10. Pajisja e pretendimit 6, në të cilin të paktën një pjesë e strukturës poroze është mbuluar me një ose më shumë materiale të biodegradueshme që mbushin poret e strukturës poroze.
11. Pajisja e pretendimit 6, në të cilën të paktën një pjesë e strukturës poroze është mbuluar me një faktor rritës, një agjent antifibrotik, një polimer që është opsionalisht një polimer përzgjedhës ilaçi dhe/ose një substancë që stimulon inkorporimin e angiogjenezës dhe të indit në të paktën një dhomë poroze në të cilën substance është opsionalisht faktor rritës vaskula endotelial (VEGF) dhe/ose në të cilën të paktën një pjesë e strukturës poroze është bërë e vrazhdë që të stimulojë inkorporimin e indit në të paktën një dhomë poroze.
12. Pajisja e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, në të cilin qelizat janë përzier me polimer të biodegradueshme, në të cilin polimeri i biodegradueshëm është opsionalisht një polietilen-imin dhe dekstran sulfat, poli(vinilsiloksan)ekopolimerepoli-etileneimin, fosforilkoline, poli(etilene glikol), poli(laktik-acid glikolik), poli(acid laktik), polihidroksivalert dhe kopolimere, polihidroksibutirat dhe kopolimere, polidiaksanons, polianhidride, poli(amino acide), poli(ortoestere), poliestere, kolagjen, gjelatin, polimere celuloze, khitosane, alginatee, fibronektin, proteina jashtëqelizore matriks, vinkulin, agar, agarozë, acid hialuronik, matrigjel, ose kombinime të tyre.
13. Pajisja e pretendimit 12, në të cilin pajisja përmban qeliza të kalupsuara.
14. Pajisja e pretendimit 13, ku qelizat janë të kapsuluara në një sistem kapsulimi që përmbajnë alginate, një hidrogjel polisakarid, kitosan, alginate kalciumi ose bariumi, një matricë shtresore të alginate dhe polisilin, polimer fotopolimerizues (etilen glikol) polimer, një polakrilat, hidroksietil metakrilat, metakrilat metilik, një kapsulë silikoni, një nanokapsulë silikoni ose një polimembranë (klorur akrilonitrileko-vinil).
15. Pajisja e çdonjërit prej pretendimeve 6-14, në të cilin pajisja përmban një ose më shumë dhurues qelize alogjeneik, ksenogjeneik ose singjeneik, qeliza të derivuara nga pacienti,

përfshi qeliza burimore, qelizat e gjakut të kordonit dhe qelizat burimore embrionale, ishujt e qelizave Langerhans, qelizat ose linjat e inxhinierisë gjenetike ose një kombinim i tyre.

**16.** Pajisja e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, për përdorim në metodën e transplantimit të qelizave në trupin pritës.



(11) **9285**

(97) EP3151853 / 06/05/2020

(96) 15802815.9 / 04/06/2015

(22) 25/06/2020

(21) AL/P/ 2020/427

**(54) DEKARBOKSILAZA E ACIDIT GLUTAMIK (GAD) PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E NJË SËMUNDJEJE AUTOIMUNE**

14/08/2020

(30) 1450678 04/06/2014 SE and 1451315 04/11/2014 SE

(71) Diamyd Medical AB

Kungsgatan 29, 111 56 Stockholm, SE

(72) ESSEN-MÖLLER, Anders (c/o Diamyd Medical AB Kungsgatan 29, S-111 56 Stockholm) ; LUDVIGSSON, Johnny (c/o Linköpings Universitet, S-581 83 Linköping)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Dekarboksilaza e acidit glutamik (GAD) për përdorim në një metotë për parandalimin dhe/ose trajtimin e një sëmundje autoimmune të zgjedhur nga diabeti i tipit 1, diabeti autoimun dhe diabeti autimun latent, që përfshin administrimin tek një subjekt të një kompozimi që përfshin dekarboksilazën e acidit glutamik nëpërmjet injektimit në mënyrë direkte në një nyje limfatike.

**2.** Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas pretendimit 1, ku GAD është administruar në një sasi prej 1-15 µg, më shumë e preferuar ndërmjet 2-10 µg, dhe më së shumti e preferuar ndërmjet 2-5 µg për injeksion.

**3.** Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, metoda që përfshin administrimin e kompozimit që përfshin dekarboksilazën e acidit glutamik të paktën 2 herë, më shumë e preferuar të paktën 3 herë dhe më së shumti e preferuar të paktën 4 herë, secili administrimin është të paktën 14 ditë larg, më shumë e preferuar të paktën 30 ditë larg.

**4.** Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, metoda që përfshin më tej administrimin e një frenuesi ciklooksigenazë tek subjekti, ku frenuesi ciklooksigenazë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Ibuprofen, Deksibuprofen, Naproksen, Fenoprofen, Ketoprofen, Deksketoprofen, Flurbiprofen, Oksaprozin, Loksoprofen, Indometacin, Tolmetin, Sulindak, Etodolak, Ketorolak, Diklofenak, Aceklofenak, Nabumetone, acid acetilsalicilik, Diflunisal (Dolobid), acid Salicilik, Salsalate (Disalcid), Piroksikam, Meloksikam, Tenoksikam, Droksikam, Lornoksikam, Izoksikam, acid Mefenamik, acid Meklofenamik, acid Flufenamik, acid Tolfenamik, Celekoksib, Rofekoksib, Valdekoksib, Parekoksib, Lumirakoksib, Etorickoksib, dhe Nimesulide.

**5.** Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-4, metoda që përfshin më tej administrimin abatacept tek subjekti.

**6.** Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5, metoda që përfshin më tej administrimin e një frenuesi alfa TNF tek subjekti, ku frenuesi

alfa TNF është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab dhe Infliksimab.

7. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, metoda që përfshin më tej administrimin e vitaminës D ose acidit butirik gama-amino tek subjekti, dhe/ose ekspozimin e subjektit nda rrezatimit UVB.

8. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas pretendimit 7, ku administrimi i vitaminës D dhe/ose ekspozimi ndaj dritës UVB, është kryer për ndërmjet 7 deri në 90 ditë përpara administrimit të kompozimit që përfshin të paktën një autoantigen qelize beta tek subjekti i përmendur.

9. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas pretendimit 7 ose 8, ku metoda përfshin administrimin e vitaminës D në një sasi prej 7000-70000 IU/javë për 3-48 muaj.

10. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-9, ku dekarboksilaza e acidit glutamik është formuluar në hidroksid alumini (alum).

11. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-9, ku metoda përfshin administrimin tek subjekti të një kompozimi që përfshin një shumësi grimcash, secila që ka imobilizuar në sipërfaqen e tij të paktën një antigen të parë dhe të paktën një antigen të dytë, ku antigeni i parë është dekarboksilaza e acidit glutamik, dhe antigeni i dytë është gjithashtu një tolerogjen ose një antigen qelize beta, kompozimi që përfshin me tej në mënyrë opsionale ndihmësit, ekscipientët, tretësit dhe/ose zbutësit farmaceutikisht të pranueshëm.

12. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas pretendimit 11, ku dekarboksilaza e acidit glutamik (GAD) është GAD65.

13. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas pretendimit 11 ose 12, ku antigeni i dytë është një tolerogjen, i tillë si një proteinë njerëzore e lindur, i tillë si IL-10, Albumin e Serumit Njerëzor ose hemoglobina; ose acidi butirik gama-amino.

14. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 11-13, ku secila grimcë ka imobilizuar në sipërfaqen e tij 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ose 10 antigenë të ndryshëm të zgjedhur nga grupi i përbërë prej tolerogjenët dhe antigenët e qelizës beta.

15. Dekarboksilaza e acidit glutamik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-14, ku sëmundja autoimmune është diabet i tipit 1.

(11) **9286**

(97) EP2815752 / 20/05/2020

(96) 13749905.9 / 14/02/2013

(22) 02/07/2020

(21) AL/P/ 2020/437

(54) **PËRBËRJE FARMACEUTIKE PËR MARRJE NGA GOJA**

15/08/2020

(30) 2012031144 15/02/2012 JP

(71) Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-kuTokyo 101-8444, JP

(72) OHNISHI, Yoshito (c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.224-2

HiraishiebisunoKawauchi-cho, Tokushima-shiTokushima 771-0194) ;OGATA, Tetsuo (c/o

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.224-2 HiraishiebisunoKawauchi-cho, Tokushima-

shiTokushima 771-0194)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

**1.** Një tabletë e paveshur që përmban  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluortimidinë dhe 5-klor-6-(2-iminopirrolidinë-1-yl)metil-2,4(1H,3H)-pirimidinë dion hidroklorid si një përbërës aktiv; që përmban alkool sheqeri ose disakarid si mbushës, një ose më shumë lëndë të përzgjedhura nga grupi i përbërë nga vajra të hidrogjenuar dhe acid stearik si lubrifikues, dhe që është e lirë nga ndonjë lëndë shtesë që përmban një kripë metali.

**2.** Tableta e paveshur sipas pretendimit 1, ku kripa e metalit përzgjidhet nga kripërat e metaleve alkaline dhe kripërat e metaleve alkalino-tokësore.

**3.** Tableta e paveshur sipas pretendimit 1 ose 2, ku kripa e metalit përzgjidhet nga kripërat e natriumit, kripërat e kaliumit, kripërat e kalciumit, dhe kripërat e magnezit.

**4.** Tableta e paveshur sipas pretendimit 1, ku alkooli i sheqerit ose disakaridi të pranishëm si mbushës janë një ose më shumë lëndë të përzgjedhura nga laktoza, sukroza, eritritoli, dhe manitoli.

**5.** Tableta e paveshur sipas pretendimit 4, ku përmbajtja e alkoolit të sheqerit ose disakaridit është 3.6 ose më shumë pjesë mase për 1 pjesë mase  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluortimidinë.

**6.** Tableta e paveshur sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, që përmban edhe një ose më shumë lëndë të përzgjedhura nga hidroksipropilceluloza me zëvendësim të ulët, niseshte misri, niseshte pjesërisht e paraxhelatinizuar, karmelozë, dhe krospovidon si një agjent shpërbërës.

**7.** Tableta e paveshur sipas pretendimit 6, ku përmbajtja e agjentit shpërbërës është nga 2 deri 16% e masës së sasisë së përgjithshme të përbërjes.

**8.** Tableta e paveshur sipas pretendimit 1, ku përmbajtja e lubrifikuesit është nga 0.001 deri 3% e masës së sasisë së përgjithshme të përbërjes.

**9.** Tableta e paveshur sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 8, që përmban  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluortimidinë dhe 5-klor-6-(2-iminopirrolidinë-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidinë dion hidroklorid në raportin molar 1:0.5.

**10.** Tableta e paveshur sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, ku tableta e paveshur përmban  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluortimidinë dhe 5-klor-6-(2-iminopirrolidinë-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidinë dion hidroklorid si përbërës aktiv në raportin molar 1:0.5; përmban një ose më shumë lëndë të përzgjedhura nga laktoza, sukroza, ose manitoli si mbushës; dhe një ose më shumë lëndë të përzgjedhura nga hidroksipropilceluloza me zëvendësim të ulët, niseshte misri, niseshte pjesërisht e paraxhelatinizuar dhe karmeloza si agjent shpërbërës.

**11.** Një formulim farmaceutik për marrje nga goja që përmban tabletën e paveshur sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10, ku tableta është e veshur.

**12.** Tableta e veshur sipas pretendimit 11, ku tableta përmban stearat magnezi në sipërfaqe.

**13.** Një metodë për stabilizimin e një tablete të paveshur që përmban  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluortimidinë dhe 5-klor-6-(2-iminopirrolidinë-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidinë dion hidroklorid si një përbërës aktiv; që përmban alkool sheqeri ose disakarid si mbushës, dhe një ose më shumë lëndë të përzgjedhura nga grupi i përbërë nga vajra të hidrogjenuar dhe acid stearik si lubrifikues, **që karakterizohet nga ajo se** nuk ka lëndë shtesë që përmbajnë ndonjë kripë metali.

(11) **9348**

(97) EP3113858 / 06/05/2020

(96) 15708730.5 / 03/03/2015

(22) 02/07/2020

(21) AL/P/ 2020/438

(54) **METODA E PASTRIMIT TË KONJUGATËVE ME BAZË IL-15/IL-15RALFA**  
12/09/2020

(30) 14000742 03/03/2014 EP

(71) Cytune Pharma

3 chemin Pressoir Chenaie, 44100 Nantes, FR

(72) BECHARD, David (Le Courtil Lieu-Dit L'Ornière, F-44360 Saint-Etienne de Montluc) ;DE  
MARTYNOFF, Guy (10 rue de l'Orne, B-1435 Mont-St-Guibert)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1.Një metodë për përgatitjen e një kompozimi që përfshin konjugatët monomerik nga një  
kampion, konjugati i sipërpërmendur që përfshin:

a) një polipeptid që përfshin sekuencën aminoacide të interleukin 15, dhe

b) një polipeptid që përfshin sekuencën amino acide të domenit sushi të IL-15R $\alpha$ ;

ku konjugati i sipërpërmendur ka një sekuencë amino acide të përbërë prej SEQ ID NO:16 ose SEQ  
ID NO:17,

ku metoda e sipërpërmendur përfshin përdorimin e kromatografisë së shkëmbimit të anionit (AEX) të  
kryer me një pH të barabartë ose më të madh se 7,

e ndjekur nga një kromatografi ndërvepruese hidrofobike (HIC) në kampionin e sipërpërmendur të  
kryer në një tretësirëzbutësi që përmban një kripë amoniumi,

ku kampioni i sipërpërmendur korrespondon me një kampion të një mjedisi kultivimi të një qelize  
pritëse të transformuar që shpreh konjugatin,

qeliza pritëse e sipërpërmendur që korrespondon me një qelizë gjitare të zgjedhur në grupin e përbërë  
prej qelizave CHO, qelizave HEK293, qelizave COS, qelizave PER.C6®, qelizave SP20, qelizave  
NSO, ose çdo qelize tjetër të derivuar prej tyre, në mënyrë të preferuar prej qelizave CHO.

**2.**Metoda e pretendimit 1, ku metoda e sipërpërmendur përfshin hapat e:

a) nënshtrimit të kampionit ndaj kromatografisë AEX për të prodhuar një shpëlarës të parë; dhe

b) nënshtrimit të shpëlarësit të parë ndaj kromatografisë HIC për të prodhuar një shpëlarës të  
dytë

**3.**Metoda e pretendimit 2, ku hapi a) i kromatografisë AEX është kryer duke përdorur kollonën ose  
rrëshirën AEX të zgjedhur nga grupi që përfshin Sefarozë Q, siç është Rrjedha e Shpejtë e Sefarozës  
Q, XL Sefarozë Q, rruaza të mëdha Sefarozë Q, performancë e lartë Sefarozë Q, XL sefarozë Q; A-25  
Sefadeks DEAE, A-50 Sefadeks DEAE, A-25 Sefadeks QAE, A-50 Sefadeks QAE, Sourse 15Q,  
Sourse 30Q, Resource Q, Kaptio Q, Kaptio DEAE, Mono Q, Super Toyopearl Q, Toyopearl DEAE,  
Toyopearl QAE, Toyopearl Q, Toyopearl GigaCap Q, TSKgel SuperQ, TSKgel DEAE, Fraktogel  
EMD TMAE, Fraktogel EMD TMAE HiCap, Fraktogel EMD DEAE, Fraktogel EMD DMAE,  
Makroprep i Lartë Q, Makro-prep-DEAE, Unosfere Q, Nuvia Q, POROS HQ, POROS PI, HiperD  
QeramikDEAE, HiperD Qerakim Q, Rjedha e Shpejtë Sefarozë DEAE, dhe Rrjedha e Shpejtë ANX  
Sefarozë 4.

**4.**Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 2 ose 3, ku për hapin a) e nënshtrimit të kampionit ndaj  
kromatografisë AEX, hapi i ngarkimit kryhet në një tretësirëzbutësi që ka një pH të barabartë ose më  
të madh me 7.5.

5. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku hapi i shpërlarjes së kromatografisë AEX kryhet në një gradient duke përdorur zbutës të kripur nga 1 deri në 0 M NaCl, në mënyrë të preferuar nga 0.75 deri në 0 M NaCl.
6. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 2 deri në 5, ku për hapin b) e nënshtrimit të kampionit ndaj kromatografisë HIC, hapi i ngarikimit realizohet nëpërmjet përzierjes së shpëlarësit të parë me zbutësin e ngarkuar në mënyrë direkte te kromatografia e sipërpërmendur.
7. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku tretësira zbutës që përmban një kripë amoniumi përfshin 0.75 M deri në 2.5 M sulfat amoniumi, në mënyrë të preferuar 1 M deri në 2 M sulfat amoniumi, dhe më shumë e preferuar 1.5 deri në 2 M sulfat amoniumi.
8. Metoda e çdonjërit pretendim 7, ku sulfati amonium është përzierë në mënyrë të drejtpërdrejtë me shpëlarësin e parë në kollonën ose rrëshirën e kromatografisë HIC.
9. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku metoda e sipërpërmendur përfshin më tej hapin e përdorimit të konjugatit të përfutur nga përgatitja e një medikamenti.
10. Një kompozim farmaceutik i përfutueshëm nga metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, kompozimi i sipërpërmendur që përfshin të paktën 80% të konjugatëve monomerik, konjugatët e sipërpërmendur që kanë një sekuencë amino acide të përbërë prej SEQ ID NO: 16 ose SEQ ID NO: 17.
11. Kompozimi i pretendimit 10 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi kanceri tek një subjekt.

(11) **9349**

(97) EP3368541 / 27/05/2020

(96) 16860883.4 / 28/10/2016

(22) 09/07/2020

(21) AL/P/ 2020/446

(54) **KOMPOZIMET DHE METODAT PËR FRENIMIN E AKTIVITETIT TË ARGINAZËS**  
12/09/2020

(30) 201562248632 P 30/10/2015 US; 201662281964 P 22/01/2016 US and 201662323034 P 15/04/2016 US

(71) Calithera Biosciences, Inc.

343 Oyster Point Boulevard Suite 200, South San Francisco, CA 94080, US

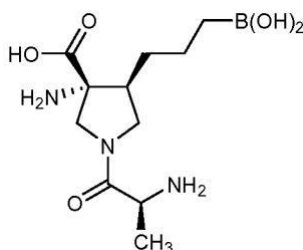
(72) VAN ZANDT, Michael (91 Golden Hill Drive, Guilford, CT 06437); LI, Jim (56 Otsego Avenue, San Francisco, CA 94112); SJOGREN, Eric, B. (442 Dell Avenue, Mountain View, CA 94043); WHITEHOUSE, Darren (40 Fishing Brook Road, Westbrook, CT 06498)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që ka strukturën:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

2. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.
3. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, që përfshin më tej një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
4. Një përbërje e pretendimit 1 për përdorim në një metodë të trajtimit të kancerit, metoda që përfshin administrimin në një subjekt në nevojë të tij një sasi terapeutikisht efektive të përbërjes së pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
5. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 4, ku metoda e trajtimit të kancerit përfshin administrimin në një subjekt në nevojë të tij një sasi efektive terapeutikisht të kompozimit farmaceutik të pretendimit 2 ose pretendimit 3.
6. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 4 ose pretendimit 5, ku kanceri është zgjedhur nga leucemia akute mieloide (AML), kanceri i fshikëzës, kanceri i gjirit, kanceri kolorektal, leucemia kronike mielogjene (CML), kanceri i ezofagut, kanceri i stomakut, kanceri i mushkërive, melanoma, mesotelioma, karcinoma e qelizave jo të vogla të mushkërive (NSCLC), kanceri i vezoreve, pankreasit kanceri, kanceri i prostatës, kanceri i veshkave, kanceri i lëkurës, kanceri i kanalit biliar, mieloma e shumëfishtë, karcinoma adrenokortikale, kanceri i kokës dhe qafës, dhe kanceri endometrial.
7. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 6, ku kanceri është zgjedhur nga kanceri i fshikëzës, kanceri kolorektal, kanceri i ezofagut, kanceri i stomakut, kanceri i mushkërive, melanoma, mesotelioma, karcinoma e qelizave jo të vogla të mushkërive (NSCLC), kanceri i vezoreve, kanceri i veshkave, kanceri i kanalit biliar, mieloma e shumëfishtë, karcinoma adrenokortike, kanceri i qafës dhe kokës, dhe kanceri endometrial.
8. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri i fshikëzës.
9. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri kolorektal.
10. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri i ezofagut.
11. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri i stomakut.
12. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kancer i mushkërisë.
13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është melanoma.
14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është mesotelioma.
15. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është karcinoma e qelizave jo të vogla të mushkërive (NSCLC).
16. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri i vezores.
17. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri renal.
18. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri i kanalit biliar.
19. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është mieloma e shumëfishtë.
20. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është karcinoma adrenokortike.

**21.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kancer i kokës dhe qafës. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është kanceri endometrik.

**22.** Përbërja për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 4-22, ku metoda e trajtimit të kancerit përfshin më tej administrimin bashkërisht të një ose më shumë agjentëve shtesë kimioterapeutikë.

**23.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23, ku një ose më shumë agjentë shtesë kimioterapeutikë përfshijnë aminoglutetimid, amsakrinë, anastrozol, asparaginazë, vaksina AZD5363, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), bi-kalutamid, bleomicin, bortezomib, buserelin, busulfan, kampotecin, kapecitabina, karboplatin, karfilzomib, carmustin, klorambucili, klorokuin, cisplatin, Kladribines, klodronat, cobimetinib, kolkicin, ciklofosfamide, ciproterone, citarabine, dakarbazin, dactinomycin, daunorubicin, demetoksiviridin, dexamethasone, dichloroac-etate, dienesol, dietilstilbestrol, docetaxel, doksorubicin, epirubicin, erlotinib, estradiol, estramustine, etoposid, everolimus, eksemestane, filgrastim, fludarabine, fludrocortisone, fluorouracil, fluoksimesterone, flutamide, gemcitabine, genistein, goserelin, hidroksiurea, idarubicin, ifosfamid, imatinib, interferon, irinotecan, lenalidomide, letrozole, leucovorin, leuprolide, levamisole, lomustine, lonidamine, mechlorethamine, medroksiprogesterone, megestrol, melfalan, mercaptopurine, mesna, metformin, metotrexate, miltefosine, mitomicin, mitotane, mitoksantrone, MK- 2206, nilutamide, nocodazole, octreotide, olaparib, oksaliplatin, paclitaxel, pamidronate, pazopanib, pentostatin, perifosine, plicamicin, pomalidomide, porfimer, procarbazine, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, suramin, talazoparib, tamoxifen, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, talidomide, tioguanin, tiotepa, titanocene diklorid, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoin, veliparib, vinblastine, vinkristin, vindesin, ose vinorelbin.

**24.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 23, ku një ose më shumë agjentë shtesë kimioterapeutikë përfshijnë abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatoks, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadumumab, epacadumum, epacadumum, epacamab, indumumum, epacam, indumum, abazim, indum, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, e atumumabit, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ritksimab, ticilimumab, samalizumab, ose tremelimumab.

**25.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 25, ku një ose më shumë agjentë shtesë kimioterapeutikë përfshijnë abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatoks, apolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epratuzumab, inotuzumab, ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab, ose tremelimumab.

**26.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 26, ku një ose më shumë agjentë shtesë kimioterapeutikë përfshijnë ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, ose pidilizumab.

**27.** Përbërja për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 4-27, ku metoda e trajtimit të kancerit përfshin më tej administrimin e një ose më shumë metodave jo kimike të trajtimit të kancerit.

**28.** Përbërja për përdorim sipas pretendimit 28, ku një ose më shumë metoda jo kimike të trajtimit të kancerit janë zgjedhur nga terapia me rrezatim, operacioni, termoablacioni, terapia e përqendruar me ultratinguj, krioterapia, ose një kombinim i mësipërm.



(11) **9350**

(97) EP3295951 / 22/04/2020

(96) 17192325.3 / 19/02/2016

(22) 10/07/2020

(21) AL/P/ 2020/447

(54) **ANTITRUPAT ANTI-PVRIG DHE METODAT E PËRDORIMIT**

12/09/2020

(30) 201562118208 P 19/02/2015 US; 201562141120 P 31/03/2015 US and 201562235823 P 01/10/2015 US

(71) Compugen Ltd.

26 Harokmim Street, 5885849 Holon, IL

(72) WHITE, Mark (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); KUMAR, Sandeep (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); CHAN, Christopher (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); LIANG, Spencer (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); STAPLETON, Lance (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); GOZLAN, Yosi (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); VAKNIN, Ilan (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); SAMEAH-GREENWALD, Shirley (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); DASSA, Liat (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); TIRAN, Zohar (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); PRESTA, Leonard (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); THEOLIS, Richard (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon); DRAKE, Andrew W. (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon) ;COJOCARU, Gad S. (c/o Compugen Ltd.26 Harokmim Street, 5885849 Holon)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1. Një antitруп anti-PVRIG (Proteinë që Përmban Fushën Imunoglobuline të Lidhur me Receptorin Poliovirus) që përfshin**

- i) fushën variable të zinxhirit të rëndë në SEQ ID NO:1434 dhe
- ii) fushën variable të zinxhirit të lehtë në SEQ ID NO:1453, për përdorim në trajtimin e kancerit nga aktivizimi i qelizave-T në një pacient.

**2. Një antitруп anti-PVRIG që përfshin:**

- i) fushën variable të zinxhirit të rëndë në SEQ ID NO:1447 dhe
- ii) fushën variable të zinxhirit të lehtë në SEQ ID NO:1462, për përdorim në trajtimin e kancerit nga aktivizimi i qelizave-T në një pacient.

**3. Antitрупi anti-PVRIG për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2 ku qelizat-T të sipërpërmendura janë qeliza-T citotoksike (CTLs).**

**4. Antitрупi anti-PVRIG për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 3 ku qelizat-T të sipërpërmendura janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej qelizave-T CD4<sup>+</sup> dhe qelizave-T CD8<sup>+</sup>.**

**5. Antitрупi anti-PVRIG për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 4 ku aktivizimi i sipërpërmendur është matur si një rritje në prodhimin e interferonit-y dhe/ose një rritje në sekrecionin citokine pro-inflamator.**

- 6.** Antitropi anti-PVRIG për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 5 ku kanceri i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej kancerit të prostatës, kancerit të mëlçisë (HCC), kancerit kolorektal, kancerit ovarian, kancerit endometrial, kancerit të gjirit, kancerit pankreatik, kancerit të stomakut, kancerit cervical, kancerit të kokës dhe të qafës, kancerit të tiroides, kancerit të testikujve, kancerit urotelial, kancerit të mushkërisë, melanomës, kancerit të lëkurës pa-melanomë (karcinomës së qelizës bazale dhe skuamoze), gliomës, kancerit renal (RCC), limfomës (NHL or HL), leucemisë mieloide Akute (AML), Leucemisë Limfoblastike Akute të qelizës T (T-ALL), limfomës së qelizës së Madhe Difuze B, tumoreve të qelizës mikrobike të testikujve, mesotelioma dhe kanceri ezofagial.
- 7.** Një antitrop anti-PVRIG që përfshin:
- i) një fushë variable të zinxhirit të rëndë në SEQ ID NO:1434 dhe
  - ii) një fushë variable të zinxhirit të lehtë në SEQ ID NO:1453.
- 8.** Një kompozim acidi nukleik që përfshin:
- a) një acid nukleik të parë që kodon fushën variable të zinxhirit të rëndë në SEQ ID NO:1434; and
  - b) një acid nukleik të dytë që kodon fushën variable të zinxhirit të lehtë në SEQ ID NO:1453.
- 9.** Një kompozim vektori shprehës që përfshin:
- a) një vektor të parë shprehës që përfshin acidin nukleik të parë të sipërpërmendur të pretendimit 8; and
  - b) një vektor të dytë shprehës që përfshin acidin nukleik të dytë të sipërpërmendur të pretendimit 8.
- 10.** Një kompozim vektori shprehës që përfshin një vektor shprehës që përfshin acidin nukleik të parë të sipërpërmendur të pretendimit 8 dhe acidin nukleik të dytë të sipërpërmendur të pretendimit 8.
- 11.** Një qelizë pritëse që përfshin kompozimin e vektorit shprehës të pretendimit 9 ose 10.
- 12.** Një metodë për bërjen e një antitropi anti-PVRIG që përfshin:
- a) kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 11 nën gjendjet ku antitropi i sipërpërmendur është shprehur; dhe
  - b) rikuperimin e antitropit të sipërpërmendur.
- 13.** Një antitrop anti-PVRIG që përfshin
- i) një fushë variable të zinxhirit të rëndë në SEQ ID NO:1447 dhe
  - ii) një fushë variable të zinxhirit të lehtë në SEQ ID NO:1462.
- 14.** Një kompozim acidi nukleik që përfshin:
- a) një acid nukleik të parë që kodon fushën variable të zinxhirit të rëndë në SEQ ID NO:1447; dhe
  - b) një acid nukleik të dytë që kodon fushën variable të zinxhirit të lehtë në SEQ ID NO:1462.
- 15.** Një kompozim vektori shprehës që përfshin:
- a) një vektor të parë shprehës që përfshin acidin nukleik të parë të sipërpërmendur të pretendimit 14; dhe
  - b) një vektor të dytë shprehës që përfshin acidin nukleik të dytë të sipërpërmendur të pretendimit 14.

- 16.** Një kompozim vektori shprehës që përfshin një vektor shprehës që përfshin acidin nukleik të parë të sipërpërmendur të pretendimit 14 dhe acidin nukleik të dytë të sipërpërmendur të pretendimit 14.
- 17.** Një qelizë pritëse që përfshin kompozimin e vektorit shprehës të pretendimit 15 ose 16.
- 18.** Një metodë për bërjen e një antitrupi anti-PVRIG që përfshin:
- a) kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 17 nën gjendjet ku antitrupi i sipërpërmendur është shprehur; dhe
  - b) rikuperimin e antitritit të sipërpërmendur.

(11) **9292**

(97) EP3414406 / 15/04/2020

(96) 17705794.0 / 09/02/2017

(22) 10/07/2020

5 (21) AL/P/ 2020/449

(54) **SISTEM I PËRBËRË IZOLIMI TERMIK QË MUND TË CMONTOHET DHE METODA PËR PRODHIMIN DHE ELEMINIMIN E TIJ**

17/08/2020

10 (30) 102016001563 12/02/2016 DE

(71) Saint-Gobain Weber GmbH

Schanzenstrasse 84, 40549 Düsseldorf, DE

(72) POPRAWA, Christian (Ringstraße 77d, 42489 Wülfrath) ;KOLBE, Georg Johannes (Kirchhellener Straße 4, 46236 Bottrop)

15 (74) Krenar LOLOÇI

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

## Description

The invention relates to a composite thermal insulation system, comprising at least one thermal insulation material layer, at least one base plaster layer applied to the thermal insulation material layer, at least one reinforcement layer embedded in or applied to the base plaster layer, and at least one finishing coating which completes the composite thermal insulation system to the outside. In particular, the invention relates to a dismantlable and/or recyclable composite thermal insulation system, and to the production thereof.

The invention also relates to a method for producing a composite thermal insulation system, in particular a dismantlable and/or recyclable composite thermal insulation system, preferably on a building wall, wherein a thermal insulation material layer is applied to an underlying surface, in particular to a building wall, a base plaster layer is then applied to the thermal insulation material layer, a reinforcement layer is then embedded in and/or applied to the base plaster layer, and a finishing coating is applied for the purposes of

### Freiburg

Urachstr. 23  
D-79102 Freiburg i. Br.  
T. + 49 (0)761 79 174-0  
F. + 49 (0)761 79 174-30  
mail@markenpatent.de  
www.markenpatent.de

### Henrich

**Börjes-Pestallozza**<sup>1</sup>  
Patent- u. Rechtsanwalt  
Fachanwalt f. Gewerblichen  
Rechtsschutz

### Felix Rummler

<sup>1 2 3</sup>  
Diplom-Ingenieur  
Patentanwalt  
UK Patent Attorney

### Dr. Cornelius

**Mertzluff-Pauffer**<sup>1 2</sup>  
Diplom-Physiker  
Patentanwalt

### Dr. Manuel Kunst

<sup>1 2</sup>  
Diplom-Biochemiker  
Patentanwalt

### Ansgar Liebelt

<sup>1 2</sup>  
Diplom-Physiker  
Patentanwalt

### Dr. Michael Nielsen

Rechtsanwalt

### Sascha Zieglermeier

<sup>3</sup>  
Rechtsanwältin

### Henry Selby-Lowndes

<sup>2 3</sup>  
Bachelor of Science

### Johannes Lange

<sup>1</sup>  
Diplom-Ingenieur  
Patentanwalt

Bis 2012:

**Wolfgang Maucher**<sup>1 2</sup>  
Diplom-Ingenieur  
Patentanwalt

<sup>1</sup> European Trade Mark & Design Attorney

<sup>2</sup> European Patent Attorney

<sup>3</sup> Kanzleisitz München

completing the composite thermal insulation system to the outside. The expression "building wall" can, in the context of the invention, refer in particular to a floor surface, a roof surface and/or a wall surface of a building.

- 5 The invention furthermore also relates to a method for removing a composite thermal insulation system installed on a building wall from the building wall.

The topic of energy saving has become significant not just since the energy reform. To be able to heat buildings more efficiently in terms of energy and resources, there has in  
10 recent years been great investment in the thermal insulation of buildings. For example, by applying composite thermal insulation systems to the outer sides of building walls, a reduction in transmission heat losses has been achieved. In general, for this purpose, use has been made of conventional composite thermal insulation systems which, despite making it possible to realize adequate thermal insulation of the buildings, have  
15 significant disadvantages to which little consideration has been given until now. In particular, until now, virtually no consideration has been given to the fact that, in the case of many of these previously used composite thermal insulation systems, after the dismantling thereof, for example after the expiry of their intended usage phase, they constitute non-recyclable special waste. A return of the construction materials used to  
20 form these conventional composite thermal insulation systems into the reusable material cycle is generally uneconomical or simply no longer possible. Firstly, the structural materials used are themselves often not recyclable and, secondly, the structural materials are often connected to one another, in particular adhesively bonded to one another, in such a way that a separation into the possibly recyclable individual structural materials  
25 is no longer possible. For this reason, high costs can be involved in particular for the disposal of dismantled conventional composite thermal insulation systems. Furthermore, the composition of these conventional composite thermal insulation systems prevents sparing and environmentally friendly use of existing resources. Furthermore, this use of waste materials of dismantled, conventional composite thermal insulation systems  
30 contravenes the regulations set out in Germany by the German closed-loop economy act and the German waste-listing directive.

DE 20 2010 007 659 U1 has disclosed an insulation panel with an insulation layer for the thermal insulation of exterior walls of buildings, wherein, on the outer sides of the

insulation layer, there is anchored a lattice which has support rings which are connected by webs, and wherein in each case one shoulder is formed in the support rings.

5 In recent times, these disadvantages of conventional composite thermal insulation systems have however also been recognized by the industry and from the political side. A report by the Fraunhofer Institute for Building Physics (IBP report BBHB 019/2014/281), which was created on behalf of the German external thermal insulation composite systems association, therefore sets out the aim of initiating research projects for developing ecologically, economically and technically expedient measures for the  
10 material-related and energy-related recycling of constituent parts of composite thermal insulation systems after dismantling for the purposes of separating these.

It is therefore the object to create a dismantlable and/or separable composite thermal insulation system.

15 Said object is achieved in the case of the composite thermal insulation system of the type mentioned in the introduction by means of the features as per Claim 1. In particular, according to the invention, to achieve the object, it is proposed that the reinforcement layer – in particular even in the fully processed (that is to say installed) state – has at  
20 least one protruding part and/or one engagement point for enabling the reinforcement layer, by means of a transmission of force to the protruding part and/or to the engagement point, to be detached, together with the plaster layer(s) surrounding the reinforcement layer, in particular the base plaster layer and/or the finishing coating, from the thermal insulation material layer fastened to an underlying surface.

25 In particular, provision may be made according to the invention for the underlying surface to be a building wall, in particular a wall composed of masonry or concrete, or an existing composite thermal insulation system, or at least the insulating material layer thereof, on masonry or concrete. By means of the construction according to the invention  
30 of the composite thermal insulation system, it is possible for the installed layers of the composite thermal insulation system to be separated from one another virtually without residue, such that these can be returned into the reusable material cycle. By means of the transmission of force to the protruding part and/or the engagement point, in particular through the use of a tool, the reinforcement layer together with the base plaster layer and

all further layers applied to the base plaster layer can be removed from, in particular pulled off, the thermal insulation material layer. Provision may be made here for the plaster that crumbles off as a result to be collected, whereby said plaster can likewise be recycled.

5

To permit a particularly simple detachment of the thermal insulation material layer from the underlying surface, it may be expedient if the thermal insulation material layer, in the installed state, is not adhesively bonded or adhesively bondable to the underlying surface. Here, it may be particularly advantageous if the thermal insulation material layer, in the installed state, is attached or attachable to the underlying surface, in particular exclusively, by means of pin-like, preferably detachable and/or thermally non-conductive connecting elements. Suitable connecting elements may for example be screws, nails and/or rivets. The connecting elements are preferably arranged in countersunk fashion, such that an outwardly projecting side of each connecting element terminates flush with a surface of the thermal insulation material layer.

A particularly advantageous embodiment of the composite thermal insulation system according to the invention may provide for the reinforcement layer to be formed from a fabric, in particular from a tear-resistant fabric. Here, it may be particularly advantageous if the reinforcement layer is formed from a glass fiber fabric. To achieve the best possible transmission of force and a uniform detachment of the reinforcement layer from the thermal insulation material layer, it may be advantageous for the reinforcement layer to be produced at least partially from a fabric web or multiple fabric webs.

25

Detachment takes place according to the invention preferably along the underlying surface on which the composite thermal insulation system is fitted, with the action of force or transmission of force preferably at an angle of 10 or 20 or 30 or 40 or 50 or more degrees relative to the surface of the underlying surface, in particular substantially perpendicular thereto.

30

To simplify the removal of the reinforcement layer, it may be expedient if at least one dimension of the reinforcement layer in at least one direction is greater than the corresponding dimension, in said direction, of at least one or all of the other layers of

the composite thermal insulation system. In particular, it may be advantageous if at least a part of the reinforcement layer, in the installed state, protrudes relative to at least one of the further layers of the composite thermal insulation system. Alternatively or in addition, it may be advantageous if at least the protruding part and/or the engagement point of the reinforcement layer, in the installed state of the composite thermal insulation system, is not embedded in or applied to the base plaster layer. It is thus possible for at least the protruding part and/or the engagement point to be gripped or accessed more easily, in particular using a tool, in order to transmit a force, in particular a pulling force, to the reinforcement layer. Here, it may be particularly advantageous if the protruding part and/or the engagement point of the reinforcement layer is/are arranged at one end of a reinforcement layer designed as a fabric web.

A particularly stable and nevertheless easily dismantlable design of the composite thermal insulation system according to the invention may provide for the base plaster layer to have a total layer thickness between 3 mm and 10 mm, in particular between 5 mm and 8 mm.

The composite thermal insulation system according to the invention can thus have the advantage over previously known composite thermal insulation systems that all of the constituent parts of the composite thermal insulation system attached to the underlying surface in the installed state are dismantlable and/or recyclable. Here, it may be advantageous in particular if the thermal insulation material layer is produced at least partially from mineral wool.

A further solution to the above-stated underlying object is provided by the combination of features of the method according to the invention as claimed in claim 5. In particular, according to the invention, to achieve the above-stated object, it is proposed that the thermal insulation material layer is not attached by adhesive bonding to the underlying surface, and/or is attached to the underlying surface preferably exclusively by means of pin-like, in particular detachable and/or thermally non-conductive connecting elements. In particular, provision may be made here according to the invention for the underlying surface to be a building wall. Particularly suitable connecting elements may for example be screws, nails and/or rivets. The connecting elements are preferably attached in countersunk fashion. By virtue of the fact that, in the method according to the invention,



provision is made for the thermal insulation material layer not to be cohesively attached to the underlying surface, the thermal insulation material layer can be completely removed from the underlying surface without residue, should it be necessary for a composite thermal insulation system produced by means of the method according to the invention to be dismantled. This has the advantage that a cumbersome removal of the adhesively bonded thermal insulation material layer is omitted, and the individual constituent parts of the composite thermal insulation system produced by means of the method according to the invention can be separated more easily.

According to an advantageous development, it may be provided for the reinforcement layer, in the installed state, to be attached so as to protrude in at least one region relative to the thermal insulation material layer and/or the base plaster layer or all layers of the composite thermal insulation system. Here, it may be advantageous if the engagement point is formed by the protruding part. A pulling force can be exerted on the reinforcement layer by means of the engagement point and/or the protruding part. This may be performed for example by means of a tool and/or simply by hand.

In a particularly advantageous refinement of the method according to the invention, provision may furthermore be made whereby, for the application of the base plaster layer, firstly a first partial layer thereof is applied, subsequently the reinforcement layer is applied to the first partial layer, and then the second partial layer is applied to the reinforcement layer, whereby the reinforcement layer is embedded between the two partial layers of the base plaster layer.

To realize the best possible fixing of the composite thermal insulation system, in particular according to the invention, to the underlying surface, it may be expedient if the underlying surface is initially equipped with boreholes, in each case one dowel is inserted therein, and the thermal insulation material layer is fastened to the underlying surface by means of screws screwed into the dowels. To avoid cold bridges, it may be particularly advantageous if the screws that are used are not of thermally conductive form, for example by means of a coating or the use of a thermally non-conductive material such as plastic. In particular, the screws may be attached in countersunk fashion.

In order that the protruding part and/or the engagement point do(es) not adversely affect

the overall aesthetic impression of a surface clad with the thermal insulation system, and/or in order to be able to avoid a possibly undesired action of force on the protruding part and/or on the engagement point, it may be advantageous if the reinforcement layer is attached to the underlying surface such that the roof-side end of said reinforcement layer and/or the ground-side end of said reinforcement layer protrude(s). In particular, it may be expedient here if the protruding part is covered by a roof edge and/or by a baseboard. In this way, it can be achieved that, in an installed state of the composite thermal insulation system produced by means of the method according to the invention, the protruding part and/or the engagement point is shielded, and is therefore in particular not visible to the untrained eye. It is thereby possible to avoid vandalism through misuse of the dismantling function of the composite thermal insulation system according to the invention.

If it is sought to use the method according to the invention to insulate a building wall or a part thereof which has a window, it may be expedient if a or the protruding part of the reinforcement layer is, in a section of the underlying surface with a window, arranged under a windowsill and/or on or in a roller blind box. In particular, it may be expedient if the protruding part of the reinforcement layer is covered thereby.

To be able to erect a particularly durable and nevertheless easily dismantlable composite thermal insulation system, it may be advantageous if the base plaster is applied with a total layer thickness between 3 mm and 10 mm, in particular between 5 mm and 8 mm.

In a particularly advantageous refinement of the method according to the invention, provision may be made for the thermal insulation material layer to be produced at least partially from mineral wool.

In a particularly advantageous refinement of the method according to the invention, exclusively recyclable constituent parts are used for producing a composite thermal insulation system.

The reinforcement layer of a composite thermal insulation system is of crucial significance for the quality of the insulation system as a whole. In general, said reinforcement layer ensures an areal distribution of stresses from the plaster, whereby it

is for example possible for cracks in the base plaster layer and/or in the finishing coating to be avoided. Such cracks may arise for example as a result of the individual plaster layers of the composite thermal insulation system hardening at different rates, giving rise to tensile stresses, with a corresponding risk of cracking. In the case of the method according to the invention for producing a composite thermal insulation system in particular according to the invention, the reinforcement layer performs a yet further task. Aside from the purpose already mentioned above, it also serves for enabling the plaster layers applied to the thermal insulation material layer to be removed virtually without residue, should it be necessary for a composite thermal insulation system produced in this way to be dismantled. A particularly advantageous refinement of the method according to the invention may therefore provide for the reinforcement layer to be formed from a fabric, in particular a tear-resistant fabric. The reinforcement layer is preferably produced at least partially from fabric webs. A particularly suitable fabric may for example be a glass fiber fabric.

The invention furthermore also relates to a method for removing a composite thermal insulation system according to independent Claim 15, in particular a composite thermal insulation system according to the invention as described and claimed herein and/or a composite thermal insulation system produced by means of the method according to the invention as described and claimed herein, installed on an underlying surface from the underlying surface. Here, provision is made according to the invention whereby, by exerting a force, in particular a pulling force, on a protruding part and/or an engagement point of a reinforcement layer, all plaster layers surrounding the reinforcement layer are detached from an underlying thermal insulation material layer of the composite thermal insulation system. This has the advantage that the individual constituent parts of the composite thermal insulation system removed in this way can be more easily separated and thus returned to the reusable material cycle.

In an advantageous refinement of the method according to the invention, it may be expedient if, by means of the method, a thermal insulation material layer attached to the underlying surface can be separated, in particular completely, from a base plaster layer and/or adhesive layer applied to said thermal insulation material layer.

Alternatively or in addition to this, it may be expedient if a or the thermal insulation

material layer is removed, in particular removed without residue, from the underlying surface by detachment of one or more connecting elements. The connecting elements may in this case for example be screws, nails and/or rivets.

5 The invention will now be described in more detail on the basis of an exemplary embodiment, but is not restricted to this exemplary embodiment. Further exemplary embodiments according to the invention will emerge from the combination of individual or multiple features of the patent claims with one another and/or with individual or multiple features of the exemplary embodiments.

10

In the figures:

figure 1 shows a schematically illustrated composite thermal insulation system according to the invention in the installed state,

15

figure 2 shows the exemplary embodiment from figure 1 illustrated in an exploded drawing,

figure 3 shows the exemplary embodiment from figures 1 and 2, with the plaster layers being removed from the thermal insulation material layer by exertion of force on the reinforcement layer.

20

Figures 1 to 3 illustrate a specific exemplary embodiment of a composite thermal insulation system, which is denoted as a whole by 1.

25

In figure 1, the composite thermal insulation system 1 according to the invention is attached to an underlying surface. The underlying surface is in this case a building wall 8 composed of masonry.

30 The composite thermal insulation system 1 according to the invention has a thermal insulation material layer 2 which is fixed or fixable to the building wall 8 by screw connection. For this purpose, the building wall has been equipped with boreholes into which dowels 11 have been inserted or are insertable. By means of thermally non-conductive screws 10, the thermal insulation material layer 2 is fixed or fixable to the

building wall 8 by virtue of the screws 10 being screwed into the dowels 11 through the thermal insulation material layer. A first partial layer 12 of a base plaster layer 3 is applied to the thermal insulation material layer 2. A reinforcement layer 4 is applied to the first partial layer 12 of the base plaster layer 3. By means of a second partial layer 13 of the base plaster layer 3, which is applied to the reinforcement layer 14, the reinforcement layer is thus embedded in the base plaster layer 3. Furthermore, to the base plaster layer 3, there is applied a finishing coating 5 which serves for completing the composite thermal insulation system 1 to the outside. The finishing coating 5 may for example be a suitable top plaster.

10

The reinforcement layer 4 of the composite thermal insulation system 1 according to the invention has at least one protruding part 6. In the exemplary embodiment as per figures 1 to 3, the protruding part 6 forms an engagement point 7. By means of a transmission of force to the protruding part 6, it is possible, as shown in figure 3, for the reinforcement layer 4 together with the plaster layers 3, 5 surrounding the reinforcement layer 4 to be detached from the thermal insulation material layer 2 fastened to the building wall 8.

15

In the installed state as shown in figure 1, the thermal insulation material layer 2 is fixed or fixable to the building wall only by means of the connecting elements 9 in the form of screws 10. By contrast to previously known composite thermal insulation systems, it is thus the case in the composite thermal insulation system 1 according to the invention that no cohesive connection, for example by adhesive bonding, is provided. The detachable connecting elements 9 can thus be easily removed if required, whereby the fixing of the thermal insulation material layer to the building wall can be eliminated.

20

25

The reinforcement fabric 4 is, in the exemplary embodiment as per figures 1 to 3, composed of a tear-resistant fabric. A suitable fabric may for example be a glass fiber fabric. The fabric is in this case formed as a continuous fabric web, such that it is possible for this to be pulled off as a whole, in particular along an entire extent of the building wall 8.

30

In order for the engagement point 7 designed as a protruding part 6 to be easily gripped, in particular to be able to be gripped by means of a tool, the longitudinal dimension of the reinforcement layer 4 formed as a fabric web is longer than the corresponding

dimension of all of the other layers 2, 3, 5 of the composite thermal insulation system 1 and/or of the building wall 8. Thus, in the installed state, the engagement point 7 of the reinforcement layer 4 is not embedded in or applied to the base plaster layer 3.

- 5     The total layer thickness 16 of the base plaster layer 3 amounts to between 5 mm and 8 mm.

All the constituent parts of the composite thermal insulation system 1 attached, in the installed state, to the building wall 8 are dismantlable and/or recyclable.

10

The thermal insulation material layer 2 is produced at least partially from mineral wool. It may furthermore be expedient for the thermal insulation material layer 2 to be formed from multiple insulation material plates which adjoin one another.

- 15     Figure 3 illustrates how the reinforcement layer 4 together with all of the plaster layers 3, 5 surrounding the reinforcement layer 4 are or can be pulled off the thermal insulation material layer 2, which is fixed or fixable to the building wall 8, by application of a force to the reinforcement layer 4 at the engagement point 7. In particular, in this way, it is possible to achieve that all of the plaster layers are pulled off the thermal insulation material layer 2 virtually without residue, such that the individual constituent parts of the composite thermal insulation system 1 according to the invention can be more easily separated and thus returned to the reusable material cycle.
- 20

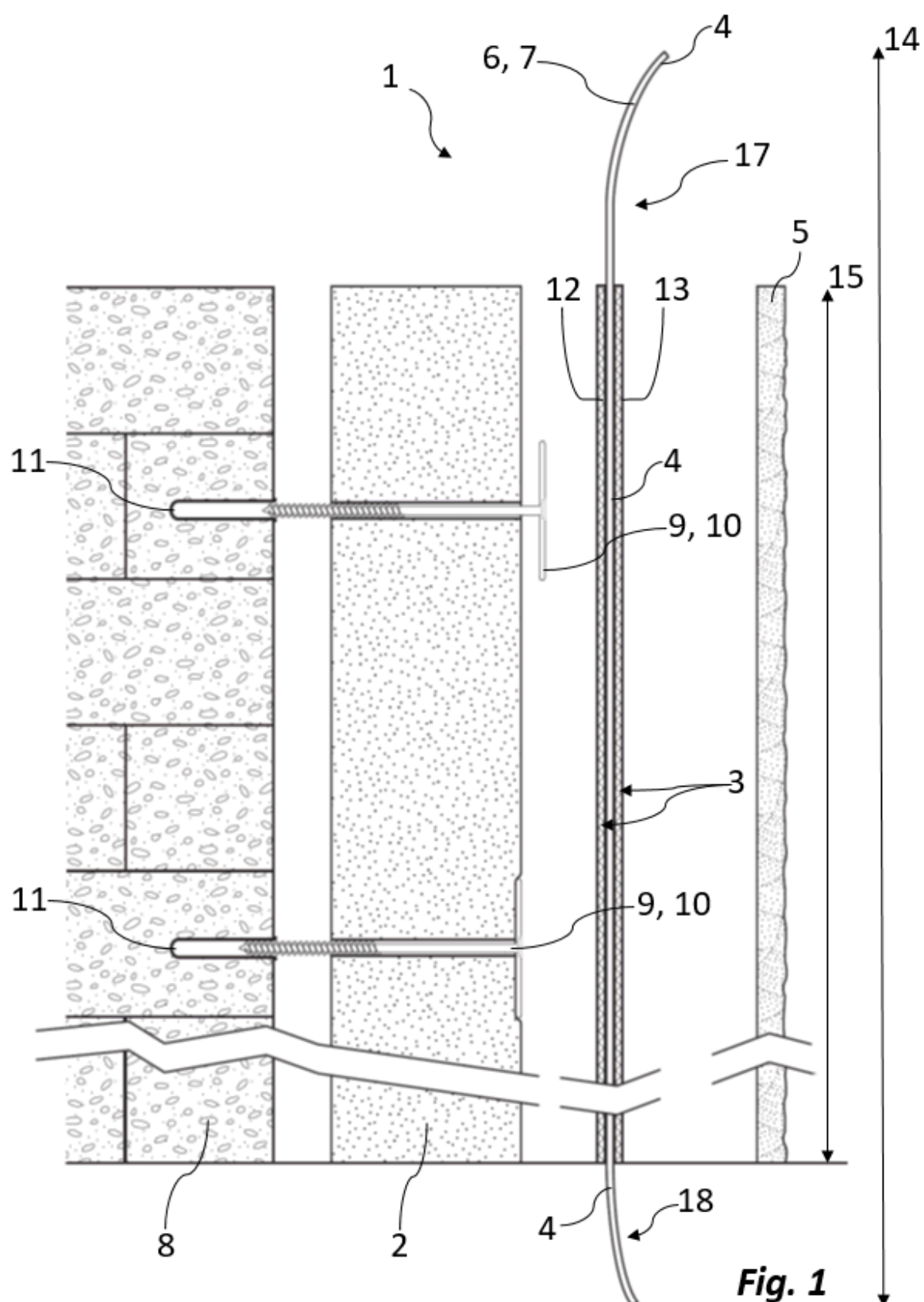
- As shown in figures 1 to 3, it may be advantageous if the protruding part 6 is arranged at an end, in particular at a longitudinal end, of the reinforcement layer 4. Provision may furthermore be made for the reinforcement layer 4 to have two or more engagement points 7. As can be seen in figures 1 to 3, the reinforcement layer 4 has an engagement point 7 arranged at the roof-side end 17 and at the ground-side end 18. The engagement points 7, which are formed as a protruding part 6, may for example be covered or coverable by a roof edge and by a baseboard. Provision may furthermore be made for said engagement points to be arranged or arrangeable, in the region of a window, under a windowsill and/or on or in a roller blind box, and to be covered or coverable thereby.
- 25
- 30

After the reinforcement layer 4 has been pulled off the thermal insulation material layer

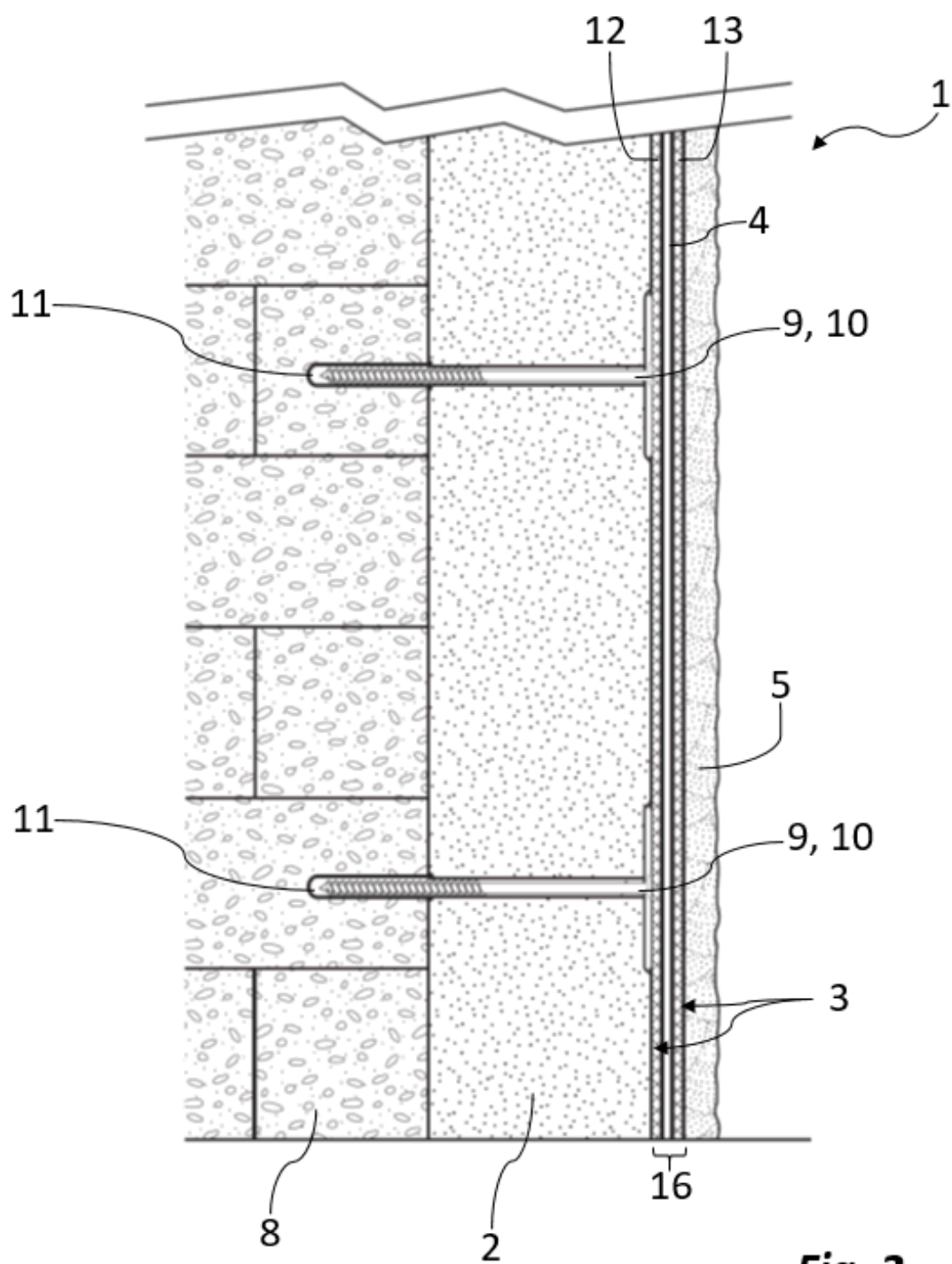
2, the composite thermal insulation system 1 can be completely dismantled from the building wall 8 by detachment of the connecting elements 9 and removal of the thermal insulation material layer 2. By means of the construction according to the invention of the composite thermal insulation system 1, it is furthermore possible for the individual  
5 constituent parts of the composite thermal insulation system 1 to be separated from one another virtually without residue, such that no special waste or little special waste is involved in the disposal of the composite thermal insulation system 1 according to the invention.

## 10 **List of reference designations**

- |    |    |                                                 |
|----|----|-------------------------------------------------|
|    | 1  | Composite thermal insulation system             |
|    | 2  | Thermal insulation material layer               |
|    | 3  | Base plaster layer                              |
| 15 | 4  | Reinforcement layer                             |
|    | 5  | Finishing coating                               |
|    | 6  | Protruding part of the reinforcement layer      |
|    | 7  | Engagement point                                |
|    | 8  | Building wall                                   |
| 20 | 9  | Connecting element                              |
|    | 10 | Screw                                           |
|    | 11 | Dowel                                           |
|    | 12 | First partial layer of the base plaster layer   |
|    | 13 | Second partial layer of the base plaster layer  |
| 25 | 14 | Dimension of the reinforcement layer            |
|    | 15 | Dimension of the further layers                 |
|    | 16 | Total layer thickness of the base plaster layer |
|    | 17 | Roof-side end                                   |
|    | 18 | Ground-side end                                 |







**Fig. 2**



e përbërë të izolimit termik (1) nga jashtë, **karakterizuar në atë që** shtresa e përforcimit (4) ka të paktën një pjesë dalëse (6) dhe/ose një pikë angazhimi (7) për të bërë të mundur shtresën e përforcimit (4), me anë të transmetimit të forcës në pjesën dalëse (6) dhe/ose në pikën e angazhimit (7), për t'u shkëputur, së bashku me shtresat e suvasë (3, 5) që rrethojnë shtresën e përforcimit (4), nga shtresa e materialit të izolimit termik (2) fiksuar me një sipërfaqe themelore.

2. Sistem i përbërë izolimi termik (1) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** shtresa e materialit të izolimit termik (2), në gjendjen e instaluar, nuk është lidhur në mënyrë të ngjitur or i lidhshëm në mënyrë të ngjithshme me sipërfaqen themelore, dhe/ose, në mënyrë të veçantë në mënyrë ekskluzive, është lidhur ose i lidhshëm me sipërfaqen themelore me anë të një të ngjashme me kapëse, në mënyrë të preferueshme elementë lidhës të shkëputshëm dhe/ose termikisht jo përcjellës (9), në mënyrë të veçantë me anë të vidave (10), gozhdave dhe/ose thumba, në të cilën në mënyrë të preferueshme, elementët lidhës të përmendur (9) janë vendosur në mënyrë të kundërt.

3. Sistem i përbërë izolimi termik (1) sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** shtresa e përforcimit (4) është formuar nga një pëlhurë, në mënyrë të veçantë nga pëlhura e fibrës së xhamit, në mënyrë të preferueshme në mënyrë të tillë që shtresa e përforcimit (4) përbëhet nga të paktën pjesërisht prej të paktën një rrjete pëlhure.

4. Sistem i përbërë izolimi termik (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** të paktën një dimension (14) i shtresës së përforcimit (4) në të paktën një drejtim është më i madh se dimension i korrespondues (15) prej të paktën një ose të gjitha shtresat e tjera (2, 3, 5) të sistemit të përbërë të izolimit termik (1), në mënyrë të veçantë në atë që të paktën një pjesë (6) e shtresës së përforcimit (4), në gjendjen e instaluar, del në lidhje me të paktën një prej shtresave të tjera (2, 3, 5) të sistemit të përbërë të izolimit termik (1) dhe/ose **në atë që** të paktën një pjesë dalëse (6) dhe/ose pika e angazhimit (7) të shtresës së përforcimit (4), në gjendjen e instaluar, nuk gjendet ose nuk aplikohet në shtresën e suvasë të bazës (3) .

5. Sistem i përbërë izolimi termik (1) sipas një prej pretendimeve 1 deri 4, **karakterizuar në atë që** shtresa e suvasë së bazës (3) ka një trashësi totale të shtresës (16) ndërmjet 3 mm dhe 10 mm, në mënyrë të veçantë ndërmjet 5 mm dhe 8 mm.

6. Sistem i përbërë izolimi termik (1) sipas një prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** të gjithë pjesët përbërëse të sistemit të përbërë të izolimit termik (1) të lidhur në gjendjen e instaluar të sipërfaqes themelore janë të çmontueshëm dhe/ose të riciklueshëm, në mënyrë të veçantë **në atë që** shtresa e materialit të izolimit termik (2) është prodhuar të paktën pjreërisht nga leshti mineral.

7. Metode për prodhimin e sistemit të përbërë të izolimit termik (1), në mënyrë të veçantë një sistem i përbërë izolimi termik i riciklueshëm (1), në të cilin materiali i shtresës së izolimit termik (2) aplikohet mbi një sipërfaqe themelore, në mënyrë të veçantë në një mur ndërtimi, një shtresë suvaje e bazës (3) aplikohet mbi materialin e shtresës së izolimit termik (2), një shtresë e përforcimit (4) gjendet në dhe/ose aplikohet mbi shtresën e suvasë në bazë (3) dhe një veshje rifiniture (5) aplikohet për qëllimet e kompletimit nga jashtë, në të cilin materiali i shtresës së izolimit termik (2) është lidhur me sipërfaqen themelore me anë të elementëve lidhës të ngjashëm me kapëse (9), **karakterizuar në atë që** shtresa e përforcimit (4), në të paktën një rajon, është lidhur në mënyrë të tillë që të dalë në lidhje me të paktën një shtresë (2, 3, 5) të sistemit të përbërë të izolimit termik (1) dhe **në atë që** pika e angazhimit (7) formohet nga pjesa dalëse (6), në të cilën një transmetim i forcës së shtresës së përforcimit (4) është i mundshëm me anë të pikës së angazhimit (7) dhe/ose pjesës dalëse (6), ku shtresa e përforcimit (4) së bashku me shtresat e suvasë (3, 5) që rrethojnë shtresën e përforcimit (4) janë të shkeputshme nga materiali i shtresës së izolimit termik (2).

8. Metodë sipas pretendimit 7, **karakterizuar në atë që** shtresa e përforcimit (4), në gjendjen e instaluar, është lidhur në mënyrë të tillë që të dalë në të paktën një rajon në lidhje me materialin e shtresës së izolimit termik (2) dhe/ose shtresa e suvasë së bazës (3) ose të gjitha shtresat (2, 3, 5) e sistemit të përbërë të izolimit termik (1), në të cilin një

transmetim i forcës së tërheqjes për shtresën e përforcimit (4) është i mundshëm me anë të pikës së angazhimit (7) dhe/ose të pjesës së daljes (6) .

**9.** Metodë sipas pretendimit 7 ose 8, **karakterizuar në atë që**, për aplikimin e shtresës së suvasë së bazës (3), së pari një shtresë e parë pjesore (12) e saj aplikohet, më pas shtresa e përforcimit (4) aplikohet në shtresën e parë pjesore (12) dhe shtresa e dytë pjesore (13) aplikohet mbi shtresën e përforcimit (4), ku shtresa e përforcimit (4) gjendet ndërmjet dy shtresave pjesore (12, 13) të shtresës së suvasë të bazës (3).

**10.** Metodë sipas një prej pretendimeve të mëparshëm 7 - 9, **karakterizuar në atë që** sipërfaqja themelore është fillimisht e pajisur me puse, në çdo rast thembër (11) është futur aty dhe stresa e materialit të izolimit termik (2) është lidhur me sipërfaqen themelore me anë të vidave (10) të vidhosura në thembër (11), në mënyrë të veçantë vida (10) që janë termikisht jopërcjellëse dhe/ose rregulluara në mënyrë të kundërt.

**11.** Metodë sipas një prej pretendimeve të mëparshëm 7 - 10, **karakterizuar në atë që** shtresa e përforcimit (4) lidhet me sipërfaqen themelore në mënyrë të tillë që fundi i anës së çatisë (17) të shtresës së përforcimit dhe/ose fundi i anës së sheshit (18) të shtresës së përforcimit del, në mënyrë të veçantë në mënyrë të tillë që pjesa dalëse (6) mbulohet nga cepi i çatisë dhe/ose plintat.

**12.** Metodë sipas një prej pretendimeve të mëparshëm 7 - 11, **karakterizuar në atë që** një ose pjesa dalëse (6) të shtresës së përforcimit (4) është, në një seksion të sipërfaqes themelore me një dritare, rregulluar në bordurën e dritares dhe/ose mbi ose në një kuti rrotulluese, në mënyrë të veçantë është e mbuluar aty.

**13.** Metodë sipas një prej pretendimeve të mëparshëm 7 - 12, **karakterizuar në atë që** një trashësi totale e shtresës (16) së shtresës së suvasë së bazës (3) gjendet ndërmjet 3 mm dhe 10 mm, në mënyrë të veçantë ndërmjet 5 mm dhe 8 mm dhe/ose **në atë që** shtresa e materialit të izolimit termik (2) është prodhuar të paktën pjesërisht nga leshti mineral.

**14.** Metodë sipas një prej pretendimeve të mëparshëm 7 - 13, **karakterizuar në atë që** të gjitha pjesët përbërëse të sistemit të përbërë të izolimit termik (1) janë të reciklueshme dhe/ose **në atë që** shtresa e përforcimit (4) është formuar nga një pëlhurë, në mënyrë të veçantë nga një pëlhurë e fibrës së xhamit, në mënyrë të preferueshme të tillë që shtresa e përforcimit (4) është përbërë nga të paktën pjesërisht rrjeta pëlhurash.

**15.** Metodë për heqjen e sistemit të përbërë të izolimit termik (1) sipas një prej pretendimeve 1 deri 6 dhe/ose prodhuar me anë të metodaës sipas një prej pretendimeve 7 deri 14, instaluar mbi një sipërfaqe themelore prej sipërfaqes themelore, **karakterizuar në atë që** , duke ushtruar një forcë, në mënyrë të veçantë një forcë tërheqëse, në një pjesë dalëse (6) dhe/ose një pikë angazhimi (7) të një shtrese të përforcimit (4), shtresa e përforcimit (4) dhe të gjitha shtresat e suvasë (3, 5) që rrethojnë shtresën e përforcimit (4) janë shkëputur nga një shtresë të materialit të izolimit termik (2) të sistemit të përbërë të izolimit termik (1).

**16.** Metodë sipas pretendimit 15, **karakterizuar në atë që** një ose shtresa e materialit të izolimit termik (2) është hequr, në mënyrë të veçantë hequr pa mbetje, nga sipërfaqja themelore me anë shkeputjeje të një ose më shumë elementeve të lidhur (9), në mënyrë të veçantë me vida (10), gozhda dhe/ose thumba, në të cilën në mënyrë të preferueshme, elementet lidhës të përmendur (9) janë vendosur në mënyrë të kundërt.

(11) **9293**

(97) EP3286291 / 03/06/2020

(96) 16726169.2 / 20/04/2016

(22) 10/07/2020

(21) AL/P/ 2020/450

(54) **PRODUKT PËR PASTRIMIN, DEZINFEKTIMIN DHE HIGJENIZIMIN**

17/08/2020

(30) UB20150028 22/04/2015 IT

(71) Copma S.C.A.R.L.

Via Veneziani 32, 44100 Ferrara, IT

(72) RODOLFI, Alberto (Via Sarti 25, 44042 Cento (Ferrara)) ;CASELLI, Elisabetta (Via Acquedotto 61, 44123 Ferrara)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

. Produkt për pastrimin, dezinfektimin dhe higjenizimin, që përfshin: një solucion bazë me veprim pastrues, dezinfektues dhe higjenizues që përmban të paktën një surfaktant të zgjedhur ndërmjet surfaktantëve jojonik, surfaktantëve kationikë dhe surfaktantëve amfoterikë; sporet e baktereve probiotikë të përzier me një solucion të tillë bazë; **karakterizuar në atë që** përfshin më tej elementët bakteriofagë të përzier me të tillë solucion bazë dhe që ka veprim baktericidal në specie të paracaktuara të padëshiruara bakteriale që ndodhin në sipërfaqe të kontaminuara, të tilla si elementët bakteriofagë, në bashkëpunim me sporet bakteriale probiotike që janë të afta të kryejnë një veprim të kombinuar dhe sinergjistik kundër mikroorganizmave të dëmshme.

2. Produkt sipas pretendimit 1, **i karakterizuar në atë që** përqëndrimi i surfaktantëve jojonik është ndërmjet 0,001-30%, në mënyrë të preferuar ndërmjet 5-15%, **në atë që** përqëndrimi i surfaktantëve kationik është ndërmjet 0,001-15%, në mënyrë të preferuar ndërmjet 0,001-5%, **në atë që** përqëndrimi i surfaktantëve amfoterik është ndërmjet 0,001-15%, në mënyrë të preferuar ndërmjet 0,001-5%.

3. Produkt sipas pretendimit 1 ose 2, **i karakterizuar në atë që** përqëndrimi i sporeve bakteriale probiotike i përzier me solucionin bazë është ndërmjet  $10^2$ - $10^9$  spore/ml, në mënyrë të preferuar ndërmjet  $10^6$ - $10^7$  spore/ml.

4. Produkt sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, **i karakterizuar në atë që** përqëndrimi i elementëve bakteriofagë i përzier me solucionin bazë është ndërmjet  $10^3$ - $10^9$  PFU/ml, në mënyrë të preferuar ndërmjet  $10^6$ - $10^7$  PFU/ml.

5. Produkt sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, **i karakterizuar në atë që** bakteret probiotike janë prej gjinisë *Bacillus*.

6. Produkt sipas pretendimit 5, **i karakterizuar në atë që** bakteret probiotike janë prej *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium* dhe speciet *Bacillus pumilis*.

7. Produkt sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **i karakterizuar në atë që** elementët bakteriofagë përfshijnë bakteriofagë të familjes *Caudovirales* dhe/ose familjes *Microviridae* dhe/ose familjes *Leviviridae* dhe/ose familjes *Inoviridae* dhe/ose familjes *Tectiviridae* dhe/ose familjes *Corticoviridae*.

8. Përdorimi i një produkti për pastrimin, dezinfektimin dhe higjenizimin sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 për trajtimin e sipërfaqeve.

(11) **9351**

(97) EP3472381 / 27/05/2020

(96) 17733043.8 / 14/06/2017

(22) 20/07/2020

(21) AL/P/ 2020/466

(54) **METODË PËR PRODHIMIN E CANTAVE PËR TRANSPORTIN DHE MAGAZINIMIN E LËNGJEVE OSE MALLRAVE NË SASI, DHE CANTË PËRFTUAR SIPAS KËSAJ METODE**

12/09/2020

(30) 16174949 17/06/2016 EP and 16174965 17/06/2016 EP

(71) Codefine S.A.

Avenue du Léman 21, 1005 Lausanne, CH

(72) SCHINASI, Piero (49, Chemin de la Girarde, 1066 Epalinges)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Metodë për prodhimin e çantave për transportin dhe magazinimin e mallrave dhe lëngjeve në sasi, ku përdorimi është bërë nga një pëlhurë tubulare e prerë në disa copë pëlhure, të cilat pjesët e rrobave janë mbledhur më pas, duke përfshirë hapat e:

- parashikimin e një pëlhure tubulare;
- rrafshimi i pëlhurës tubulare të thënë për të formuar një pëlhurë me trashësi të dyfishtë që ka dy anë të kundërta, përkatësisht një anë të parë (11a) dhe një anë të dytë (11b), që shtrihet midis skajeve të rrafshuar të parë dhe të dytë (12, 14);
- palosje ose përthyerjen e skajit të parë të rrafshuar (12) të pëlhurës me trashësi të dyfishtë në fjalë për të formuar një pllakëz të parë (20), pllakëza e parë (20) përmendur përcaktohet nga një seksion i parë i zhdrejtë (13) që shtrihet midis copës së parë të palosur me cep të rrafshuar (12) dhe një fund i parë pllakëzës (15) i pozicionuar në anën e dytë (11b) të pëlhurës me trashësi të dyfishtë dhe nga një seksion i dytë i zhdrejtë (17) që shtrihet midis cepit të parë të rrafshuar (12) dhe një fund i dytë i pllakëzës (19) i pozicionuar në anën e parë (11a) të pëlhurës me trashësi të dyfishtë;
- palosja ose përthyerja cepit të dytë të rrafshuar (14) në një mënyrë simetrike me cepin e rrafshuar të parë të palosur (12),
- prerja e pëlhurave tubulare në copa të pëlhurave dhe montimi i copave të pëlhurave të sipërme për të formuar një çantë, në të cilin pëlhura tubulare është prerë së paku në copa të para dhe të dyta të pëlhurave (10, 10') secila që përmban anët e para dhe të dyta (11a, 11a', 11b, 11b'), cepat e parë dhe të dytë të palosur me



cepa të rrafshuar (12, 12', 14, 14'), pllakëza e parë (20, 20 '), seksionet e parë dhe e dytë të pjerrët (13, 13 ', 17, 17') dhe ku mbarojnë pllakëza e parë dhe e dytë (15, 15 ', 19, 19'),

**karakterizuar në atë që** montimi i copave të para dhe të dyta të pëlhurës (10, 10')

përbajnë hapat e:

- disponimi i copës së parë dhe të dytë të pëlhurave (10, 10') në mënyrë të tillë që pala e dytë (11b') e copës së dytë të pëlhurave (10') është në kontakt me ose afër palës së parë (11a) të copës së parë të pëlhurës (10) dhe e tillë fundet e parë dhe të dytë të pllakëzës (15, 19, 15', 19') të copës së parë dhe të dytë të pëlhurave (10, 10') janë në një masë të konsiderueshme të rreshtuara;
- montimi i copës së parë dhe të dytë të pëlhurës (10, 10 ') me anë të qepjeve (23) të formuara rreth ose afër skajeve të pllakëzës së parë dhe të dytë (15, 19, 15', 19') të copës së parë dhe të dytë të pëlhurave (10, 10').

**2.** Metodë sipas pretendimit 1, që përfshin më tej, përpara se të bëhen tegelet (23), hapin shtesë të lidhjes së bashku seksionin e dytë të pjerrët (17) të copës së parë të pëlhurës (10) dhe pjesën e parë të pjerrët (13') të copa e dytë e pëlhurës (10') me anë të një shtrese ose ngjitjeje, pa e lidhur së bashku pjesën e parë të pjerrët (13) të copës së parë të pëlhurës (10) dhe pjesën e dytë të pjerrët (17') të pjesës së dytë të pëlhurës (10'), thurra ose ngjitja e përmendur shtrihet përgjatë një linje lidhëse (21).

**3.** Metodë sipas pretendimit 2, që përfshin më tej, përpara se të bëhen tegelët (23), hapi shtesë i lidhjes së bashku të seksionit të dytë të pjerrët (17) të copës së parë të pëlhurës (10) dhe pjesën e parë të pjerrët (13') të copa e pëlhurës së dytë (10') me anë të një ngjitjeje, ngjitja e përmendur që shtrihet përgjatë një linje (22) që shtrihet midis linjës së lidhjes (21) dhe cepave të parë dhe të dytë (15, 19, 15', 19') të copave të para dhe të dyta të pëlhurës (10, 10').

**4.** Metodë sipas pretendimit 2 ose pretendimit 3, ku hapi i lidhjes së bashku të pjesës së dytë të pjerrët (17) të copës së parë të pëlhurës (10) dhe seksionit të parë të pjerrët (13') të copës së dytë të pëlhurës (10') me anë të një qepjeje përfshin hapat e sigurimit të një makine qepjeje të pajisur me të paktën dy gjilpëra, ushqyerjen e secilës gjilpërë me një fije dhe gjilpërat e përmendura operuese në linjë njëra pas tjetrës në një dhe të njëjtin drejtim në mënyrë që të prodhojnë një damar përgjatë linjës së lidhjes (21) me njëthurje të formuar nga gjilpëra e dytë që bëhet në fillin e njëthurje të formuar nga gjilpëra e parë, thurja e formuar nga gjilpëra e dytë që mbulon një perforim të prodhuar nga gjilpëra e parë, dhe një perforim të prodhuar nga gjilpëra e dytë që bëhet kështu përmes fillit, duke mbushur kështu perforimin me fill.

**5.** Metodë sipas pretendimit 4, që përfshin më tej hapin e kontrollit të gjilpërave në mënyrë që gjilpërat të punojnë në mënyrë alternative, dhe në distanca ekuivalente tëthurjeve.

**6.** Metodë sipas pretendimit 4 ose 5, që përfshin më tej hapin e kontrollit të gjilpërave në mënyrë që gjilpëra e dytë të shpojë pëlhurën në mes tëthurjes së gjilpërës së parë.

**7.** Metodë sipas secilit prej pretendimeve 4 deri 6, ku fijet e futura në gjilpërat e makinës qepëse përbajnë fije shumë-filamente me një strukturë të teksturuar.

**8.** Metodë sipas secilit prej pretendimeve 2 deri 7, ku qepjet (23) janë të konfiguruar për të lënë një zonë jo të qepur që përfshin linjën e lidhjes (21) dhe skajet e rrafshuara të rrafshuara (12, 12') të parë të sipërpërmendura dhe copa të dyta të rrobave (10, 10').

**9.** Çantë për transportin dhe magazinimin e mallrave dhe lëngjeve me sasi të formuara nga montimi i disa copave të rrafshuara tubulare prej pëlhure që formojnë copa pëlhure me trashësi të dyfishtë, secila copë pëlhure (10, 10') ka dy anë të kundërta, përkatësisht një anë të parë (11a, 11a') dhe një anë e dytë (11b, 11b'), që shtrihen midis cepave të rrafshuar të parë dhe të dytë të palosur (12, 12', 14, 14');

**karakterizuar në atë që** secila copë pëlhure (10, 10') përmban të paktën një pllakëz (20, 20'), pllakëza e përmendur (20, 20') përcaktohet nga një seksion i parë i pjerrët (13, 13') që shtrihet midis pjesës së parë të palosur të cepit të rrafshuar (12, 12') dhe një fund i parë i pllakëzës (15, 15') i pozicionuar në anën e dytë (11b, 11b') të copës së pëlhurës (10, 10') dhe nga një seksion i dytë i pjerrët (17, 17') që shtrihet midis cepit të rrafshuar në pjesën e parë të palosur (12, 12') dhe një cepi të dytë të pllakëzës (19, 19') i pozicionuar në anën e parë (11a, 11a') të copës së pëlhurës (10, 10');

në të cilën copa e parë dhe e dytë e pëlhurës (10, 10') janë mbledhur në mënyrë të tillë që pala e dytë (11b') e copës së dytë të pëlhurës (10') është në kontakt me ose afër palës së parë (11a) të copës së parë të pëlhurës (10) dhe e tillë që fundi i parë dhe i dytë i pllakëzës (15, 19, 15', 19') të pjesës së parë dhe të dytë të pëlhurës (10, 10') janë në një masë të konsiderueshme të rreshtuar;

në të cilin copat e para dhe të dyta e pëlhurës (10, 10') janë montuar me anë të qepjeve (23) të formuara rreth ose afër cepave të pllakëzës të parë dhe të dytë (15, 19, 15', 19') të pjesës së parë dhe të dytë të pëlhurës (10, 10').

**10.** Çantë sipas pretendimit 9, në të cilin pjesa e dytë e pjerrët (17) e copës së parë të pëlhurës (10) dhe pjesa e parë e pjerrët (13') e copës së dytë të pëlhurës (10') janë lidhur së bashku me anë të një qepjeje dhe ngjitjeje, qepja dhe ngjitja e përmendur shtrihet përgjatë linjës së lidhjes (21).

**11.** Çantë sipas pretendimit 10, në të cilin pjesa e dytë e pjerrët (17) e copës së parë të pëlhurës (10) dhe pjesa e parë e pjerrët (13') e copës së dytë të pëlhurës (10') janë lidhur së bashku me anë të një ngjitjeje, ngjitja e përmendur shtrihet përgjatë një linje (22) duke u shtrirë përgjatë një linje lidhjeje (21) dhe cepave të parë dhe të dytë të pllakëzës (15, 19, 15', 19') të pjesëve të para dhe të dyta të pëlhurës (10, 10').

**12.** Çantë sipas pretendimit 10 ose 11, ku qepja që shtrihet përgjatë linjës së lidhjes (21) është një qepje e formuar përgjatë linjës së lidhjes (21) dhe ku shtresa e formuar përgjatë linjës së lidhjes (21) përmban të paktën dy fije të mbivendosura, një fije duke shpuar tjetrin dhe anasjelltas.

**13.** Çantë sipas pretendimit 12, ku temat e mbivendosura janë fije me shumë filamente me një strukturë të teksturuar.

**14.** Çanta sipas secilit prej pretendimeve 10 deri 13, ku qepjet (23) janë të konfiguruar për të lënë një zonë jo të qepur që përfshin linjën e lidhjes (21) dhe skajet e rrafshuara të rrafshuara (12, 12') të së parës dhe copa të dyta të rrobave (10, 10').

(11) **9300**

(97) EP3334744 / 22/04/2020

(96) 16835928.9 / 11/08/2016

(22) 21/07/2020

(21) AL/P/ 2020/467

(54) **KOMPLEKSE CIKLI PENTAАЗА МАКРОЦИКЛИКЕ МЕ  
БИОДИСПОНИБИЛИТЕТ ОРАЛ**

18/08/2020

(30) 201562203761 P 11/08/2015 US

(71) Galera Labs, LLC

1100 Corporate Square Drive, Suite 223, Creve Coeur, Missouri 63132, US

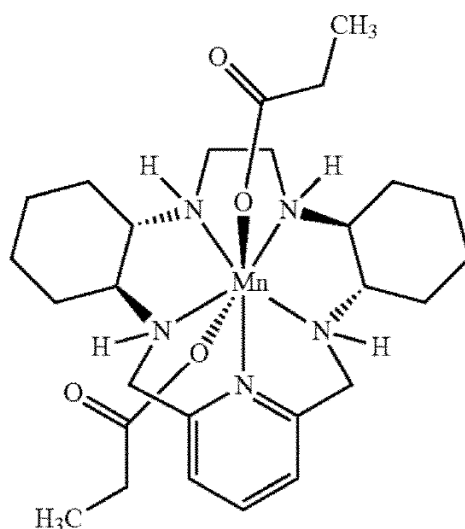
(72) KEENE, Jeffery L. (8100 Leafland Court, St. Louis, Missouri 63123); SCHALL, Otto F. (12509 Lighthouse Way Dr. Apt. J, Creve Coeur, Missouri 63141) ;RILEY, Dennis P. (1722 Claymont Estates Drive, Chesterfield, Missouri 63017)

(74) Vladimir NIKA

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

(57)

1. Kompleks cikli pentaaza makrociklike me Formulën në vijim:



2. Përbërje farmaceutike që përmban një kompleks cikli pentaaza makrociklike sipas pretendimit 1 dhe një ekcipient farmaceutikisht të pranueshëm, i përshtatshëm për administrim.

3. Përbërje farmaceutike sipas pretendimit 2, ku përbërja farmaceutike është e përshtatshme për administrim oral në një subjekt njerëzor.

4. Përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 2 dhe 3, që përmban të paktën një nga një surfaktant lipofilik dhe një vaj.

5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 4, ku të paktën një prej surfaktantëve lipofilikë dhe vaji përmbajnë të paktën një nga digliceridet mono-dhe/ose të acideve yndyrore, acetik, sucinik, laktik, citrik dhe/ose tartaricester të mono-dhe/ose di-gliceride të acideve yndyrore,

propilen glikol mono- dhe/ose di-esterëve të acideve yndyrore, poliglicerolestere të acideve yndyrore, etoksilate të vajit të recinës, etoksilate acidi dhe esteri të formuar nga veprimi i oksidit etilen me acid yndyror ose estere glicerol të acideve yndyrore, estere sorbitan të acideve yndyrore, produkte transesterifikimi të triglicerideve të vajit vegjetal natyror ose të hidro-gjeneruar dhe një poliol polialkilen, etioksilate alkooli, dhe bashkë-kopolimerë polioksietilen-polioksipro-pilen.

6. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 5, ku të paktën një prej surfaktantëve lipofil dhe teoil përmban të paktën një nga një përzierje prej 93 mono/digliceride të acideve kaprilik/kaprik, një përzierje e triglicerideve kaprilik/kapricacid, gliceride (NF) linoleoil polioksil-6, gliceride (NF) oleoil polioksil-6, monooleat (NF) gliceril, monolinoleat (NF) monoglicerid gliceril, dhe gliceride (NF) kaprilokaproil polipoksil-8.

7. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 2 deri në 6, ku përbërja farmaceutike është një formë dozimi e ngurtë ose gjysmë e ngurtë.

8. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 2 deri në 6, ku përbërja farmaceutike është në formën e një tableti, kapsule xhelatine, xhel ose pezull të përshtatshme për administrim oral.

9. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 2 deri në 8 ku përbërja farmaceutike përmban një shtresë veshëse enterike.

10. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 2 deri në 9, ku përbërja është në formën e një dozimi oral që përmban hidrosipropilmetilcelulozë (HPMC).

11. Përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 2 deri në 10 për përdorim në një metodë për dozimin e një subjekti me një kompleks cikli pentaaza makrociklike, ku metoda përfshin administrimin e një përbërjeje sipas secilit prej pretendimeve 2 deri në 10 tek një subjekt njerëzor.

12. Kompleksi ose përbërja sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në një metodë për parandalimin dhe trajtimin e dëmtimit të indeve, opsionalisht kur dëmtimi i indeve në fjalë rezulton nga një trajtim kanceri ose një ekspozim tjetër ndaj rrezatimit.

(11) **9392**

(97) EP3323814 / 13/05/2020

(96) 17195612.1 / 23/01/2015

(22) 21/07/2020

(21) AL/P/ 2020/468

(54) (2S) -N - [(1S) -1-CIANO-2-FENILETIL] -1,4-Oksazepane-2-Karboksamide si frenues peptidazë dipeptidil

28/09/2020

(30) 201461931090 P 24/01/2014 US

(71) AstraZeneca AB

".", 151 85 Södertälje, SE

(72) AURELL, Carl-Johan (AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal);

SWALLOW, Steven (AstraZeneca R&D Alderley Park, Macclesfield, Cheshire

SK10 4TG); LÖNN, Hans, Roland (c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca

R&D Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG); CONNOLLY, Stephen

(c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D Alderley Park,

Macclesfield, Cheshire SK10 4TG); KARLSSON, Staffan PO (AstraZeneca R&D

Mölndal, SE-431 83 Mölndal); PONTÉN, John Fritiof (c/o AstraZeneca Intellectual

Property AstraZeneca R&D Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG);

DOYLE, Kevin, James (BioFocus Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron

Walden, Essex CB10 1XL); VAN DE POËL, Amanda, Jane (BioFocus Chesterford

Research Park Little Chesterford, Saffron Walden, Essex CB10 1XL); JONES, Graham,

Peter (BioFocus Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron Walden, Essex CB10

1XL); WATSON, David, Wyn (BioFocus Chesterford Research Park Little Chesterford,

Saffron Walden, Essex CB10 1XL); MACRITCHIE, Jaqueline, Anne

(BioFocus Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron Walden, Essex CB10 1XL)

; PALMER, Nicholas, John (c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D

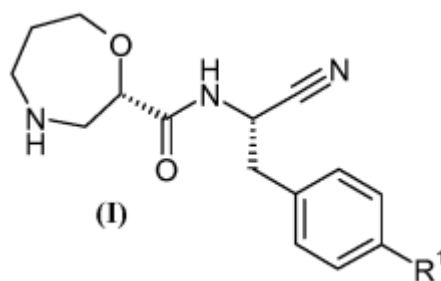
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG)

(74) Krenar LOLOÇI

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

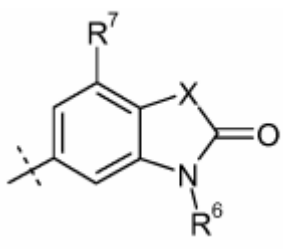
(57)

1. Një përbërje e formulës (I)



ku

R¹ është



X është zgjedhur nga O, S ose CF<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> është zgjedhur nga C<sub>1-3</sub>alkil, ku C<sub>1-3</sub>alkil i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga 1, 2 ose 3 F;

R<sup>7</sup> është zgjedhur nga hidrogjen, F, Cl ose CH<sub>3</sub>;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

2. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) siç pretendohet në pretendimin 1 dhe një ndihmës, diluent ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Një përbërje e formulës (I) siç pretendohet në pretendimin 1 për përdorim në terapi.

4. Një përbërje e formulës (I) siç pretendohet në pretendimin 1, për përdorim në trajtimin e sëmundjeve obstruktive të rrugëve të frymëmarrjes: duke përfshirë çdo lloj astme, duke përfshirë astmën bronkiale, alergjike, intrinsike, ekstrinsike, të shkaktuara nga ushtrimet, të shkaktuara nga ilaçet (duke përfshirë aspirinën dhe shkaktuar nga NSAID) dhe shkaktuar nga pluhuri, si intermitente dhe e vazhdueshme dhe e të gjitha ashpërsive, dhe shkaqe të tjera të hiper-reagimit të rrugëve të frymëmarrjes; sëmundjen pulmonare obstruktive kronike (COPD); bronkitin, duke përfshirë bronkitin infektiv dhe eozinofilik; emfizemën; bronkiektasis; fibrozën cistike; sarkoidozën; defiçencën e antitripsinës alfa-1; mushkëritë dhe sëmundjet e lidhura të fermerit; pneumoninë e hipersensitivitetit; fibrozën e mushkërive, duke përfshirë alveolitin fibrozues kriptogjen, pneumoninë intersticiale idiopatike, fibrozën që komplikon terapinë anti-neoplastike dhe infeksionin kronik, duke përfshirë tuberkulozin dhe aspergillozën dhe infeksionet e tjera të kërpuhave; komplikimet e transplantimit të mushkërive; çrregullimet vaskulitike dhe trombotike të vaskulaturave të mushkërive dhe hipertensionin pulmonar; aktivitetin antitusiv duke përfshirë trajtimin e kollës kronike të shoqëruar me kushte inflamatore dhe sekretore të rrugëve të frymëmarrjes, dhe kollën iatrogjenike; rinitin akut dhe kronik duke përfshirë rinitin medikamentoza, dhe rinitin vazomotor; rinitin alergjik shumëvjeçar dhe sezonal, duke përfshirë nervozën e rinitit (ethet e barit); polipozën e hundës; infeksionin akut viral duke përfshirë të ftohtin e zakonshëm, dhe infeksionin për shkak të virusit sincitial të frymëmarrjes, gripit, koronavirusit (duke përfshirë SARS) dhe adenovirusit, dëmtimin akut të mushkërive, sindromën e shqetësimit të frymëmarrjes për të rritur (ARDS), si dhe përkeqësime të secilës prej gjendjeve të mëparshme të sëmundjes së traktit respirator, në veçanti përkeqësimeve të të gjitha llojeve të astmës ose COPD.

5. Një përbërje e formulës (I) për përdorim siç pretendohet në pretendimin 4 për përdorim në trajtimin e astmës dhe sëmundjes pulmonare obstruktive kronike.

6. Një përbërje e formulës (I) për përdorim siç pretendohet në pretendimin 4 për përdorim në trajtimin e bronkiektazës.

7. Një kombinim i një përbërje të formulës (I) siç pretendohet në pretendimin 1 dhe një ose më shumë agentëve të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga :

- një agonist i receptorit glukokortikoid jo-steroidal;
- një agonist selektiv i adrenoceptorit  $\beta_2$ ;

- një frenues i fosfodiesterazës;
- një frenues i proteazës;
- një glukokortikoid;
- një agjent antikolinergjik;
- një modulator i funksionit të receptorit kimokinë; dhe
- një frenues i funksionit të kinazës.

(11) **9287**

(97) EP3339303 / 24/06/2020

(96) 17206218.4 / 05/12/2013

(22) 22/07/2020

(21) AL/P/ 2020/469

(54) **LAKTAMËT E BASHKUAR TË ARIL DHE HETEROARIL**

15/08/2020

(30) 201261740596 P 21/12/2012 US

(71) Pfizer Inc.

235 East 42nd Street  
New York, NY 10017 / US, US

(72) NINKOVIC, Sacha (8902 Nottingham Place

La Jolla, CA California 92037 / US); MCALPINE, Indrawan James (7190 Calabria Court  
Unit C

San Diego, CA California 92122 / US); KUNG, Pei-Pei (5504 Shannon Ridge Lane

San Diego, CA California 92130 / US); EDWARDS, Martin Paul (c/o Pfizer Inc.

10555 Science Center Drive

San Diego, CA California 92121 / US); KUMPF, Robert Arnold (3280 Avenida Anacapa

Carlsbad, CA California 92009 / US); RUI, Eugene Yuanjin (11254 Caminito Corriente

San Diego, CA California 92128 / US); SUTTON, Scott Channing (11660 Weatherwood  
Place

San Diego, CA California 92131 / US); TATLOCK, John Howard (10220 Camino San  
Thomas

San Diego, CA California 92127 / US); WYTHES, Martin James (c/o Pfizer Inc.

10555 Science Center Drive

San Diego, CA California 92121 / US); ZEHNDER, Luke Raymond (4653 Rainier Avenue

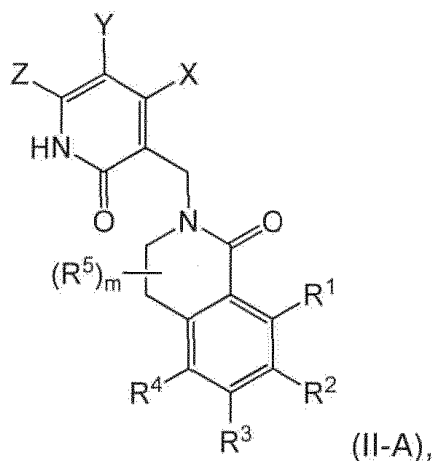
San Diego, CA California 92120 / US)

(74) Gazmir ISAKAJ

Rr."Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, Ap 28, Tiranë

(57)

1. Një përbërje e formulës (II-A):



ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme,  
ku:

$R^1$  është  $C_1$ - $C_8$  alkil,  $C_1$ - $C_8$  alkoksi, halo, -OH, -CN ose  $-NR^7R^8$ , ku secili  $C_1$ - $C_8$  alkil ose  $C_1$ - $C_8$  alkoksi i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë  $R^{21}$ ;

$R^2$  është  $C_1$ - $C_8$  alkil zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3  $R^{22}$ ;

$R^3$  është H,  $C_1$ - $C_8$  alkil,  $C_1$ - $C_8$  alkoksi, halo, -OH, -CN ose  $-NR^7R^8$ , ku secili  $C_1$ - $C_8$  alkil ose  $C_1$ - $C_8$  alkoksi i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë  $R^{23}$ ;

$R^4$  është është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkil,  $C_3$ - $C_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $C_6$ - $C_{12}$  aril, heteroaril 5-12 elementësh, -  
( $C_1$ - $C_4$  alkil) $R^z$ , -OR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -  
SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -  
NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> dhe -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

secila R<sup>x</sup> dhe R<sup>y</sup> është është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej H,  $C_1$ - $C_8$  alkil,  $C_3$ - $C_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $C_6$ - $C_{12}$  aril dhe heteroaril 5-12 elementësh; ose R<sup>x</sup> dhe R<sup>y</sup> mund të merren së bashku me atomin N tek i cili ato janë ngjitur për të formuar një heterociklil 3-12 elementësh ose unazë heteroaril 5-12 elementëshe, secila që përmban jodetyrimisht 1, 2 ose 3 heteroatome shtesë të zgjedhur nga O, N dhe S;



secila  $R^z$  është është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej  $C_3$ - $C_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $C_6$ - $C_{12}$  aril dhe heteroaril 5-12 elementësh; dhe

ku secili  $C_1$ - $C_8$  alkil i përmendur në  $R^4$ ,  $R^x$  ose  $R^y$  dhe secili  $C_1$ - $C_4$  alkil i përmendur në  $(C_1$ - $C_4$  alkil) $R^z$  është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë  $R^{24}$ , dhe secili  $C_3$ - $C_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $C_6$ - $C_{12}$  aril, ose heteroaril 5-12 elementësh i përmendur në  $R^4$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^z$ , ose  $R^x$  dhe  $R^y$  marrë së bashku është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë  $R^{34}$ ;

secila  $R^5$  është është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH, =O,  $C_1$ - $C_4$  alkil,  $C_1$ - $C_4$  alkoksi, -CN, - $NR^9R^{10}$  dhe -C(O) $NR^9R^{10}$ , ku secili  $C_1$ - $C_4$  alkil ose  $C_1$ - $C_4$  alkoksi i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH,  $C_1$ - $C_4$  alkoksi, -CN, - $NR^9R^{10}$  dhe -C(O) $NR^9R^{10}$ ;

secila  $R^7$  dhe  $R^8$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej H,  $C_1$ - $C_8$  alkil,  $C_3$ - $C_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $C_6$ - $C_{12}$  aril, dhe heteroaril 5-12 elementësh; ose

$R^7$  dhe  $R^8$  mund të merren së bashku me atomin N tek i cili ato janë ngjitur për të formuar një heterociklil 3-12 elementësh ose heteroaril 5-12 elementësh, secili që përmban jodetyrimisht 1, 2 ose 3 heteroatome shtesë të zgjedhur nga O, N dhe S; ku secili  $C_1$ - $C_8$  alkil i përmendur në  $R^7$  ose  $R^8$  është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë  $R^{27}$ , dhe secili  $C_3$ - $C_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $C_6$ - $C_{12}$  aril, ose heteroaril 5-12 elementësh i përmendur në  $R^7$ ,  $R^8$ , ose  $R^7$  dhe  $R^8$  marrë së bashku është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë  $R^{37}$ ;

secila  $R^9$  dhe  $R^{10}$  është në mënyrë të pavarur H ose  $C_1$ - $C_4$  alkil; ose

$R^9$  dhe  $R^{10}$  mund të merren së bashku me atomin N tek i cili ato janë ngjitur për të formuar një heterociklil 3-12 elementësh ose heteroaril 5-12 elementësh, secili që përmban jodetyrimisht 1, 2 ose 3 heteroatome shtesë të zgjedhur nga O, N dhe S; ku secili  $C_1$ - $C_4$  alkil i përmendur në  $R^9$  ose  $R^{10}$ , dhe secili heterociklil 3-12 elementësh ose heteroaril 5-12 i përmendur në  $R^9$  dhe  $R^{10}$  marrë së bashku është zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të

pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil) dhe -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil)<sub>2</sub>;

m është 0 deri në 4;

secila R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> dhe R<sup>24</sup> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil, -CN, =O, -C(O)R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -SR<sup>e</sup>, -SOR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aril dhe heteroaril 5-12 elementësh;

secila R<sup>8</sup> dhe R<sup>f</sup> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aril dhe heteroaril 5-12 elementësh; ose

R<sup>e</sup> dhe R<sup>f</sup> mund të merren së bashku me atomin N tek i cili ato janë ngjitur për të formuar një heterociklil 3-12 elementësh ose unazë heteroaril 5-12 elementësh, secila që përmban jodetyrimisht 1, 2 ose 3 heteroatome shtesë të zgjedhur nga O, N dhe S;

ku secili C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aril ose heteroaril 5-12 elementësh i përmendur në R<sup>24</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, ose R<sup>e</sup> dhe R<sup>f</sup> marrë së bashku është zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH, = O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroksialkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil) dhe -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil)<sub>2</sub>;

secila R<sup>27</sup> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aril dhe heteroaril 5-12 elementësh, ku secili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aril ose heteroaril 5-12 elementësh i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH, = O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroksialkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>a</sub> alkil, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil) dhe -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil)<sub>2</sub>;

secila R<sup>34</sup> dhe R<sup>37</sup> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil, -CN, = O, -C(O)R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -

$\text{SO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril dhe heteroaril 5-12 elementësh;

secila  $\text{R}^c$  dhe  $\text{R}^d$  është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkil,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril dhe heteroaril 5-12 elementësh; ose

$\text{R}^c$  dhe  $\text{R}^d$  mund të merren së bashku me atomin N tek i cili ato janë ngjitur për të formuar një heterociklil 3-12 elementësh ose unazë heteroaril 5-12 elementëshe, secila që përmban jodetyrimisht 1, 2 ose 3 heteroatome shtesë të zgjedhur nga O, N dhe S;

ku secili  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkil,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril ose heteroaril 5-12 elementësh në  $\text{R}^{34}$ ,  $\text{R}^{37}$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$ , ose  $\text{R}^c$  dhe  $\text{R}^d$  marrë së bashku është zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkil,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkoksi,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  haloalkil,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  hidroksialkil,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkoksi- $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkil,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkil})$  dhe  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkil})_2$ ;

X dhe Z janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej H,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkil,  $\text{C}_2\text{-C}_8$  alkenil,  $\text{C}_2\text{-C}_8$  alkinil,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril, heteroaril 5-12 elementësh, halo,  $\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{SOR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$  ose  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ; ku secili  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkil,  $\text{C}_2\text{-C}_8$  alkenil,  $\text{C}_2\text{-C}_8$  alkinil,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril, ose grup heteroaril 5-12 elementësh i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{SOR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril, dhe heteroaril 5-12 elementësh;

secila  $\text{R}^a$  dhe  $\text{R}^b$  është në mënyrë të pavarur H,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkil,  $\text{C}_2\text{-C}_8$  alkenil,  $\text{C}_2\text{-C}_8$  alkinil,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh,  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  aril ose heteroaril 5-12

elementësh, ku secili C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkinil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aril dhe heteroaril 5-12 elementësh i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, -OR<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> dhe -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, ku secila R<sup>14</sup> është është në mënyrë të pavarur H ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil; ose

R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> mund të merren së bashku me atomin N tek i cili ato janë ngjitur për të formuar një heterociklil 3-12 elementësh ose heteroaril 5-12 elementësh, secili që përmban jodetyrimisht 1, 2 ose 3 heteroatome shtesë të zgjedhur nga O, N dhe S, ku heterociklil ose heteroaril i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej halo, -OH, = O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroksialkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil) dhe -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil)<sub>2</sub>; dhe

Y është H, halo, -OH ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi.

**2.** Përbërja ose krija e pretendimit 1, ku R<sup>1</sup> është C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil ose halo.

**3.** Përbërja ose krija e pretendimit 1 ose 2, ku R<sup>2</sup> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 R<sup>22</sup>.

**4.** Përbërja ose krija e pretendimit 3, ku secila R<sup>22</sup> është zgjedhur në mënyrë të pavaruar nga halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup> dhe -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>.

**5.** Përbërja ose krija e cilido prej pretendimeve 1 deri në 4, ku R<sup>4</sup> është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej H, halo, -CN dhe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, ku C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil i përmendur është zëvendësuar jodetyrimisht me 1 deri në 3 R<sup>24</sup>.

**6.** Përbërja ose krija e cilido prej pretendimeve 1 deri në 5, ku R<sup>3</sup> është H dhe R<sup>4</sup> është H ose halo.

**7.** Përbërja ose krija e cilido prej pretendimeve 1 deri në 6, ku X dhe Z janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil dhe C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil, dhe Y është H.

**8.** Përbërja ose krija e cilido prej pretendimeve 1 deri në 7, ku m është 0.

**9.** Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërje të cilido prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një kripë prej saj farmaceutikisht të pranueshme, dhe një mbartës ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

**10.** Një përbërje e cilido prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme, për përdorim në trajtimin e rritjes së qelizës jonormale në një subjekt.

**11.** Një përbërje për përdorim e pretendimit 10, ku rritja e qelizës jonormale është kancer.

**12.** Një kombinim i një përbërje të cilido prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një kripe prej saj farmaceutikisht e pranueshme, dhe një agjent anti-kancer

(11) **9393**

(97) EP3386991 / 03/06/2020

(96) 16820106.9 / 09/12/2016

(22) 24/07/2020

(21) AL/P/ 2020/476

(54) **KOMPONIME POLICIKLIKE SI FRENUESA TË TIROZINË KINASËS SË BRUTONIT**

28/09/2020

(30) 201562265836 P 10/12/2015 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

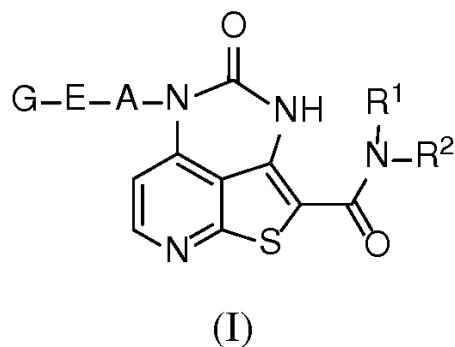
(72) ARORA, Nidhi (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); BACANI, Genesis M. (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); BARBAY, Joseph Kent (Welsh&McKean Roads, Spring House, Pennsylvania 19477); BEMBENEK, Scott D. (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); CAI, Min (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cai Lun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203); CHEN, Wei (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cailun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203); DECKHUT, Charlotte Pooley (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); EDWARDS, James P. (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); GHOSH, Brahmananda (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); KREUTTER, Kevin (15 Fountain Road, Arlington, MA 02476-7512); LI, Gang (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cailun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203); TICHENOR, Mark S. (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); VENABLE, Jennifer D. (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); WEI, Jianmei (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); WIENER, John J. M. (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); WU, Yao (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cailun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203); XIAO, Kun (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cailun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203); ZHANG, Feihuang (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cailun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203); ZHU, Yaoping (c/o Hutchinson Medipharma Limited Building 4720 Cailun Road Zhangjian Hi-Tech Park, Shanghai 201203)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Një komponim i Formulës (I):



ku

R<sup>1</sup> është H;

R<sup>2</sup> është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: CH<sub>2</sub>-cikloheksil, ku cikloheksili është opsionalisht i zëvendësuar me OH; 3-hidroksiadamantan-1-il; dhe C<sub>3-6</sub>cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i përzgjedhur nga grupi që konsiston në: OH, halogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>haloalkil, OC<sub>1-6</sub>alkil, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>-C(O)H, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alkil, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>haloalkil, NR<sup>8</sup>-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>alkil, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-OH, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, dhe NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); ku

R<sup>3</sup> është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: H, CN, halogjen, C<sub>1-6</sub>haloalkil, dhe C<sub>1-6</sub>alkil;

R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë secili në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në: H; C<sub>0-6</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>alkil; C<sub>3-6</sub>cikloalkil; heterociklolakil opsionalisht i zëvendësuar me C<sub>1-6</sub>alkil; dhe -bashkues-PEG-Biotin;

R<sup>6</sup> dhe R<sup>7</sup> janë secili në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

H, C<sub>1-6</sub>alkil, C(O)H, dhe CN; dhe  
R<sup>8</sup> është H;

ose R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup>, sëbashku me atomin e azotit tek i cili ata janë bashkuarm formojnë një unazë pirrolidinili opsionalisht të zëvendësuar me NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ku R<sup>6</sup> dhe R<sup>7</sup> janë secili në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në H; C<sub>1-6</sub>alkil; NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alkil; dhe NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>), ku R<sup>3</sup> është H ose CN; R<sup>4</sup> është H; dhe R<sup>5</sup> është H ose ciklopropil;

A është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: piridil; fenil; pirimidinil; pirazinil; piridin-2(1H)-one; dhe piridazinil; ku A është opsionalisht e zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i përzgjedhur nga grupi që konsiston në: halogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>haloalkil, dhe OC<sub>1-6</sub>alkil;

E është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: O, një lidhje, dhe CH<sub>2</sub>;

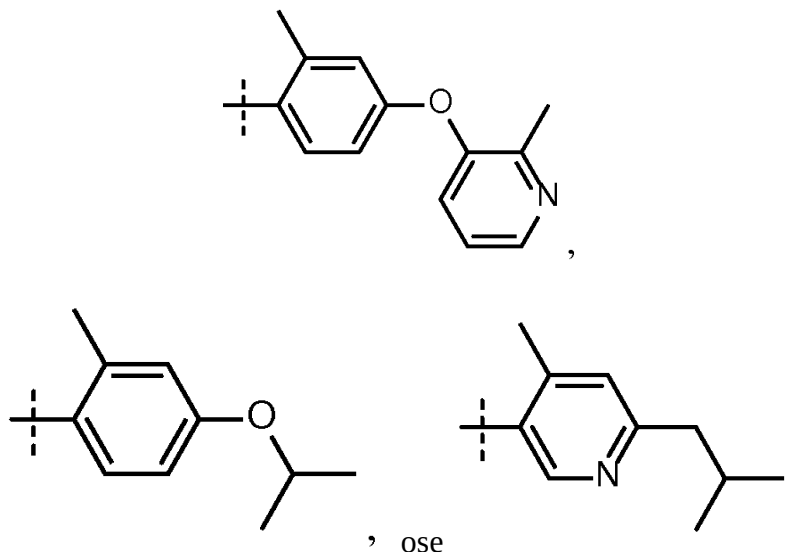
G është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: H; halogjen; C<sub>1-6</sub>alkil; C<sub>1-6</sub>haloalkil; NH(C<sub>1-6</sub>alkil); C<sub>3-6</sub>cikloalkil; fenil; pirimidinil; piridil; piridazinil; piridin-2(1H)-one; heterocikloalkil që përmban një heteroatom oksigjeni; dhe fenil-CH<sub>2</sub>-O-fenil, ku -O-fenili është zëvendësuar me CN; ku fenili; piridili; piridazinili; dhe piridin-2(1H)-one është opsionalisht i zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

halogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>haloalkil, OC<sub>1-6</sub>haloalkil, dhe OC<sub>1-6</sub>alkil; dhe stereoizomere dhe variante izotopike të tyre; dhe kripëra të tyre farmaceutikisht të pranueshme.

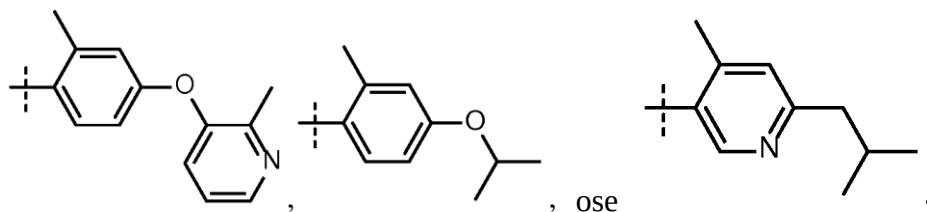
2. Komponimi i pretendimit 1, ku R<sup>2</sup> është ciklopentil, dhe/ose ku R<sup>2</sup> është zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues, dhe/ose ku R<sup>2</sup> është zëvendësuar me OH, halogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>haloalkil, OC<sub>1-6</sub>alkil, ose CN, ose (i) ku R<sup>2</sup> është zëvendësuar me NR<sup>8</sup>-C(O)H, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alkil, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>haloalkil, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-CN, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-OH, NR<sup>8</sup>-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>alkil, ose NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ose (ii) ku R<sup>2</sup> është zëvendësuar me NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>).
3. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku (i) R<sup>3</sup> është H, (ii) R<sup>3</sup> është CN, ose (iii) R<sup>3</sup> është F ose Cl.
4. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku njëri prej R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> është H, dhe/ose ku R<sup>4</sup> është H dhe R<sup>5</sup> është H.
5. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku A është fenil, ose ku A është piridil, ose ku A është pirazinil.
6. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku A është zëvendësuar me C<sub>1-6</sub>alkil.
7. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku E është O, ose ku E është një lidhje.
8. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku G është C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>haloalkil, ose C<sub>3-6</sub>cikloalkil, ose ku G është C<sub>1-6</sub>alkil ose C<sub>3-6</sub>cikloalkil, ose ku G është NH(C<sub>1-6</sub>alkil), ose ku G është heterocikloalkil që përmban një heteroatom oksigjeni, ose ku G është fenil, ose ku G është piridil, ose ku G është pirimidinil ose piridazinil, ose ku G është fenil-CH<sub>2</sub>-O-fenil, ku -O-fenili është i zëvendësuar me CN.
9. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku G është zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues, dhe/ose ku G është zëvendësuar me C<sub>1-6</sub>alkil.



10. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku A-E-G është



11. Komponimi i pretendimit 1, ku  $R^1$  është H;  $R^2$  është ciklopentil i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues ku njëri prej zëvendësuesve është  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , ku  $R^3$ ,  $R^4$ , dhe  $R^5$  janë secili H; A është fenil ose piridil, ku fenili ose piridili është zëvendësuar me  $CH_3$ ; E është O ose një lidhje; dhe G është fenil ose  $C_{1-6}$ alkil, opsionalisht: (i) ku  $R^2$  është zëvendësuar me 1 zëvendësues që është  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ; ose (ii) ku A-E-G është



12. Një komponim sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

N-((1S,4S)-4-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,4R)-4-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,4R)-4-Hidroksicikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-Hidroksicikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,4R)-4-Metoksicikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciklopropilakrilamido)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-Cianamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-Aminocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1R,2R)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Hidroksicikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-Ciklopentil-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1r,3s,5R,7S)-3-Hidroksiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-(2-(metilamino)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1R,2S)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1R,2S)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Hidroksicikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-Acetamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,2R)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,2S)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Aminocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1R,2R)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2S)-2-Formamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2S)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2R)-2-Acetamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,2R)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,2S)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2R)-2-Hidroksikiklopentil)-5-(\*)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-(4-(metilamino)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,4S)-4-Acetamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,4S)-4-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2R)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,3R)-3-akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,3R)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,3R)-3-Acetamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-Hidroksiciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)cikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-Ciklopentil-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-Ciklopentil-5-(\*R)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-Hidroksicikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-Hidroksicikloheksil)-5-(\*R)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,4R)-4-Hidroksicikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,4R)-4-Hidroksicikloheksil)-5-(\*R)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,3R)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciklopropilakrilamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-((\*E)-2-Ciano-3-ciklopropilakrilamido)cikloheksil)-5-(\*R)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,4S)-4-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(\*R)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1S,4S)-4-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-Acetamidocikloheksil)-5-(\*R)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,2R)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)cikloheksil)-5-(\*R)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-akrilamidocikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(3-Kloro-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3R)-3-Hidroksicikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Hidroksiciklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminocikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-Hidroksicikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Hidroksicikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,4S)-4-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-(trans-(1R,4R)-4-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 trans-N-((1R,3R)-3-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;



tert-Butil ((1R,3S)-3-(4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamido)ciklopentil)karbamat;

tert-Butil trans-((1R,4R)-4-(4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamido)cikloheksil)karbamat;

N-((1-Hidroksicikloheksil)metil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciklopentil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Hidroksicikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

4-Okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(4-Izopropoksi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

tert-Butil ((1S,4S)-4-(4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamido)cikloheksil)karbamat;

N-((1S,3R)-3-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-2-fenoksipirimidin-5-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Aminocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(6-ciklobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(6-ciklobutoksi-2-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(3-Kloro-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,3R)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(6-ciklobutoksi-2-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-izopropoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(6-izopropoksi-2-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-(3-Kloropropanamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(6-izopropoksi-2-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1RS,3RS)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1RS,3RS)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-2-fenoksipirimidin-5-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(6-ciklobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3R)-3-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(6-izopropoksi-2-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(6-ciklobutoksi-2-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(3-Kloro-4-fenoksifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,3S)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-2-fenoksipirimidin-5-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-2-fenoksipirimidin-5-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(6-ciklobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Hidroksiciklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(4-izopropoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S, 3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciklopentil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

racemik cis N-((1RS,3RS)-3-Aminociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

racemik trans N-((1RS,3RS)-3-Aminociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1RS,2RS)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1RS,3RS)-3-Aminociklopentil)-5-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1RS,3RS)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(S)-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(S)-(4-(piridin-3-iloksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenoksipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(S)-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenoksipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(S)-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenoksipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;



N-((1\*R,2\*S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(2-fenokspirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*S,3\*S)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenokspiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenokspiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*R,3\*S)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenokspiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*R,3\*R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*R,3\*R)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenokspiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*R,3\*R)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*R,3\*R)-3-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(6-fenokspiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenokspirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenokspiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,2S)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1\*R,3\*R)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,2S)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-4-okso-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*R)-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,2R)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,3S)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,2R)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-ciklobutilpiridin-4-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-ciklobutilpiridin-4-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-N-((1R,2S)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,2S)-2-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,3S)-3-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-(piridazin-3-iloksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,3R)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,4S)-4-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1S,3R)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Hidroksiciklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(6-(ciklopentiloksi)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociklopentil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

4-Okso-5-(4-fenoksifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1S,3S)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1S,3S)-3-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(\*)-(6-izobutoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(4-(piridazin-3-iloksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*)-(2-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1S,3S)-3-propionamidociklopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociklopentil)-5-(\*)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*)-(2-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1S,3R)-3-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(\*)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Aminocikloheksil)-5-(\*)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(\*)-(2-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1S,3R)-3-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

(S)-5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-2-(3-(metilamino)pirrolidin-1-karbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-one;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karbonil)pirrolidin-3-il)propionamid;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karbonil)pirrolidin-3-il)acetamid;

(S)-2-(3-Aminopirrolidin-1-karbonil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-one;

(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-karbonil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-one;

N-((1R,3R)-3-Acetamidocikloheksil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(S)-(4-Metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-N-((1R,3R)-3-propionamidocikloheksil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(S)-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,3S)-3-Aminociklopentil)-5-(S)-(6-izopropoksi-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Akrilamidociklopentil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Aminociklopentil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1r,4r)-4-Acetamidocikloheksil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoksipiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karbonil)pirrolidin-3-il)akrilamid;

(R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karbonil)pirrolidin-3-il)akrilamid;

(S,E)-2-Ciano-3-ciklopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karbonil)pirrolidin-3-il)akrilamid;

(R,E)-2-Ciano-3-ciklopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karbonil)pirrolidin-3-il)akrilamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-(piridin-2-iloksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(4-(piridin-2-iloksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Acetamidocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

5-(\*S)-(2-Metil-4-fenoksifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)cikloheksil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)cikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Aminocikloheksil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Aminociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociklopentil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Aminociklopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2R)-2-Hidroksiciklopentil)-5-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2R)-2-Aminocikloheksil)-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1S,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1S,2R)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 5-(4-(3-((2-Cianofenoksi)metil)fenoksi)-2-metilfenil)-N-cikloheksil-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoksi)metil)fenoksi)-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-il)ciklopropankarboksamid;  
 N-Cikloheksil-5-(2-metil-4-fenoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-Cikloheksil-4-okso-5-(4-fenoksifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N1((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamido)ciklopentil)amino)-4-oksobut-2-en-1-il)-N5-(15-okso-19-((3aS,4S,6aR)-2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioksa-14-azanonadecil)glutaramid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciklopropilakrilamido)ciklopentil)-5-(\*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*)-(4-metil-6-okso-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*)-(4-metil-6-okso-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-(piridazin-3-iloksi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(6'-metil-2-okso-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;



N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oksi)piridin-2-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-(piridin-2-iloksi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oksi)piridin-2-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-(pirimidin-2-iloksi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-(pirimidin-5-iloksi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid ;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-(piridin-3-iloksi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oksi)piridin-2-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oksi)piridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
 N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*S)-(2-metil-4-(piridin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(2-metil-4-(piridin-2-iloksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloksetan-3-il)akrilamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etoksi-4-metilpent-2-enamido)ciklopentil)-5-(\*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamido)ciklopentil)amino)-4-oksobut-2-en-1-il)-N5-(15-okso-19-((3aS,4S,6aR)-2-oksoheksahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioksa-14-azanonadecil)glutaramid; dhe  
N-((1R,2S)-2-akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(4-(pirimidin-5-iloksi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid; dhe

variantet izotopike, dhe kripërat e tyre farmaceutikisht të pranueshme.

**13.** Një komponim sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

N-((1R,2S)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\*R)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3H-1-tia-

3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\**S*)-(4-metil-2-fenoksipirimidin-5-il)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(6-fenoksipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\**R*)-(4-izopropoksi-2-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*R*)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\**S*)-(4-metil-2-fenoksipirimidin-5-il)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidociklopentil)-4-okso-5-(5-fenoksipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidocikloheksil)-4-okso-5-(5-fenoksipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\**S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid;  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidocikloheksil)-5-(\**S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid; dhe  
*N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(\**S*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oksi)fenil)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid; dhe

variantet izotopike, dhe kripërat e tyre farmaceutikisht të pranueshme.

14. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Akrilamidociklopentil)-5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-okso-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-karboksamid.
15. Një përbërje farmaceutike që përmban: një sasi të efektshme të të paktën një komponimi sipas secilit prej pretendimeve 1-14 dhe të paktën një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.
16. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1-14 për tu përdorur në një metodë për të trajtuar një subjekt që vuan nga ose është diagnostikuar me një sëmundje, çrregullim, ose gjendje mjekësore të ndërmjetësuar nga veprimtaria e tirozinë kinasës së Brutonit, që përmban administrimin tek një subjekt që ka nevojë për këtë trajtim të një sasive të efektshme të të paktën një komponimi sipas secilit prej pretendimeve 1-14.
17. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në:
  - (i) një metodë për trajtimin e kancerit tek një subjekt që përmban administrimin tek subjekti të një komponimi të secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, ose një

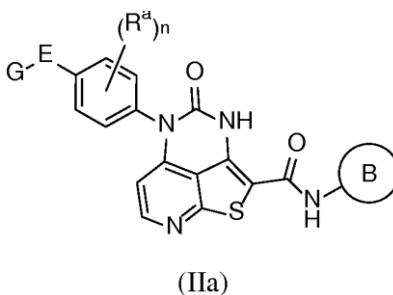
kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme, opsionalisht ku kanceri është limfoma e qelizave të mantelit, leuçemia limfocitike kronike, makroglobulinemia, ose mieloma e shumëfishtë;

ose (ii) një metodë për të trajtuar eritematozën lupus sistemike tek një subjekt që përmban administrimin tek subjekti të një komponimi të secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme;

ose (iii) një metodë për të trajtuar një çrregullim pemphigus ose një çrregullim pemfigoid tek një subjekt që përmban administrimin tek subjekti të komponimit të secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme;

ose (iv) një metodë për të trajtuar artritin reumatoid tek një subjekt që përmban administrimin tek subjekti të një komponimi të secilit prej pretendimeve 1 deri në 14, ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme.

- 18.** Një komponim i pretendimit 1: (i) që ka strukturën e Formulës (IIa), dhe kripëra të tij farmaceutikisht të pranueshme,



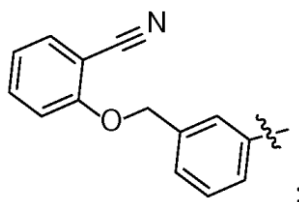
ku

$R^a$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: H, Cl dhe  $CH_3$ ;

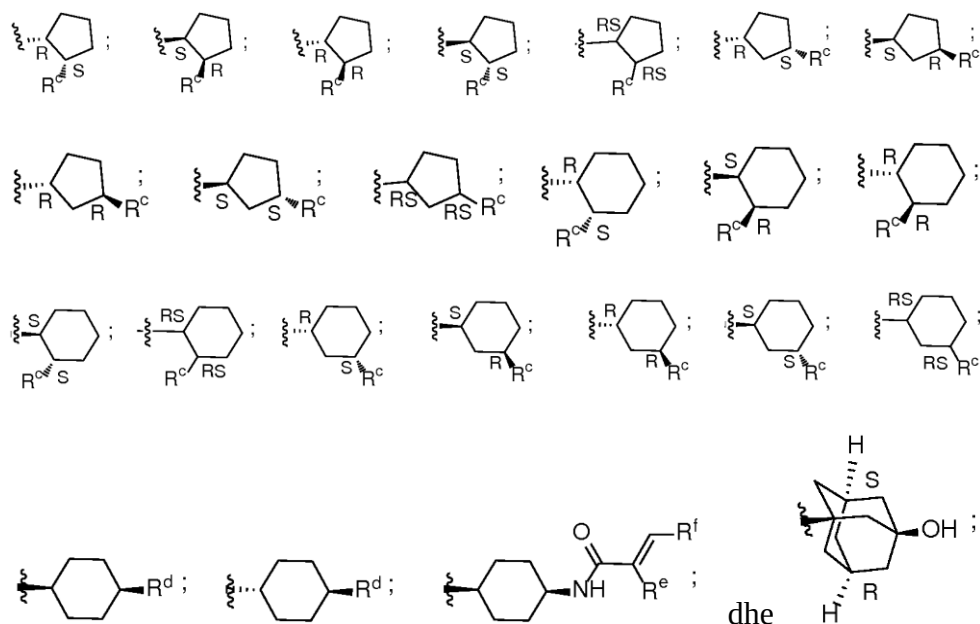
$n$  është 0 ose 1;

E është O;

G është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:  $C_{1-6}$ alkil, fenil, piridil, piridil i zëvendësuar me  $CH_3$ , pirimidinil, piridazinil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, dhe



Unaza B është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



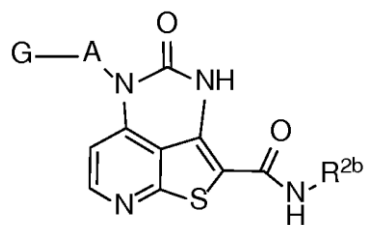
$R^c$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CO_2\text{-}tert\text{-}butil)$ ,  $NH(C=O)C_{1-3}alkil$ ,  $NH(C=O)CH=CH_2$ ,  $NH(C=O)CH_2NH_2$ ,  $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ , dhe  $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ;

$R^d$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: OH,  $OCH_3$ , CN,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CO_2\text{-}tert\text{-}butil)$ ,  $NH(C=O)C_{1-3}alkil$ , dhe  $NH(C=O)CH=CH_2$ ;

$R^e$  është H ose CN; dhe

$R^f$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2NH(CH_3)$ ,  $CH_2N(CH_3)_2$ , dhe ciklopropil;

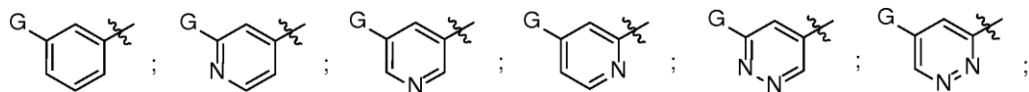
ose (ii) që ka strukturën e Formulës (IIb), dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme,



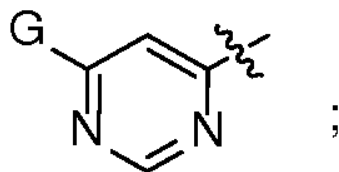
(IIb)

ku

G-A është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

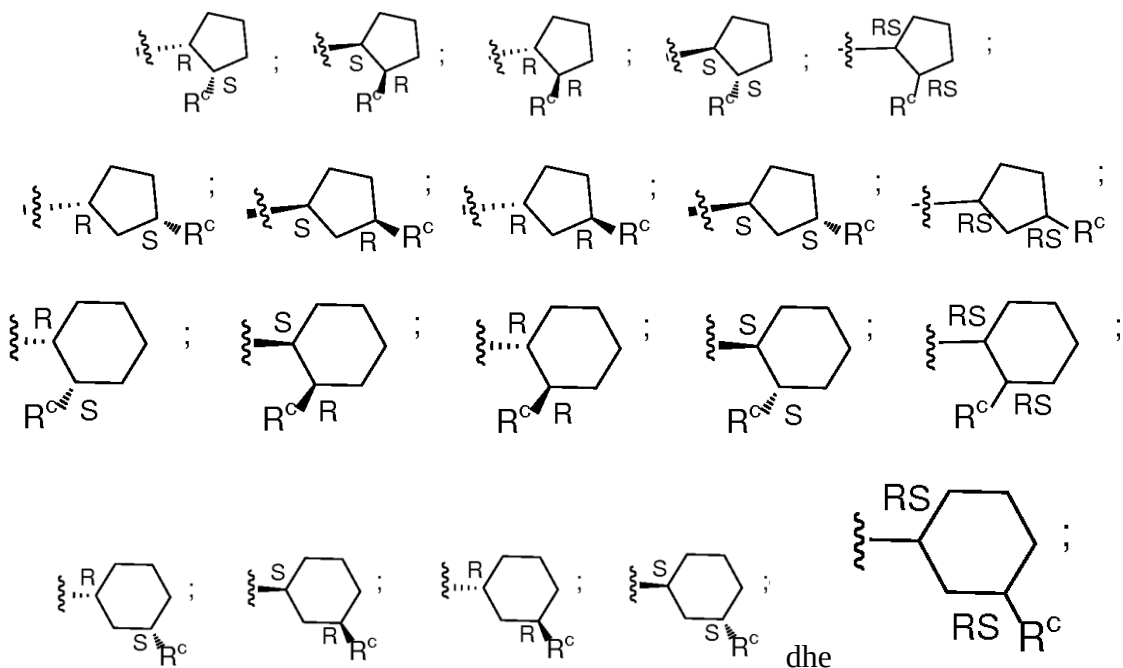


dhe



G është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, fenil, dhe piridil.

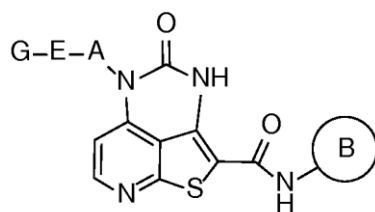
R<sup>2b</sup> është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



dhe

R<sup>c</sup> është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO<sub>2</sub>-*tert*-butil), NH(C=O)C<sub>1-3</sub>alkil, NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), NH(C=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, dhe NH(C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

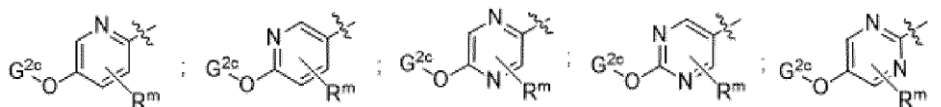
ose (iii) që ka strukturën e Formulës (IIc), dhe stereoizomere, variante izotopike, dhe kripëra të tij farmaceutikisht të pranueshme,



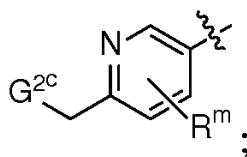
(IIc)

ku

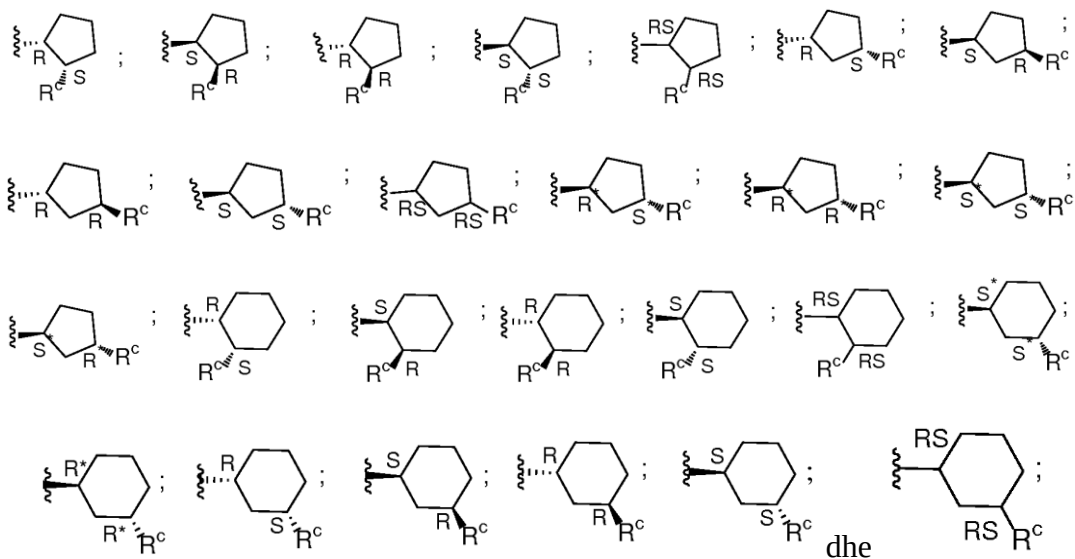
G-E-A është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



dhe



ku  $G^{2c}$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:  $C_{1-6}$ alkil, fenil, pirimidinil, piridil, piridil i zëvendësuar me  $CH_3$ , dhe  $C_{3-6}$ cikloalkil; dhe  $R^m$  është H ose  $CH_3$ ; Unaza B është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



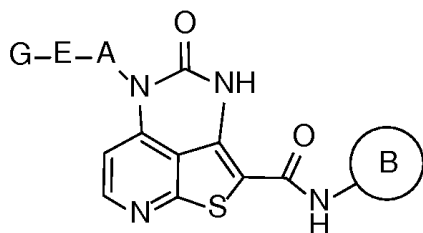
dhe

dhe

$R^c$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CO_2\text{-}tert\text{-}butyl)$ ,  $NH(C=O)C_{1-3}alkil$ ,  $NH(C=O)CH=CH_2$ ,

$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , dhe  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

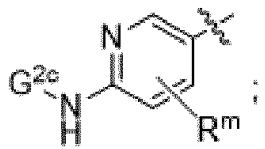
19. Një komponim që ka strukturën e Formulës (IIc), dhe stereoizomere, variante izotopike, dhe kripëra të tij farmaceutikisht të pranueshme,



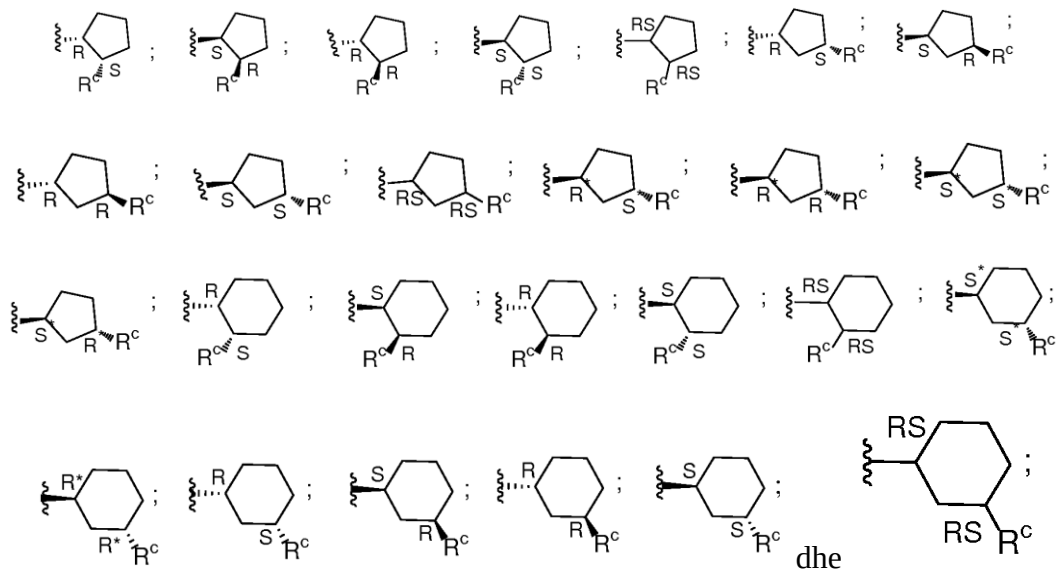
(IIc)

ku

G-E-A është:



ku  $G^{2c}$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:  $\text{C}_{1-6}$ alkil, fenil, pirimidinil, piridil, piridil i zëvendësuar me  $\text{CH}_3$ , dhe  $\text{C}_{3-6}$ cikloalkil; dhe  $R^m$  është H ose  $\text{CH}_3$ ; Unaza B është përzgjedhur nga grupi që konsiston në:





dhe

$R^c$  është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CO_2\text{-}tert\text{-}butil)$ ,  $NH(C=O)C_{1-3}alkil$ ,  $NH(C=O)CH=CH_2$ ,  $NH(C=O)CH_2NH_2$ ,  $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ , dhe  $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ .

(11) **9394**

(97) EP3456844 / 10/06/2020

(96) 18186518.9 / 12/04/2012

(22) 24/07/2020

(21) AL/P/ 2020/477

**(54) ZGJIDHJA E FRANKSIONEVE GJENOME DUKE PËRDORUR NUMRAT E POLIMORFIZMIT**

28/09/2020

(30) 201161474362 P 12/04/2011 US

(71) Verinata Health, Inc.

5200 Illumina Way, San Diego, California 92122, US

(72) RAVA, Richard P. (711 Edgewood Road, Redwood City, CA 94062); RHEES, Brian K. (183 W. Cedar Drive, Chandler, AZ 85248) ;BURKE, John P. (270 River Flow Drive, Reno, NV 89523)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për të vlerësuar fraksionin e ADN-së fetale në ADN-në e përftuar nga një lëng trupor i një individi shtatzanë, ku metoda përmban:

(a) nxjerrjen e ADN-së nga një mostër e lëngut trupor në kushtet që nxirret ADN-ja bashkarisht nga një gjenom mëmësor dhe një gjenom fetal i pranishëm në lëngun trupor;

(b) sekuecimin e ADN-së së nxjerrë me një sekuencues acidi nukleik në kushtet që prodhon sekuenca segmenti ADN-je që përmbajnë një ose më shumë polimorfizma;

(c) renditjen ose përndryshe hartografimin e sekuencave të segmentit ADN që rrjedh nga sekuecimi i ADN-së në lëngun trupor të një ose të më shumë polimorfizmave të përcaktuara në një sekuencë referencë, ku hartografimi kryhet duke përdorur një aparat kompjuterik të programuar të hartografojë sekuencat e acidit nukleik në një ose në më shumë polimorfizma të përcaktuara;

(d) përcaktimin e frekuencave të aleleve në sekuencat e segmentit ADN të hartografuar për të paktën njërim prej polimorfizmave të përcaktuar;

(e) klasifikimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar bazuar në një kombinim të zigozitetit të individit shtatzanë dhe të zigozitetit të fetusit; dhe

(f) vlerësimin e fraksionit të ADN-së fetale në ADN-në e përftuar nga individi shtatzanë duke përdorur frekuencat alele të përcaktuara në (d) në lidhje me klasifikimin e zigozitetëve nga (e),

ku (d)-(f) janë kryer në një ose më shumë procesorë që vihen në punë mbi bazën e instruksioneve programuese për të përcaktuar, për të klasifikuar dhe për të vlerësuar; dhe

ku klasifikimi në (e) klasifikon të paktën një polimorfizëm të përcaktuar në njërin nga kombinimet e mëposhtme: (i) individi shtatzanë është homozigotë dhe fetusit është homozigotë, (ii) individi shtatzanë është homozigotë dhe fetusit është heterozigotë, (iii) individi shtatzanë është heterozigotë dhe fetusit është

homozigotë, dhe (iv) individi shtatzanë është heterozigotë dhe fetusi është heterozigotë.

2. Metoda e pretendimit 1:

- (a) për më tej përmban mos konsiderimin e cilitdo polimorfizëm të klasifikuar në kombinimin (i) ose kombinimin (iv);
- (b) për më tej përmban filtrimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar për mos konsiderimin e cilitdo polimorfizëm që ka një frekuencë alelesh të vogël prej më të madhe se një prag të përcaktuar;
- (c) për më tej përmban filtrimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar për të mos konsideruar cilindo polimorfizëm që ka një frekuencë alelesh të vogël prej më pak se një prag të përcaktuar;
- (d) ku klasifikimi i të paktën një polimorfizmi të përcaktuar përmban aplikimin e një pragu në frekuencën e aleleve të përcaktuar në (d);
- (e) ku klasifikimi i të paktën një polimorfizmi të përcaktuar përmban aplikimin e të dhënave të frekuencës së aleleve nga (d), të përfuara nga një tërësi e polimorfizmave, në një model përzierjeje, opsionalisht ku modeli i përzierjes implikon momente faktoriale;
- (f) ku ADN-ja e përftuar nga një lëng trupor i një individi shtatzanë është ADN pa qelizë e përftuar nga plazma e individit shtatzanë;
- (g) ku hartografimi i segmenteve të ADN-së i përftuar nga gjaku i individit që mbart fetusin përmban hartografimin kompjuterik të segmenteve të përmndura në një sistem të dhënash polimorfizmash;
- (h) ku sekuencimi kryhet pa përmirësuar në mënyrë përzgjedhëse asnjërin prej një ose më shumë polimorfizmave të përcaktuar;
- (i) për më tej përmban ekzekutimin e instruksioneve programuese në një ose më shumë procesorë për të regjistruar automatikisht fraksionin fetal të ADN-së ashtu siç vlerësohet në (f) tek një pacient me kartelë mjekësore, të ruajtur në një ambient të lexueshëm kompjuterik, për individin shtatzanë;
- (j) për më tej përmban, bazuar në vlerësimin e fraksionit të ADN-së fetale, përshkrimin, fillimin, dhe/ose ndryshimin e trajtimit të një subjekti njerëzor nga ku është marrë mostra e testit mëmësor;
- (k) për më tej përmban, bazuar në vlerësimin e fraksionit të ADN-së fetale, renditjen dhe/ose kryerjen e një ose më shumë testeve shtesë; ose
- (l) për më tej përmban marrjen e një mostre të lëngut trupor përpara hapit (a).

3. Metoda e pretendimit 1, e cila përmban sekuencimin nëpërmjet sintezës.

4. Metoda e pretendimit 1, e cila përmban sekuencimin nëpërmjet hibridizimit.

5. Metoda e pretendimit 4, ku hibridizimi përmban kontaktimin e një tërësie të sekuencave polinukleotide me një tërësi sondash polinukleotide, ku secila prej tërësisë së sondave polinukleotide bashkohet tek një substrat, ku substrati është një sipërfaqe e sheshtë që përmban një grup sekuencash nukleotide të njohura.

6. Metoda e pretendimit 5, ku modeli i hibridizimit të grupit përdoret për të përcaktuar sekuencat polinukleotide të pranishme në mostër.
7. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-6, ku sekuenca referencë është një listë e ruajtur ose tjetër koleksion i organizuar i të dhënave që i referohen polimorfizmave referencë për individin shtatzanë, opsionalisht ku sekuenca referencë është një bazë të dhënash për sekuencat, për shembull një bazë të dhënash sekuencash për alelet.
8. Një aparat për të vlerësuar fraksionin e ADN-së fetale në ADN-në e përftuar nga një lëng trupor i një individi shtatzanë, ku aparati përmban:

(a) një sekuencues të konfiguruar për (i) të marrë ADN-në e nxjerrë nga një mostër e lëngut trupor që përmban ADN-në e bashkarisht një gjenomi mëmësor dhe një gjenomi fetal, dhe (ii) sekuencimin e ADN-së së nxjerrë në kushte që prodhojnë sekuencat e segmentit të ADN-së që përmbajnë një ose më shumë polimorfizma të përcaktuara; dhe

(b) një aparat kompjuterik të konfiguruar të instruktojë një ose më shumë procesorë për tu renditur ose përndryshe të hartografojnë sekuencat e acidit nukleik në një ose më shumë nga polimorfizmat e përcaktuar në një sekuencë reference,

përcaktimin e frekuencave të aleleve të sekuencave të segmentit ADN të hartografuar për të paktën njërin prej polimorfizmave të përcaktuar,

klasifikimin e të paktën një polimorfizmi të përcaktuar bazuar në një kombinim të zigozitetit të individit shtatzanë dhe të zigozitetit të fetusit, dhe vlerësimin e fraksionit të ADN-së fetale në ADN-në e përftuar nga individi shtatzanë duke përdorur frekuencat alele në lidhje me klasifikimin e zigozitetit; dhe

ku aparati kompjuterik për më tej konfigurohet të instruktojë një ose më shumë nga procesorët për të klasifikuar të paktën njërin prej polimorfizmave të përcaktuar në njërin prej kombinimeve si vijon: (i) individi shtatzanë është homozigotë dhe fetusit është homozigotë, (ii) individi shtatzanë është homozigotë dhe fetusit është heterozigotë, (iii) individi shtatzanë është heterozigotë dhe fetusit është homozigotë, dhe (iv) individi shtatzanë është heterozigotë dhe fetusit është heterozigotë.

9. Aparati i pretendimit 8:

(a) për më tej përmban një mjet për të nxjerrë ADN-në nga mostra në kushte që nxirret ADN-ja bashkarisht nga gjenomi mëmësor dhe gjenomi fetal;

(b) ku aparati kompjuterik për më tej konfigurohet të instruktojë njërin ose më shumë nga procesorët për të mos konsideruar cilindo polimorfizëm të klasifikuar në kombinimin (i) ose në kombinimin (iv);

(c) ku aparati kompjuterik për më tej është konfiguruar të instruktojë njërin ose më shumë nga procesorët për të mos konsideruar cilindo polimorfizëm që ka një frekuencë alelesh të vogël prej më shumë se një prag i përcaktuar;

- (d) ku aparati kompjuterik për më tej është konfiguruar të instruktojë njërin ose më shumë nga procesorët për të filtruar njërin ose më shumë nga polimorfizmat e përcaktuar për të mos konsideruar cilindo polimorfizëm që ka një frekuencë alelesh të vogël prej më pak se një prag i përcaktuar;
- (e) ku aparati kompjuterik për më tej është konfiguruar të instruktojë njërin ose më shumë nga procesorët për të klasifikuar të paktën një polimorfizëm të përcaktuar nëpërmjet aplikimit të një pragu në frekuencën e aleleve;
- (f) ku aparati kompjuterik për më tej është konfiguruar të instruktojë një ose më shumë nga procesorët për të klasifikuar të paktën një polimorfizëm të përcaktuar nëpërmjet aplikimit të të dhënave të frekuencës së aleleve, të përfutur për një tërësi të polimorfizmave, në një model përzierjeje, opsionalisht ku modeli i përzierjes implikon momente faktoriale;
- (g) për më tej përmban aparate për të nxjerrë qeliza pa ADN të përfutura nga plazma e individit shtatzanë për tu sekuencuar në sekuencues;
- (h) për më tej përmban një bazë të dhënash të polimorfizmave, ku aparati kompjuterik për më tej konfigurohet të instruktojë një ose më shumë procesorë të hartografojnë segmentet e ADN-së të përfutura nga gjaku i individit që mbart fetusin nëpërmjet hartografimit kompjuterikisht të segmenteve të përmendur në bazën e të dhënave të polimorfizmave; ose
- (i) ku aparati kompjuterik për më tej konfigurohet të instruktojë njërin ose më shumë nga procesorët për të regjistruar automatikisht fraksionin fetal të ADN-së në kartelën mjekësore të një pacienti që ruhet në një ambient të lexueshëm nga kompjuteri, për individin shtatzanë, opsionalisht ku kartela mjekësore e pacientit të përmendur ruhet nëpërmjet një laboratorit, një zyre mjeku, një spitali, një organizate për kujdesin shëndetësor, një kompanie sigurimesh, ose një faqeje interneti të kartelës mjekësore personale.

(11) **9395**

(97) EP3504208 / 10/06/2020

(96) 17761381.7 / 18/08/2017

(22) 24/07/2020

(21) AL/P/ 2020/479

(54) **DERIVAT I TRIAZOLOPIRAZINONIT I DOBISHËM SI NJË FRENUES PDE1 NJERËZOR**

28/09/2020

(30) 201662379372 P 25/08/2016 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) SHI, Qing (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288) ; REKHTER, Mark David (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

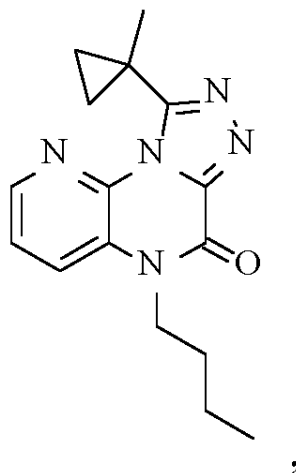
(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

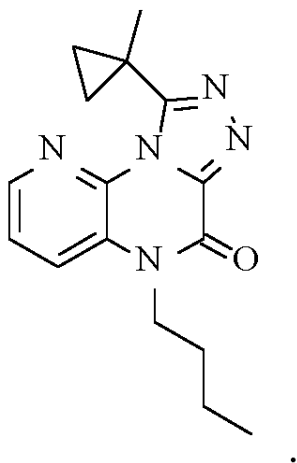
### **Pretendimet**

1. Një komponim i formulës:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi sipas pretendimit 1 i cili është:



3. Një komponim ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 1 për tu përdorur në terapi.
4. Një komponim ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 1 për tu përdorur në trajtimin e sëmundjes renale kronike.
5. Një komponim ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshmesipas pretendimit 1 për tu përdorur në trajtimin e sëmundjes renale diabetike.
6. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme sipas pretendimit 1, me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
7. Një proces për të përgatitur një përbërje farmaceutike, që përmban përzierjen e një komponimi sipas pretendimit 1, ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme, me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
8. Një komponim sipas pretendimit 2 për tu përdorur në trajtimin e sëmundjes renale kronike.
9. Një komponim sipas pretendimit 2 për tu përdorur në trajtimin e sëmundjes renale diabetike.
10. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim sipas pretendimit 2, me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **9396**

(97) EP2673836 / 13/05/2020

(96) 11824322.9 / 13/12/2011

(22) 27/07/2020

(21) AL/P/ 2020/480

(54) **SISTEM PER MBROJTJEN NGA MBITENSIONI PER SISTEME TE KOMUNIKIMIT PA TEL**

01/10/2020

(30) 201113301720 21/11/2011 US and 201161440609 P 08/02/2011 US

(71) Raycap, S.A.

Telou & 14 Petroutsou Street, Maroussi, Athens, GR

(72) MILLER, Douglas, Wayne (806 W. Clearwater Loop Suite C, Post Falls, ID 83854); SAMARAS, Konstantinos (14 Petroutsou, GR-15124 Maroussi Athens); RICHARDS, Kelly, Rae (806 W. Clearwater Loop Suite C, Post Falls, ID 83854); FRAGKOS, Anastasios (14 Petroutsou, GR-15124 Maroussi Athens); SULLIVAN, Daniel, Joseph (806 W. Clearwater Loop Suite C, Post Falls, ID 83854); MARATHIAS, Megaklis (14 Petroutsou, GR-15124 Maroussi Athens)

(74) Vladimir NIKA

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil pranë Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tiranë

(57)

1. Sistem për eliminimin e mbitensionit (12) për stacionet e komunikimit me radio dhe sistemet energjetike të shpërndarjes, që përfshin:

një njësi të parë për eliminimin e mbitensionit (500,700) e konfiguruar për t'u lidhur me njërin fund të kablllove të ushqimit, ku fundi i parë i kablllove të ushqimit është i lidhur me një furnizim me energji të vendosur brenda një ndërtese stacioni radio (32),

ku njësia e parë eliminimit të mbitensionit (500, 700) është e konfiguruar që të mbajë një seri të parë të moduleve të eliminimit të mbitensionit me fisha (400, 706); dhe

një njësi të dytë e eliminimit të mbitensionit (300) e konfiguruar për t'u lidhur me një fund të dytë të kablllove të ushqimit, ku skaji i dytë i kablllove të energjisë është i lidhur me radiot që ndodhen në distancë jashtë ndërtesës së stacionit të radios (32) dhe ushqehen nga furnizimi me energji elektrike, ku njësia e dytë e eliminimit të mbitensionit është e konfiguruar që të mbajë një seri të dytë të moduleve të eliminimit të mbitensionit me fisha (400), ku

modulet e eliminimit të mbitensionit me fisha (400,706) janë të konfiguruar me një fiksion të lëvizshëm të njësia e parë e eliminimit të mbitensionit (500, 700) ose të njësia e dytë e eliminimit të mbitensionit (300), dhe

ku sistemi i eliminimit të mbitensionit (12) është i konfiguruar që të sigurojë mbrojtje nga mbitensioni si brenda ndërtesës së stacionit të radios (32) dhe në distancë jashtë ndërtesës së stacionit të radios (32).

2. Sistemi i eliminimit të mbitensionit sipas pretendimit 1, ku njësia e parë e eliminimit të tensionit përfshin më tej:



një panel lidhës (504, 704) që ka terminale (535, 754) që shtrihen jashtë një fund të parë të panelit të kyçjes për t'u lidhur me skajin e parë të kablllove të energjisë dhe shiritave të autobusëve (516,776) që shtrihen jashtë një fundi të dytë të panelit të lidhjes; dhe  
një pllakë (506, 702) që mban grupin e parë të moduleve të eliminimit të mbitensionit dhe përfshin lidhëse në linjë (540, 734) që shtrihen jashtë pllakës dhe që janë realizuar për fiksimin e shufrave të autobusëve në përgjigje të fiksimit të pllakës në panelin e lidhjes .

3. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 2, ku pllaka është e konfiguruar për tu futur në një kornizë (502, 702) që mban panelin e kyçjes dhe lidhëset në linjë janë konfiguruar që të lidhen me rrëshqitje të shufrat e autobusëve që shtrihen jashtë panelit të lidhjes kur pllaka futet në kornizë.

4. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 2, ku pllaka përmban më tej një kartë qarku të imprimuar (581) që bashkon grupin e parë të moduleve të eliminimit të mbitensionit me lidhëset në linjë.

5. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 4, ku lidhëset në linjë përmbajnë secila:

një strehim izolues (542);  
një kapëse shtrënguese (544, 734) e vendosur brenda strehimit izolues; dhe  
një shufër autobusi (592) që bashkon kapësen shtrënguese me kartën e qarkut të imprimuar.

6. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 4, ku grupi i parë dhe i dytë i moduleve të eliminimit të mbitensionit përfshijnë:

pajisje të eliminimit të mbitensionit (100); dhe  
shufra autobusësh (430, 742) që kanë një fund të parë të konfiguruar për t'u fiksuar në njërin nga pajisjet e eliminimit të mbitensionit dhe një fund të dytë të konfiguruar për t'u futur në lidhëset (406, 582) të vendosura në kartën e qarkut të imprimuar.

7. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 1, ku secili nga grupet e para të moduleve të eliminimit të mbitensionit përfshin:

një mbajtëse të zgjatur (730) e konfiguruar për të mbajtur disa pajisje të eliminimit të mbitensionit (100) në mënyrë gjatësore nga fillimi deri në fund brenda mbajtëses së zgjatur;  
një shufër autobusi (742) e vendosur brenda mbajtëses së zgjatur që ka një skaj të parë të lidhur me një pajisjen e eliminimit të mbitensionit, një seksion qendror që shtrihet në një skaj të pasëm të mbajtëses së zgjatur dhe një fund të dytë; dhe  
lidhëse (734) të lidhura në skajin e dytë të shufrave të autobusëve dhe që shtrihen

jashtë fundit të mbrapëm të mbajtëses së zgjatur, ku lidhëset janë të konfiguruar që të lidhen me rrëshqitje në një panel lidhës.

8. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 7 ku paneli lidhës përfshin:

lidhëse terminale (535, 754) që ka secila një terminal të parë dhe një të dytë (534A, 534B); dhe kontakte ushqimi (516, 776) që lidhen me lidhëset e terminalit dhe që shtrihen jashtë panelit lidhës, ku kontaktet e ushqimit përmbajnë shufra përçuese të sheshta të konfiguruar për të futur në lidhëset të lidhura me grupin e parë të moduleve të eliminimit të mbitensionit.

9. Sistem për eliminimin e mbitensionit sipas pretendimit 1, ku njësia e dytë eliminimit të mbitensionit përfshin më tej:

një bazë mbyllëse (302) me rakorde (330) që shtrihen nga njëra anë e jashtme e bazës mbyllëse përmes një paretit të parë (326) drejt një anë e jashtme të bazës mbyllëse, ku rakordet formojnë të çara të zgjatura në një faqen të përparme të paretit të parë të konfiguruar për të pritur fundin e dytë të kablllove të ushqimit; dhe një mbulesë mbyllëse (304) e konfiguruar për fiksimin në bazën mbyllëse dhe që ka një paret të dytë (356) të konfiguruar për t'u ngecur kundër paretit të parë dhe për të mbuluar të çarat e zgjatura.

(11) **9397**

(97) EP3134386 / 20/05/2020

(96) 15726362.5 / 22/04/2015

(22) 29/07/2020

(21) AL/P/ 2020/486

(54) **DERIVATET E IZOINDOLINE-1-NE ME AKTIVITET MODULATOR ALOESTERIK POZITIV TE RECEPTORIT M1 MUSKARINIK KOLINERGJIK PER TRAJTIMIN E SEMUNDJES SE ALZHEIMERIT**

01/10/2020

(30) 2014089585 23/04/2014 JP

(71) Takeda Pharmaceutical Company Limited

1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka 541-0045, JP

(72) SAKAMOTO, Hiroki (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY

LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012); YAMADA,

Masami (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-

Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012); SUZUKI, Shinkichi (c/o TAKEDA

PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-

shiKanagawa 251-0012); SUGIMOTO, Takahiro (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL

COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012);

NAKAMURA, Minoru (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1

Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012) ;KAMATA, Makoto (c/o

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome,

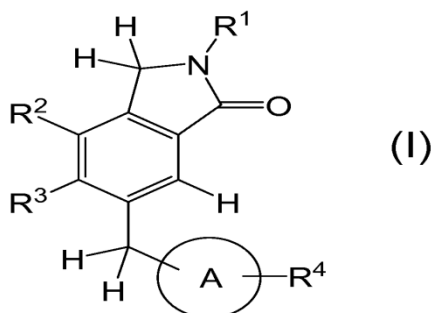
Fujisawa-shiKanagawa 251-0012)

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(57)

1. Njëkomponim i paraqitur nga formula (I):



ku

R<sup>1</sup>është

(1) një grup fenil, një grup C<sub>5-6</sub>cikloalkil, një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik, ose një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklik, secili prej tyre është opsionalist i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (i) një atom halogjen ,
- (ii) një grup cian,
- (iii) një grup hidroksi,

- (iv) një grup  $C_{1-6}$  alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi, dhe
- (v) një grup  $C_{1-6}$ alkoksi, ose
- (2) një grup  $C_{1-6}$  alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (i) një grup hidroksi, dhe
- (ii) një grup prej 3- deri në 14-përbërësish jo-aromatik heterociklik;

$R^2$  është

- (1) një atom hidrogjen,
- (2) një atom halogjen, ose
- (3) një grup  $C_{1-6}$  alkil;

$R^3$  është

- (1) një atom hidrogjen,
- (2) një atom halogjen,
- (3) një grup cian,
- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,
- (5) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi, ose
- (6) një grup  $C_{3-6}$  cikloalkil;

$R^4$  është

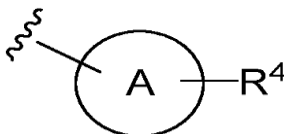
- (1) një atom halogjen,
- (2) një grup cianp,
- (3) një grup  $C_{1-6}$  alkil,
- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,
- (5) një grup karbamoil,
- (6) një grup mono- ose di- $C_{1-6}$  alkil-karbamoil, ose
- (7) një grup 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe  $C_{1-6}$  alkil; dhe

Unaza A është një unazë prej 6-përbërësish aromatik opsionalisht e zëvendësuar edhe nga 1 deri në 3 zëvendësues, si shtesë të  $R^4$  të përzgjedhur nga

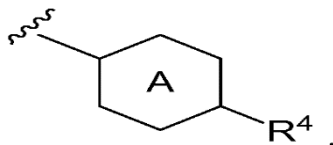
- (a) një atom halogjen,
- (b) një grup  $C_{1-6}$  alkil, dhe
- (c) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi,

ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

2. Komponimi sipas pretendimit 1, ku struktura e pjesëshme e paraqitur me anë të nga formulë së mëposhtme:



në formulën (I) është një strukturë e pjesëshme e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

3. Komponimi sipas pretendimit 1, ku

$R^1$  është

(1) një grup fenil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

(i) një atom halogjen, dhe

(ii) një grup cian,

(2) një grup C<sub>5-6</sub>cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

(i) një grup hidroksi,

(ii) një grup C<sub>1-6</sub>alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi, dhe

(iii) një grup C<sub>1-6</sub>alkoksi,

(2) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi,

(4) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklikopsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen, ose

(5) një grup C<sub>1-6</sub>alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

(i) një grup hidroksi, dhe

(ii) një grup prej 3- deri në 8-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik;

R<sup>2</sup>është

(1) një atom hidrogjen,

(2) një atom halogjen, ose

(3) një grup C<sub>1-6</sub>alkil;

R<sup>3</sup>është

(1) një atom hidrogjen,

(2) një atom halogjen,

(3) një grup cian,

(4) një grup C<sub>1-6</sub>alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,

(5) një grup C<sub>1-6</sub>alkoksi, se

(6) një grup C<sub>3-6</sub>cikloalkil;

R<sup>4</sup>është

(1) një atom halogjen,

(2) një grup cian,

(3) një grup C<sub>1-6</sub>alkil,

(4) një grup C<sub>1-6</sub>alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,

(5) një grup karbamoil,

(6) një grup mono- ose di-C<sub>1-6</sub>alkil-karbamoil, ose

(7) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik

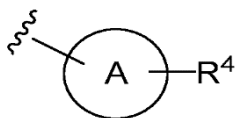
heterociklikopsionalishti zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe C<sub>1-6</sub>alkil; dhe

Unaza A është një unazë prej 6- përbërësish aromatikopsionalisht e zëvendësuar edhe nga 1 deri në 3 zëvendësues, si shtesë e R<sup>4</sup>, përzgjedhur nga

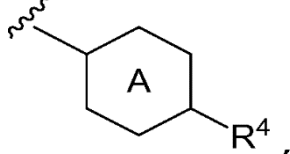
- (a) një atom halogjen,
- (b) një grup C<sub>1-6</sub>alkil, dhe
- (c) një grup C<sub>1-6</sub>alkoksi,

ose një kripë e tyre e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

4. Komponimi sipas pretendimit 3, ku struktura e pjesëshme e paraqitur me formulën në vijim:



në formulën (I) është një strukturë e paraqitur me formulën e mëposhtme:



ose një kripë e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

5. Komponimi sipas pretendimit 1, ku

R<sup>1</sup>është

(1) një grup fenil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (i) një atom halogjen, dhe
- (ii) një grup cian,
- (2) një grup C<sub>5-6</sub> cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi,
- (3) një grup 5- ose 6-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi,
- (4) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen, ose
- (5) një grup C<sub>1-6</sub> alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (i) një grup hidroksi, dhe
- (ii) një grup prej 3- deri 8-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik;

R<sup>2</sup>është

- (1) një atom hidrogjen,
- (2) një atom halogjen, ose
- (3) një grup C<sub>1-6</sub> alkil;

R<sup>3</sup>është

- (1) një atom hidrogjen,
- (2) një atom halogjen,
- (3) një grup cian,
- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,
- (5) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi, ose
- (6) një grup  $C_{3-6}$  cikloalkil;

$R^4$  është

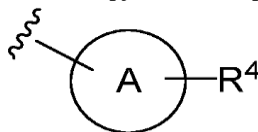
- (1) një atom halogjen,
- (2) një grup cian,
- (3) një grup  $C_{1-6}$  alkil,
- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,
- (5) një grup karbamoil,
- (6) një grup mono- ose di- $C_{1-6}$  alkil-karbamoil, ose
- (7) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe  $C_{1-6}$  alkil; dhe

Unaza A është një unazë prej 6-përbërësish aromatik opsionalisht e zëvendësuar edhe nga 1 deri në 3 zëvendësues, si shtesë të  $R^4$ , të përzgjedhur nga

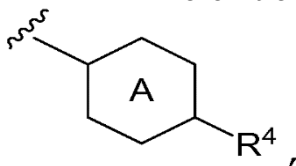
- (a) një atom halogjen,
- (b) një grup  $C_{1-6}$  alkil, dhe
- (c) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi,

ose një kripë e tyre e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

6. Komponimi sipas pretendimit 5, ku struktura e pjesëshme e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



në formulën (I), është një strukturë e pjesëshme e paraqitur me formulën e mëposhtme:



ose një kripë e tyre e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

7. Komponimi sipas pretendimit 1, ku

$R^1$  është

- (1) një grup fenil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (i) një atom halogjen, dhe
- (ii) një grup cian,

- (2) një grup  $C_{5-6}$  cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi,
- (3) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi, ose

- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

- (i) një grup hidroksi, dhe
- (ii) një grup prej 3- deri 8-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik;

$R^2$  është

- (1) një atom hidrogjen,
  - (2) një atom halogjen, ose
  - (3) një grup  $C_{1-6}$  alkil;
- $R^3$  është

- (1) një atom hidrogjen,
- (2) një atom halogjen,
- (3) një grup cian,
- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,
- (5) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi, ose
- (6) një grup  $C_{3-6}$  cikloalkil;

$R^4$  është

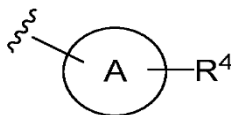
- (1) një atom halogjen,
- (2) një grup cian,
- (3) një grup  $C_{1-6}$  alkil,
- (4) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 atome halogjen,
- (5) një grup mono- ose di- $C_{1-6}$  alkil-karbamoil, ose
- (6) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe  $C_{1-6}$  alkil; dhe

Unaza A është e unazë aromatike prej 6-përbërësish opsionalisht e zëvendësuar edhe nga 1 deri në 3 zëvendësues, si shtesë të  $R^4$ , të përzgjedhur nga

- (a) një atom halogjen, dhe
- (b) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi,

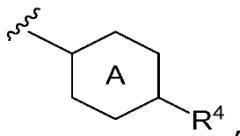
ose një kripë e tyre, e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

8. Komponimi sipas pretendimit 7, ku struktura e pjesëshme e paraqitur me anë të formulës së mëposhtme:



në formulën (I) është një strukturë e pjesëshme e paraqitur me anë të formulës:





ose njëkripë e tij, e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

9. Komponimi sipas pretendimit 1, ku

$R^1$  është

- (1) një grup  $C_{5-6}$  cikloalkil opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi, ose
- (2) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik jo-aromatik heterociklik opsionalisht i zëvendësuar nga 1 deri në 3 grupe hidroksi;

$R^2$  është

- (1) një atom halogjen, ose
- (2) një grup  $C_{1-6}$  alkil;

$R^3$  është një grup a  $C_{1-6}$  alkil;

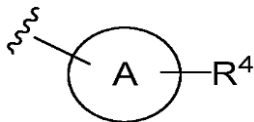
$R^4$  është

- (1) një grup  $C_{1-6}$  alkil,
  - (2) një grup  $C_{1-6}$  alkoksi, ose
  - (3) një grup prej 5- ose 6-përbërësish monociklik aromatik heterociklik;
- dhe

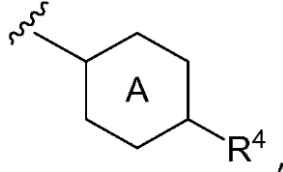
Unaza A është një unaze benzeni ose një unaze piridine, sejcila nga ato është e pazëvendësuar, si shtesë të  $R^4$ ,

ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

10. Komponimi sipas pretendimit 9, ku struktura e pjesëshme e paraqitur me anë të formulës së mëposhtme:



në formulën (I), është një strukturë e pjesëshme e paraqitur me anë të formulës së mëposhtme:



ose një kripë e tij, e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

11. Komponimi sipas pretendimit 1, ku

$R^1$  është

- (1) një grup cikloheksil i zëvendësuar nga një grup hidroksi, ose
- (2) një grup tetrahidropiranil i zëvendësuar nga një grup hidroksi;

R<sup>2</sup> është

- (1) një atom halogjen, ose
- (2) një grup C1-6 alkil;

R<sup>3</sup> është një grup C1-6 alkil;

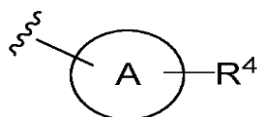
R<sup>4</sup> është

- (1) një grup C1-6 alkil,
- (2) një grup C1-6 alkoksi, ose
- (3) një grup pirazolil group; dhe

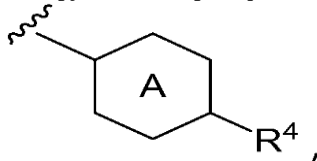
Unaza A është një unazë benzeni ose një unazë piridine, sejcila nga ato e pazëvendësuar, si shtesë të R<sup>4</sup>,

ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

12. Komponimi sipas pretendimit 11, ku struktura e pjesëshme e paraqitur me anë të formulës së mëposhtme:



në formulën (I), është një strukturë e pjesëshme e paraqitur me anë të formulës së mëposhtme:



ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.

13. Komponimi sipas pretenimit 1, i cili është 2-[(3S,4S)-4-hidroksitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoksibenzil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-on, ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.
14. Komponimi sipas pretenimit 1, i cili është 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroksitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)benzil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-on, ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.
15. Komponimi sipas pretenimit 1, i cili është 2-((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)izoindolin-1-on, ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike.
16. Njëmedicament që përmban komponimin sipas pretenmdimit 1, ose një kripë të tij të pranueshme nga pikpamja farmaceutike.
17. Medikamenti sipas pretedimit 16, i cili është një agjent për profilaksinë ose trajtimin e sëmundjes së Alzheimer, skizofrenisë, dhimbjes, çrregullimit të gjumit, demencës së sëmundjes së Parkinsonit ose demencës të lidhur me trupat Levi.

- 18.** Komponimi sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij e pranueshme nga pikpamja farmaceutike për përdorim në profilaksinë ose trajtimin e sëmundjes së Alzheimerit, skizofrenisë, dhimbjes, çrregullimit të gjumit, demencës së sëmundjes së Parkinsonit ose demencës të lidhur me trupat Levi.
- 19.** Përdorimi i komponimit sipas pretendimit 1, ose të një kripe të tij, të pranueshme nga pikpamja farmaceutike, për prodhimin e një agjenti për profilaksinë ose trajtimin e sëmundjes së Alzheimerit, skizofrenisë, dhimbjes, çrregullimit të gjumit, demencës së sëmundjes së Parkinsonit ose demencës të lidhur me trupat Levi.

(11) **9398**

(97) EP3385185 / 20/05/2020

(96) 17165040.1 / 05/04/2017

(22) 30/07/2020

(21) AL/P/ 2020/488

(54) **KAPAK METALIK KANACEJE**

01/10/2020

(30)

(71) Piech, Gregor Anton

Rohrmoosweg 3, 6370 Reith bei Kitzbühel, AT

(72) Piech, Gregor Anton (Rohrmoosweg 3, 6370 Reith bei Kitzbühel)

(74) Gazmir ISAKAJ

Rruga "Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, AP 28, Tiranë, Shqiperi

(57)

1. Një kapak kanaçeje metali (1) që ka një hapje të rimbyllshme, nëveçanti për kanaçe pije dhe për enë për ruajtjen e ushqimeve dhe produkteve të tjerë të lëngshëm, të brumtë, të miellta dhe/ose të ngurtë;

që ka një mikroboshllëk (8) i cili shtrihet në mënyrë periferike, i cili sigurohet në sipërfaqen e kapakut metalik dhe i cili mbyllet në një anë të kapakut të brendshëm nga një cipë e hollë (6); që ka një kllapë (9) që shtrihet ngjitur me mikroboshllëkun (8) të përmendur në (8) në cipën e hollë; që ka një strukturë mbyllëse (14) të përbërë nga një material plastik i cili është i lidhur me sipërfaqen e fiksuar të kapakut (2) dhe i cili rrethon zonën e hapjes; që ka një njësi mbyllëse (11) të përbërë nga një material plastike cila është e lidhur me zonën e kapakut metalik (10) e cila është vendosur brenda mikroboshllëkut (8) dhe e cila mund të rrotullohet e hapur, njësia e mbyllëse e përmendur (11) është e bashkangjitur në mënyrë boshtore në sipërfaqen e kapakut të fiksuar (2) dhe pajiset me një element të hapur me shqyerje (17) të vendosur diametralisht përballë zonës që mbart boshtin

(18),

ku struktura mbyllëse (14) dhe njësia mbyllëse (11) bashkëveprojnë nëpërmjet krahëve mbyllës dhe kapës (12, 13) dhe hullizave marrëse (15, 16) shoqëruese dhe zona metalike e kapakut (10) vendosur brenda mikroboshllëkut unazor (8) merret dhe mbahet në zonën e hapur të kapakut , nëveçanti në një formë të përputhur dhe/ose mënyrë të transmetimit të forcës dhe mundësisht pa një rregullim të dhëmbëzuar; dhe ku cipa e hollë (6) e siguruar në anën e brendshme të kapakut dhe që mbulon mikroboshllëkun (8) përbëhet nga një pjesë e derdhur, në veçanti një pjesë e derdhur e formuar thellë, e cila riprodhon strukturën anësore të poshtme të kapakut të kanaçes duke formuar një sipërfaqe të vazhdueshme metalike,

#### **karakterizuar në atë që**

si struktura e mbylljes (14) lidhet me sipërfaqen e kapakut të fiksuar (2) në mënyrë të kufizuar dhe njësia e mbylljes (11) lidhet me zonën e kapakut metalik (10) e cila mund të rrotullohet e hapur në një mënyrë të lidhur, në veçanti nga një proces termik duke përdorur një shtresë ngjitëse llaku (7) e cila është mundësisht e përshtatshme për t'u përdorur me ushqim dhe/ose ka veti lubrifikuese.

2. Një kapak kanaçeje sipas pretendimin 1,

**karakterizuar në atë që**

struktura mbyllëse (14), njësia e mbylljes (11) dhe pjesa e cipës së hollë të derdhur (6) përputhen saktësisht bashkërisht në lidhje me sipërfaqen e kapakut metalik me anë të kunjave të pozicionimit të cilat preferohen në formë pike dhe pjesët e futura të shoqëruara të cilat në veçanti janë të mbushura me pjesë në formë kupe.

3. Një kapak kanaçeje sipas pretendimin 1,

**karakterizuar në atë që**

kapaku i kanaçes formohet nga një material i përbërë në formën e një shtrese fletë metalike (5), në veçanti e përbërë nga alumini ose pllake kallaji, e cila është e veshur në të dy anët nga një llak ngjitës (7) dhe e cila është e lidhur në brendësi të pjesës së cipës së hollë të derdhur (6) përmes shtresës ngjitëse të llakut (7); dhe **në atë që** struktura mbyllëse (14), njësia e mbylljes (11) dhe zona që mbart boshtin (18) janë të lidhur përgjithmonë me shtresën e fletës metalike (5) përmes shtresës së llakut ngjitës të jashtëm (7), veçanërisht nga ngjitja plastike ose nga një e ashtuquajtur e lidhje shkrirë e nxehtë.

4. Një kapak kanaçeje sipas pretendimin 3,

**karakterizuar në atë që**

fortësia mekanike e elementit cipë e hollë në materialin e përbërë (4) zgjidhet e tillë që, duke siguruar fortësinë e përgjithshme të nevojshme të materialit të përbërë, trashësia e materialit të elementit metalik mund të zvogëlohet, veçanërisht me të paktën 1%, në krahasim me një element pa cipë të hollë.

5. Një kapak kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

**karakterizuar në atë që**

pjesa e cipës së hollë të derdhur (6) të materialit të përbërë (4) shtrihet lart dhe brenda kornizës së rruazës (3) e cila ofrohet për lidhjen e kapakut në një kanaçe dhe e cila vepron atje si një material izolues dhe si mbrojtje nga korrozioni.

6. Një kapak kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

**karakterizuar në atë që**

zona që mbart boshtin (18) e derdhur në njësinë e mbylljes (11) ka, midis zonës të saj të fiksimit (19) dhe pjesës së boshtit, një zonë unaze (21) e cila është e mbyllur në anën e jashtme, e cila zgjerohet në një mënyrë të ngjashme me paftë këndore në të dy anët, e cila vepron si një sustë e pjerrët , e cila zhvendos njësinë e mbylljes (11) në një pozicion të hapur në një kënd më të madh se  $130^\circ$  pasi të jetë tejkaluar një kënd hapjeje prej afro  $90^\circ$  dhe i cili zhvendos njësinë e mbylljes (11) në një kënd hapjeje më të vogël se  $30^\circ$  në një rënie nën një kënd të hapjes prej afro  $90^\circ$ , pas kësaj njësia e mbylljes mund të shtypet me dorë nga ky pozicion në një pozicion të mbyllur të izoluar.

7. Një kapak kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

**karakterizuar në atë që**

struktura mbyllëse (14) ka sistemuar nga brenda dhe jashtë hullizat marrëse (15, 16) të cilat janë secila periferike; dhe **në atë që** një krah periferik izolues (13) shoqërohet nga brenda me hullizën e sistemuar (15) dhe një krah periferik kapje (12) shoqërohet nga jashtë me hullizën e sistemuar (16) në njësinë e mbylljes (11), me një çiftim izolues (23) të sipërfaqeve të pjerrëta të paracaktueshme në pjerësin e tyre duke u siguruar midis krahut izolues (13) dhe një muri të hullizës marrëse (15) dhe krahut të kapjes (12) që ka një hapsirë të lirë të paracaktuar në një drejtim hapjeje në lidhje me një kundër shul (24) në hullizën marrëse (16), dhe/ose me një lidhje të mbylljes që formon reagim haptik dhe/ose akustik.

8. Një kapak kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

**karakterizuar në atë që**

klapa (9) ngjitur me mikroboshllëkun (8) ka një trashësi të ndryshme në masën e saj, me qëllim të zvogëlimit të presionit të tepërt në një kanaçe, me zonën e cipës së hollë që vepron së pari nga forca hapëse në procesin e hapjes që ka një kllapë me një thellësi më të madhe se një zonë e pjesës ngjitur e cila është në veçanti e shkurtër, e cila ka një thellësi më të vogël dhe që nga ana e saj pasohet nga një zonë e kllapës që ka një thellësi e cila është në thelb e barabartë me thellësinë e kllapës në zonën fillestare të lëvizjes hapëse.

9. Një kapak kanaçeje sipas pretendimin 8,

**karakterizuar në atë që**

ulja e presionit të tepërt bëhet gjatë lëvizjes së hapjes së njësisë së mbylljes (11) brenda hapsirës të krahut të kapjes (25).

10. Një kapak kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

**karakterizuar në atë që**

kapaku metalik i kanaçes të paktën në thelb përmban të njëjtin aliazh alumini si pjesa e enës e lidhur me të dhe një aliazh të serisë "Alumin 3000", veçanërisht aliazh 3104, preferohet të përdoret si aliazh alumini.

11. Një kapak kanaçeje sipas pretendimin 10,

**karakterizuar në atë që**

trashësia e materialit të kapakut të kanaçes është në mënyrë thelbësore e barabartë me trashësinë e materialit të pjesës së enës dhe mundësisht të paktën të mos kalojë dyfishin e vlerës së trashësisë së materialit të pjesës së enës, me trashësinë e materialit të pjesës së enës në një diapazon prej afërsisht 0,1 mm dhe më pak.

12. Një kapak kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

**karakterizuar në atë që**

njësia e mbylljes (11) ka në periferinë e saj të jashtme një kuadër mbyllës (26) i cili shtrihet deri në sipërfaqen e kapakut të fiksuar (2) dhe i cili është i lidhur me sipërfaqen e kapakut (2) në një mënyrë të kufizuar, mundësisht përmes shtresës së llakut ngjitës (7).

13. Njëkanaçe ose enë e përbërë prej metali ose plastike,

**karakterizuar në atë që**

mbyllja e izoluar hermetikisht krijohet me përdorimin e një kapaku kanaçeje sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm.

14. Një metodë për të prodhuar një hapje të mbyllur, e cila mund të shqyhet e hapur ose e shtypur brenda dhe mund të rimbyllet, në një kapak kanaçeje, në përputhje me një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshëm,

ku një zonë ariale që korrespondon me hapjen shkulet nga materiali metalik i fletës së veshur në një mënyrë të tillë që forma shpuese e angazhuar në anën e veshur bashkëpunon me një formë që silllet rreth një zone të prerë të lëmuar dhe një zone ngjitur të prerë të pjerrët të pjesës së shkulur;

zona ariale e shkukur konturi periferik i së cilës është thelbësisht plotësues i formës së sjetullës së harkut futet përsëri në hapje në materialin metalik të fletës dhe mbahet aty në një formë të përputhur dhe/ose mënyrë të transmetimit të forcës; dhe mikroboshllëku i formuar midis materialit prej fletës metalike dhe zonës ariale të shkulljes, është i mbuluar në njërën anë nga një cipë e hollë e cila është e veshur në mënyrë ariale mbi të ose është e laminuar në materialin e fletës metalike dhe e cila sigurohet me një dobësim periferik ose kllapës ngjitur me mikroboshllëkun, **karakterizuar në atë që** materiali prej flete metalike është i veshur të paktën në njërën anë nga një shtresë e llakut ngjitës; dhe **në atë që** lubrifikanti i nevojitur për procesin e grushtimit furnizohet ekskluzivisht dhe vetëm nga shtresa e llakut ngjitës.

15. Një metodë sipas pretendimit 14,

**karakterizuar në atë që**

materiali fletë metalik është i pajisur me një shtresë llaku ngjitës të përshtatshëm për t'u përdorur me ushqim në të dy anët dhe veçanërisht në të gjithë zonën e plotë.

16. Një metodë sipas pretendimit 14 ose pretendimit 15,

**karakterizuar në atë që**

një cipë e hollë e paraformëzuar e përshtatur me formën e shtresës metalike të fletës përdoret si cipë e hollë dhe kjo pjesë e cipës së hollë të formuar është bashkuar në shtresën e fletës metalike me anë të shtresës së llakut ngjitës.

17. Një metodë sipas pretendimit 14,

**karakterizuar në atë që**

zona ariale e shkukur është e fiksuar në hapje në një formë të përputhur dhe/ose mënyrë të transmetimit të forcës me anë të një force suste në një goditje kthyese të pistonit të grushtit.

18. Një metodë sipas pretendimit 14,

**karakterizuar në atë që**

zona e prerë e lëmuar në zonën ariale të shkukur shtrihet mbi më pak se 50% të trashësisë së materialit dhe zona e prerë e pjerrët mundësiht zgjerohet në mënyrë konike.



(11) **9362**

(97) EP3515910 / 15/07/2020

(96) 17772381.4 / 21/09/2017

(22) 03/08/2020

(21) AL/P/ 2020/501

(54) **Derivatet e 5- [2- (piridin-2-ilamino) -1,3-tiazol-5-il] -2,3-dihidro-1h-izoindol-1 dhe përdorimi i tyre si frenues të dyfishtë të delta 3-kinazë fosfatidinlinozitol & gama**  
17/09/2020

(30) US 201662398006 P 22/09/2016 US

(71) Astrazeneca AB

, 151 85 Södertälje, SE

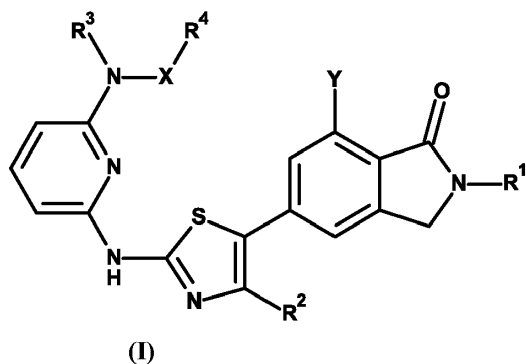
(72) PERRY, Matthew (AstraZeneca, 431 83 Mölndal); KARABELAS, Konstantinos (AstraZeneca, 431 83 Mölndal); MOGEMARK, Mickael (AstraZeneca, 431 83 Mölndal); BOLD, Peter (AstraZeneca, 431 83 Mölndal); TYRCHAN, Christian (AstraZeneca, 431 83 Mölndal); NIKITIDIS, Antonios (AstraZeneca, 431 83 Mölndal); PETERSEN, Jens (AstraZeneca, 431 83 Mölndal) ;BÖRJESSON, Ulf (AstraZeneca, 431 83 Mölndal)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës **(I)**



ku

**X** është  $\text{C}(\text{O})$  ose  $\text{SO}_2$ ;

**Y** është  $\text{SO}_2\text{NHR}^5$  ose  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ;

**R**<sup>1</sup> është zgjedhur nga  $\text{C}_{1-4}$ alkil, ku  $\text{C}_{1-4}$ alkil i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga ciklopropil, 0, 1 ose 2  $\text{CH}_3$  dhe 0, 1, 2 ose 3 F;

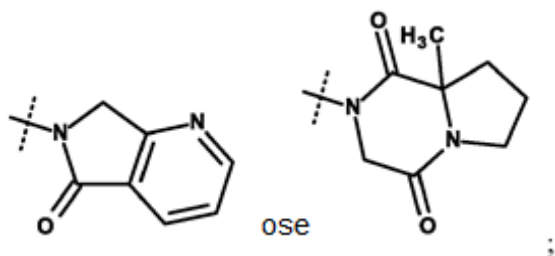
**R**<sup>2</sup> është zgjedhur nga H ose  $\text{CH}_3$ ;

**R**<sup>3</sup> është zgjedhur nga H ose  $\text{C}_{1-3}$ alkil;

**R<sup>4</sup>** është zgjedhur nga C<sub>1-3</sub>alkil, ku C<sub>1-3</sub>alkil i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga OC<sub>1-3</sub>alkil; ose

**R<sup>3</sup>** dhe **R<sup>4</sup>** marrë së bashku me atomin N dhe **X** formojnë një unazë cikloheteroalkil me 5, 6 ose 7 elementë që përmban 0 ose 1 heteroatome të mëtejshme të zgjedhura nga N ose O, ku unaza cikloheteroalkil e sipërpërmendur është zëvendësuar nga 0, 1 ose 2 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga CH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH ose CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; ose

**R<sup>3</sup>** dhe **R<sup>4</sup>** marrë së bashku me atomin N dhe **X** janë zgjedhur nga



**R<sup>5</sup>** është zgjedhur nga C<sub>1-3</sub>alkil ose (oksetan-3-il);

**R<sup>6</sup>** është zgjedhur nga C<sub>1-3</sub>alkil;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku

**X** është C(O);

**Y** është SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup> ose SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

**R<sup>1</sup>** është zgjedhur nga C<sub>1-4</sub>alkil, ku said C<sub>1-4</sub>alkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga ciklopropil, 0, 1 ose 2 CH<sub>3</sub> dhe 0, 1, 2 ose 3 F;

**R<sup>2</sup>** është CH<sub>3</sub>;

**R<sup>3</sup>** dhe **R<sup>4</sup>** marrë së bashku me atomin N dhe **X** formojnë një unazë cikloheteroalkil me 5,6 ose 7 elementë që përmban 0 ose 1 heteroatome të mëtejshme të zgjedhura nga N ose O, ku unaza cikloheteroalkil e sipërpërmendur është zëvendësuar nga 0, 1 ose 2 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga CH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH ose CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

**R<sup>5</sup>** është zgjedhur nga C<sub>1-3</sub>alkil ose (oksetan-3-il);

**R<sup>6</sup>** është zgjedhur nga C<sub>1-3</sub>alkil;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2 ku

**Y** është SO<sub>2</sub>**R**<sup>6</sup>;

**R**<sup>3</sup> dhe **R**<sup>4</sup> marrë së bashku me atomin N dhe **X** formojnë një unazë cikloheteroalkil me 5 elementë që përmban 0 ose 1 heteroatome të mëtejshme të zgjedhura nga N ose O, ku unaza cikloheteroalkil e sipërpërmendur është zëvendësuar nga 0 ose 1 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga CH<sub>3</sub>, OH, ose CH<sub>2</sub>OH;

**R**<sup>6</sup> është CH<sub>3</sub>;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

4. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku

**R**<sup>1</sup> është (1S)-1-ciklopropiletil;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

5. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku

**R**<sup>1</sup> është (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

6. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ku

**R**<sup>3</sup> dhe **R**<sup>4</sup> marrë së bashku me atomin N dhe **X** formojnë 2-oksopirolidin-1-il;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

7. Një përbërje e formulës (**I**) sipas pretendimit 1 të zgjedhur nga:

*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}acetamid,

*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-*N*-metilacetamid,

2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(2-oksopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,

2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(3-metil-2-oksoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,

2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(2-oksoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,

2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,  
 2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,  
 6-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfonil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[3,4-*b*]piridin-5-on,  
 5-(4-Metil-2-{[6-(2-oksopirolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,  
 5-(4-Metil-2-{[6-(2-oksoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,  
 5-(4-Metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,  
*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-*N*-metilacetamid,  
*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metoksi-*N*-metilacetamid,  
 (2*R*)-*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metoksi-*N*-metilpropanamid,  
 (2*S*)-*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-metoksi-*N*-metilpropanamid,  
*N*-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-7-(metilsulfamoil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-2-il}-2-ethoksi-*N*-metilacetamid,  
 2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-oksopiperidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,  
 2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,  
 2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,  
 2-[(1S)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(4-metil-2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[(8*aS*)-1,4-dioksoheksahidropirol[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(2-{[6-(1,1-dioksido-1,2-tiazolidin-2-il)piridin-2-il]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

*N*-Metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-okspiroolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-7-(etilsulfamoil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]piridin-2-il}-2-metoksi-*N*-metilacetamid,

*N*-Etil-6-(4-metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

6-(4-Metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-*N*-(propan-2-il)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

6-(4-Metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-*N*-(propan-2-il)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

6-(4-Metil-2-{[6-(2-oksoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-*N*-(propan-2-il)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(4-metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(4-metil-2-{[6-(2-okspiroolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(4-metil-2-{[6-(2-oksoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

6-(4-Metil-2-{[6-(2-okso-piperidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

6-(4-Metil-2-{[6-(2-okspiroolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-*N*-(oksetan-3-il)-3-okso-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-*tert*-Butil-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3 -dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(2*S*)-3,3-Dimetilbutan-2-il]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-({6-[(5*S*)-5-metil-2-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-({6-[(3*R*)-3-metil-2-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-({6-[(3*S*)-3-metil-2-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-({6-[(5*R*)-5-metil-2-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-({6-[(2*R*)-2-metil-6-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropilcthyl]-6-(2-{[6-(3,3-dimetil-2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(2-{[6-(5,5-dimetil-2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-[4-metil-2-({6-[(2*S*)-2-metil-6-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-etil-6-(4-metil-2-{[6-(2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-(4-metil-2-{[6-(2-oksopiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-*N*-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(7-okso-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[(3*R*)-3-hidroksi-2-oksopirolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[(4*R*)-4-hidroksi-2-oksopirolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[(3*S*)-3-hidroksi-2-oksopirolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[(2*S*)-2-(hidroksimetil)-5-oksopirolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[(2*R*)-2-(hidroksimetil)-5-oksopirolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(1*S*)-1-Ciklopropiletil]-6-[2-({6-[4-(2-hidroksietil)-2-oksopiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-*N*-metil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

6-[2-({6-[(3*S*)-3-Hidroksi-2-oksopirolidin-1-il]piridin-2-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]-3-okso-*N*-(propan-2-il)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

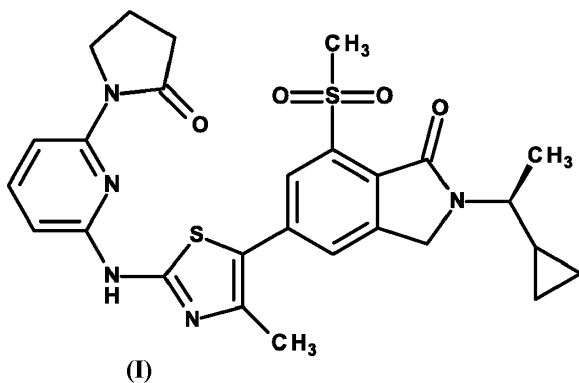
2-[(2*S*)-Butan-2-il]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

2-[(2*S*)-Butan-2-il]-*N*-metil-6-(4-metil-2-{[6-(3-oksomorfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

*N*-Metil-6-(4-metil-2-{[6-(2-oksoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-3-okso-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-sulfonamid,

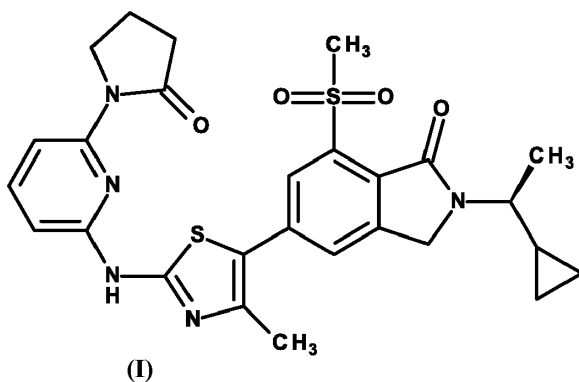
dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

8. Një përbërje sipas pretendimit 1 e cila është 2-[(1*S*)-1-ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-{[6-(2-oksopirolidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

9. Një përbërje sipas pretendimit 1 e cila është 2-[(1S)-1-ciklopropiletil]-5-(4-metil-2-[[6-(2-okspiroolidin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,3-tiazol-5-il)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-on,



10. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje e formulës **(I)** siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një ndihmës, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Një përbërje e formulës **(I)** siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në terapi.

12. Një përbërje e formulës **(I)** siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në trajtimin e astmës ose sëmundjes pulmonare obstruktive kronike.



13. Një kombinim i një përbërje të formulës **(I)** siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një ose më shumë agjentë të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

- një agonist i receptorit glukokortikoid (steroidal ose jo-steroidal);
  - një agonist selektiv  $\beta_2$  adrenoceptor;
  - një agjent antimuskarinik;
  - një antagonist p38;
  - një derivat Ksantine; ose
- një antagonist PDE4.

(11) **9400**

(97) EP2978414 / 22/07/2020

(96) 14727028.4 / 12/05/2014

(22) 04/08/2020

(21) AL/P/ 2020/507

(54) **KOMPOZIME QË PËRFSHIJNË HIDROKORTIZON**

01/10/2020

(30) 201308933 17/05/2013 GB

(71) Diurnal Limited

Cardiff Medicentre Heath Park, Cardiff, Glamorgan CF14 4UJ, GB

(72) HUATAN, Hiep (Diurnal Limited Cardiff Medicentre Heath Park, Cardiff South Glamorgan CF14 4UJ); ROSS, Richard (Diurnal Limited Cardiff Medicentre Heath Park, Cardiff South Glamorgan CF14 4UJ); WHITAKER, Martin (Diurnal Limited Cardiff Medicentre Heath Park, Cardiff South Glamorgan CF14 4UJ); POELLINGER, Norbert (Fritz-Fischer-Strasse 10, 79379 Mullheim); GRAVE, Annette (Tullinger Strasse 23b, 79541 Lorrach)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1. Një kompozim farmaceutik i përshtatur për administrim oral që përfshin:**

- i) një mbartës që përbëhet në mënyrë esenciale prej grimcash celulozë mikrokristalinë në 80-81% w/w të kompozimit ku grimcat e sipërpërmendura janë 350-500µm në diametër;
- ii) një shtresë ilaci që përbëhet në mënyrë esenciale prej një sasive efektive të hidrokortizonit në 0.64-0.66% w/w të kompozimit dhe hidroksipropilmetilcelulozë në 0.64-0.66% w/w të kompozimit që kontakton mbartësin;
- iii) një shtresë mbyllëse që përbëhet në mënyrë esenciale prej hidroksipropilmetilcelulozë në 14-16% w/w të kompozimit dhe stearate magnezium në 1.0-2.0% w/w të kompozimit që kontakton shtresën e sipërpërmendur të ilaçit; dhe
- iv) një shtresë maskuese shijeje që përbëhet në mënyrë esenciale prej hidroksipropilmetilcelulozë në 0.14-0.16% w/w të kompozimit, etilcelulozë në 0.58-0.62% w/w të kompozimit dhe stearate magnezium në 0.20-0.25% w/w të kompozimit që kontakton shtresën mbyllëse të sipërpërmendur.

**2. Kompozimi sipas pretendimit 1 ku sasia efektive e sipërpërmendur e hidrokortizonit është ndërmjet rreth 0.25mg dhe 30mg hidrokortizon për dozë njësi.**

**3. Kompozimi sipas pretendimit 2 ku sasia efektive e sipërpërmendur e hidrokortizonit është rreth 0.25 mg, 0.50 mg, 1.00 mg, 2.00 mg, 5.00 mg, 10.00 mg, 20.00 mg ose 30.00 mg hidrokortizon për dozë njësi.**

**4. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku mbartësi i sipërpërmendur përfshin grimca celulozë mikrokristalinë ku diametri i grimcave të sipërpërmendura është**

zgjedhur nga grupi i përbërë prej 350 µm, 375 µm, 400 µm, 425 µm, 450 µm, 475 µm dhe 500 µm.

5. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku shtresa mbyllëse është 15 % w/w ose 16 % w/w e kompozimit.

6. Kompozimi sipas pretendimit 5 ku shtresa mbyllëse është rreth 15% w/w e kompozimit.

7. Kompozimi sipas pretendimit 5 ku shtresa mbyllëse e sipërpërmendur përfshin rreth 15% w/w hidroksipropilmetilcelulozë dhe rreth 1.5% w/w stearate magnezium të kompozimit.

8. Një kompozim farmaceutik sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 që përfshin:

- i) një mbartës që përbëhet në mënyrë esenciale prej grimcash celulozë mikrokristalinë në 80% w/w të kompozimit ku grimcat e sipërpërmendura janë 350-500µm në diametër;
- ii) një shtresë ilaçi që përbëhet në mënyrë esenciale prej hidrokortizoni në 0.64% w/w të kompozimit dhe hidroksipropilmetilcelulozë në 0.64% w/w të kompozimit që kontakton mbartësin e sipërpërmendur;
- iii) një shtresë mbyllëse që përbëhet në mënyrë esenciale prej hidroksipropilmetilcelulozë në 14% w/w të kompozimit dhe stearate magnezium në 1.0% w/w të kompozimit që kontakton shtresën e sipërpërmendur të ilaçit; dhe
- iv) një shtresë maskuese shijeje që përbëhet në mënyrë esenciale prej hidroksipropilmetilcelulozë në 0.14% w/w të kompozimit, etilcelulozë në 0.58% w/w të kompozimit dhe stearate magnezium në 0.20% w/w të kompozimit që kontakton shtresën mbyllëse të sipërpërmendur.

9. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 1 ku kompozimi i sipërpërmendur përfshin:

- i) një mbartës që përbëhet prej grimcash celulozë mikrokristalinë në 81% w/w të kompozimit;
- ii) një shtresë ilaçi që përbëhet prej hidrokortizoni në 0.66% w/w të kompozimit dhe hidroksipropilmetilcelulozë në 0.66% w/w të kompozimit që kontakton mbartësin e sipërpërmendur;
- iii) një shtresë mbyllëse që përbëhet prej hidroksipropilmetilcelulozë në 15% w/w të kompozimit dhe stearate magnezium në 1.5% w/w të kompozimit që kontakton shtresën e ilaçit të sipërpërmendur; dhe
- iv) një shtresë maskuese shijeje që përbëhet prej hidroksipropilmetilcelulozë në 0.15% w/w të kompozimit, etilcelulozë në 0.61% w/w të kompozimit dhe stearate magnezium në 0.23% w/w të kompozimit që kontakton shtresën mbyllëse të sipërpërmendur.

**10.** Një kompozim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në trajtimin e insufiçencës së veshkës në një subjekt.

**11.** Kompozimi sipas përdorimit të pretendimit 10 ku insufiçenca adrenale shkaktohet nga një gjendje e zgjedhur nga grupi i përbërë prej: dëmtimit parësor ose sekondar ose terciar adrenal, hiperplazisë kongjenitale adrenale, hiperplazisë kongjenitale fillestare e vonë adrenale, dëmtimit policistik të vezores, aldosteronizmi i riparueshëm glukokortikoid (GRA).

**12.** Kompozimi sipas përdorimit të pretendimit 11 ku insufiçensa adrenale shkaktohet nga hiperplazia kongjenitale adrenale.

**13.** Kompozimi sipas përdorimit të çdonjërit prej pretendimeve 10 deri në 12 ku subjekti është një pacient pediatrik.

**14.** Një kompozim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në kontrollin e insufiçencës adrenale në një subjekt pediatrik që përfshin administrimin e një sasive efektive të kompozimit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 9 të një subjekti në nevojë të trajtimit për insufiçencë adrenale të paktën një herë në ditë.

(11) **9401**

(97) EP3133923 / 03/06/2020

(96) 15782332.9 / 24/04/2015

(22) 05/08/2020

(21) AL/P/ 2020/508

(54) **TERAPI GJENETIKE BAZUAR NË AAV PËR SKLEROZËN E SHUMËFISHTË**

01/10/2020

(30) 201461983924 P 24/04/2014 US

(71) University of Florida Research Foundation, Inc.

223 Grinter Hall, Gainesville, FL 32611, US

(72) HOFFMAN, Brad, E. (8845 NW 11th Place, Gainesville, FL 32606)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

**1.** Një vektor i acidit nukleik rekombinant adeno-shoqërues viral (rAAV) i serotipit AAV8 që përmban:

një polinukleotid që përfshin një segment të acidit nukleik që kodon një proteinë bazë mieline gjithashtu me gjatësi të plotë (MBP), një proteinë proteolipide (PLP), ose një glikoproteinë oligodendrocite mieline (MOG) funksionalisht të lidhur të një nxitës (promotor) i aftë të shprehë segmentin e acidit nukleik në një ose më shumë qeliza të një mëlçie gjithashtu.

**2.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas pretendimit 1, ku MBP, PLP ose MOG janë me origjinë njerëzore (humane).

**3.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas pretendimit 1, ku segmenti i acidit nukleik kodon një proteinë bazë mieline (MBP), një proteinë proteolipide (PLP), ose një glikoproteinë oligodendrocite mieline (MOG) që përmban një sekuencë amino acide që është të paktën 95% identike me sekuencën e SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ose SEQ ID NO:3.

**4.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku segmenti i acidit nukleik përmban një përforcues, një sekuencë rregullatore post-transkripcionale, një sinjal poliadenilimi, ose çdo kombinim të tyre, funksionalisht të lidhur të segmenti i acidit nukleik që kodon molekulën terapeutike.

**5.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku nxitësi (promotori) është një gjithashtu me qeliza specifike ose një nxitës (promotor) gjithashtu me inde specifike.

**6.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, ku segmenti i acidit nukleik kodon ose shpreh më tej edhe një polipeptid, një peptid, një ribozim, një acid nukleik peptid, një siRNA, një RNAi, një oligonukleotid antisens, një polinukleotid

antisens, një antitруп, një fragment lidhës antigjen, ose çfarëdo kombinimi të tyre.

**7.** Një grimcë rAAV që përmban vektorin e acidit nukleik rAAV sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6.

**8.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6 ose grimca rAAV sipas pretendimit 7 për përdorim në mjekësi.

**9.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6 or ose grimca rAAV sipas pretendimit 7 për përdorim në mjekimin ose përmirësimin e një ose më shumë simptomave të një sëmundjeje autoimmune të një gjitar, ku vektori i acidit nukleik rAAV ose grimca rAAV administrohen sistematikisht te gjitari, në një sasi dhe për një kohë të mjaftueshme për të mjekuar ose përmirësuar një ose më shumë simptoma të një sëmundjeje autoimmune në një gjitar, ku sëmundja autoimmune është skleroza e shumëfishtë, skleroza e përhapur, ose encefalomyeliti i përhapur.

**10.** Vektori i acidit nukleik rAAV ose grimca rAAV për përdorim sipas pretendimit 9, ku gjitari është një i porsalindur, një foshnjë, një i mitur ose një i ri i rritur.

**11.** Vektori i acidit nukleik rAAV ose grimca rAAV për përdorim sipas pretendimit 9 ose pretendimit 10, ku prodhimi i molekulës terapeutike te gjitari pakëson inflamacionin CNS, frenon demieliminin, rivendos tolerancën imune të një ose më shumë neuroproteina, stimulon prodhimin e T-qelizave rregullatore endogjene antigjen-specifike, ose sjell çfarëdo kombinimi të tyre.

**12.** Vektori i acidit nukleik rAAV ose grimca rAAV për përdorim sipas sipas cilitdo prej pretendimeve 9 deri 11, ku vektori rAAV kodon më tej edhe një agonist, një antagonist, një faktor anti-apoptoz, një frenues, një receptor, një citokinë, një citotoksinë, një agjent eritropoietik, një glikoproteinë, një faktor rritjeje, një receptor të faktorit të rritjes, një hormon, një receptor hormonal, një interferon, një interleukin, një receptor interleukin, një faktor të rritjes nervore, një peptid neuroaktiv, një receptor peptidi neuroaktiv, një proteazë, një frenues proteaze, një proteinë dekarboksilaze, një proteinë kinaze, një frenues proteine kinaze, një enzimë, një receptor proteine lidhëse, një proteinë transporti ose frenuese e saj, një receptor serotoninë, ose frenues i marrjes së saj, një serpinë, një receptor serpine, një shtypës (suppressor) tumori, një kemoterapeutik, ose çfarëdo kombinimi të tyre.

**13.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas pretendimit 2, ku segmenti i acidit nukleik kodon një proteinë bazë mieline (MBP), një proteinë proteolipide (PLP), ose një glikoproteinë oligodendrocite mieline (MOG) që përmban një sekuencë amino acide që është të paktën 95% identike me sekuencën e SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:29, ose SEQ ID NO:15.

**14.** Vektori i acidit nukleik rAAV sipas pretendimit 2, ku segmenti i acidit nukleik kodon një proteinë bazë mieline (MBP), një proteinë proteolipide (PLP), ose një glikoproteinë oligodendrocite mieline (MOG) që përmban një sekuencë amino acide sipas SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:29, ose SEQ ID NO:15.

(11) **9383**

(97) EP3468731 / 27/05/2020

(96) 17730125.6 / 12/06/2017

(22) 06/08/2020

(21) AL/P/ 2020/510

(54) **PAJISJE DHE METODA PER MANOVRIMIN E PRODUKTEVE METALIKE**  
22/09/2020

(30) UA20164323 13/06/2016 IT

(71) M.E.P. Macchine Elettroniche Piegatrici S.p.A.

Via Leonardo da Vinci, 20, 33010 Reana del Rojale, IT

(72) DEL FABRO, Giorgio (Via Zanon 18/10, 33100 Udine)

(74) Vladimir NIKA

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

(57)

1. Pajisje manovrimi që përmban një plan mbështetës (11) të konfiguruar për të mbështetur një shumicë produktesh metalike (P) me një formë të zgjatur, ku pajisja e manovrimit (24) është konfiguruar për të marrë një produkt metalik (P) nga një zonë (15) e planit mbështetës të përmendur (11) dhe për ta dërguar atë në një zonë shpërndarëse (16), pajisjet zhvendosëse (17) lidhen me planin mbështetës të përmendur (11) të konfiguruar për shpërndarjen e produkteve metalike të përmendura (P) në planin mbështetës të sipërpërmendur (11) dhe për t'i lëvizur ato drejt zonës së përmendur të marrjes (15), dhe pajisjet e manovrimit të përmendura (24) përmbajnë një shumicë krahësh transferues (25) ku secili ka një skaj të parë (27) dhe një skaj të dytë (28) me të cilin një element mbajtës magnetik (26) përkatës lidhet që të mbajë magnetikisht një prej produkteve metalike të përmendura (P), ku krahët e transferimit (25) janë alternativisht të lëvizshëm midis zonës së marrjes në fjalë (15) dhe zonës së shpërndarjes në fjalë (16), **karakterizuar në atë që** çdo krah transferimi (25) rrotullohet në mënyrë alternative, gjatë përdorimit, rreth skajit të tij të parë (27), dhe **në atë që** plani mbështetës i përmendur (11), në zonën e marrjes (15), është e pajisur me të paktën një trup magnetik (34) i konfiguruar që të mbajë të paktën një prej produkteve metalike të përmendura (P) që mbahet në planin mbështetës të përmendur (11), dhe **në atë që** skaji i dytë i përmendur (28) i krahut transferues (25) është i pajisur me një vend strehimi (31) në të cilën është instaluar elementi mbajtës magnetik i përmendur (26), dhe me një skaj pengesë (32) që ndodhet karshi vendit të strehimit (31) dhe karshi me planin mbështetës të përmendur (11) kur krahu i transferimit (25) është vendosur në zonën e marrjes (15), ku secili skaj pengesë (32) përcakton me zonën marrëse (15) një zgavër pritëse përkatëse (33) për një nga produktet metalike të përmendura (P) të marrë nga pajisjet e zhvendosjes (17).

2. Pajisje sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** secila zgavër pritëse (33) përcaktohet nga elementi mbajtës magnetik i përmendur (26), nga trupi magnetik i përmendur (34) dhe nga skaji pengesë (32) karshi zonës marrëse (15).

3. Pajisje sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** plani mbështetës i përmendur (11) është i pajisur me një skaj gjatësor (12) në të cilin sigurohet zona e marrjes (15) në fjalë, dhe ku pajisjet zhvendosëse në fjalë (17) janë konfiguruar që të lëvizin produktet metalike të përmendura (P) drejt skajit gjatësor (12).

4. Pajisje sipas secilit prej pretendimeve të lartpërmendura, **karakterizuar në atë që** secila prej pajisjeve zhvendosëse në fjalë (17) ka një formë të zgjatur në një drejtim tërthor (T) i vendosur tërthor në lidhje me skajin gjatësor (12).

5. Pajisje sipas pretendimit 4, **karakterizuar në atë që** secila prej pajisjeve të përmendura zhvendosëse (17) përmban një element transmissioni (18), i lëvizshëm në mënyrë selektive në një unazë të mbyllur rreth elementit të kthimit (19), ku elementi i transmissioinit (18) përcakton segmente kthimi (20) dhe ku të paktën një nga segmentet e kthimit (20) shtrihet në planin mbështetës të përmendur (11) dhe është vendosur në drejtimin tërthor (T).

6. Pajisje sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** elementi i transmissioinit (18) përmban të paktën një zinxhir, rrip ose kablo.

7. Pajisje sipas secilit prej pretendimeve të lartpërmendura, **karakterizuar në atë që** pajisjet e detektimit (35) janë instaluar në zonën e përmendur të marrjes (15), të konfiguruar për të zbuluar praninë e një prej produkteve metalike (P) në kontakt me elementët mbajtës magnetikë të përmendur (26).

8. Pajisje sipas pretendimit 7, **karakterizuara në atë që** përmban një njësi kontrolli dhe komandimi të lidhur me të paktën pajisjet e detektimit (35) dhe elementet e aktivizimit (30) dhe e konfiguruar për të komanduar aktivizimin e pajisjeve të manovrimit në fjalë (24), në mënyrë që të transportojnë produktin e përmendur metalik (P) nga zona e marrjes (15) në zonën e shpërndarjes (16), vetëm kur të gjitha pajisjet e detektimit (35) detektojnë praninë e produktit të përmendur metalik (P).

9. Metodë manovrimi e produkteve metalike (P) e cila parashikon të vendos në një plan mbështetës (11) një shumicë produktesh metalike (P) me një formë të zgjatur dhe të marrë me pajisjet e manovrimit (24), një produkt metalik (P) nga një zonë marrëse (15) e planit mbështetës (11) dhe për ta dërguar atë në një zonë të shpërndarjes (16), ku sigurohet një shpërndarje e produkteve metalike (P) në planin mbështetës të përmendur (11) dhe një lëvizje të mëtijshme të produkteve metalike (P) drejt zonës së marrjes (15) me anë të pajisjes zhvendosëse (17), ku marrja parashikon të mbajë një nga produktet metalike (P) magnetikisht kundrejt elementeve mbajtëse magnetike (26) të lidhur me krahët e transferimit (25) të pajisjeve të manovrimit (24), dhe për të lëvizur krahët e transferimit (25) në mënyrë alternative ndërmjet zonës marrëse (15), për të marrë një nga produktet metalike (P), dhe zonës së shpërndarjes (16), për të shpërndarë produktin metalik (P) të kapur, ku krahët e transferimit të përmendur (25) mbajnë produktin metalik të përmendur (P) në korrespondencë me skajet e dyta (28) të krahëve transferuese (25), me të cilët lidhen elementët mbajtës magnetikë (26), **karakterizuar në atë që** krahët e transferimit (25) rrotullohen në mënyrë



alternative rreth skajeve të tyre të parë (27), **në atë që** kur produktet metalike (P) zhvendosen drejt zonës marrëse (15) ku të paktën një trup magnetik (34), mban të paktën një produkt metalik (P) në planin mbështetës (11), dhe **në atë që** skajet e dyta (28) të krahut transferues (25) janë të pajisur secili me një vend strehimi (31) ku janë vendosur elementët mbajtës magnetikë (26), dhe me skajet pengesë (32) karshi vendit të strehimit (31), dhe **në atë që** kur krahët transferues (25) janë të vendosur në zonën marrëse (15), skajet pengesë (32) ndodhen karshi planit mbështetës (11) dhe përcaktojnë me zonën e marrjes (15) zgavrat pritëse (33), dhe **në atë që** pajisjet zhvendosëse (17) lëvizin produktin metalik (P) drejt zonës së marrjes (15) për të futur një nga produktet metalike (P) në zgavrën pritëse (33).

10. Metodë sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** shpërndarja në fjalë e produkteve metalike (P) në planin mbështetës (11) parashikon lëvizjen e pajisjeve zhvendosëse (17) në mënyrë alternative në një drejtim të parë dhe një drejtim të dytë, në të kundërt të drejtimin të parë, në një drejtim tërthor (T) në lidhje me formën e zgjatur të produkteve metalike në fjalë (P).

(11) **9384**

(97) EP3603413 / 22/07/2020

(96) 19386035.0 / 22/07/2019

(22) 10/08/2020

(21) AL/P/ 2020/518

(54) **PRODUKT I COPËZASH TË THEKURA QË PËRMBAN KARKALECA TË QËRUAR OSE COPËZA TË TJERA TË KAPURA ME GUASKË TË QËRUAR DHE METODË PËR PRODHIMIN E PRODUKTIT**

22/09/2020

(30) 20180100352 30/07/2018 GR

(71) ATHANASIOS CHATZISOTIRIOU ABEE ALIEVMATON SA with distinguishing title AQUA TRADE SA

Keramida, Nea Mihaniona,, 57004 Nea Mihaniona (Thessaloniki), GR

(72) Chatzisotiriou, Athanasios (P.O. Box 212, 57004 Nea Michaniona (Thessaloniki))

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Produkt copëzash të thekura që përmban karkalec të plotë të qëruar ose pjesë të tjera të kapura të qëruara, që përmbajnë 40% deri 60% përzierje të thekur, që përmban thërime buke, përzierje miell dhe bollgur dhe 60% deri 40% karkalec të qëruar ose përzierje tjetër të kapur të qëruar, karakterizuar në atë që karkaleci i qëruar ose çdo përzierje tjetër e kapur e qëruar përmban një përzierje karkaleci të bluar ose guaskë dhe ujë të kapur, që është përdorur si material ngjyruar ose lidhës të karkalecit të qëruar ose kapjeve të tjera pa përdorur substancë ngjyruar sintetike, përzierja nuk përdorur si material i thekur.

2. Produkt copëzash të thekura që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që përzierja e karkalecit të bluar ose guaskave të tjera dhe ujit përmban emulsifikues në një sasi prej 0,5% në peshë uji.
3. Produkt copëzash të thekura që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura sipas pretendimit 1 ose 2, karakterizuar në atë që përzierja prej thekjeje ka përbërjen në vijim: thërrime buke: (miell orizi (50-60%), miell qiqrash, miell misri (1-5%), kripë, dekstrozë (<1%). Miellra: miell orizi (90-100%), kripë (5-10%), piper (1-5%), në të cilin përzierja bollgur është prodhuar me pëzierje me ujë-miell në proporcionin 1:1,72.
4. Produkt copëzash të thekura të thekur që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 1, 2 ose 3, karakterizuar në atë që karkalecat e qërruar ose pëzierje të tjera të kapura të qërruara ka përbërjen në vijim: 93,6% deri 94,1% % karkaleca të qërruar ose kapje të tjera të qërruara, pëzierje substancash lidhëse të renditura nga 0,5 % deri 0 %, psilium (fibër) 0,28%, forcues/aditiv i shijes ose/dhe erëza dhe pëzierje erëzash në pluhur ose të copëtuara imët nga 0,092%, 2,75% të guaskave të karkalecave të bluar ose guaska të tjera të kapura dhe 2,75% ujë, në të cilin karkalecat e qërruar ose pëzierje të tjera të kapura të qërruara janë në formën e bollgurit në të cilin janë zhytur karkalecë të plotë ose copëza të tjera të kapura të qërruara.
5. Produkt copëzash të thekura të thekur që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 4, karakterizuar në atë që karkalecat e qërruar ose pëzierje të kapura të qërruara gjithashtu përmbajnë emulsifikues në një sasi prej 0,5% në peshë uji.
6. Produkt copëzash të thekura të thekur që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 4 ose 5, karakterizuar në atë që forcuesi/aditivi i shijes është monosodium glutamate.
7. Produkt copëzash të thekura të thekur që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 1, 2, 3, 4, 5 ose 6, karakterizuar në atë që karkaleci i qërruar ose pëzierje të tjera të kapura të qërruara përmbajnë një pëzierje të karkalecit të bluar ose guaska të tjera të kapura të grira dhe ujë dhe në mënyrë opsionale emulsifikues në një sasi prej 0,5% në peshë uji.
8. Produkt copëzash të thekura të thekur që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 1, 2, 3, 4, 5, 6 ose 7, karakterizuar në atë që produkti përmban copëza të karkalecave të qërruar dhe që pëzierja e guaskës së karkalecave të bluar dhe ujë përdoret si material lidhës dhe ngjyruës të karkalecit të qërruar.
9. Produkt copëzash të thekura të thekur që përmban karkalec të plotë të qërruar ose pjesë të tjera të kapura të qërruara sipas pretendimit 8, karakterizuar në atë që lloji i karkalecit është *Parapenaeus longirostris*.
10. Përdorimi i përzierjes së karkalecave të bluar ose guaskave të tjera të kapura dhe ujit në proporcion 1:1 me ose pa emulsifikues në një sasi prej 0,5% në peshë uji si material ngjyruës dhe lidhës të karkalecave të qërruar ose përzierjeve të tjera të qërruara të kapura.
11. Karkaleca të qërruar ose Peeled shrimp ose metodë tjetër prodhimi të copëzave të thekura që përmbajnë copëza të qërruara të kapura karakterizuar nga hapat vijues:
  - i. Qërimi i karkalecit ose kapjes e tjera që mbajnë guaska, koleksion guaskash dhe bluarja e tyre në makinë prerëse, në të cilën qërimi kryhet në hapësirë me temperaturë maksimale prej 12°C
  - ii. Ngrohja e ujit në temperaturë prej 60°C dhe në mënyrë opsionale përzierjen e ujit

me emulsifikues në homogjeneizues hidrokoloid, në të cilin emulsifikuesi është shtuar në një sasi prej 0,5% në peshë uji

iii. Ftohja e përzierjes së ujit dhe emulsifikuesit ose vetëm uji nëse emulsifikuesi nuk është shtuar në temperaturën e ambientit

iv. Përzierja e karkalecave të bluar ose guaskës tjetër të kapjes me tretësirën e emulsifikuesit të ujit ose, nëse emulsifikuesi nuk është shtuar, uji në proporcion 1: 1 në homogjenizues hidrokoloid, për të prodhuar përzierje për ngjyrosjen dhe lidhjen pasuese të karkalecave të qëruara ose kapje të tjera

v. Shpërndarja e citratit të natriumit është anhidër në një sasi prej 3,5% në ujë

vi. Përzierja e solucionit të citratit të natriumit me pjesë të zhvishem të tërë të karkalecave ose copëza të kapjes tjetër në vatër me vakum në proporcion 0,1: 1 për 20' nën vakum 5% në një temperaturë prej 2°C

vii. Shtimi në kutinë e vakumit të përzierjes për ngjyrosjen dhe lidhjen e karkalecave të qëruara ose kapjeve të tjera në një sasi prej 6% nga pesha fillestare e qëruar e karkalecave dhe përzierja për 20' nën vakum 5% në një temperaturë prej 2°C.

viii. Shtimi në masën vakum të përzierjes së substancave lidhëse në një sasi në intervalin nga 0,5% në 0% nga karkalecat ose peshës tjetër të përzierjes së kapjes, 0,3% psilium (fibra) dhe 0,1% glutamate monosodium ose të tjera forcues / aditiv i shijes ose / dhe erëza dhe përzierje erëzash në formë pluhuri ose përzierje të copëtuar imët, ku sasi të llogariten në bazë të karkalecave të qëruara ose peshës tjetër fillestare të kapjes dhe përzierjes së përmbajtjes për 20 'pa vakum në një temperaturë prej 2°C, duke rezultuar në prodhimin e përzierjes që përmban pjesë të tërë të karkalecave ose copa të kapjes tjetër që janë zhytur në bollgur

ix. Ushqimi i përzierjes që përmban të zhytur tërësisht në bollgur të copëzave të karkalecave të papërpunuara ose copëza të kapjes tjetër në makinën formuese, ku në një temperaturë në intervalin nga -2 deri në 0°C copa të karkalecave të plota ose copëza të tjera që përmbajnë copëza që përmbajnë daljen nga makina vdesin në formë të paracaktuar

x. Para-miellimin e copëzave

xi. Kalimi nëpër «perde» të egër, ku përzierja e bollgurit është prodhuar me anë të përzierjes së miellit-ujit në proporcion 1: 1,72 dhe ku ose niseshte e modifikuar kimikisht ose / dhe celuloza ose dhe derivatet e beta-glukanit mund të shtohen opsionalisht në bollgur, në sasi të përcaktuara me ligjin e ushqimit, si dhe kripën.

xii. Nukëzimi i copëzave në thërime buke dhe përzierje mielli.

xiii. Para-skuqje e copëzave me vaj luledielli ose çdo lloj vaji tjetër i përshtatshëm për skuqje në spërkatës për tigan

xiv. Kalimi i copëzave të para-skuqura përmes tunelit të ngrirjes së plasaritjeve, ku ato dalin me një temperaturë prej -18°C (produkte të ngrira) ose 0°C (produkte të ftohura).

12. Karkaleca të qëruar ose metoda të tjera të prodhimit të copëzave të thekura që përmbajnë copëza të skuqura sipas pretendimit 11, në të cilën në vend të vend të tamburit bosh, një përzierës tjetër me ose pa the dhe me ose pa përdorim vakum është përdorur.

13. Karkaleca të qëruar ose metoda të tjera të prodhimit të copëzave të thekura që përmbajnë copëza të skuqura sipas pretendimit 11 ose 12, në të cilin përzierja e thekur ka

përbërjen në vijim: thërrime buke: (miell orizi (50-60%), miell qiqrash, miell misri (1-5%), kripë, dekstrozë (<1%). Miellra: miell orizi (90-100%), kripë (5-10%), piper (1-5%).

14. Karkaleca të qëruar ose metoda të tjera të prodhimit të copëzave të thekura që përmbajnë copëza të skuqura sipas pretendimit 12 ose 13, në të cilën përzierja për ngjyrosjen dhe lidhjen e karkalecit të qëruar ose kapjeve të tjera përmban një përzierje të karkalecit të bluar ose guasktë tjetër të kapur dhe ujë dhe në mënyrë opsionale emulsifikues në një sasi prej 0,5% në peshë uji.

15. Karkaleca të qëruar ose metoda të tjera të prodhimit të copëzave të thekura që përmbajnë copëza të skuqura sipas pretendimit 14, në të cilën lloji i karkalecit është *Parapenaeus longirostris*.

(11) **9402**

(97) EP3218392 / 29/07/2020

(96) 15801052.0 / 12/11/2015

(22) 11/08/2020

(21) AL/P/ 2020/520

(54) **PEPTIDE MAKROCIKLIKE TË PËRDORSHME SI IMUNOMODULATORE**  
01/10/2020

(30) 201462079944 P 14/11/2014 US; 201562111388 P 03/02/2015 US and 201562204689 P 13/08/2015 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

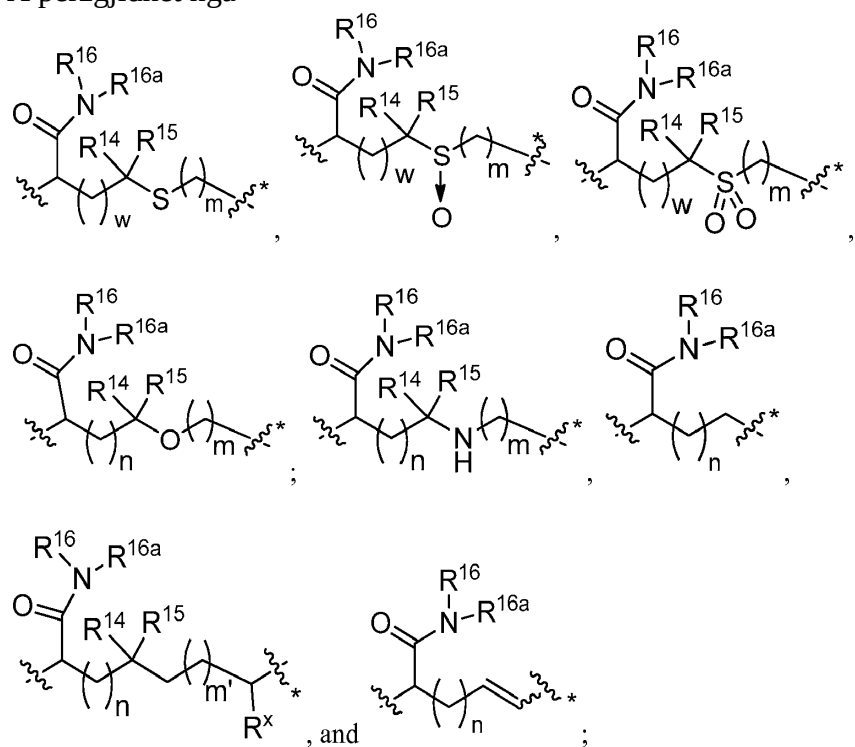
(72) ZHAO, Qian (93 Hintz Drive, Wallingford, CT 06492); BOY, Kenneth M. (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); ZHANG, Yunhui (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); SUN, Li-Qiang (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); MULL, Eric (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); GILLIS, Eric P. (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); SCOLA, Paul Michael (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); MAPELLI, Claudio (465 Briggs Road, Langhorne, PA 19047); GILLMAN, Kevin W. (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); GOODRICH, Jason (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); POSS, Michael A. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); LANGLEY, David, R. (c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); MEANWELL, M. Nicholas (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543)

(74)

### 1. Një përbërës me formulë (I)



A përzgjidhet nga



ku:



tregon pikën e bashkimit të grupi karbonil dhe



tregon pikën e bashkimit të atomi i azotit;

n është 0 ose 1;

m është 1 ose 2;

m' është 0 ose 1;

w është 0, 1, ose 2;

$R^x$  përzgjidhet nga hidrogjen, amino, hidroksi, dhe metil;

$R^{14}$  dhe  $R^{15}$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe metil;

$R^{16a}$  përzgjidhet nga hidrogjen dhe  $C_1$ - $C_6$  alkil;

$R^{16}$  përzgjidhet nga

$-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$ ,

$-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$ ,

$-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_{w'}-X-R^{31}$ ,

$-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{n'}-H$ ; dhe

$-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{m'}-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ ;

ku:

w' është 2 ose 3;

n' është 1-6;

m' është 0-5;

X është një zinxhir ndërmjet 1 dhe 172 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, tre, ose katër grupe të përzgjedhur -NHC(O)NH-, dhe -C(O)NH- të ngulitur atje; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një deri gjashtë grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ , dhe  $-(CH_2)CO_2H$ ;

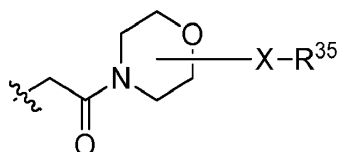
X' është një zinxhir ndërmjet 1 dhe 172 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, tre, ose katër grupe të përzgjedhur -NHC(O)NH-, dhe -C(O)NH- të ngulitur atje; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një deri gjashtë grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ , dhe  $-(CH_2)CO_2H$ , me kusht që X' është i ndryshëm nga PEG i pazëvendësuar;

$R^{30}$  përzgjidhet nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NR^wR^x$ , dhe  $-CH_3$  ku  $R^w$  dhe  $R^x$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe  $C_1$ - $C_6$ alkil, me kusht që kur X është i tëri karbon,  $R^{30}$  është i ndryshëm nga  $-CH_3$ ;

$R^{31}$  është  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NR^wR^x$ ,  $-CH_3$ , aleksa-5-SDP, dhe biotin;

çdo  $R^{17a}$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-(CH_2)_2CO_2H$ ,

çdo  $R^{17}$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen,  $-CH_3$ ,  $(CH_2)_zN_3$ ,  $-(CH_2)_zNH_2$ ,  $-X-R^{31}$ ,  $-(CH_2)_zCO_2H$ ,  $-CH_2OH$ ,  $CH_2C\equiv CH$ , dhe  $-(CH_2)_z$ -triazolil- $X-R^{35}$ , ku z është 1-6 dhe  $R^{35}$  përzgjidhet nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NR^wR^x$ ,  $CH_3$ , biotin, -2-fluoripridin,  $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -vitamin E,  $-C(O)O$ -vitamin E; dhe



me kusht që të paktën një  $R^{17}$  është i ndryshëm nga hidrogjen,  $-\text{CH}_3$ , ose  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $R^c$ ,  $R^f$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^m$ , dhe  $R^n$  janë hidrogjen;

$R^a$ ,  $R^e$ ,  $R^j$ , dhe  $R^k$ , përzgjidhen secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe metil;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , dhe  $R^{13}$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga një zinxhir anësor aminoacidi natyror dhe një zinxhir anësor aminoacidi jonatyror ose formojnë një unazë me grupin përkatës fqinj R siç përshkruhet më poshtë;

$R^e$  dhe  $R^k$  mund të formojnë secili një unazë me grupin përkatës fqinj R dhe atomet te të cilët ata bashkohen përzgjidhen nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, dhe hidroksi;

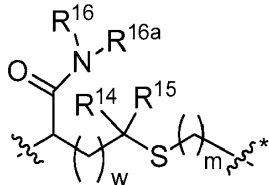
$R^b$  është metil ose,  $R^b$  dhe  $R^2$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, dhe hidroksi;

$R^d$  është hidrogjen ose metil, ose,  $R^d$  dhe  $R^4$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, mund të formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, hidroksi, dhe fenil;

$R^g$  është hidrogjen ose metil ose  $R^g$  dhe  $R^7$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, mund të formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, benzil jodetyrimisht i zëvendësuar me një grup halo, benziloksi, ciano, ciklohegzil, metil, halo, hidroksi, izokuinoliniloksi jodetyrimisht i zëvendësuar me një grup metoksi, kuinoliniloksi jodetyrimisht i zëvendësuar me një grup halo, dhe tetrazolil; dhe ku unazat pirrolidine dhe piperidine jodetyrimisht bashkohen (fuzionohen) te një grup ciklohegzil, fenil, ose indol; dhe

$R^1$  është metil ose,  $R^1$  dhe  $R^{12}$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin dhe pirolidin, ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, dhe hidroksi.

2. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku A është



3. Një përbërës sipas pretendimit 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:  
m dhe w janë 1; dhe  
 $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , dhe  $R^{16a}$  janë secili hidrogjen.

4. Një përbërës sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $R^{16}$  është  $-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$ .

5. Një përbërës sipas pretendimit 4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:  
çdo  $R^{17a}$  është hidrogjen;  
X është një zinxhir ndërmjet 8 dhe 46 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, ose tre grupe  $C(O)NH$  të ngulitur në të; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ , dhe  $-CH_2CO_2H$ ; dhe  
 $R^{30}$  përzgjidhet nga  $-CH_3$ ,  $-CO_2H$ , dhe  $-C(O)NH_2$ ; me kusht që kur X është i tëri karbon,  $R^{30}$  është i ndryshëm nga  $-CH_3$ .

6. Një përbërës sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $R^{16}$  është  $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$ .

7. Një përbërës sipas pretendimit 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku çdo  $R^{17a}$  përzgjidhet nga hidrogjen,  $-CO_2H$ , dhe  $-CH_2CO_2H$ ;  
X' është një zinxhir ndërmjet 8 dhe 48 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, ose tre grupe  $C(O)NH$  të ngulitur në të; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ , dhe  $-CH_2CO_2H$ ; me kusht që X' është i ndryshëm nga PEG i pazëvendësuar; dhe  
 $R^{30}$  përzgjidhet nga  $-CH_3$ ,  $-CO_2H$ , dhe  $-C(O)NH_2$ .

8. Një përbërës sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $R^{16}$  është  $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$ .

9. Një përbërës sipas pretendimit 8, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku çdo  $R^{17a}$  përzgjidhet nga hidrogjen,  $-CO_2H$ , dhe  $-CH_2CO_2H$ ;  
X është një zinxhir ndërmjet 8 dhe 48 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, ose tre grupe  $C(O)NH$  të ngulitur në të; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë



të pavarur nga  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , dhe  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ; dhe  $\text{R}^{31}$  përzgjidhet nga  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ , dhe  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ .

**10.** Një përbërës sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $\text{R}^{16}$  është  $-(\text{C}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16a})_n\text{-H}$ .

**11.** Një përbërës sipas pretendimit 10, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku çdo  $\text{R}^{17a}$  është hidrogjen; dhe

çdo  $\text{R}^{17}$  përzgjidhet nga hidrogjen,  $-\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_z\text{N}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_z\text{NH}_2$ ,  $-\text{X-R}^{31}$ ,  $-(\text{CH}_2)_z\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ , dhe  $-(\text{CH}_2)_z\text{-triazolil-X-R}^{35}$ ; me kusht që të paktën një  $\text{R}^{17}$  është i ndryshëm nga hidrogjen,  $-\text{CH}_3$ , ose  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;

$z$  është 1-4;

$\text{R}^{31}$  përzgjidhet nga  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ , dhe  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

$\text{X}$  është një zinxhir ndërmjet 7 dhe 155 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, ose tre grupe  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  të ngulitur në të; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , dhe  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ; dhe

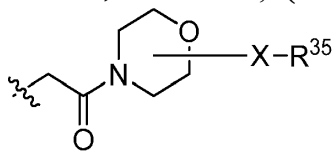
$\text{R}^{35}$  përzgjidhet nga  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^x$ ,  $\text{CH}_3$ , biotin, 2-fluopiridin,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{O-vitamin E}$ , dhe  $-\text{C}(\text{O})\text{O-vitamin E}$ .

**12.** Një përbërës sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $\text{R}^{16}$  është  $-(\text{CR}^{17a})(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16a})_{m'}-\text{C}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17})-\text{CO}_2\text{H}$ .

**13.** Një përbërës sipas pretendimit 12, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $m'$  është 1-3;

çdo  $\text{R}^{17a}$  është hidrogjen;

çdo  $\text{R}^{17}$  përzgjidhet nga hidrogjen,  $-\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_z\text{N}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_z\text{NH}_2$ ,  $-\text{X-R}^{31}$ ,  $-(\text{CH}_2)_z\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CC}\equiv\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_z\text{-triazolil-X-R}^{35}$ , dhe  $\text{C}(\text{O})\text{O-vitamin E}$ ; dhe



me kusht që të paktën një  $\text{R}^{17}$  është i ndryshëm nga hidrogjen,  $-\text{CH}_3$ , ose  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;

$z$  është 1-4;

$\text{R}^{31}$  përzgjidhet nga  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ , dhe  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

$\text{X}$  është një zinxhir ndërmjet 20 dhe 60 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, ose tre grupe  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  të ngulitur në të; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , dhe  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ; dhe

$\text{R}^{35}$  përzgjidhet nga  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^x$ ,  $\text{CH}_3$ , biotin, 2-fluopiridin,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{O-vitamin E}$ , dhe  $-\text{C}(\text{O})\text{O-vitamin E}$ .

**14.** Një përbërës sipas pretendimit 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $\text{R}^1$  është  $\text{phenylC}_1\text{-C}_3\text{alkil}$ , ku pjesa fenile jodetyrimisht zëvendësohet me hidroksil, halo, ose metoksi;  $\text{R}^2$  është  $\text{C}_1\text{-C}_7\text{alkil}$  ose,  $\text{R}^2$  dhe  $\text{R}^b$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen,

formojnë një unazë piperidine;  $R^3$  është  $NR^xR^y(C_1-C_7\text{alkil})$ ,  $NR^uR^v\text{karbonil}C_1-C_3\text{alkil}$ , ose  $\text{karboksi}C_1-C_3\text{alkil}$ ;  $R^4$  dhe  $R^d$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë pirrolidine;  $R^5$  është  $\text{hidroksi}C_1-C_3\text{alkil}$ ,  $\text{imidazolil}C_1-C_3\text{alkil}$ , ose  $NR^xR^y(C_1-C_7\text{alkil})$ ;  $R^6$  është  $\text{karboksi}C_1-C_3\text{alkil}$ ,  $NR^uR^v\text{karbonil}C_1-C_3\text{alkil}$ ,  $NR^xR^y(C_1-C_7\text{alkil})$ , ose  $C_1-C_7\text{alkil}$ ;  $R^7$  dhe  $R^g$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë pirrolidine jodetyrimisht të zëvendësuar me hidroksi;  $R^8$  dhe  $R^{10}$  janë benzotienil ose indolil $C_1-C_3\text{alkil}$  jodetyrimisht i zëvendësuar me  $\text{karboksi}C_1-C_3\text{alkil}$ ;  $R^9$  është  $\text{hidroksi}C_1-C_3\text{alkil}$ ,  $\text{amino}C_1-C_3\text{alkil}$ , ose  $C_1-C_7\text{alkil}$ ,  $R^{11}$  është  $C_1-C_3\text{alkoksi}C_1-C_3\text{alkil}$  ose  $C_1-C_7\text{alkil}$ ;  $R^{12}$  është  $C_1-C_7\text{alkil}$  ose  $\text{hidroksi}C_1-C_3\text{alkil}$ ; dhe  $R^{13}$  është  $C_1-C_7\text{ alkil}$ ,  $\text{karboksi}C_1-C_3\text{alkil}$ , ose  $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ .

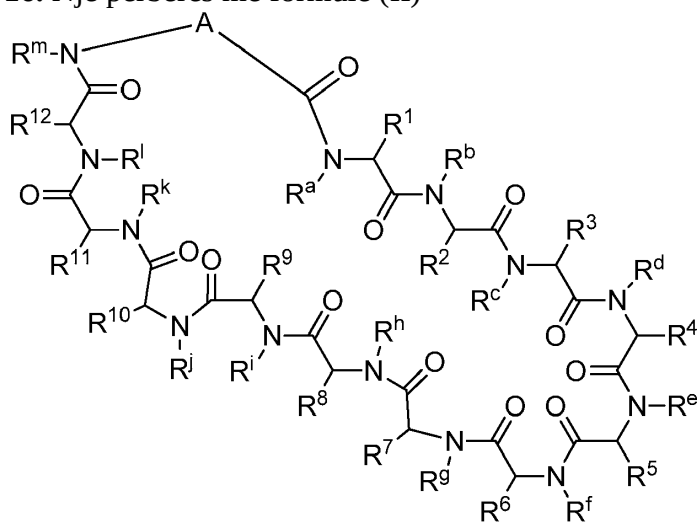
**15.** Një përbërës sipas pretendimit 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

$R^d$  është metil ose,  $R^d$  dhe  $R^4$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, hidroksi, dhe fenil;

$R^g$  është metil ose,  $R^g$  dhe  $R^7$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, benzil jodetyrimisht i zëvendësuar me një grup halo, benziloksi, ciano, ciklohegzil, metil, halo, hidroksi, izokuinoliniloksi jodetyrimisht i zëvendësuar me një grup metoksi, kuinoliniloksi jodetyrimisht i zëvendësuar me një grup halo, dhe tetrazolil; dhe ku unazat pirrolidine dhe piperidine jodetyrimisht bashkohen (fuzionohen) te një grup ciklohegzil, fenil, ose indol; dhe

$R^k$  është metil ose,  $R^k$  dhe  $R^{11}$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, dhe hidroksi.

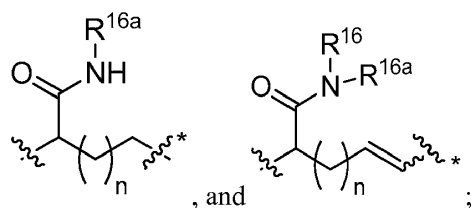
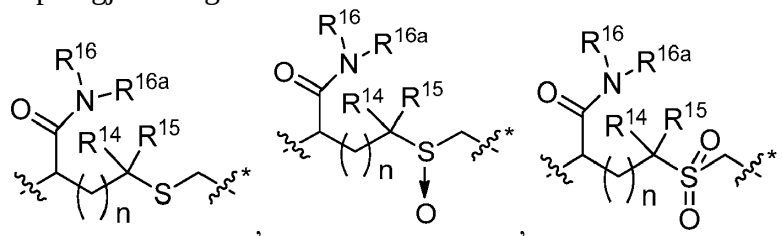
**16. Një përbërës me formulë (II)**



(II),

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

A përzgjidhet nga



ku:

n është 0 ose 1;

$R^{14}$  dhe  $R^{15}$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe metil;

$R^{16a}$  përzgjidhet nga hidrogjen dhe  $C_1$ - $C_6$  alkil;

$R^{16}$  përzgjidhet nga

$-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$ ,

$-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$ ,

$-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_{w'}-X-R^{31}$ ,

$-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{n'}-H$ ; dhe

$-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{m'}-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ ; ku:

$w'$  është 2 ose 3;

$n'$  është 1-6;

$m'$  është 1-5;

X është një zinxhir ndërmjet 1 dhe 172 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, tre, ose katër grupe të përzgjedhur nga -NHC(O)NH-, dhe -C(O)NH- të ngulitur atje; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një deri gjashtë grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, dhe -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,

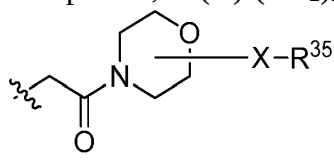
X' është një zinxhir ndërmjet 1 dhe 172 atomeve, ku atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy, tre, ose katër grupe të përzgjedhur -NHC(O)NH-, dhe -C(O)NH- të ngulitur atje; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një deri gjashtë grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, dhe -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, me kusht që X' është i ndryshëm nga PEG i pazëvendësuar;

R<sup>30</sup> përzgjidhet nga -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>w</sup>R<sup>x</sup>, dhe -CH<sub>3</sub>, ku R<sup>w</sup> dhe R<sup>x</sup> përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, me kusht që kur X është i tëri karbon, R<sup>30</sup> është i ndryshëm nga -CH<sub>3</sub>;

R<sup>31</sup> është -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>w</sup>R<sup>x</sup>, -CH<sub>3</sub>, aleksa-5-SDP, dhe biotin;

çdo R<sup>17a</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,

çdo R<sup>17</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, -CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>N<sub>3</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NH<sub>2</sub>, -X-R<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CC≡H, dhe -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-triazolil-X-R<sup>35</sup>, ku z është 1-6 dhe R<sup>35</sup> përzgjidhet nga -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>w</sup>R<sup>x</sup>, CH<sub>3</sub>, biotin, -2-fluopiridin, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)O-vitamin E, -C(O)O-vitamin E, dhe



me kusht që të paktën një R<sup>17</sup> është i ndryshëm nga hidrogjen, -CH<sub>3</sub>, or -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>a</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup>, dhe R<sup>m</sup> janë hidrogjen;

R<sup>b</sup> dhe R<sup>c</sup> janë metil;

R<sup>g</sup> përzgjidhet nga hidrogjen dhe metil;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, dhe R<sup>12</sup> përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga një zinxhir anësor aminoacidi natyror dhe një zinxhir anësor aminoacidi jonatyror ose formojnë një unazë me grupin përkatës fqinj R siç përshkruhet më poshtë;

R<sup>d</sup> përzgjidhet nga hidrogjen dhe metil, ose, R<sup>d</sup> dhe R<sup>4</sup>, së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, halometil, dhe hidroksi;

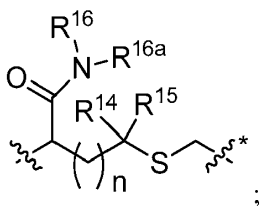
R<sup>e</sup> përzgjidhet nga hidrogjen dhe metil, ose, R<sup>e</sup> dhe R<sup>5</sup>, së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, halometil, dhe hidroksi;

R<sup>h</sup> përzgjidhet nga hidrogjen dhe metil, ose, R<sup>h</sup> dhe R<sup>8</sup>, së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen, formojnë një unazë të përzgjedhur nga azetidin, pirolidin,

morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, halometil, dhe hidroksi; dhe

$R^i$  përzgjidhet nga hidrogjen dhe metil, ose,  $R^i$  dhe  $R^9$ , së bashku me atomet te të cilët ata bashkohen përzgjidhen nga azetidin, pirollidin, morfolin, piperidin, piperazin, dhe tetrahidrotiazol; ku çdo unazë jodetyrimisht zëvendësohet me një deri katër grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga amino, ciano, metil, halo, halometil, dhe hidroksi.

**17.** Një përbërës sipas pretendimit 16, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku A është



n është 1;

$R^{16}$  është  $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_{m'}-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ ;

çdo  $R^{16a}$  është hidrogjen;

$m'$  është 2, 3, ose 4;

çdo  $R^{17a}$  është hidrogjen;

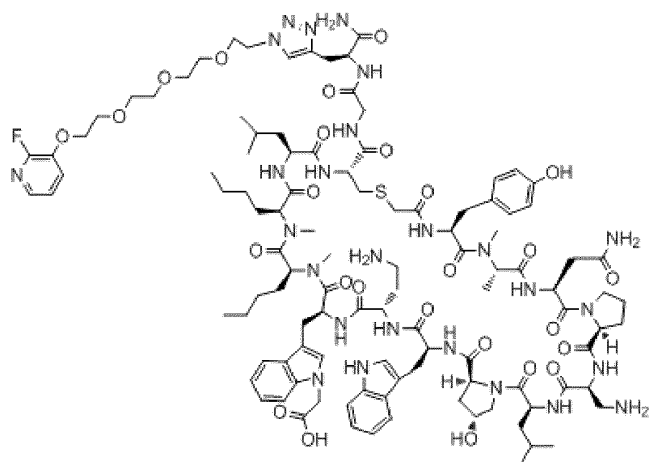
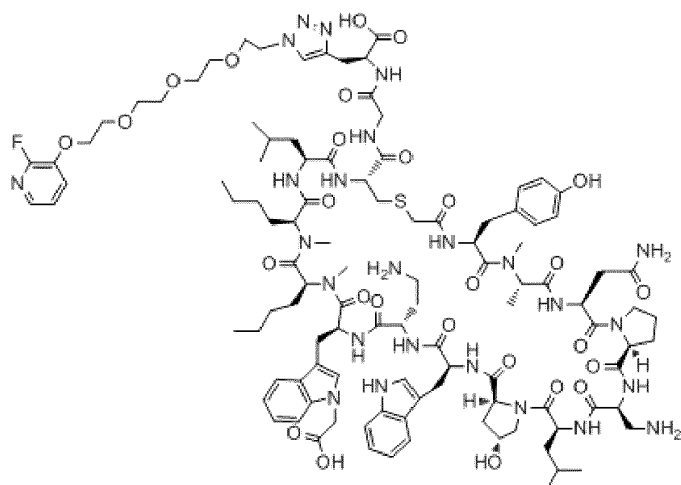
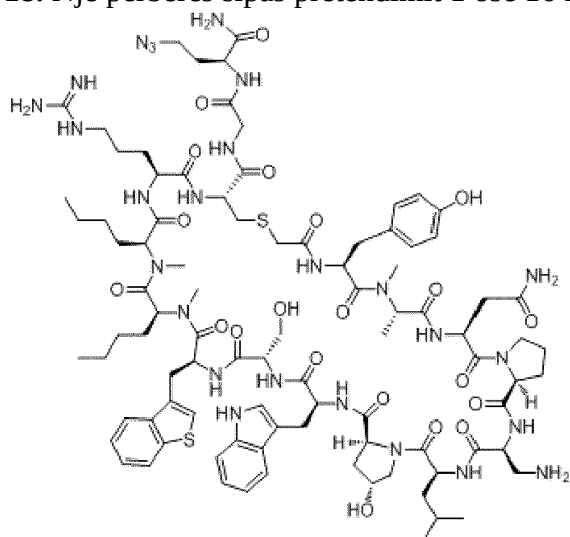
çdo  $R^{17}$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen,  $-(CH_2)_zNH_2$ ,  $-X-R^{31}$  dhe  $-CH_2C\equiv CH$ ,

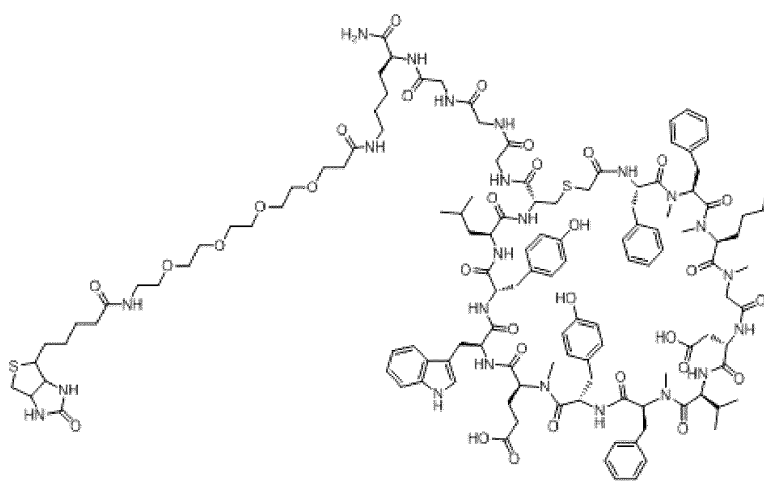
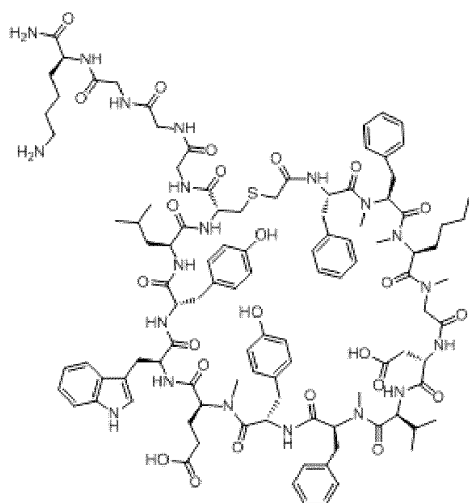
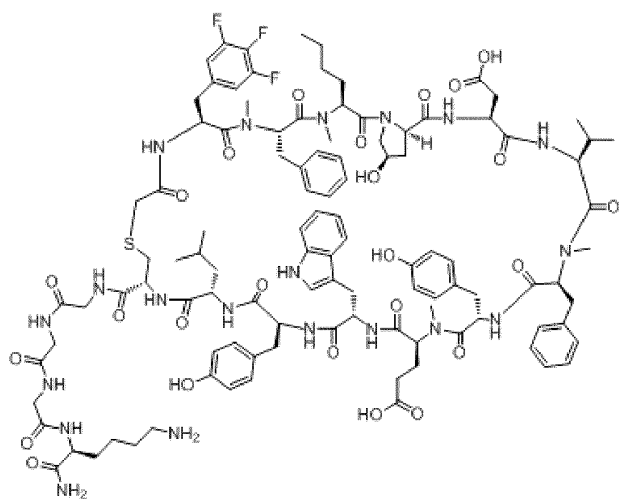
z është 4;

X është një zinxhir ndërmjet 26 dhe 155 atomeve, ku atomet atomet përzgjidhen nga karbon dhe oksigjen dhe ku zinxhiri mund të përmbajë një, dy ose tre grupe  $-C(O)NH-$  të ngulitur atje; dhe ku zinxhiri jodetyrimisht zëvendësohet me një ose dy grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ , dhe  $-CH_2CO_2H$ ;

dhe  $R^{31}$  është  $-CH_3$ , aleksa-5-SDP, dhe biotin.

**18.** Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 16 i përzgjedhur nga:



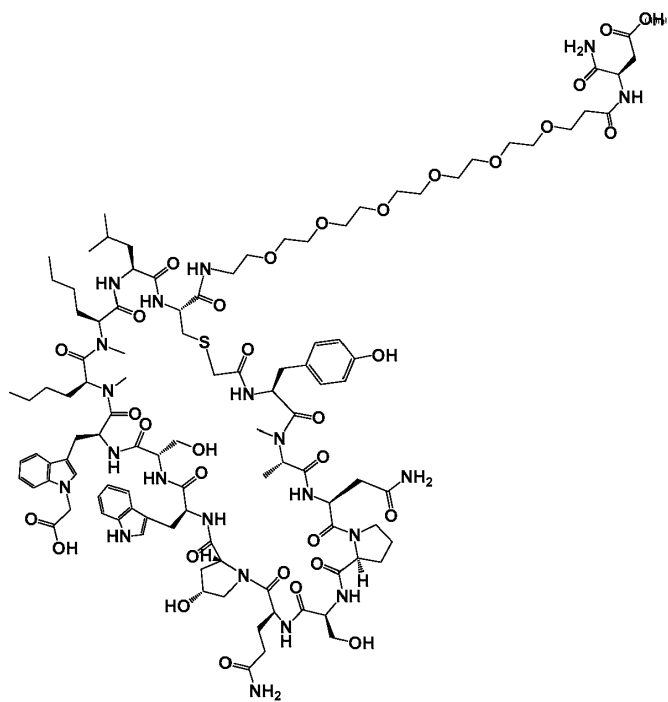
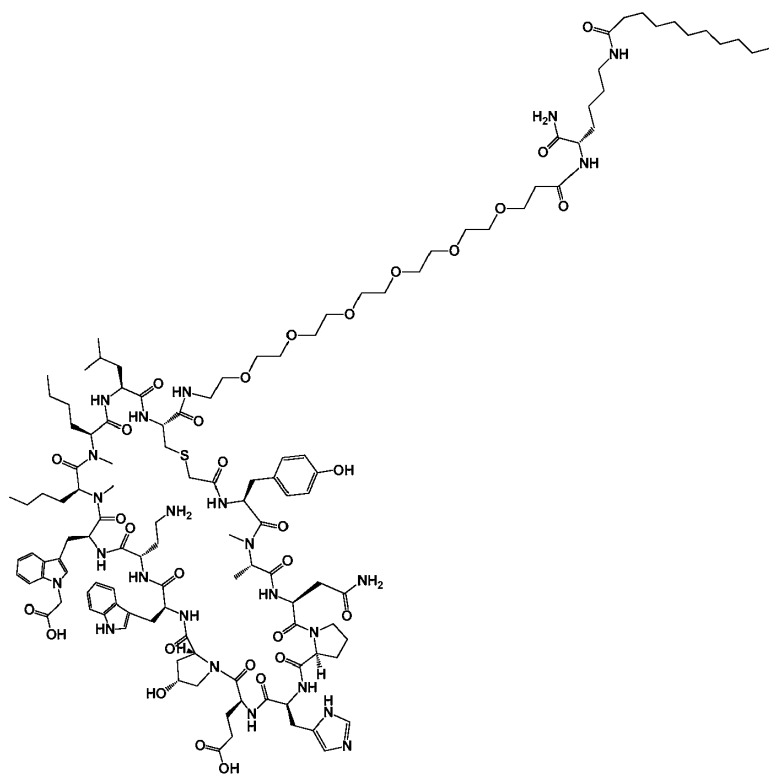


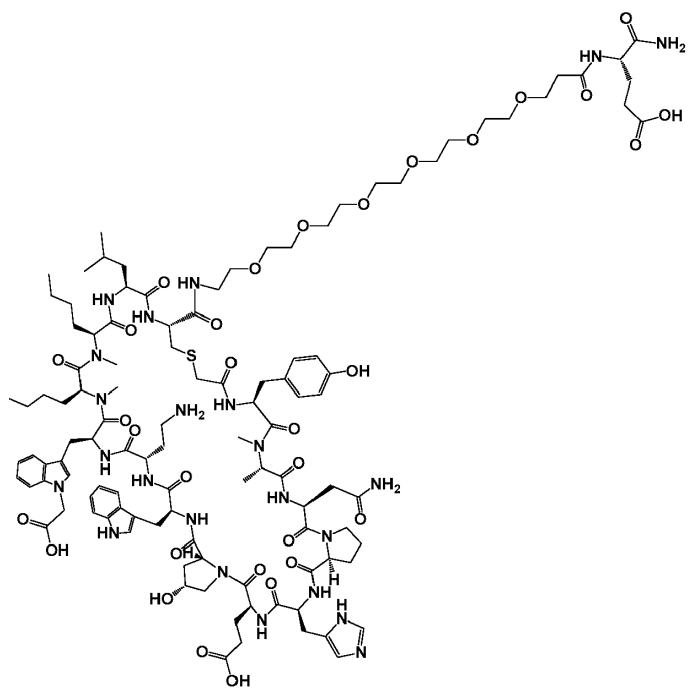




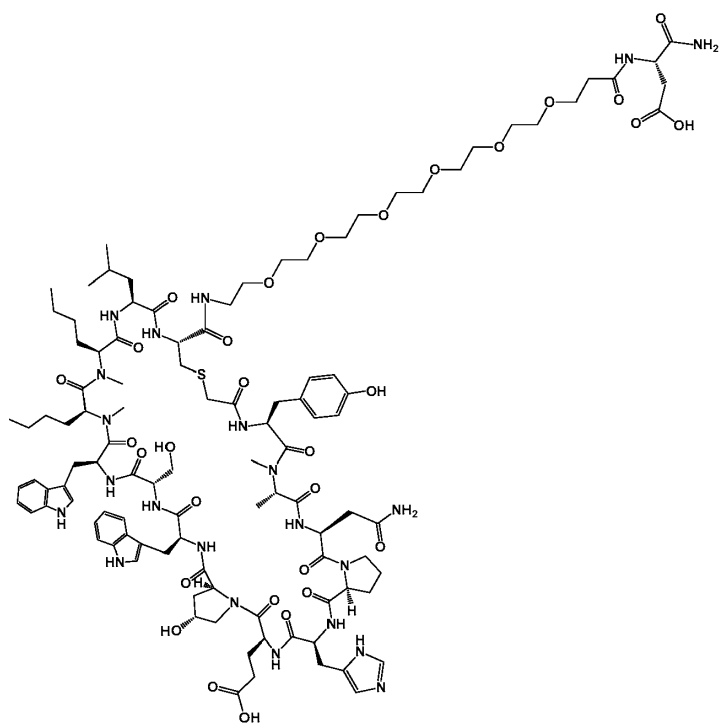




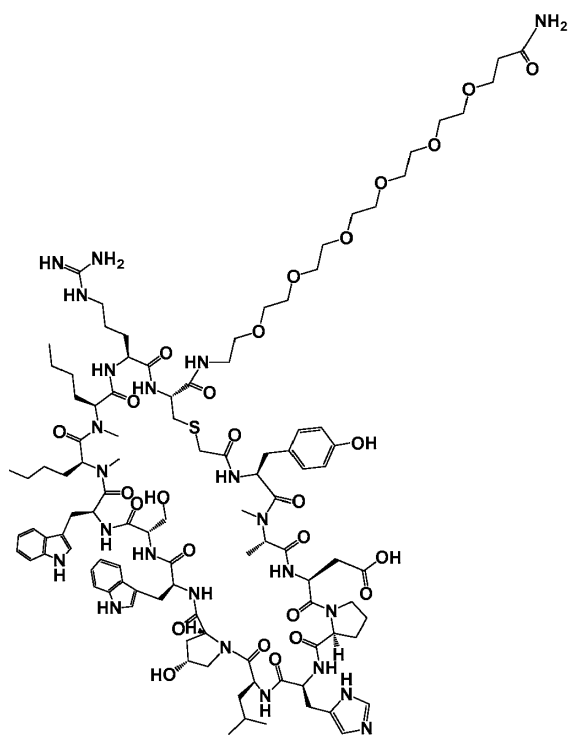
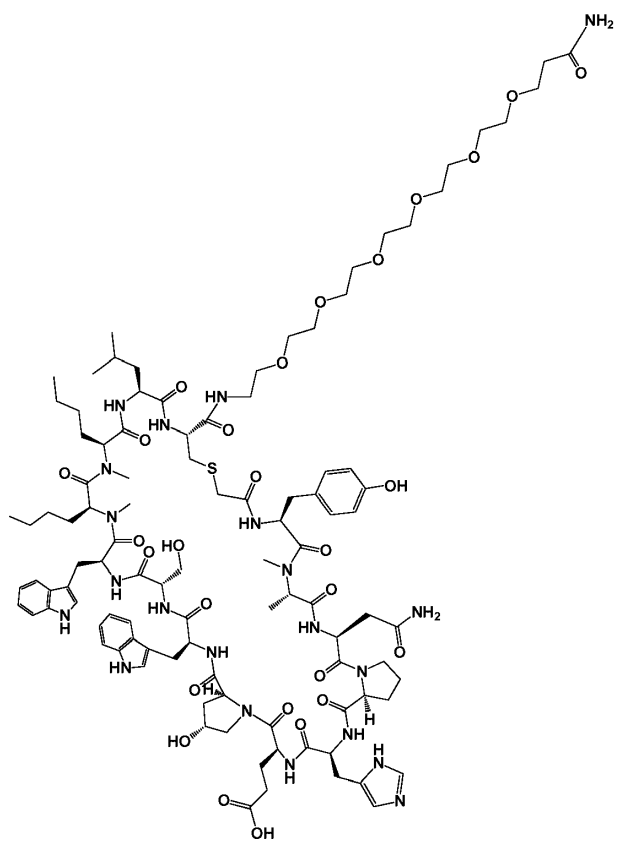


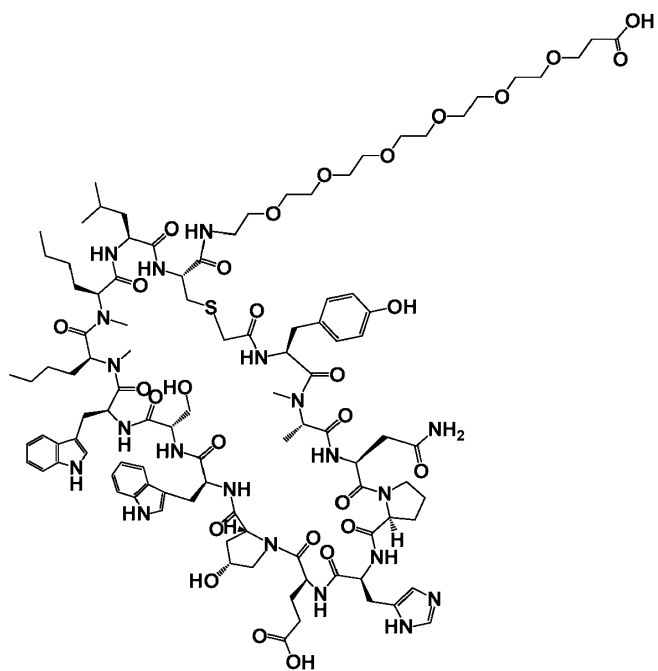
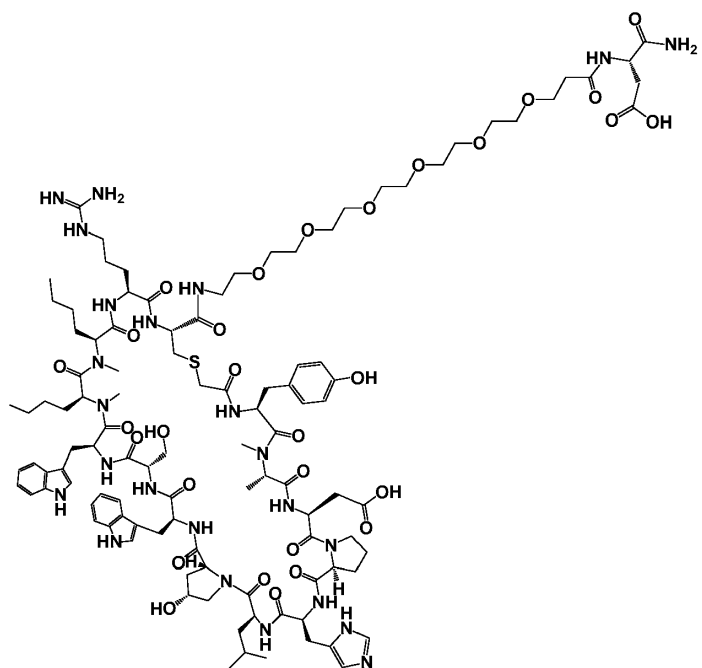


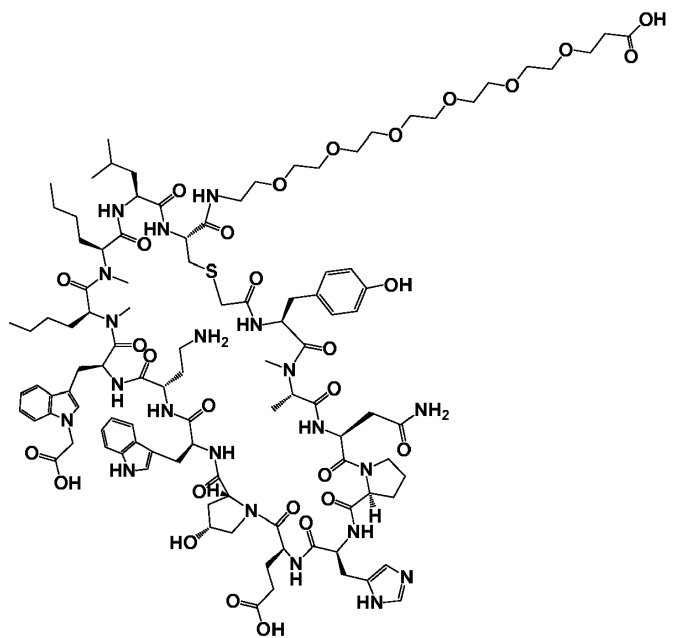
,



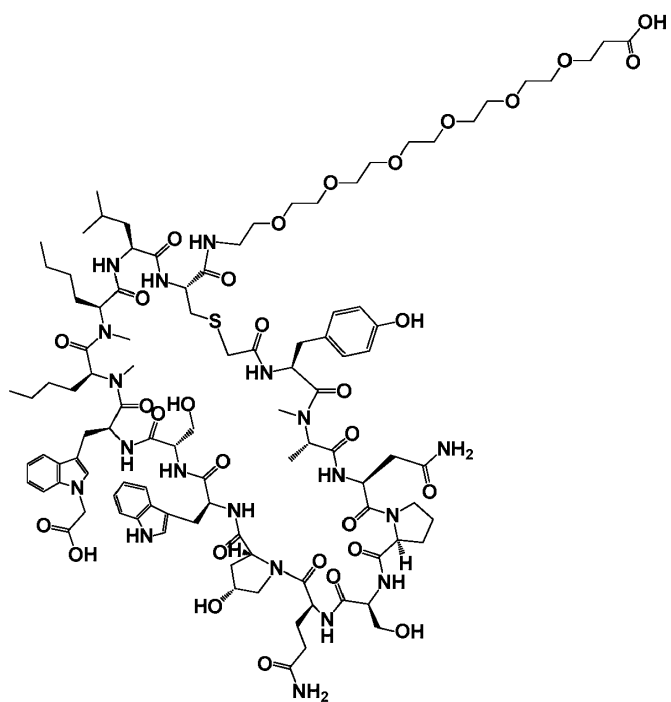
,



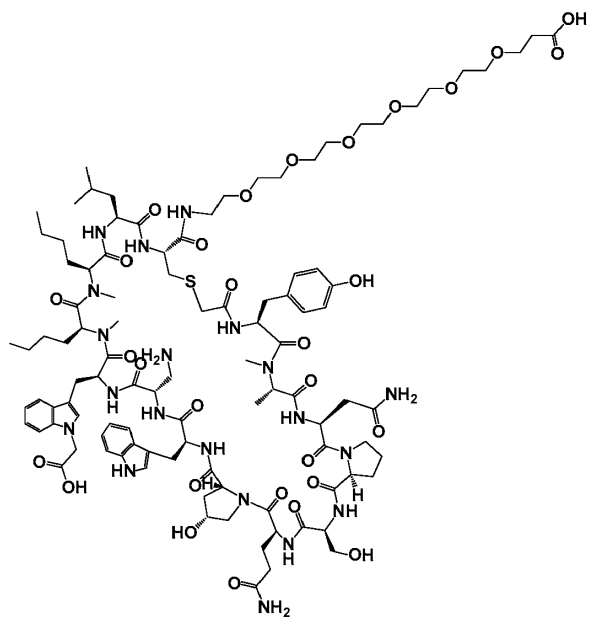




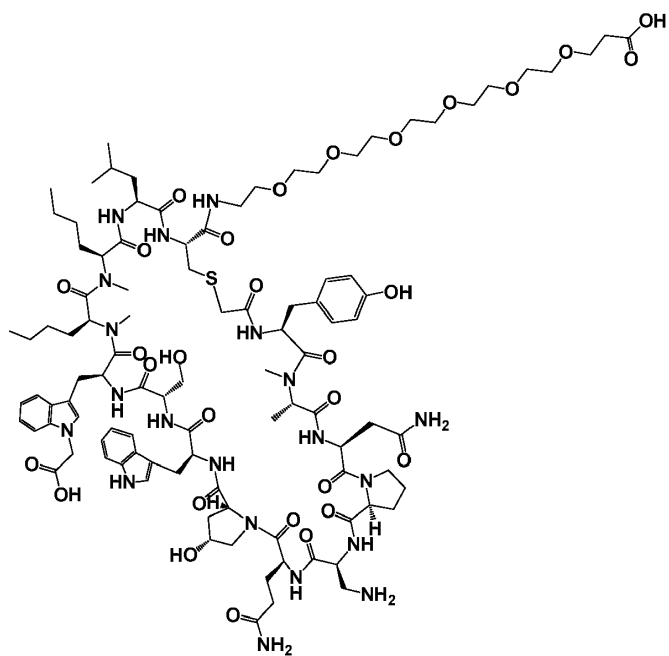
,



,

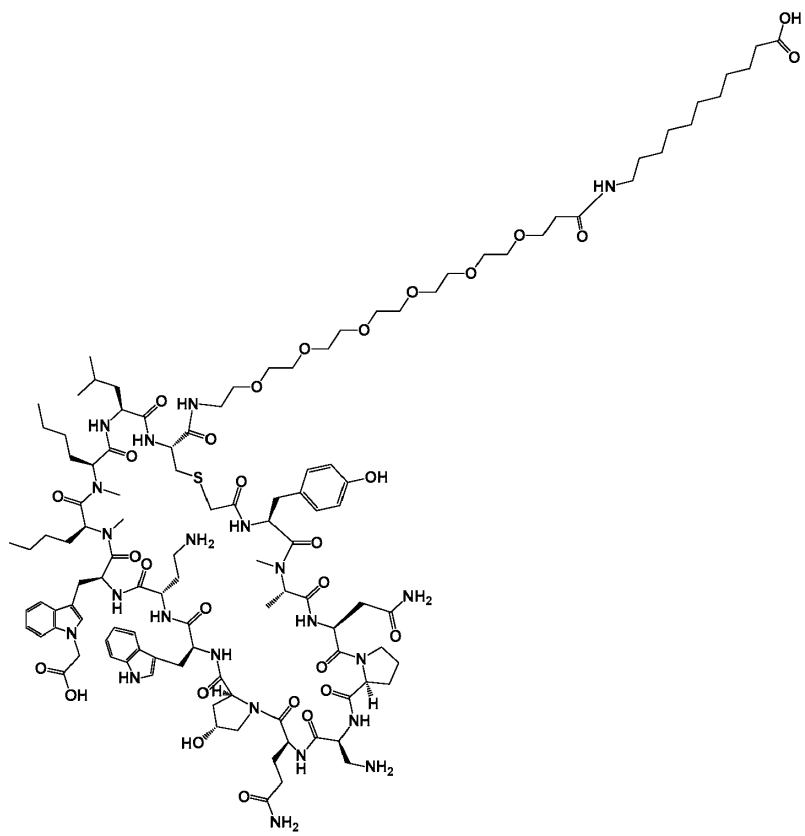
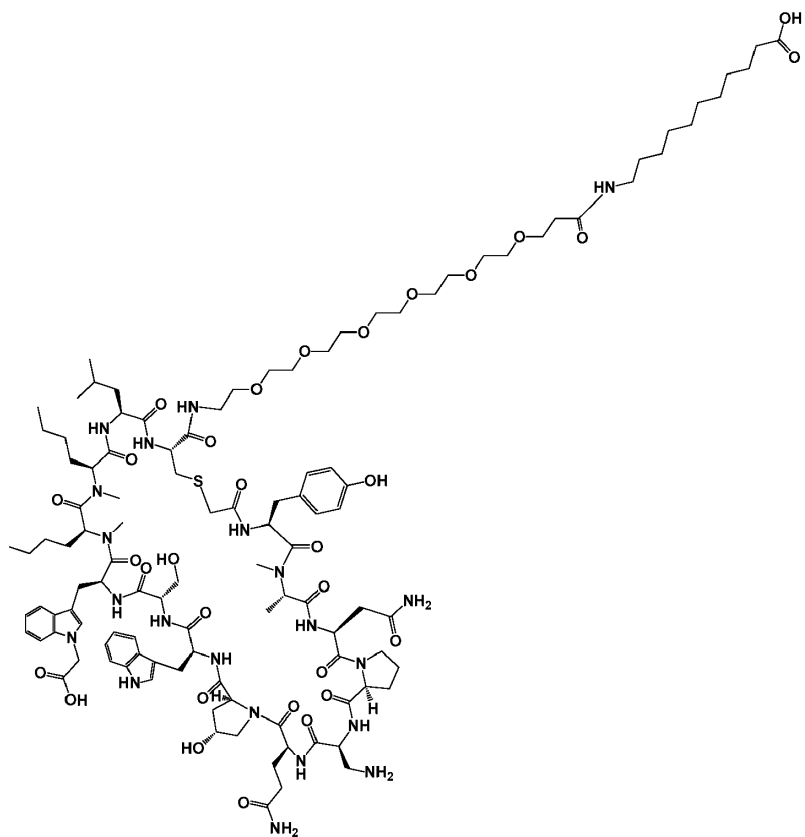


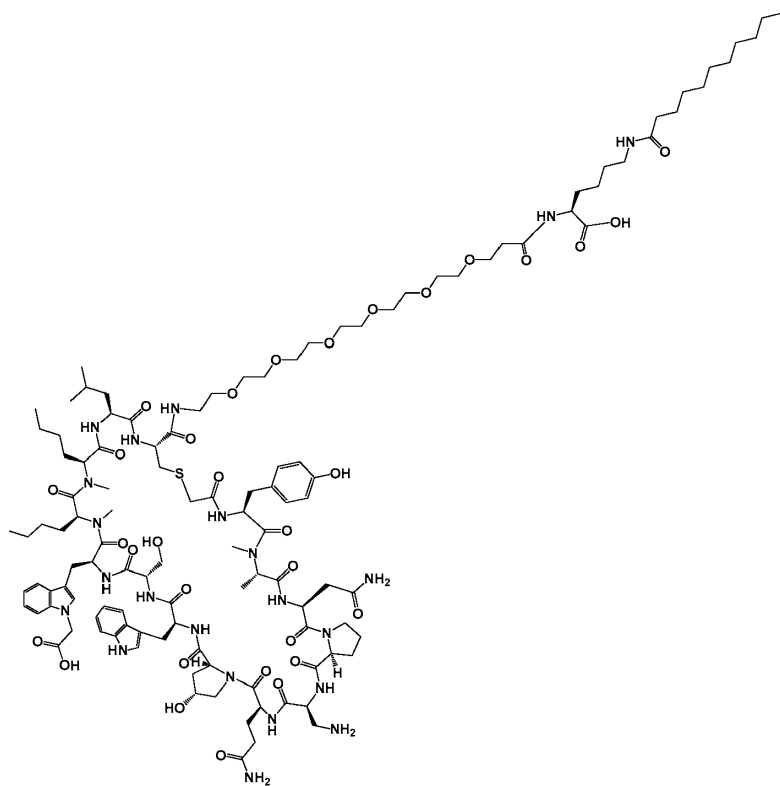
,



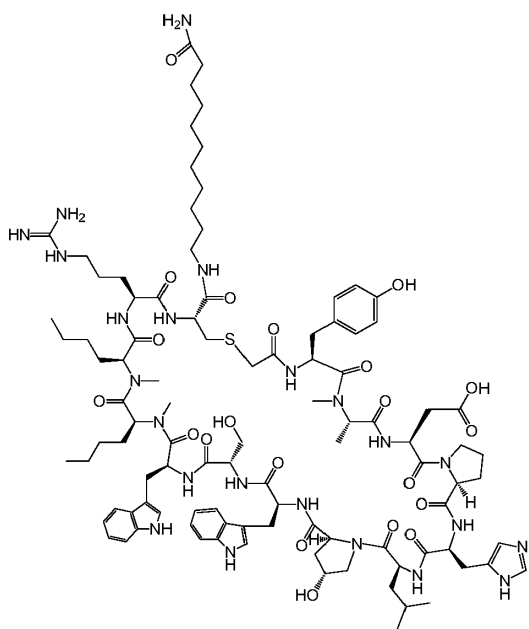
,



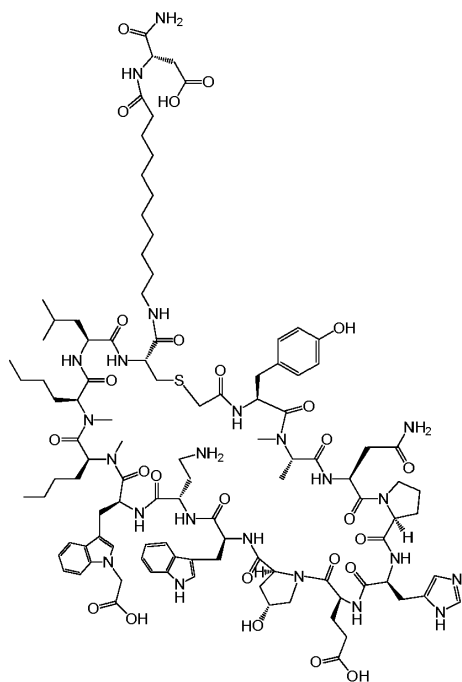




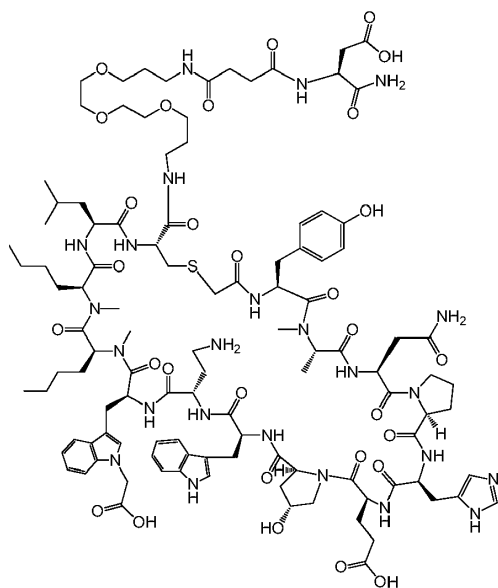
,



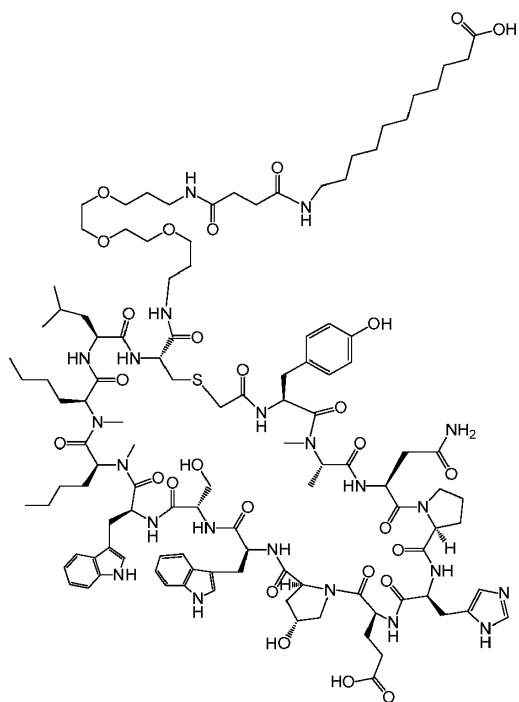
,



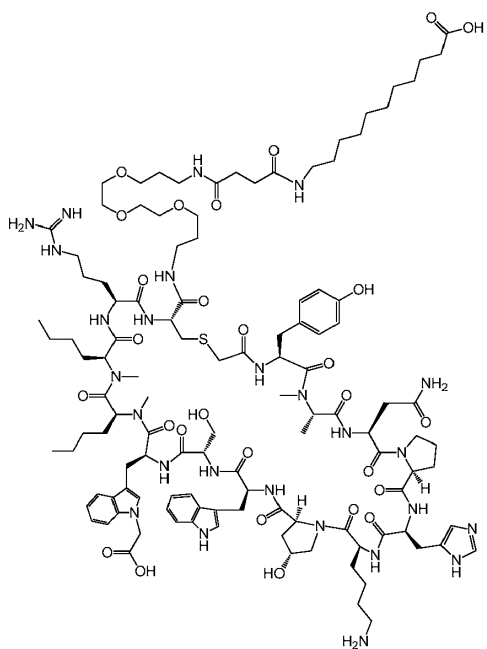
,



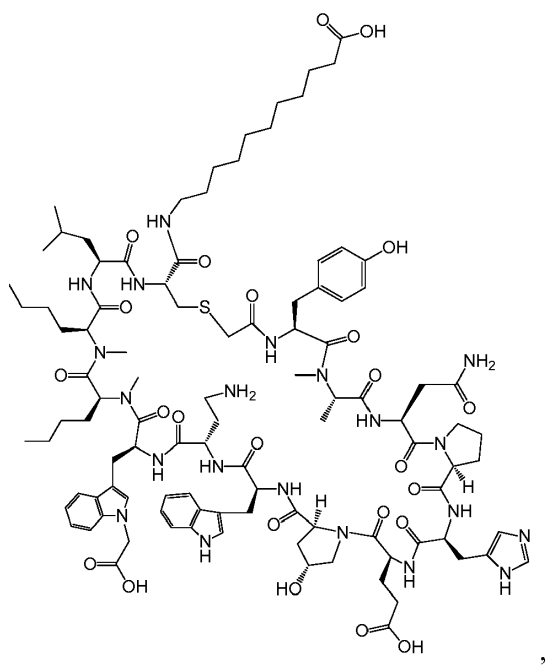
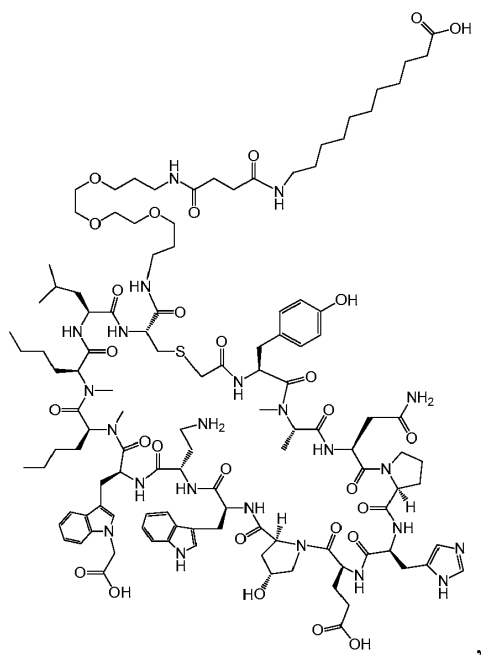
,

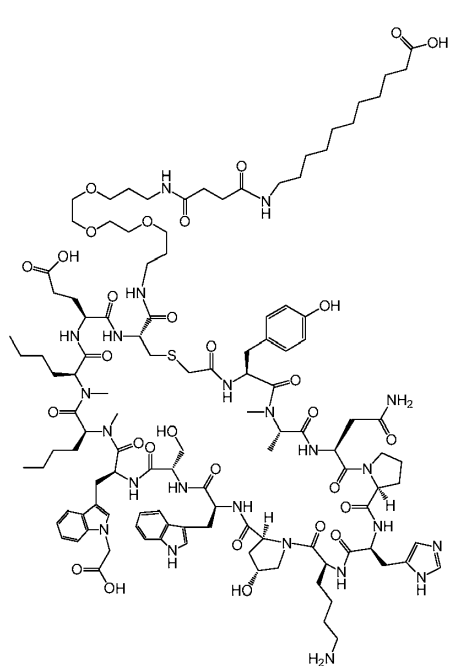


,

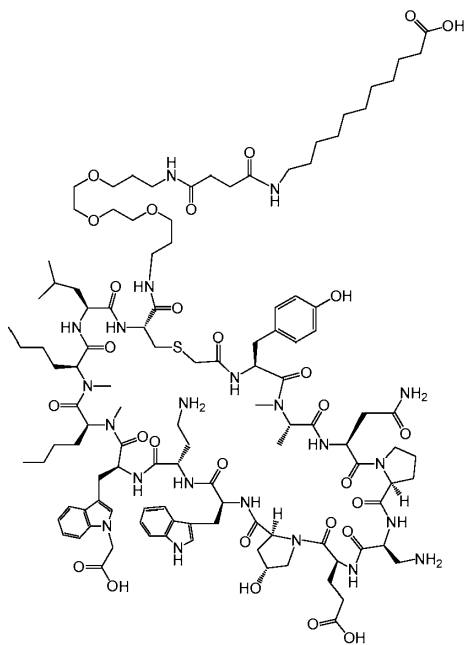


,

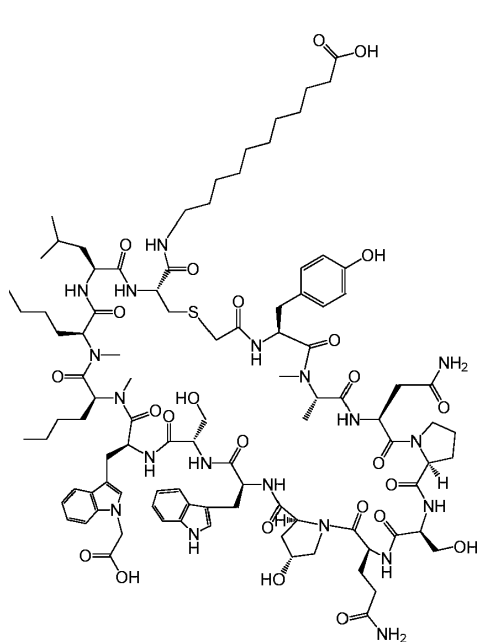




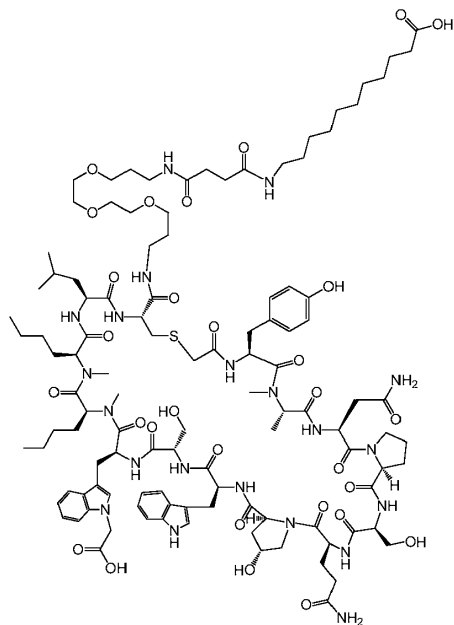
,



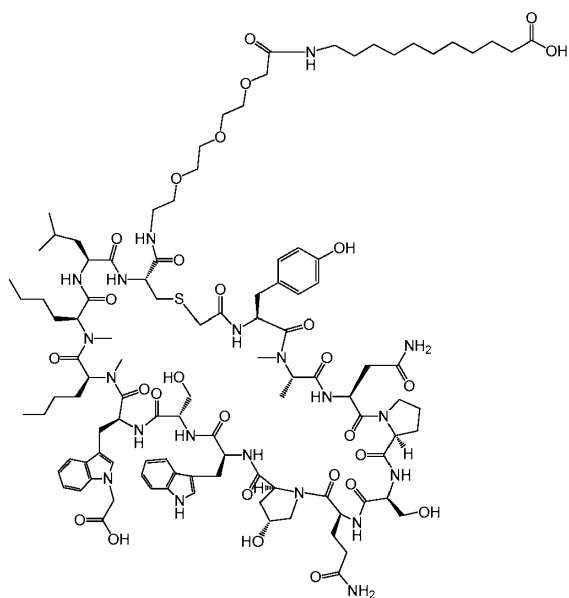
,



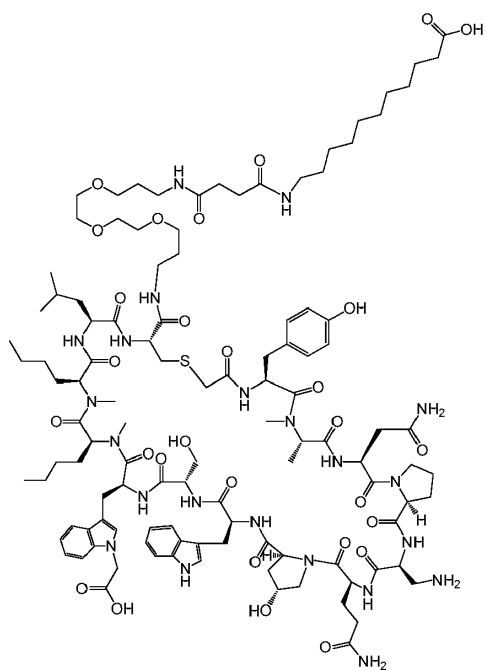
,



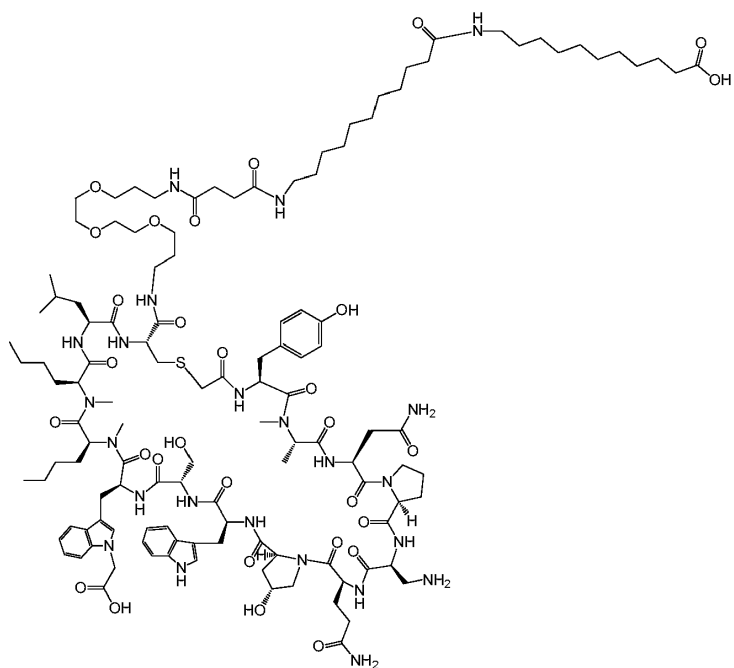
,



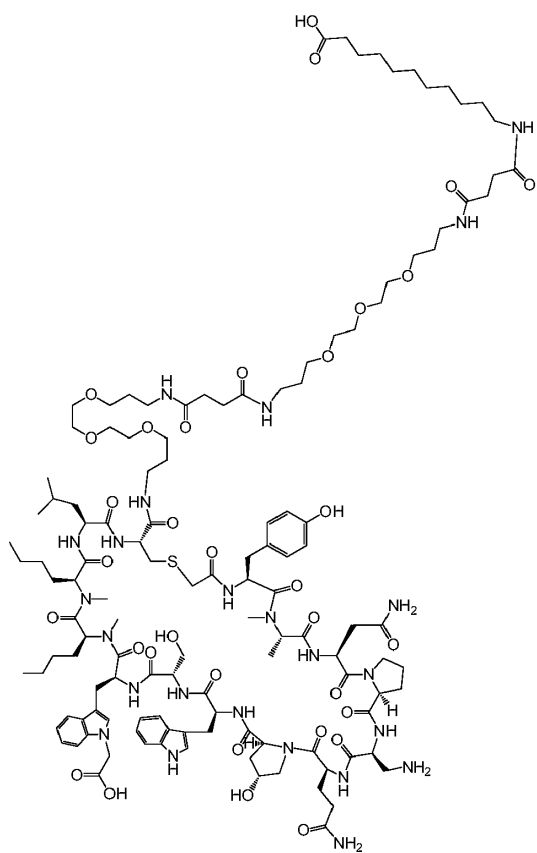
,



,

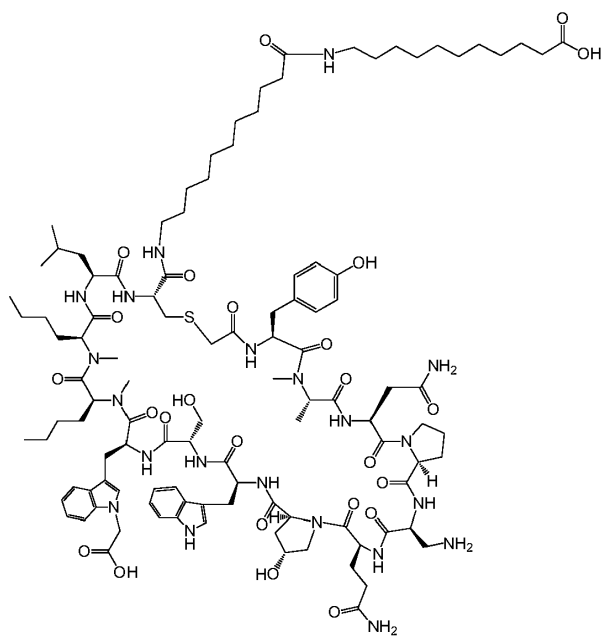


,

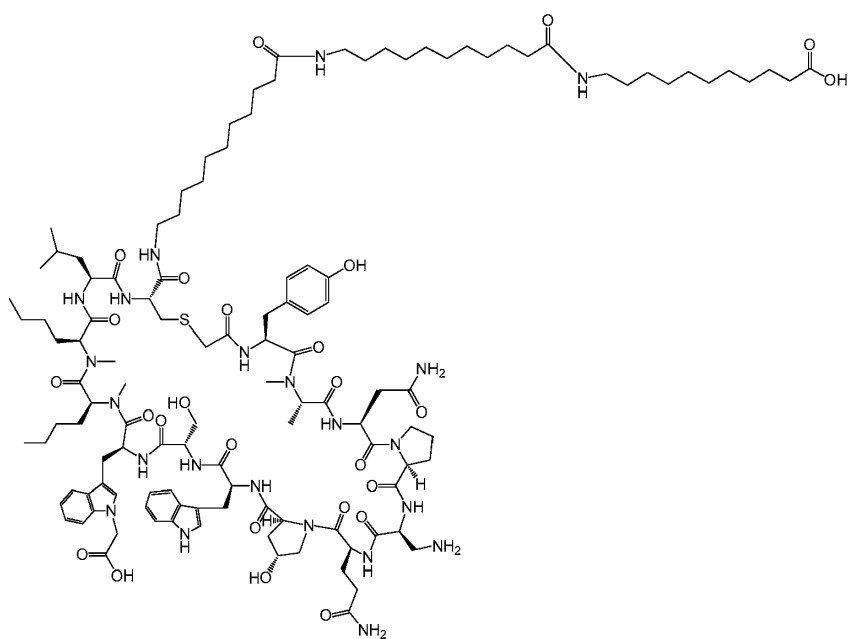


,

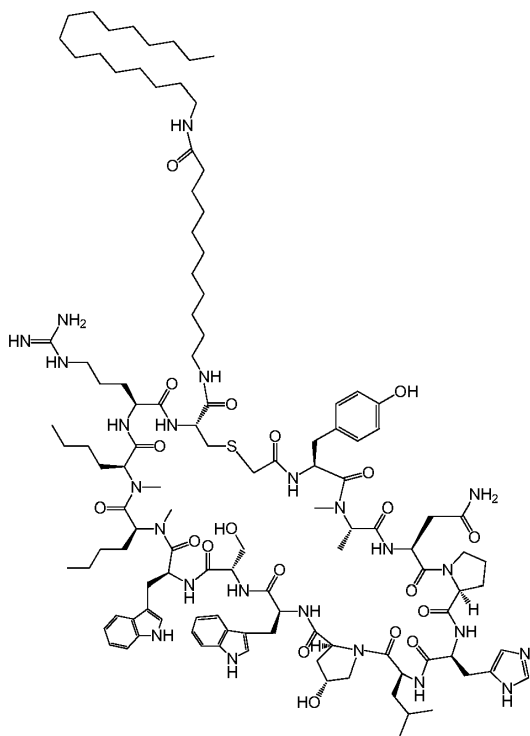
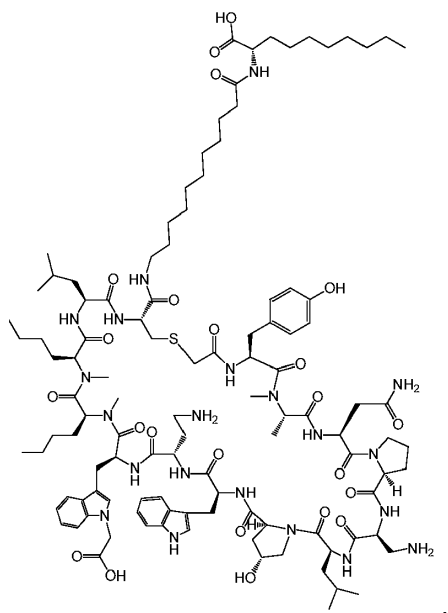




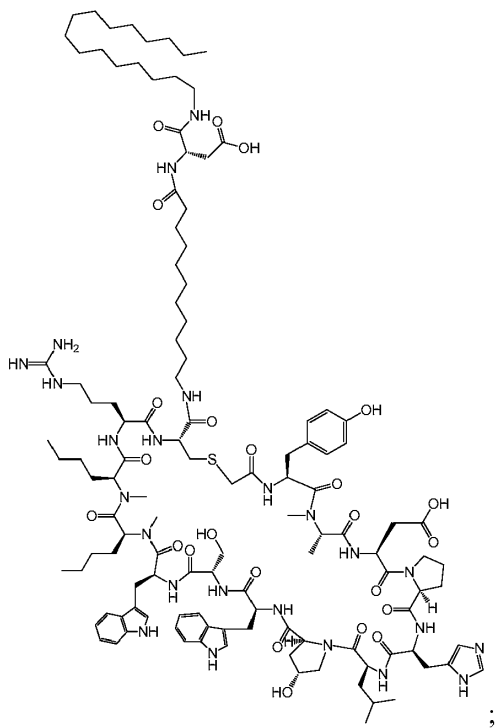
,



,

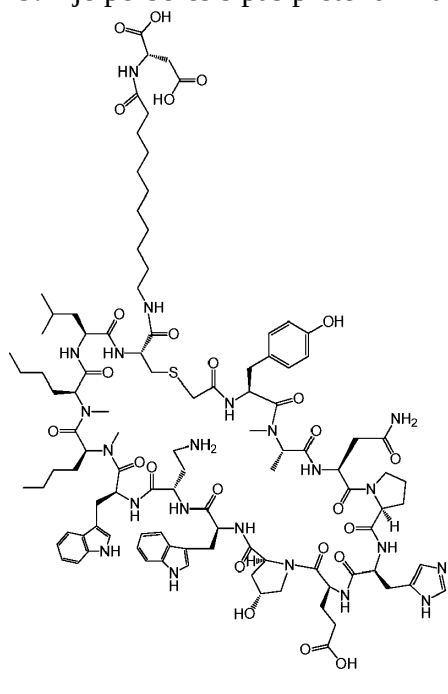


dhe

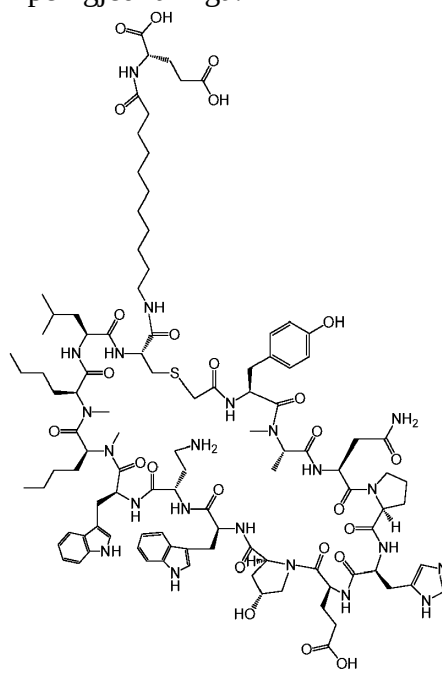


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

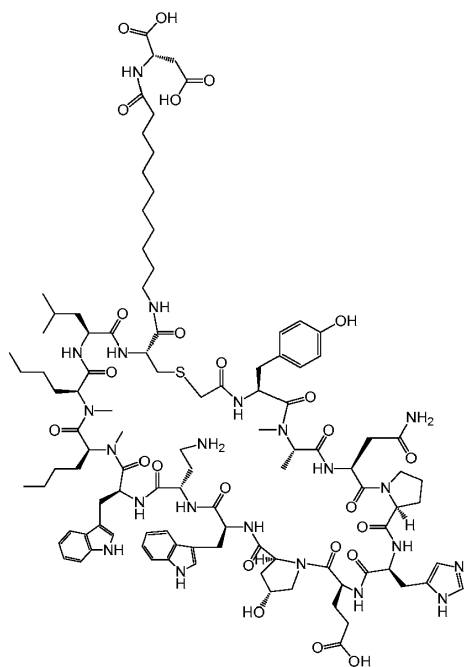
**19.** Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



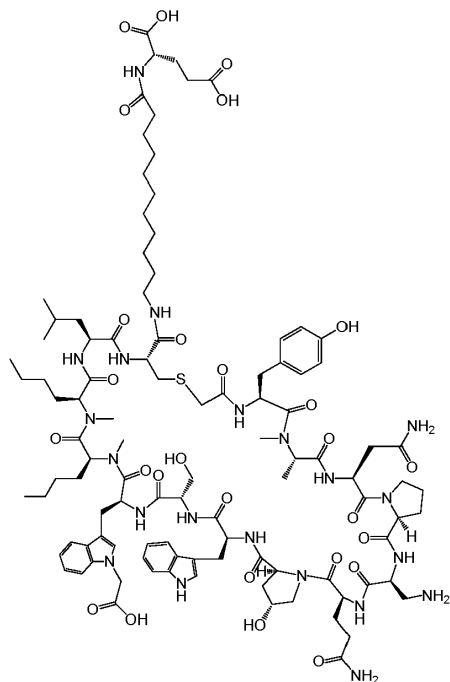
,



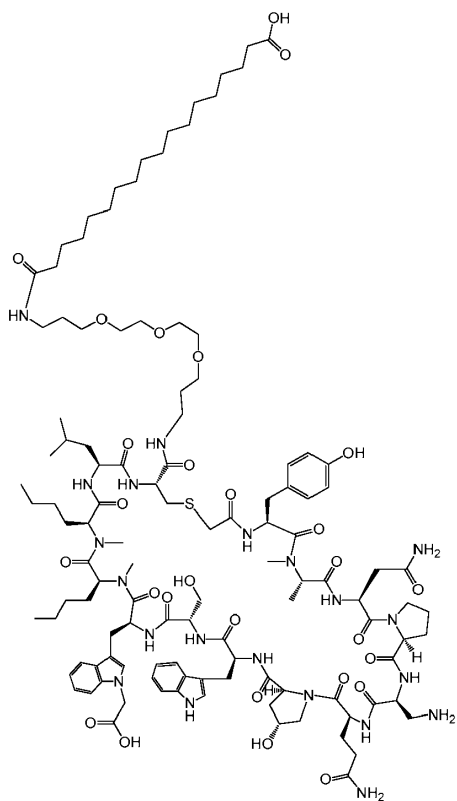
,



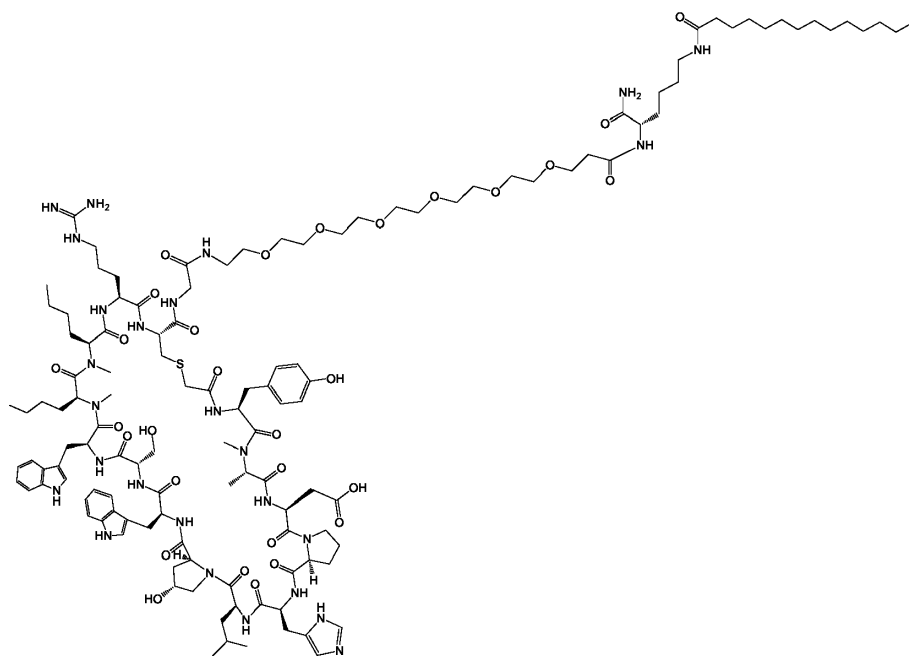
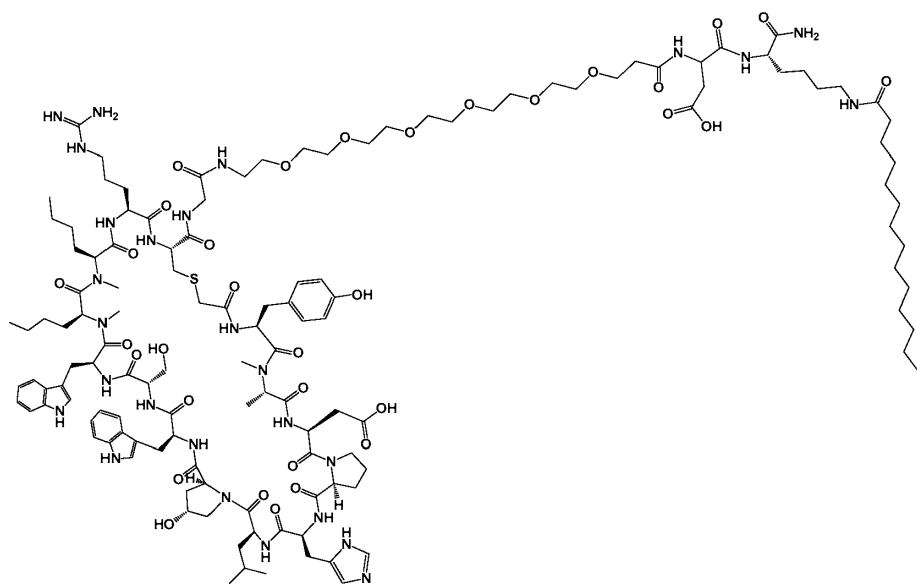
,

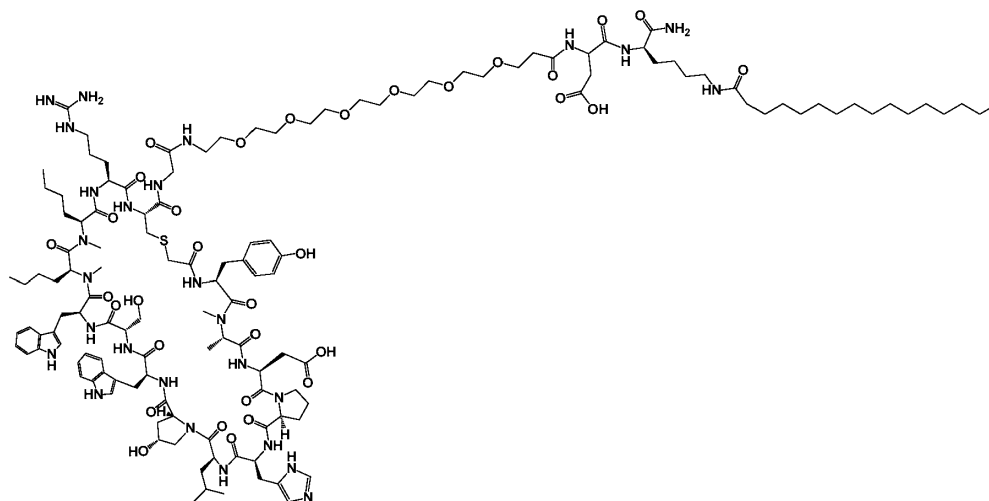


,

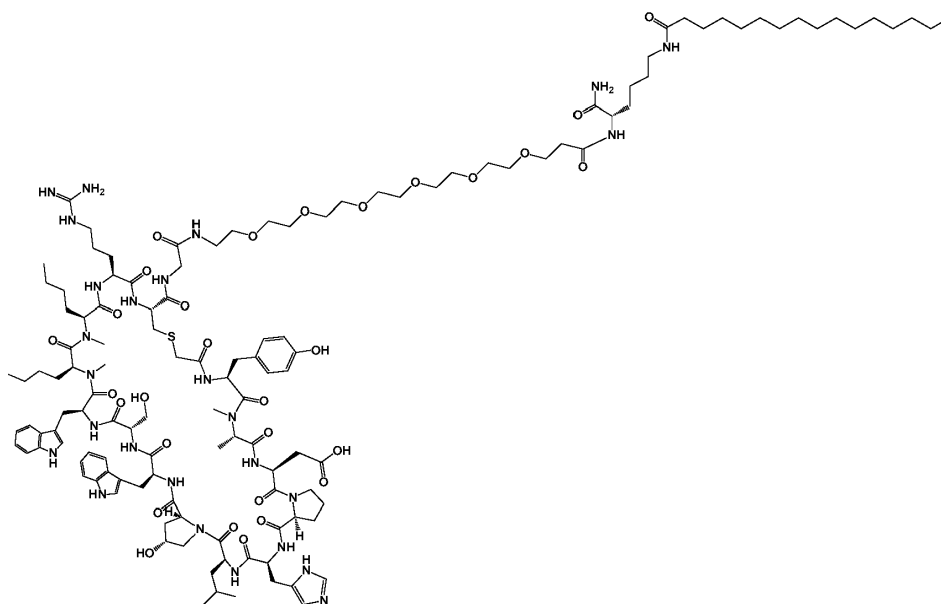


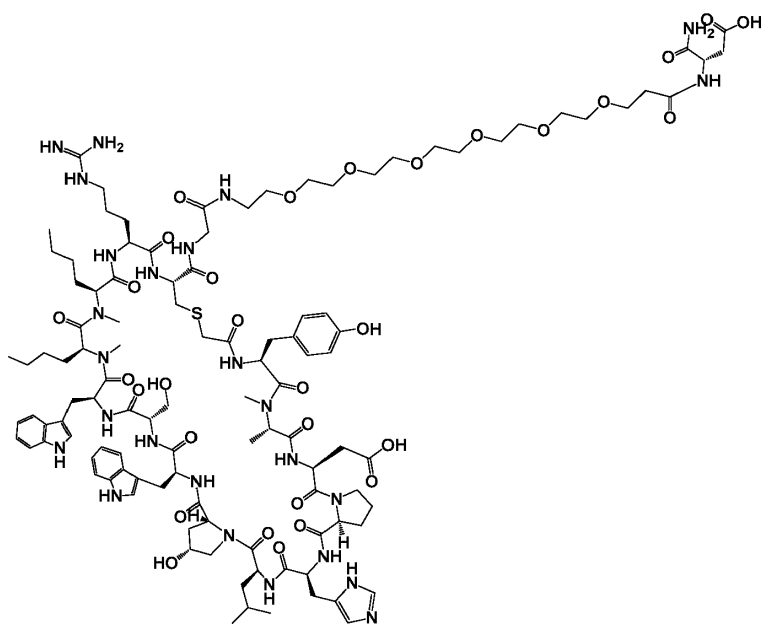
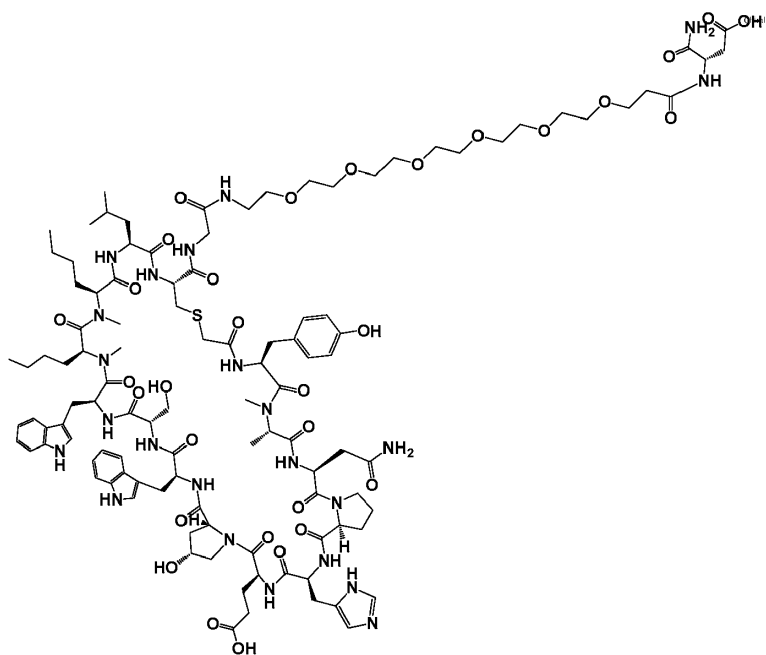
,

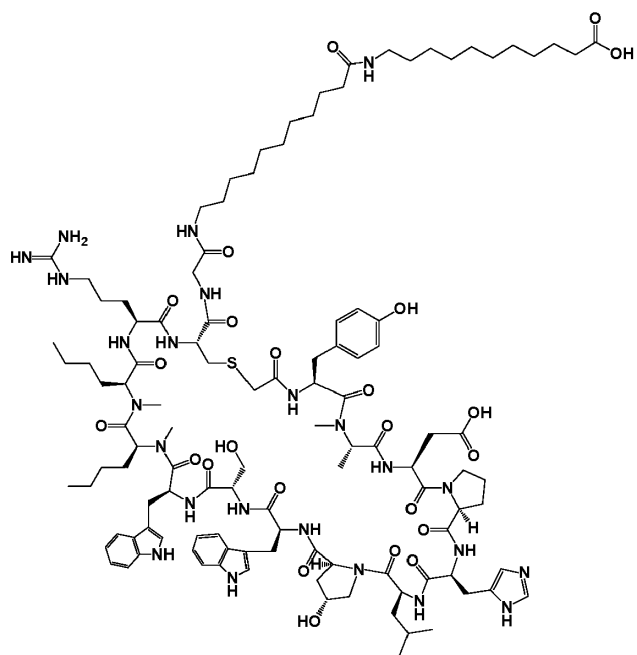




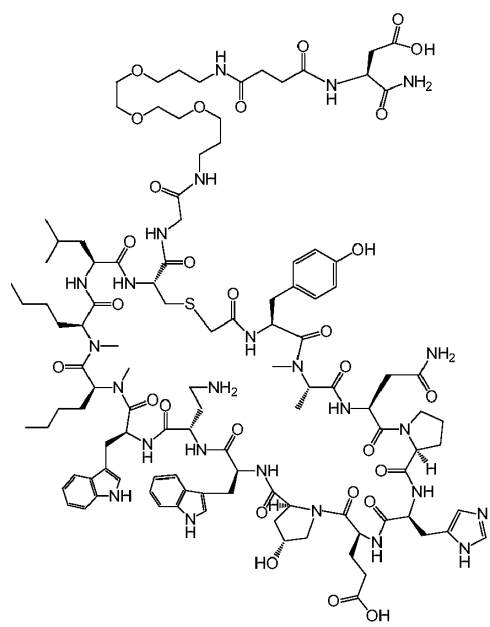
9





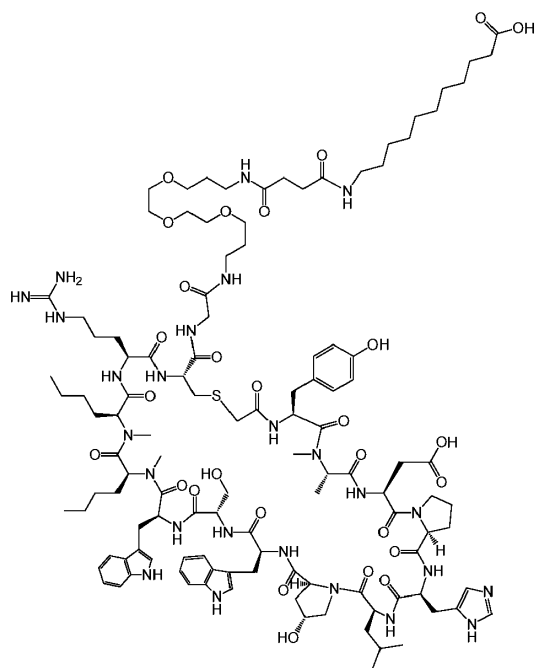


,

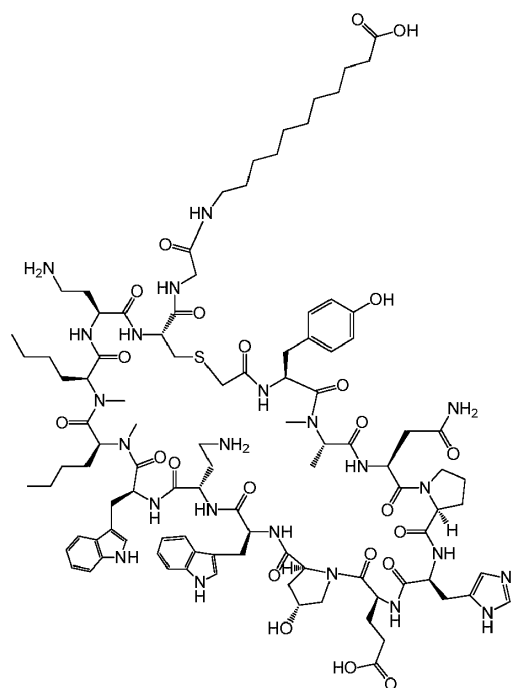


,

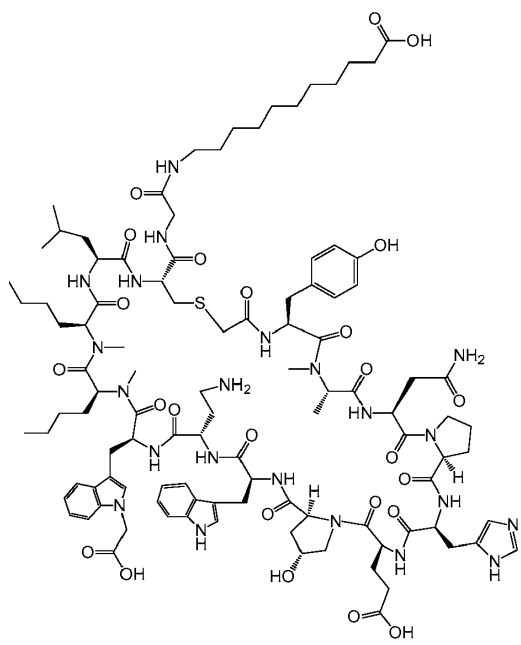




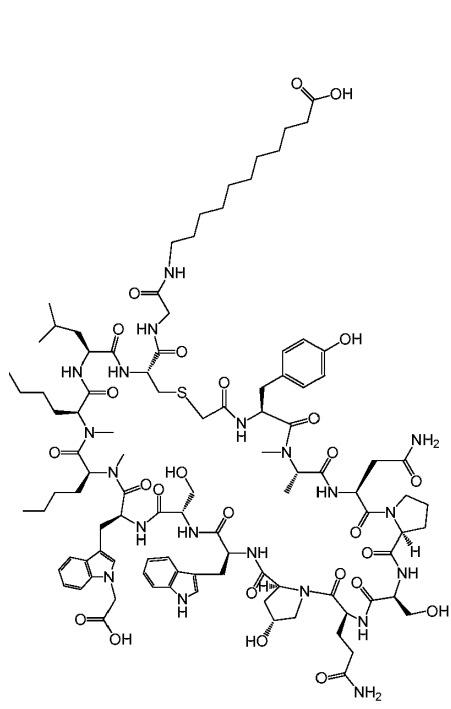
,



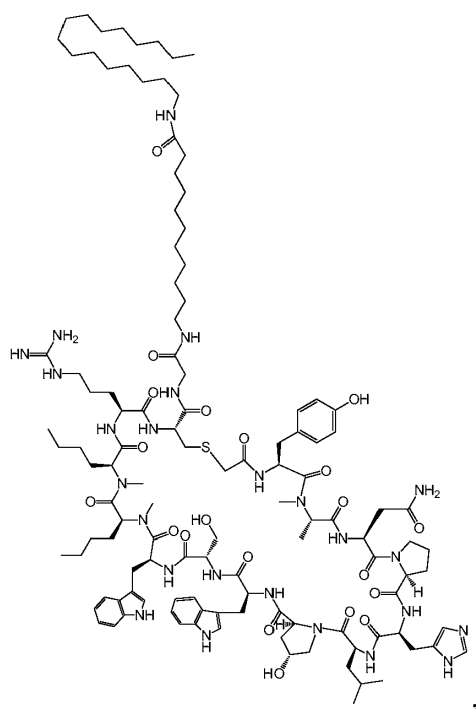
,



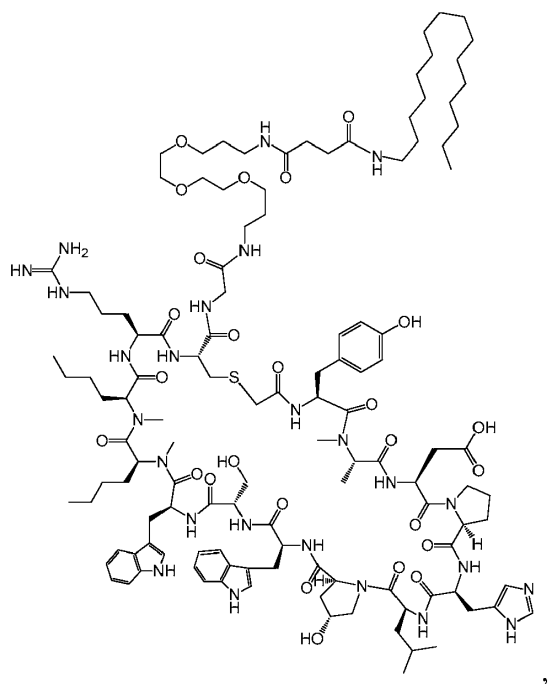
,



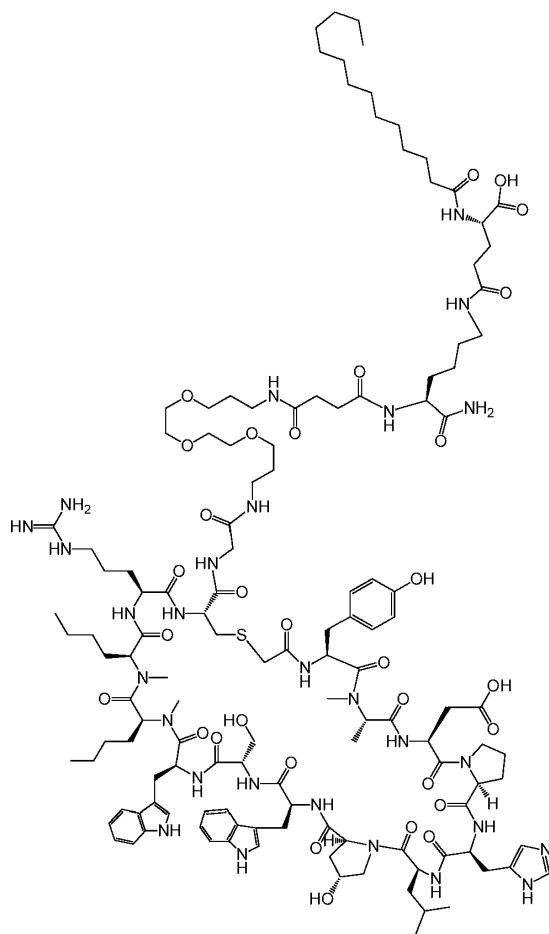
,



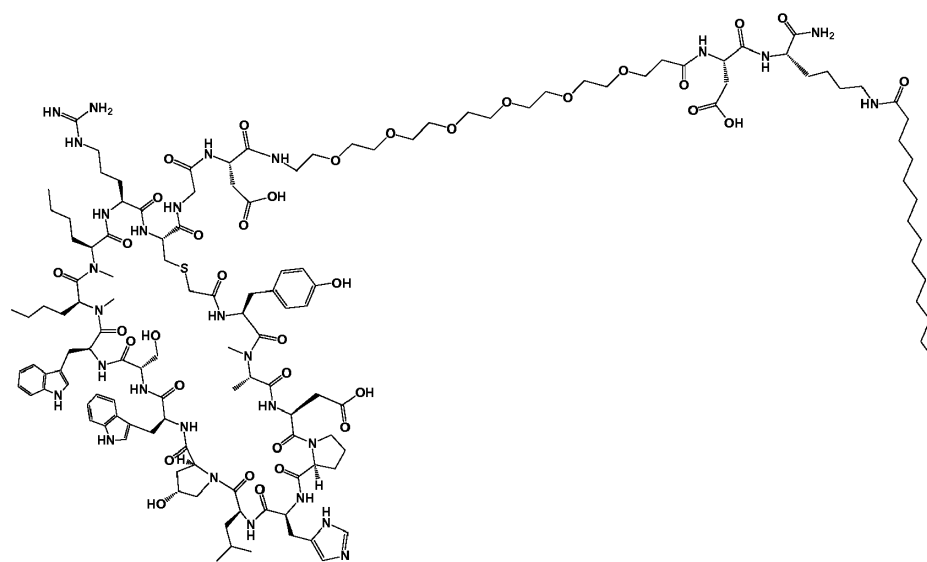
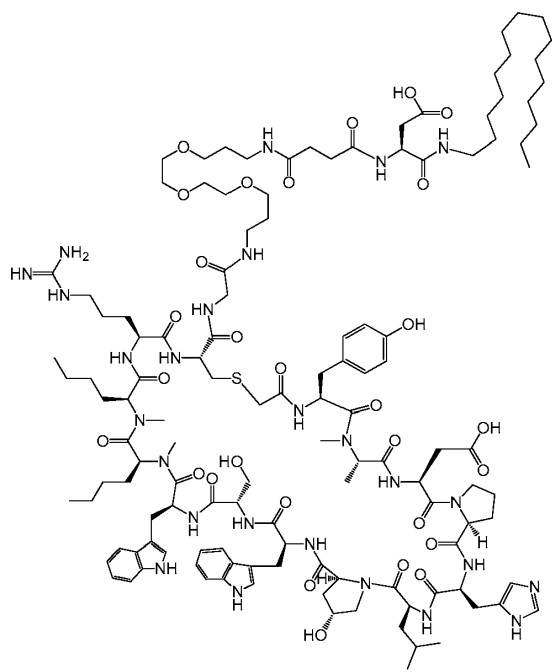
,

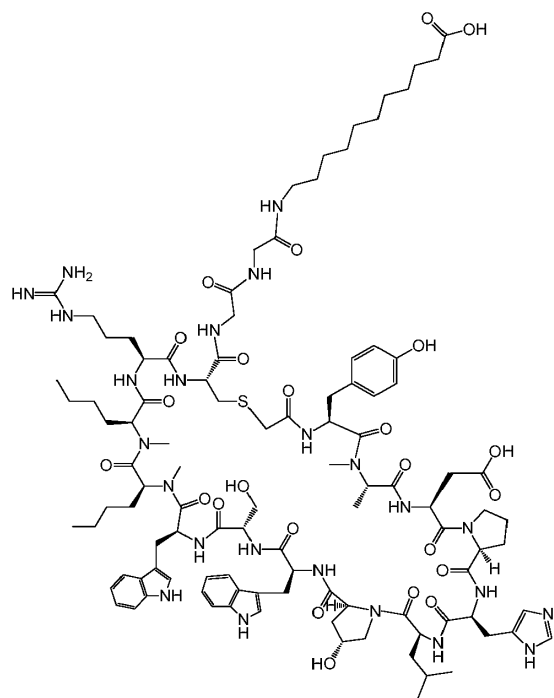
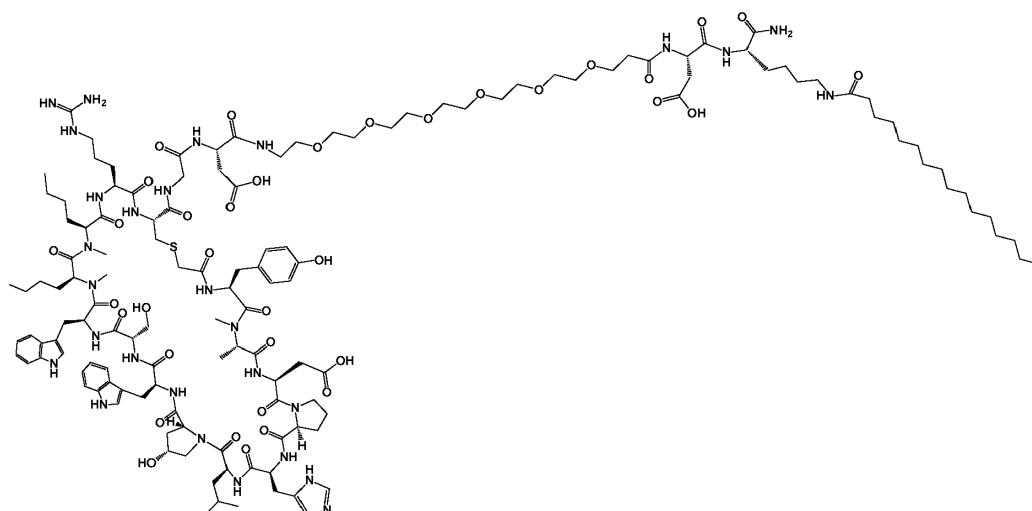


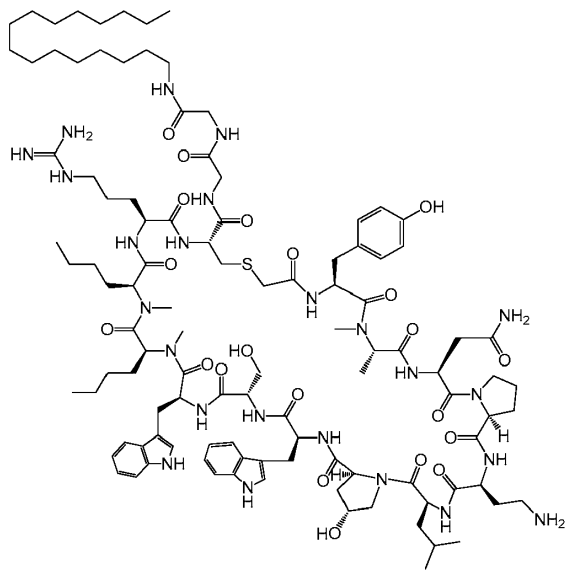
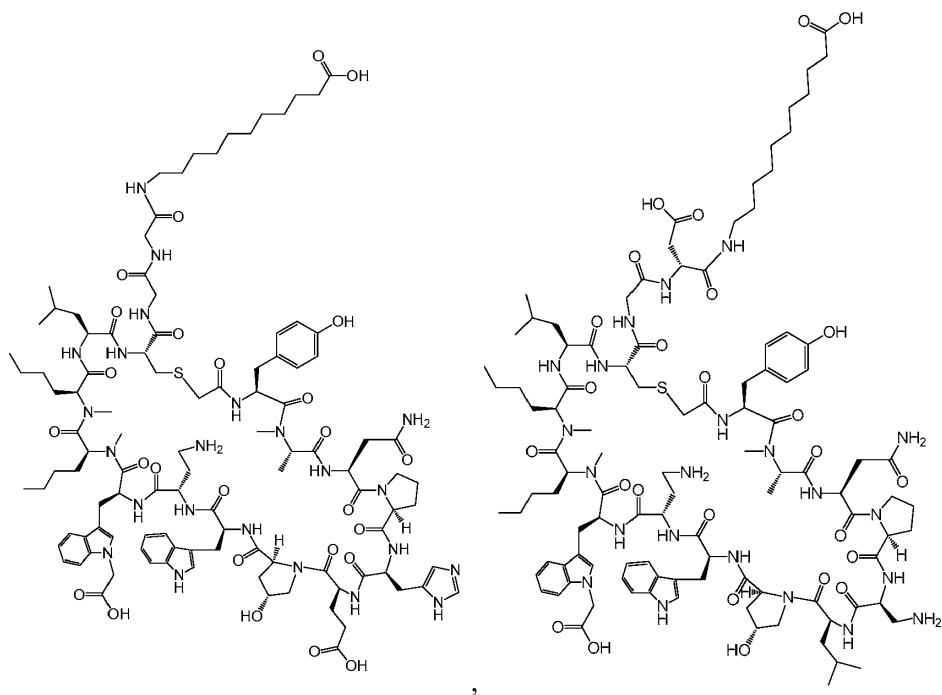
,

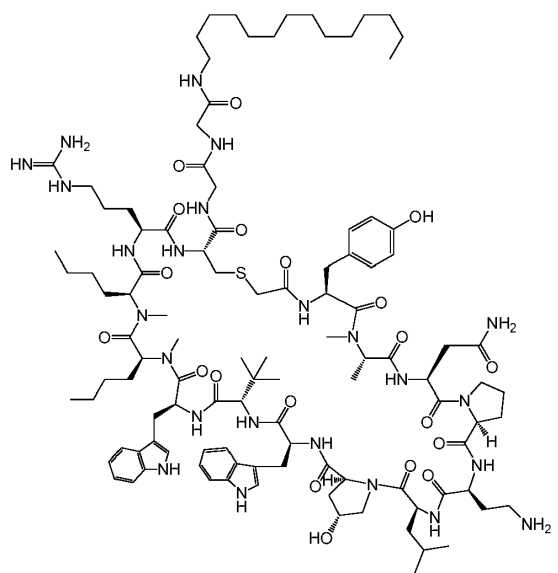


,

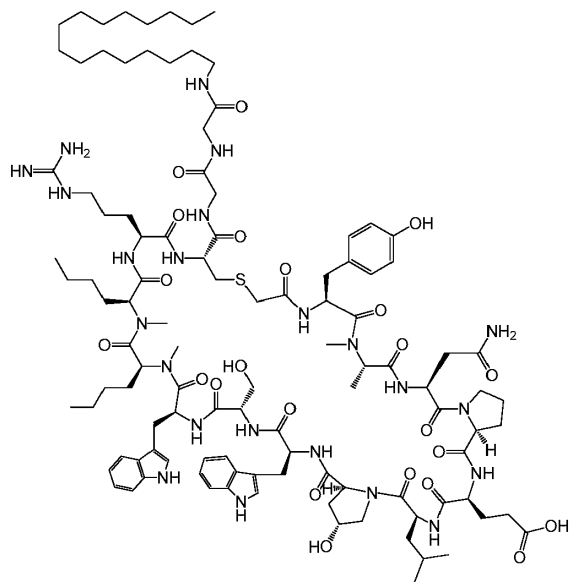




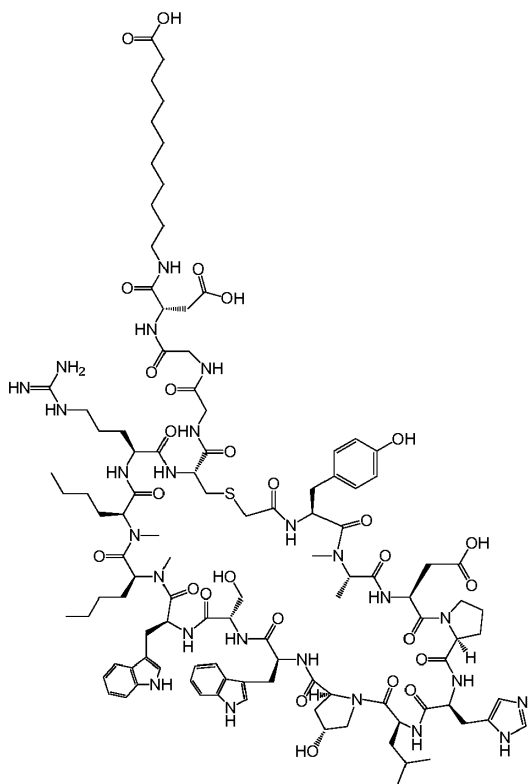




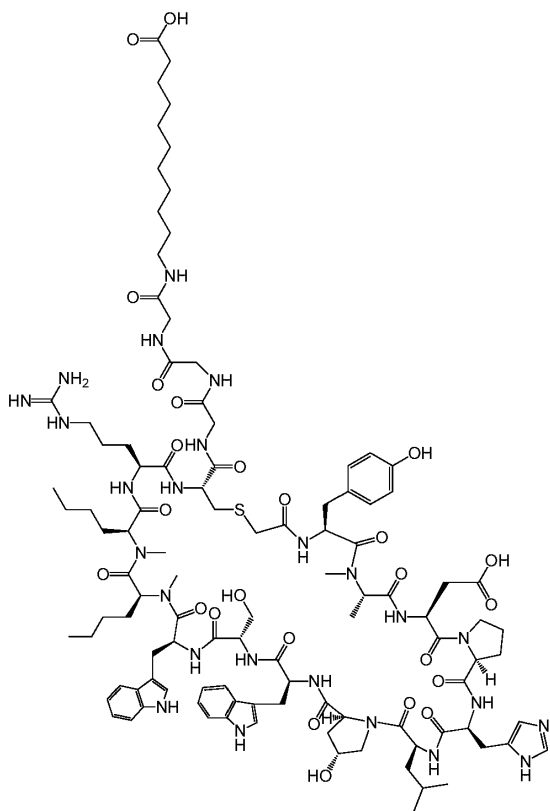
,



,

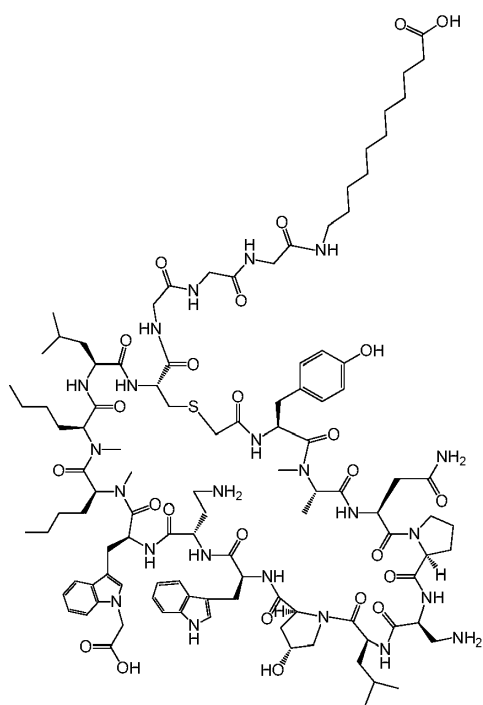
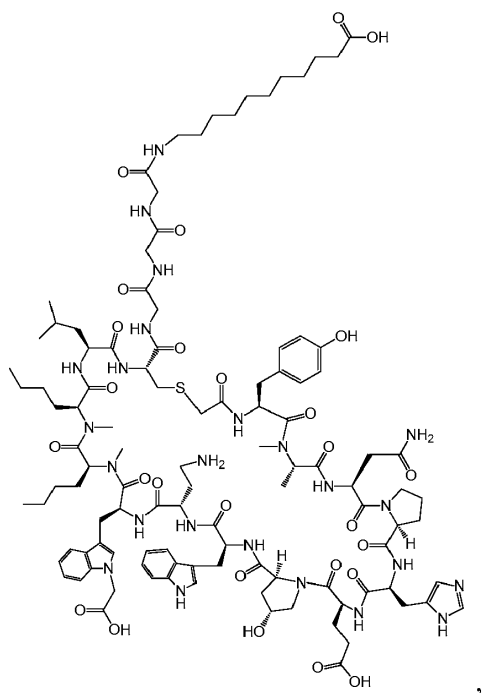


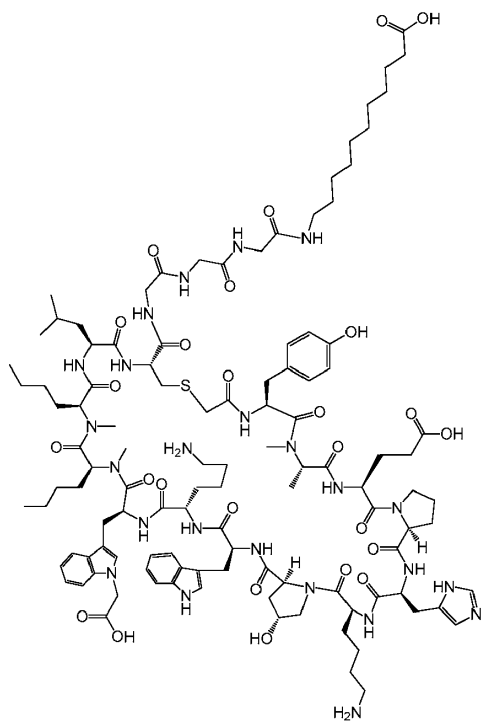
,



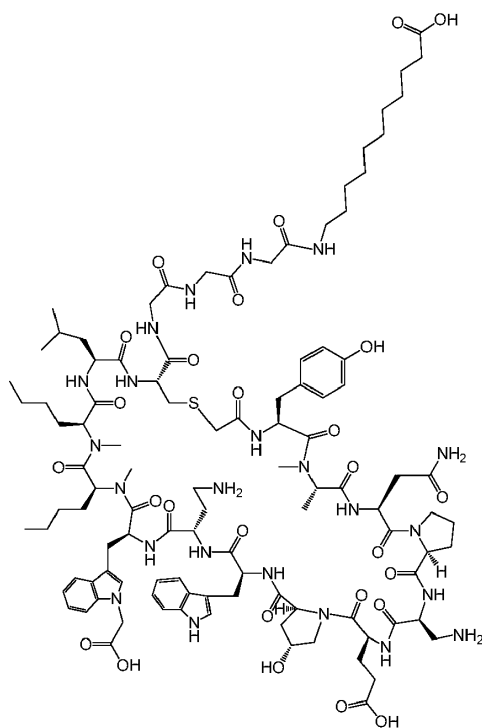
,



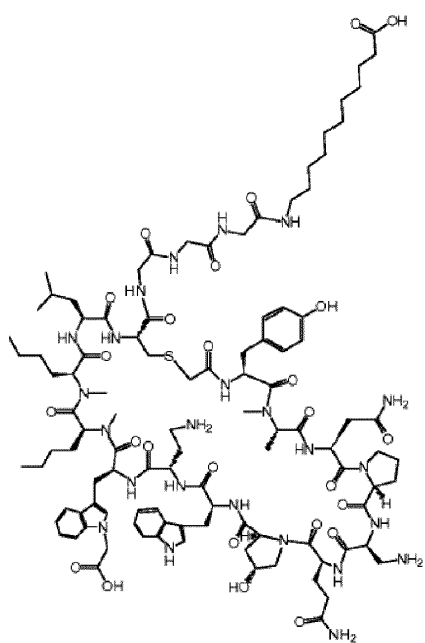




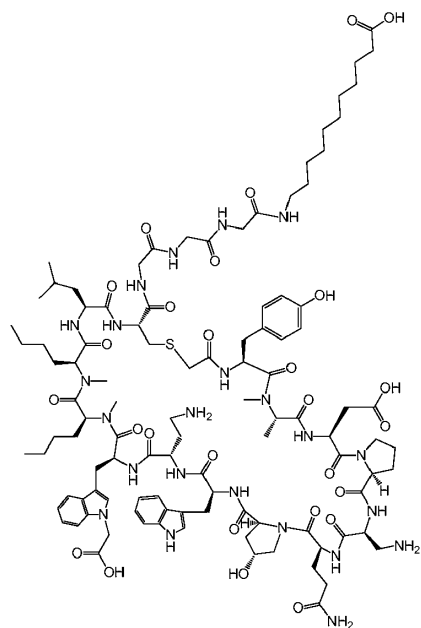
,



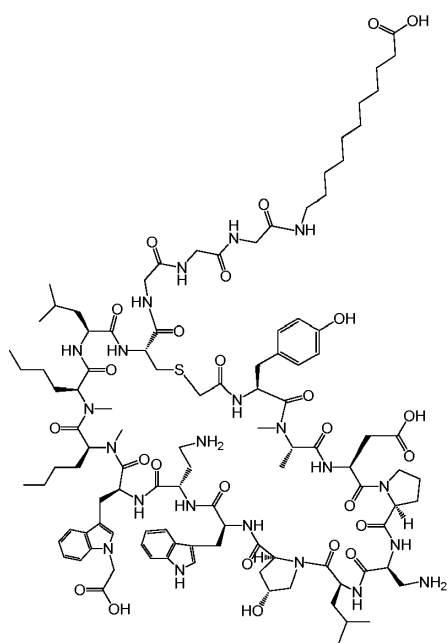
,



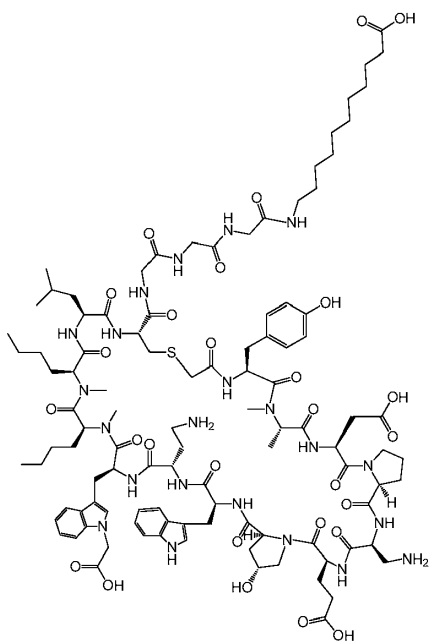
,



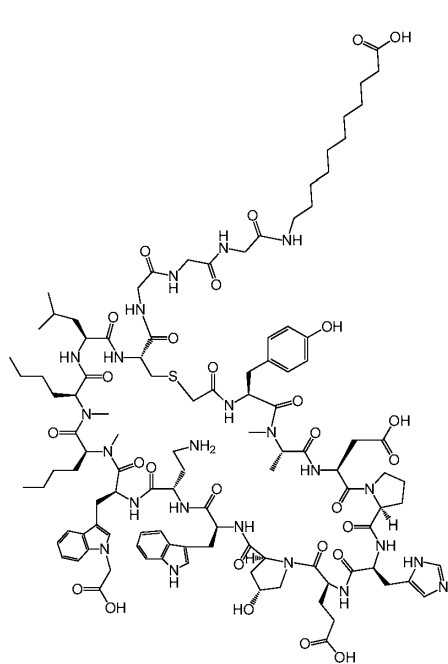
,



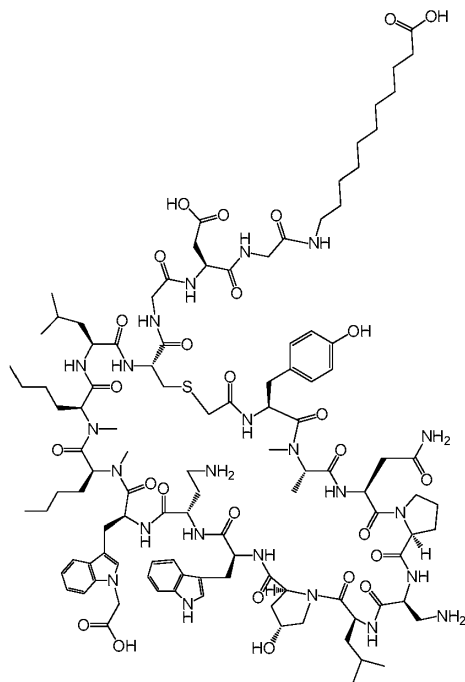
,



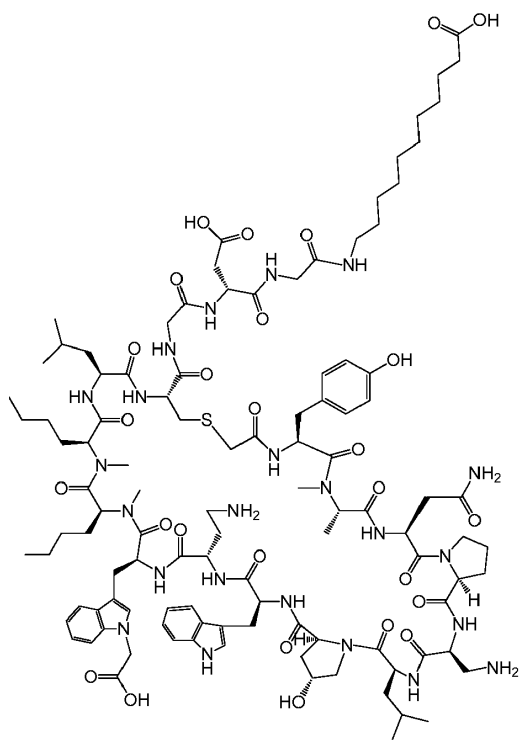
,



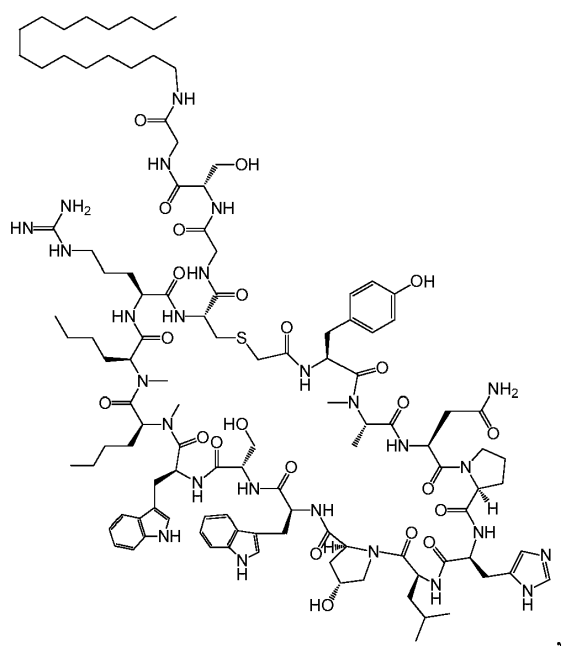
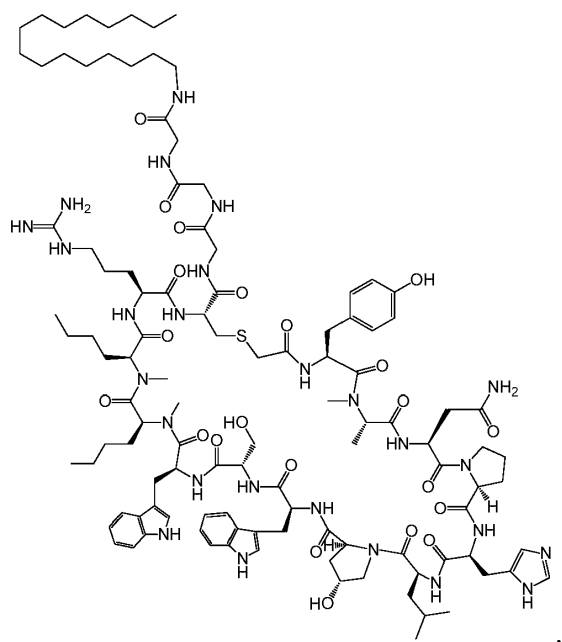
,

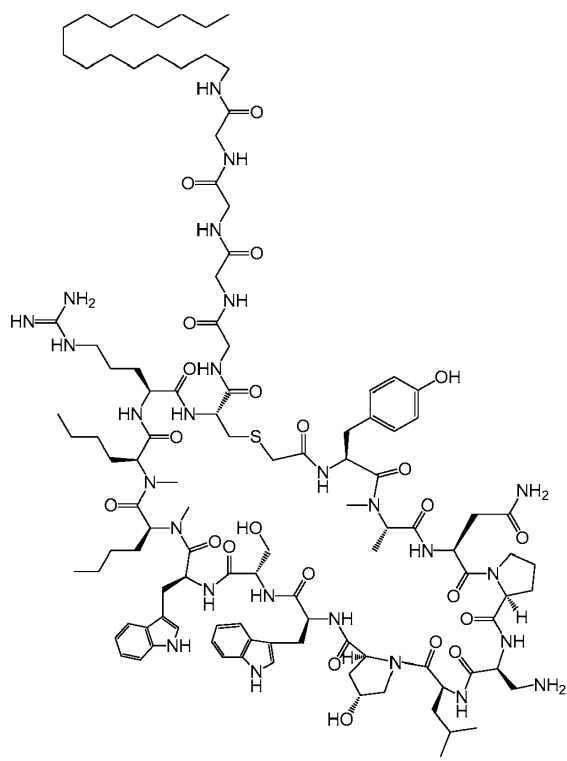


,

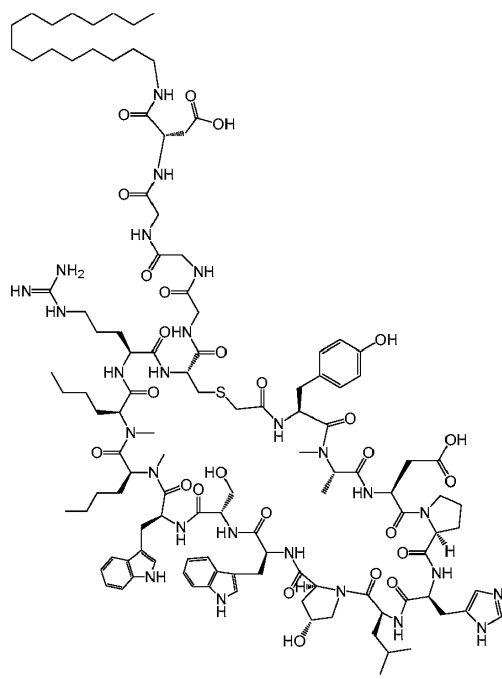


,

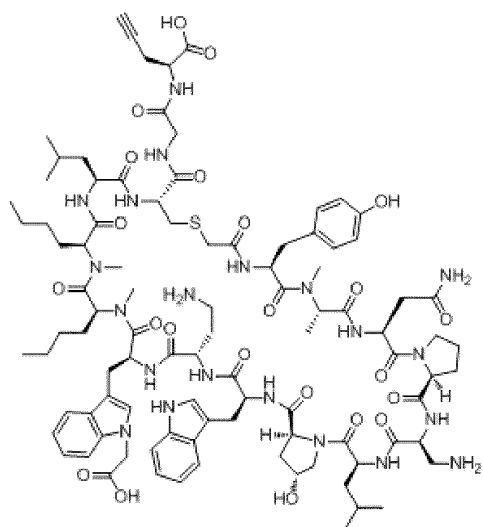




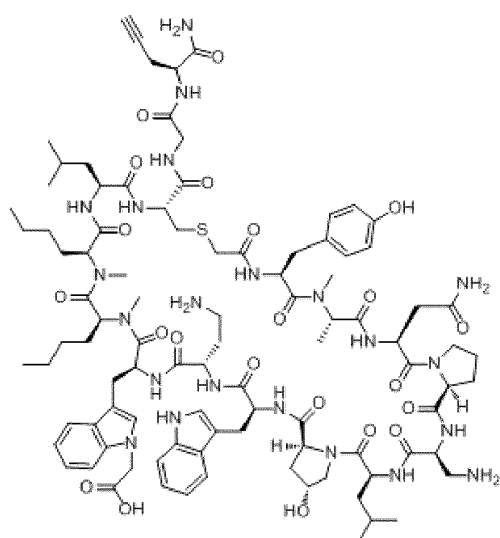
,



,

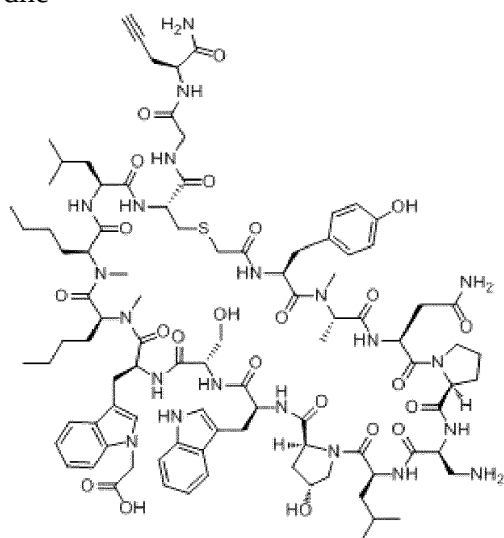


,



,

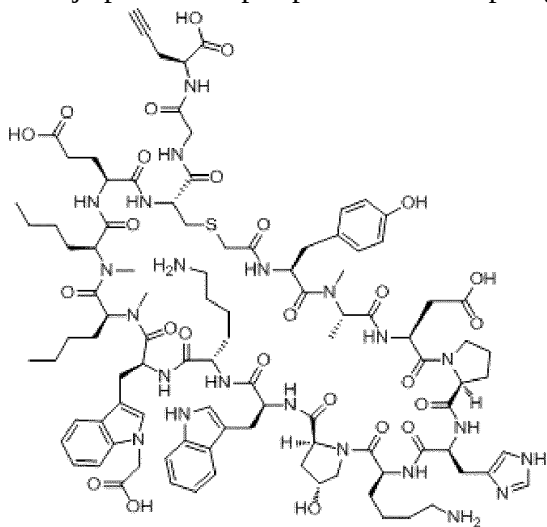
dhe



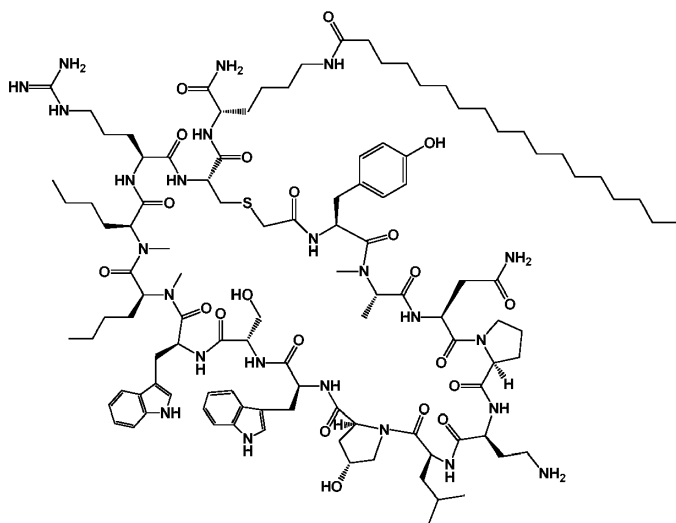
;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

20. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



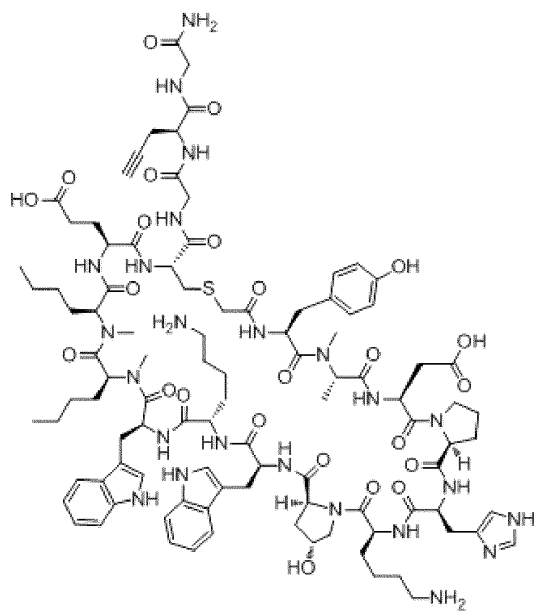
,



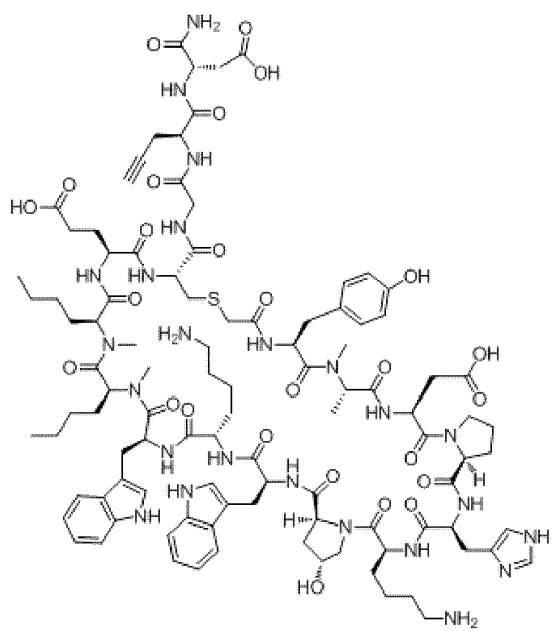
,



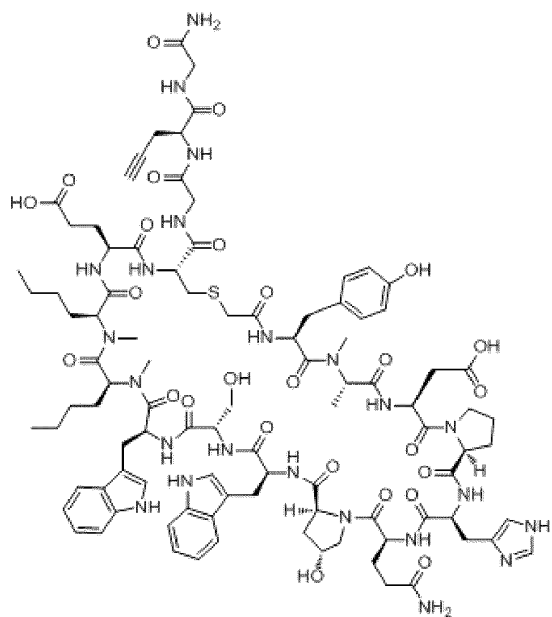




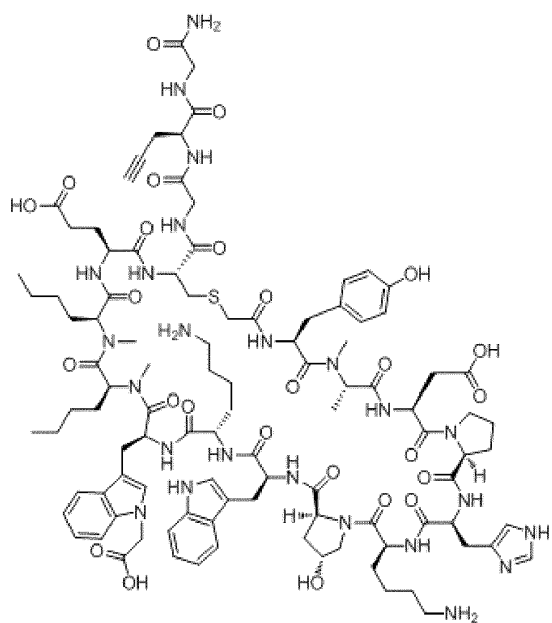
,



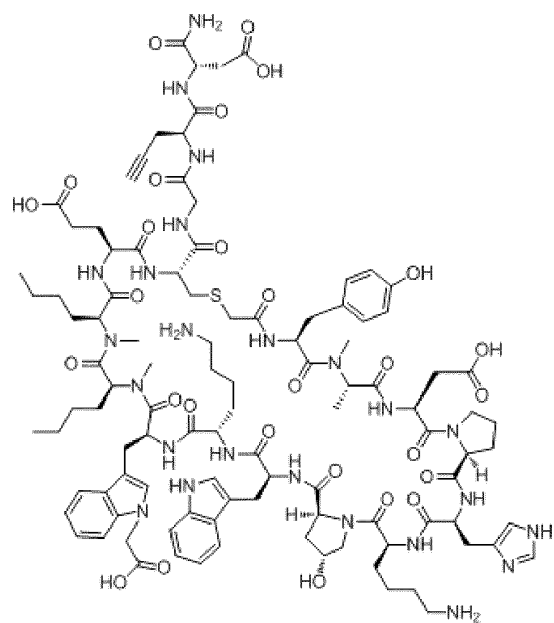
,



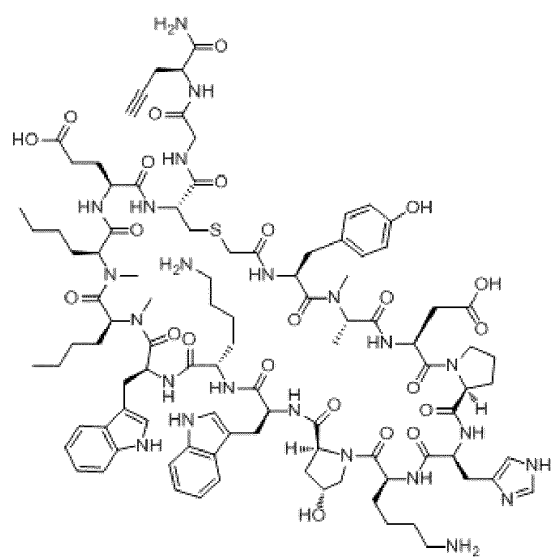
,



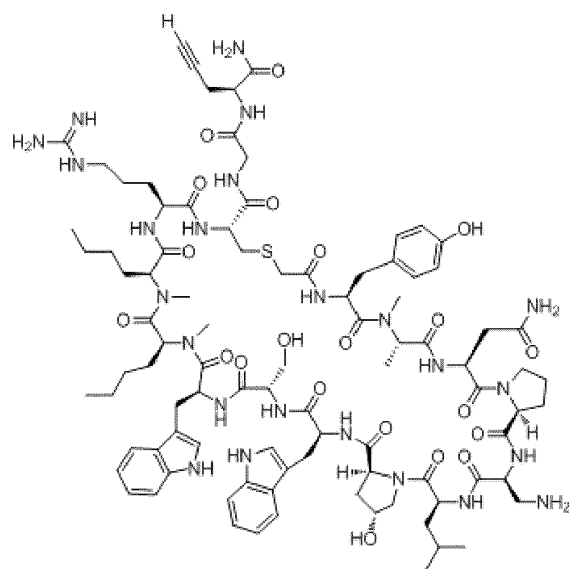
,



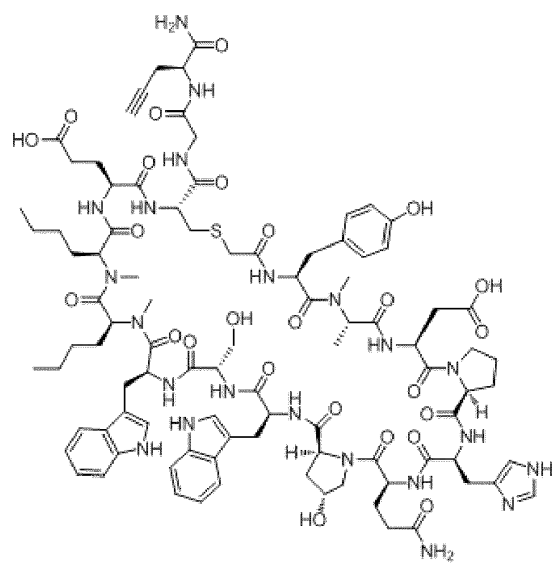
,



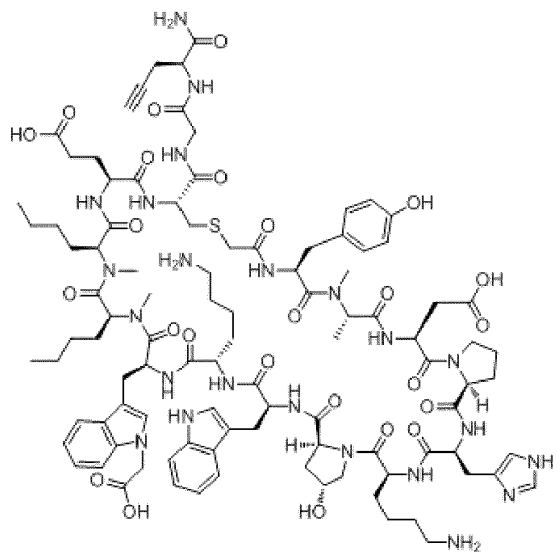
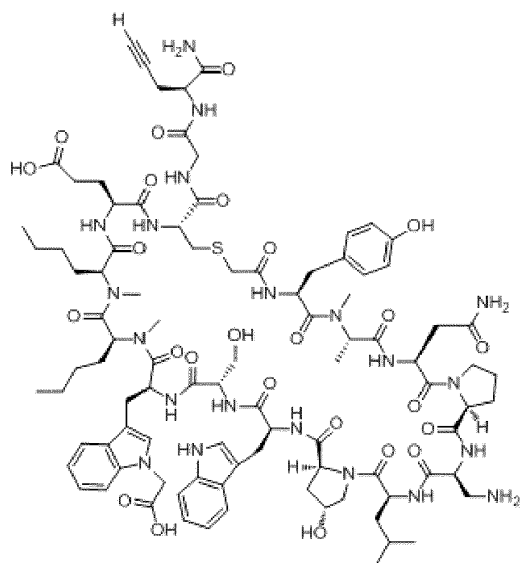
,

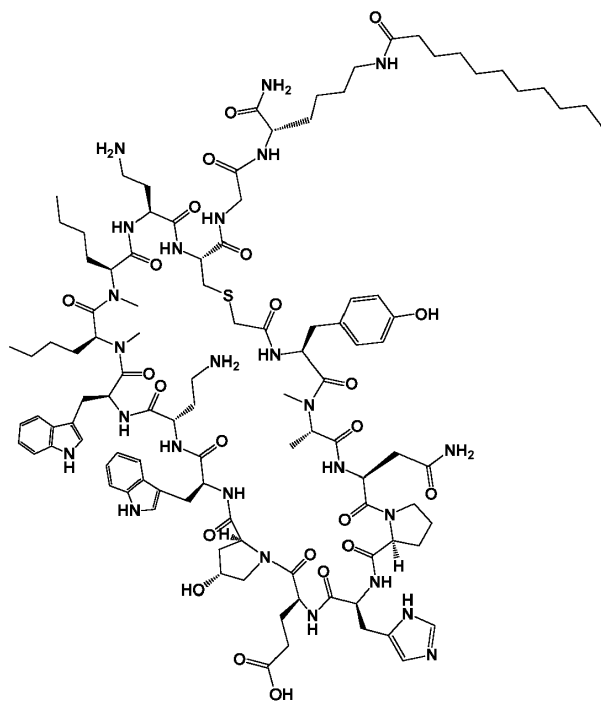
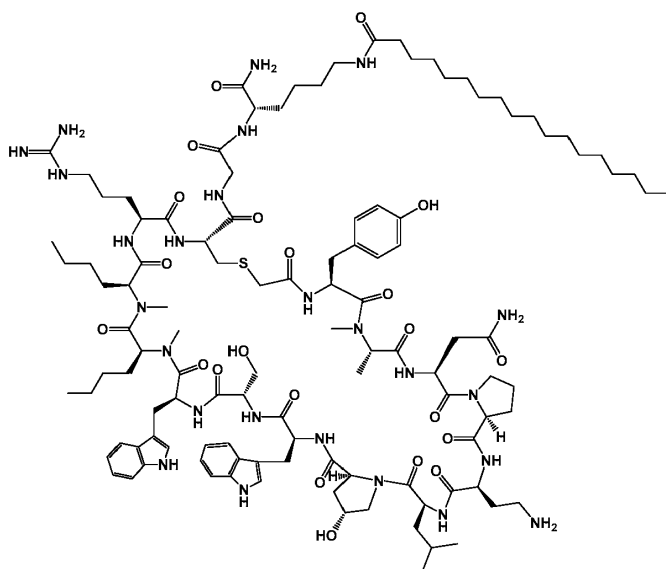


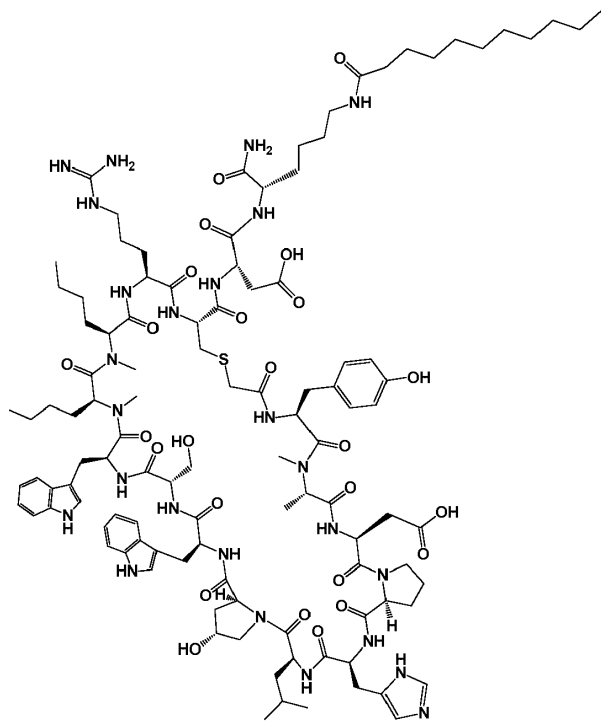
,



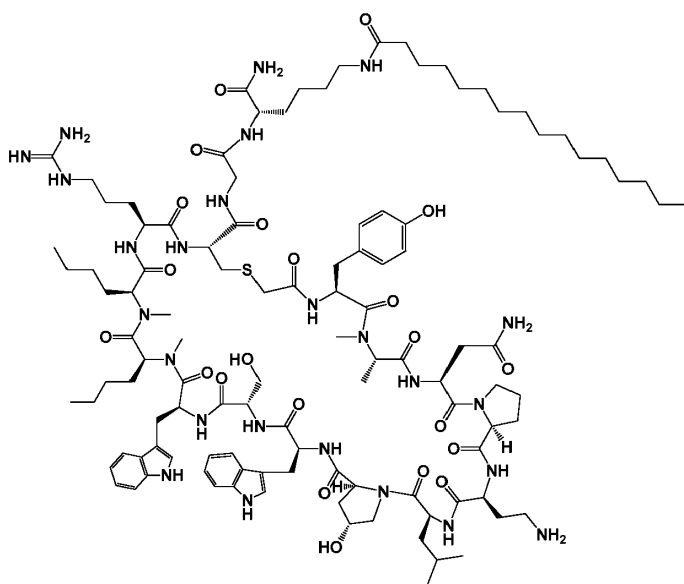
,





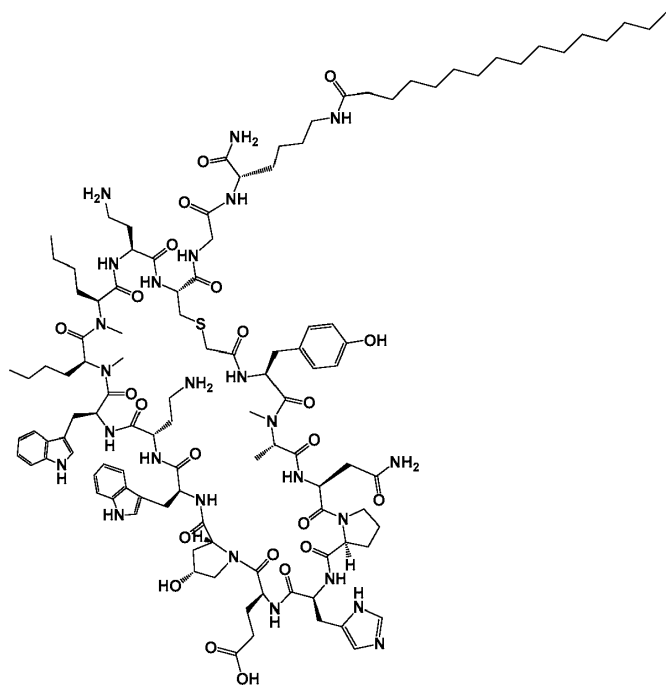


,

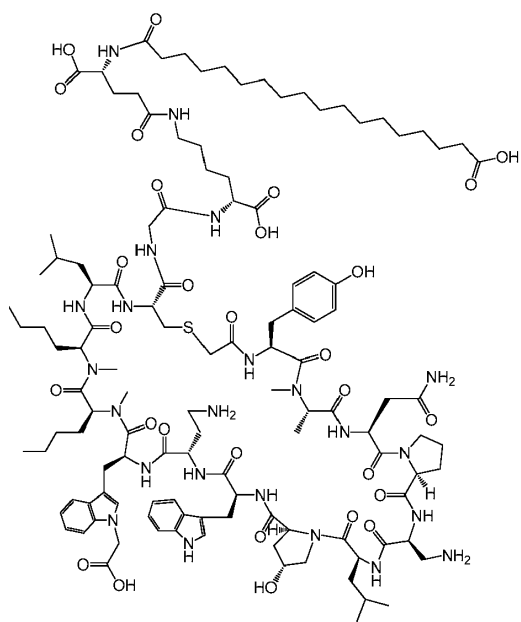


,

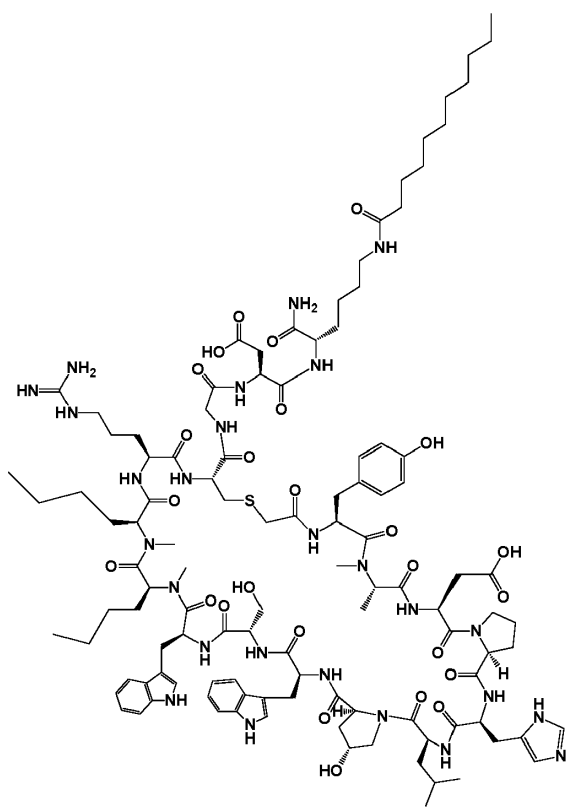
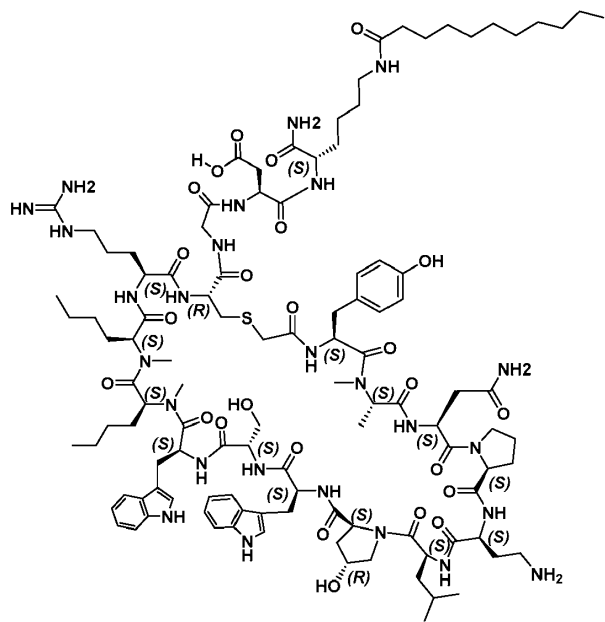


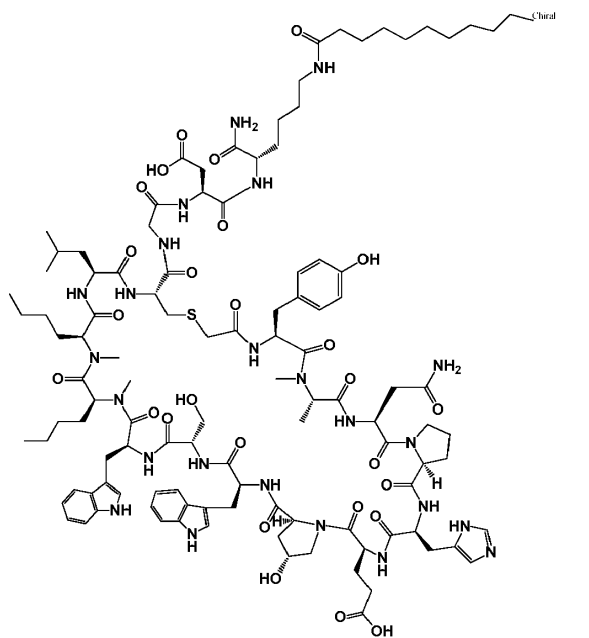


,

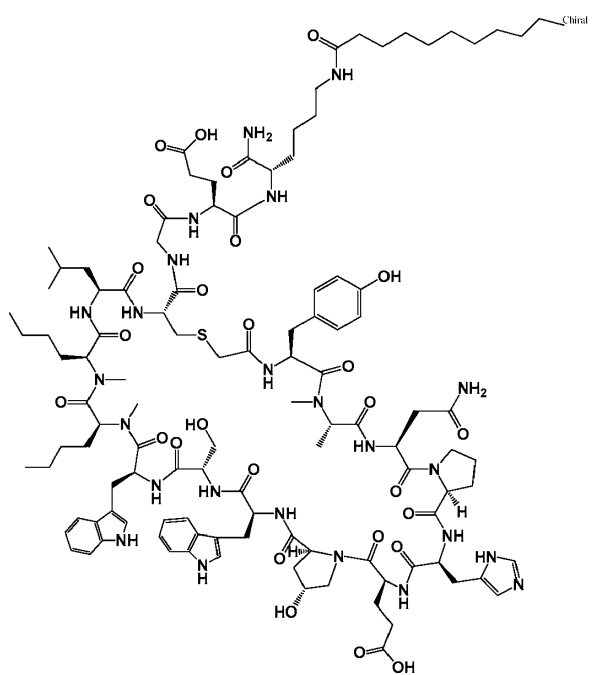


,

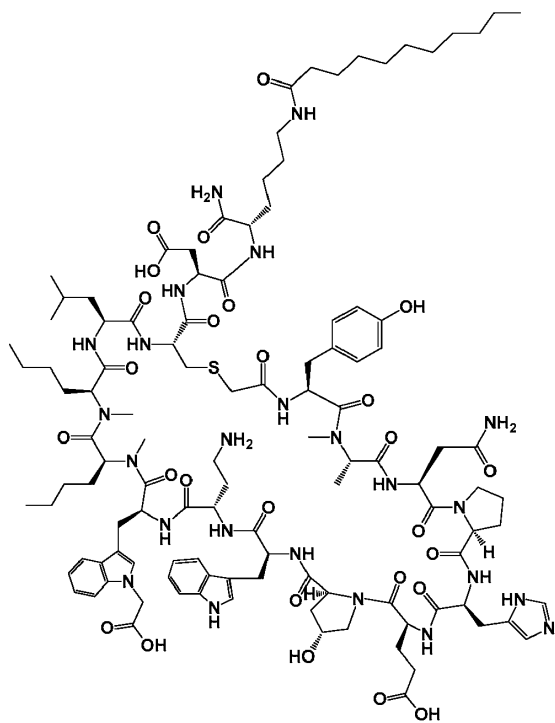




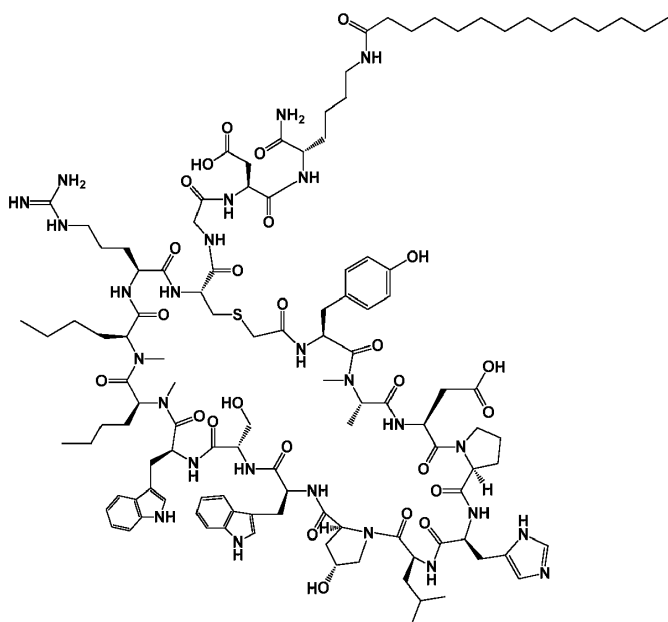
,



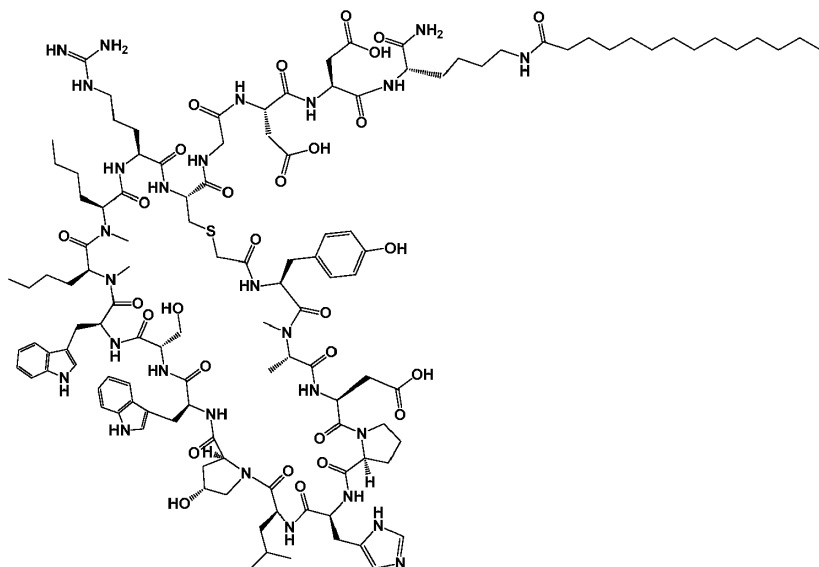
,



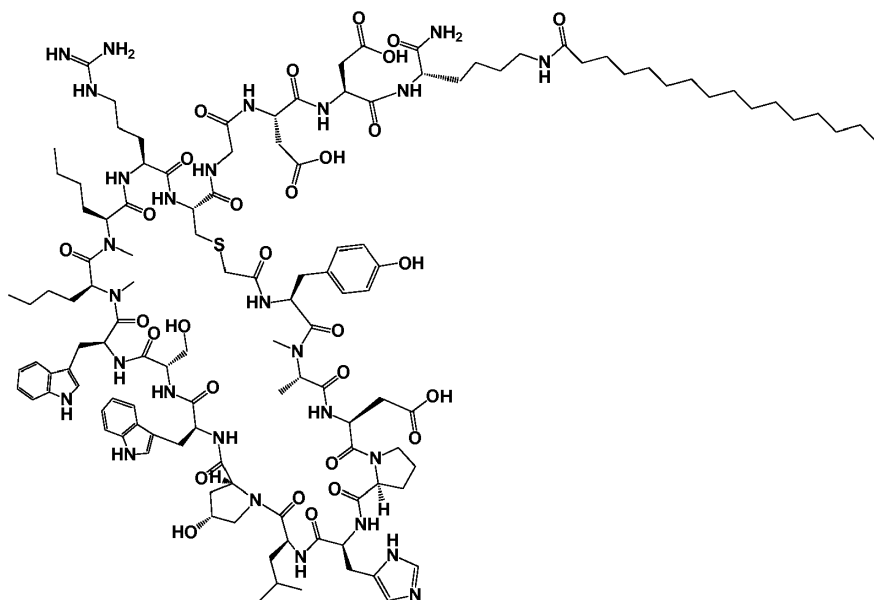
,



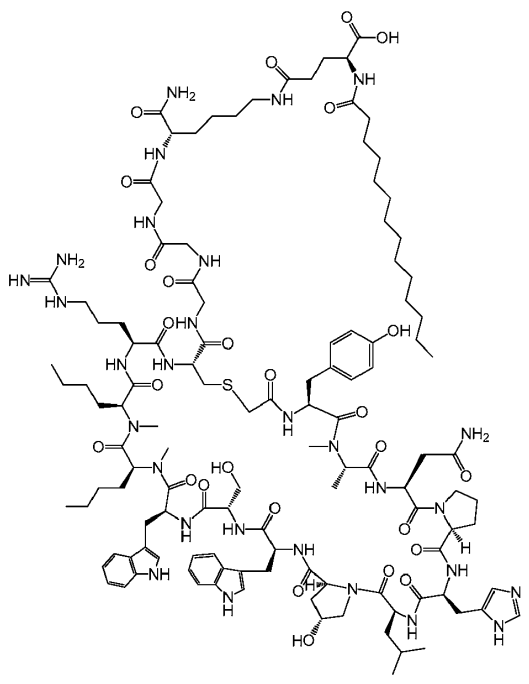
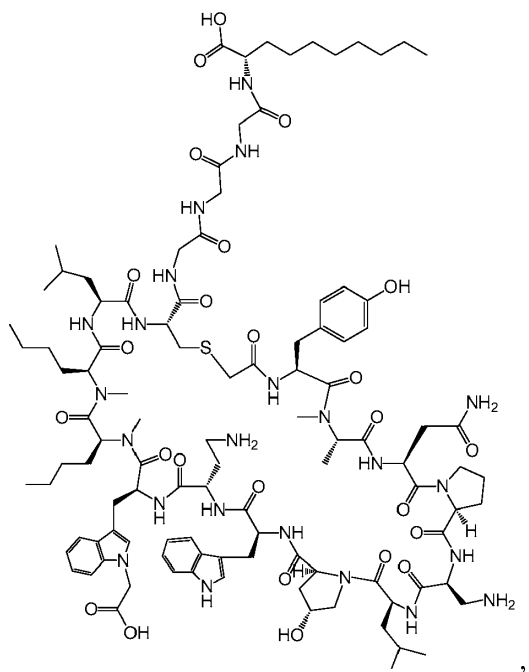
,

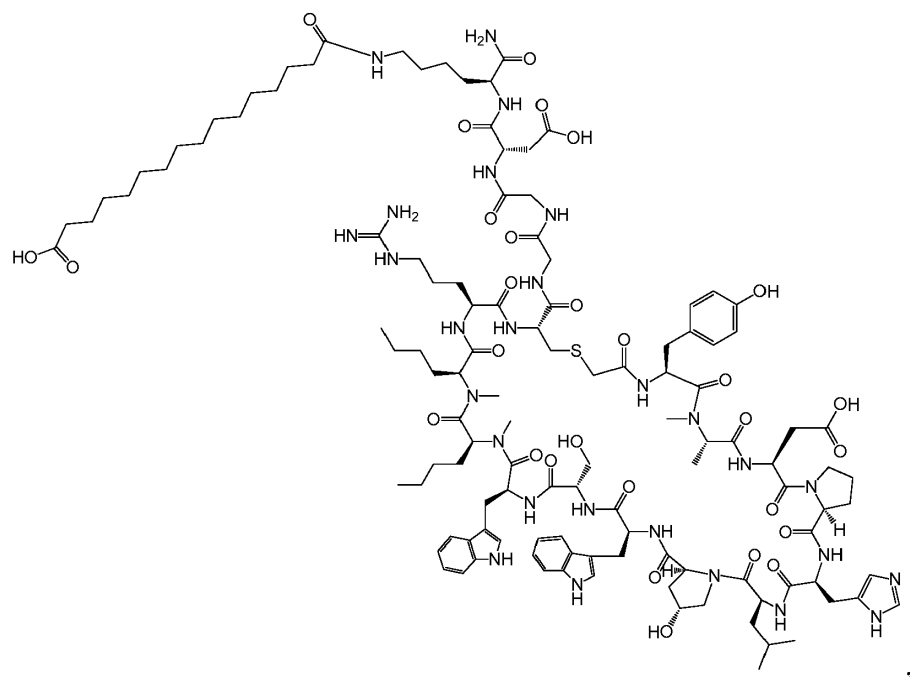
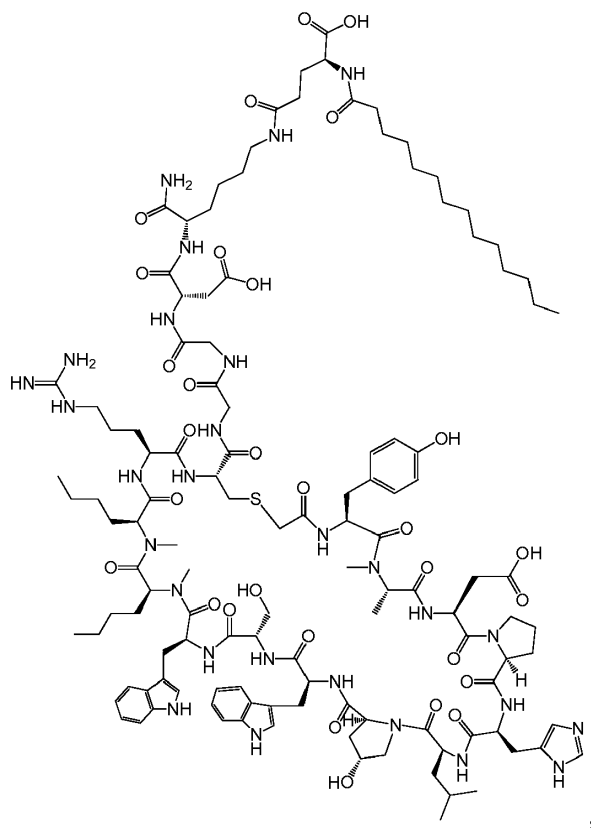


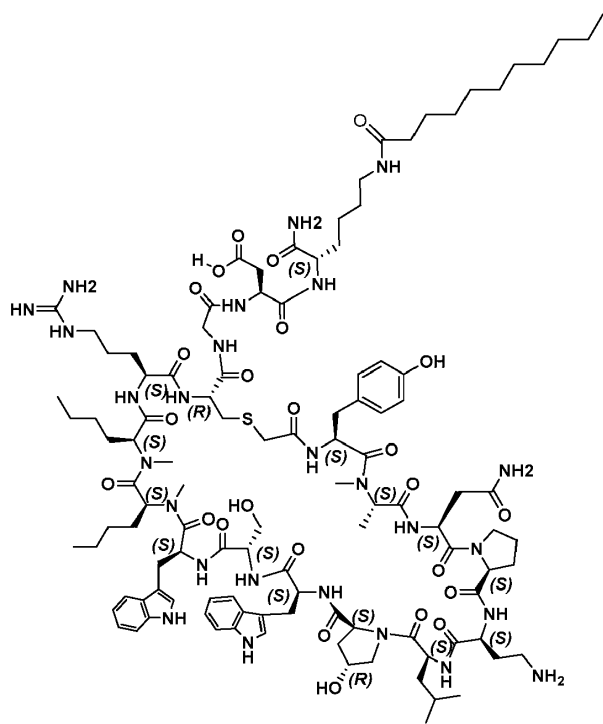
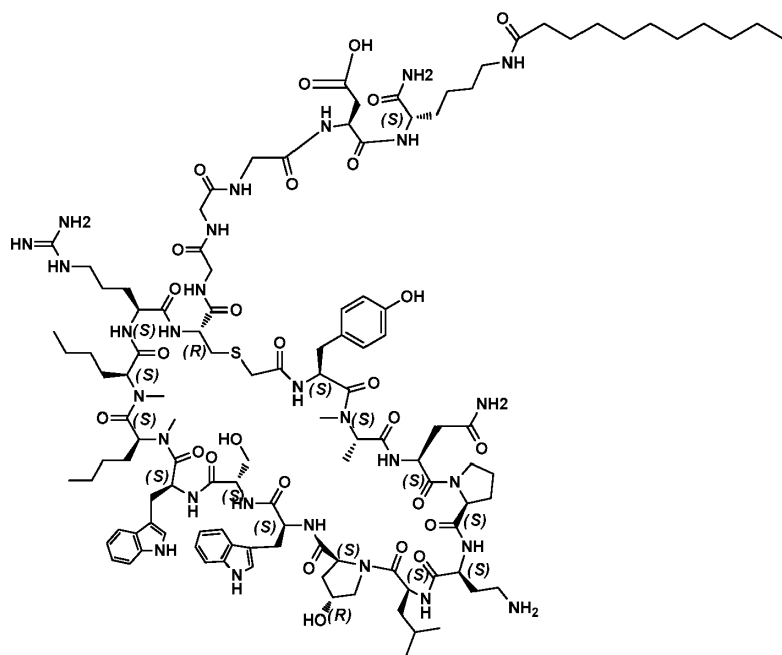
,



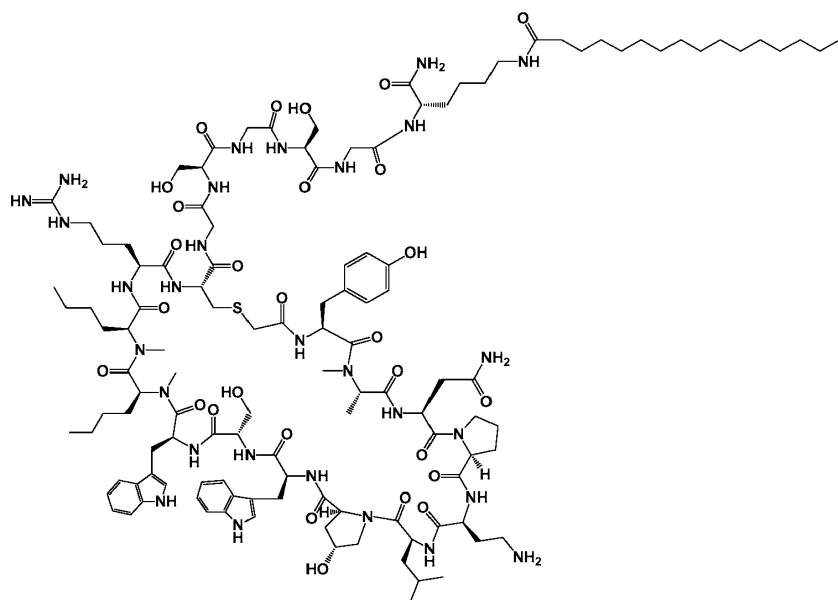
,



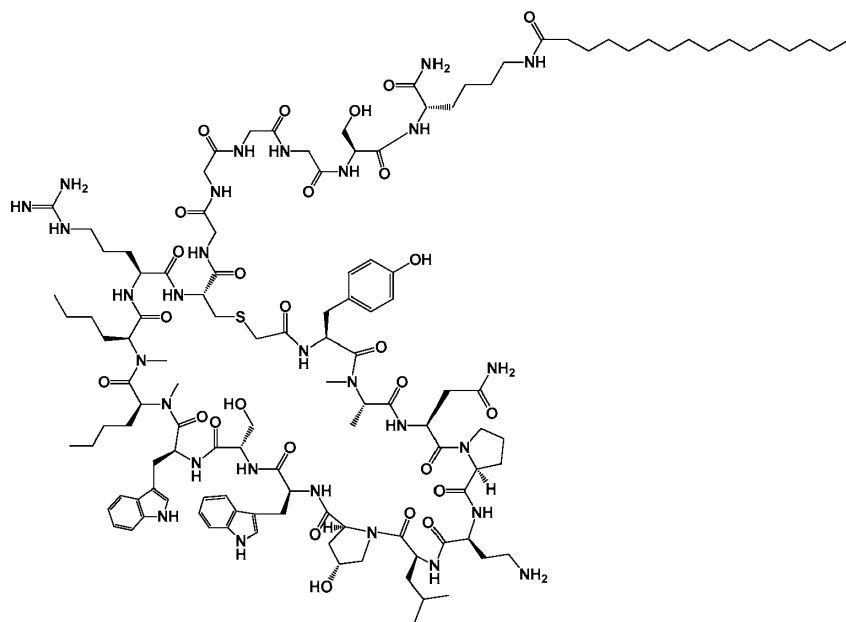




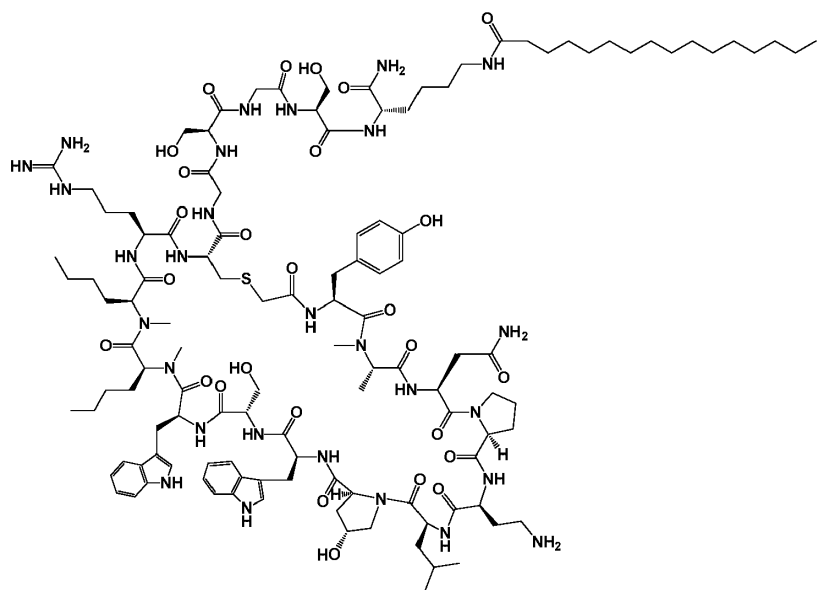




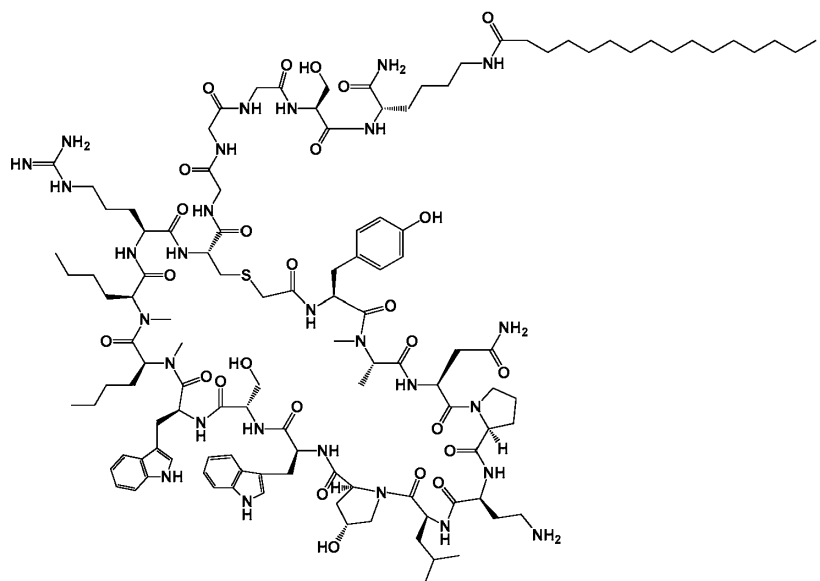
9



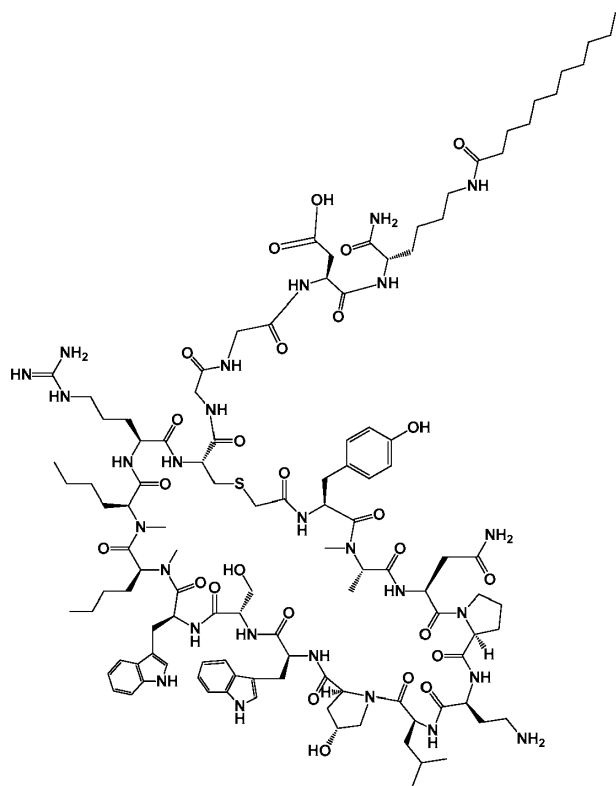
9



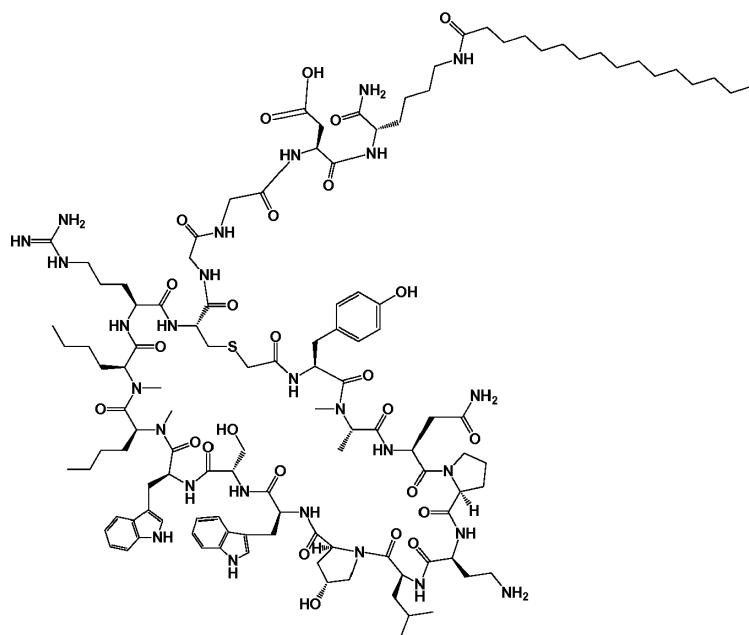
,



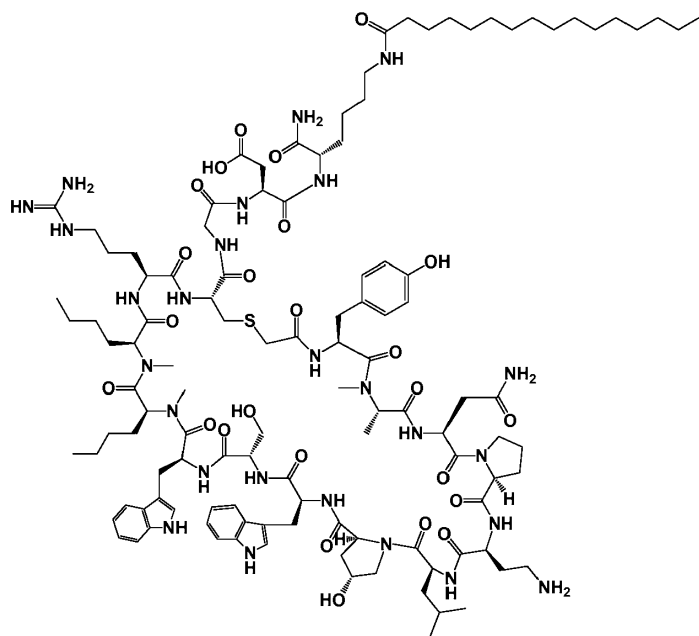
,



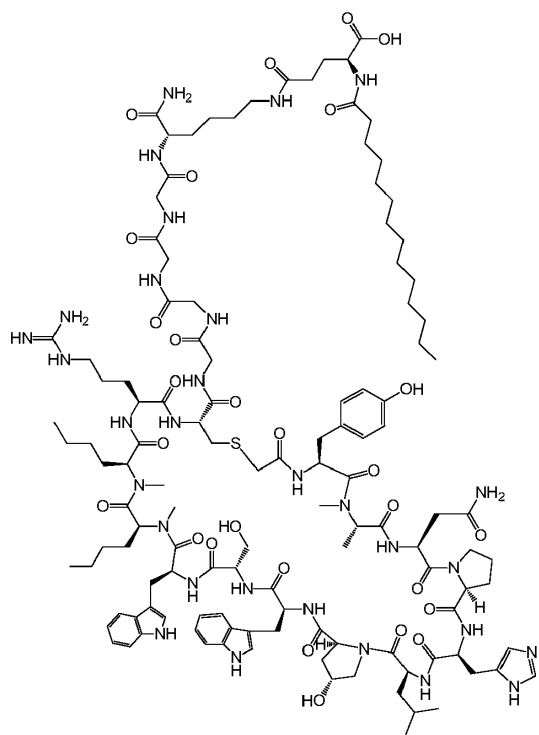
,



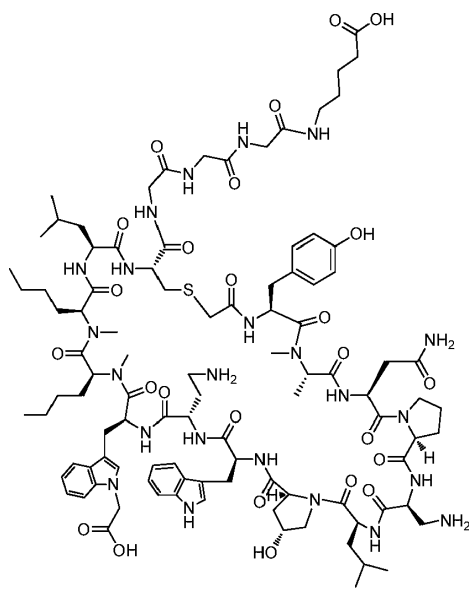
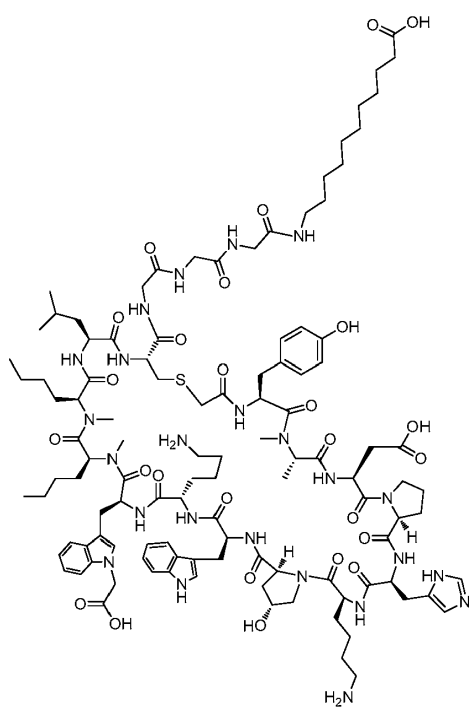
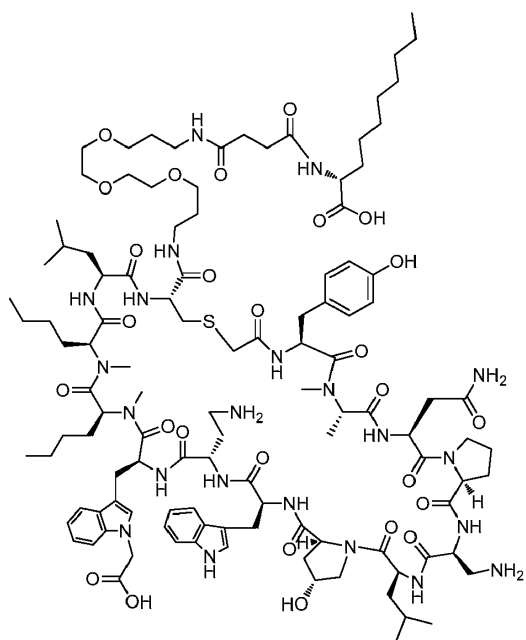
,

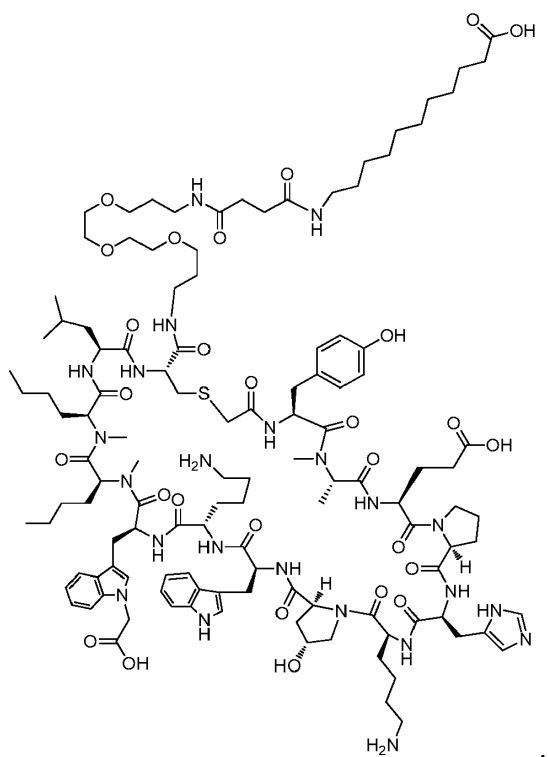
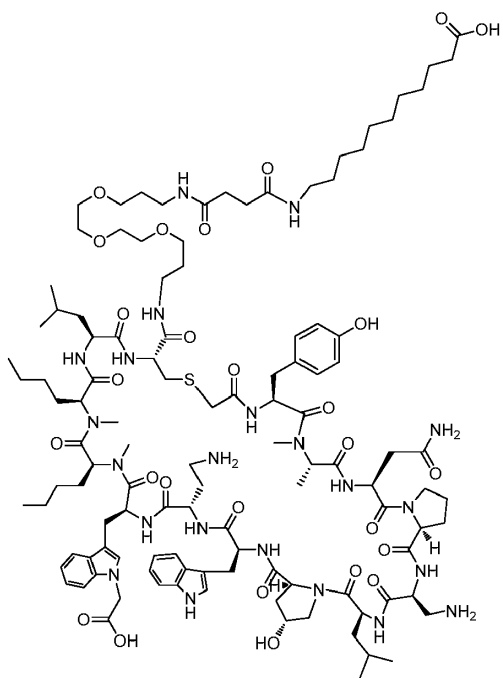


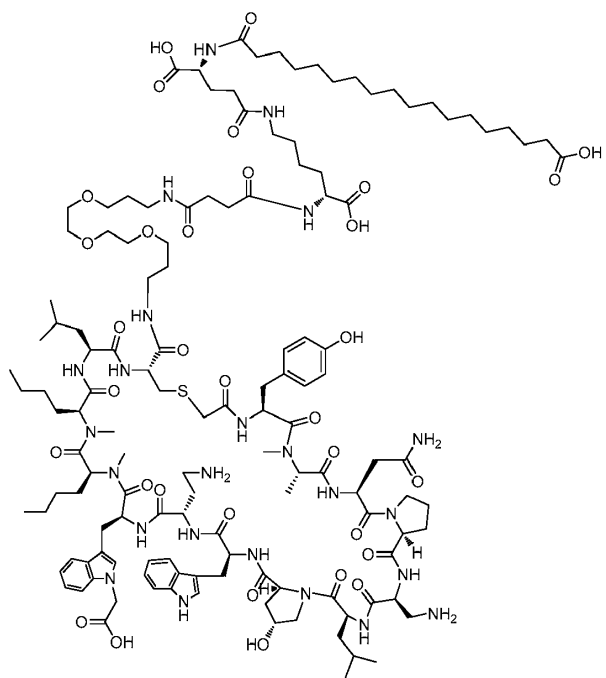
,



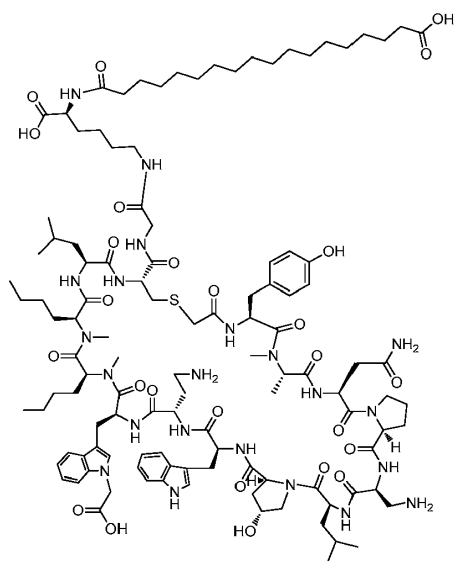
,





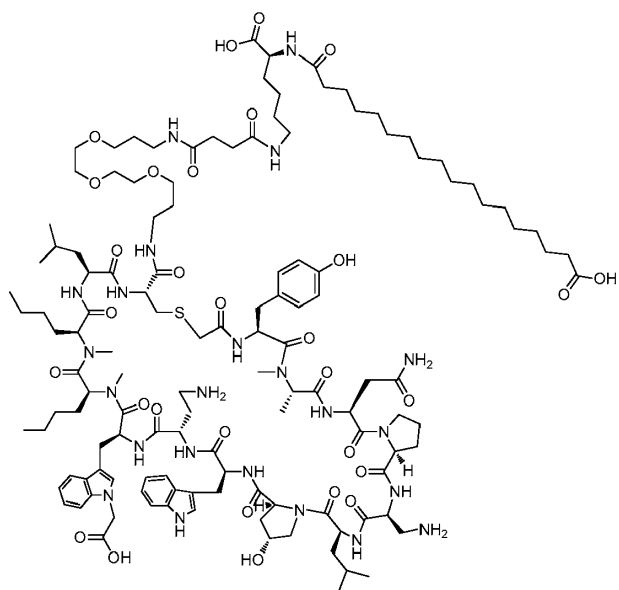


,



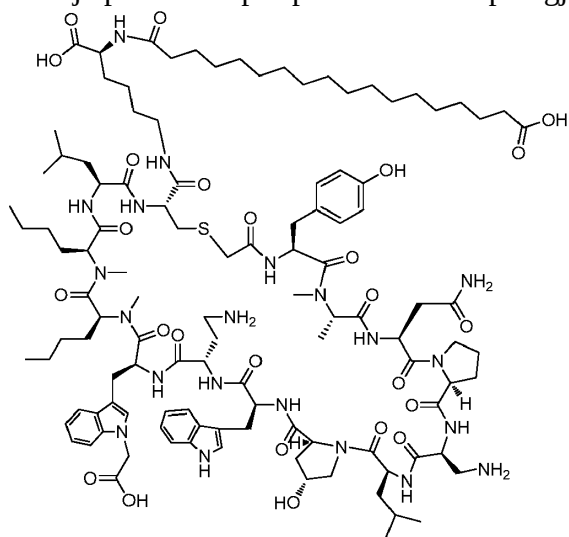
,

dhe

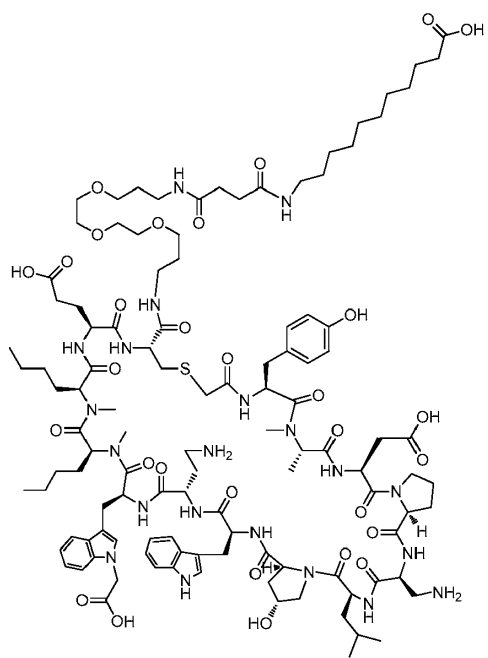
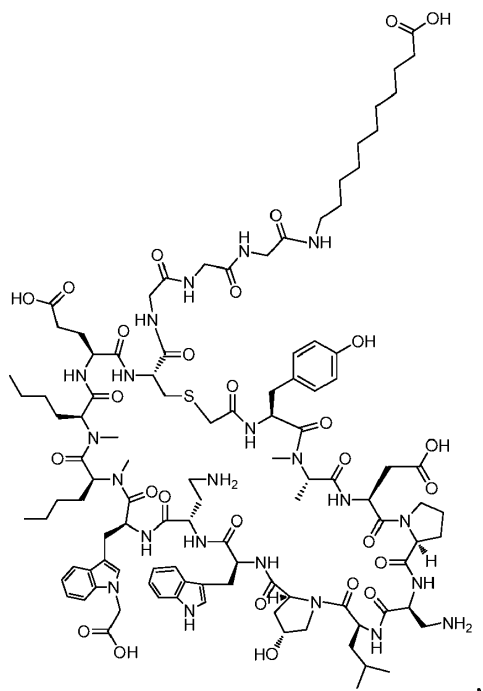


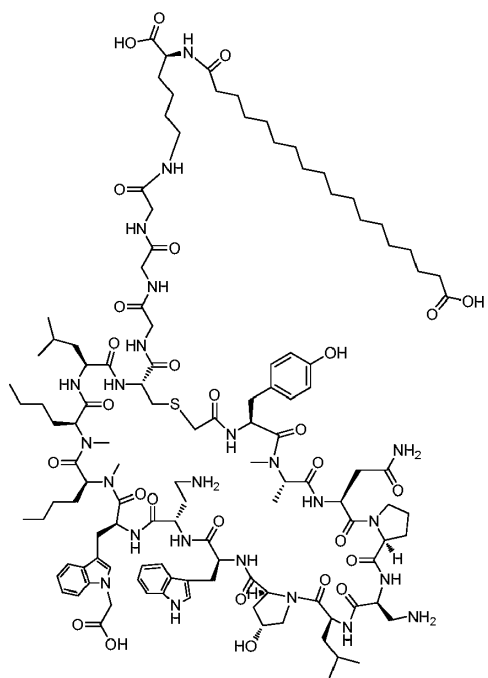
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

**21.** Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga:

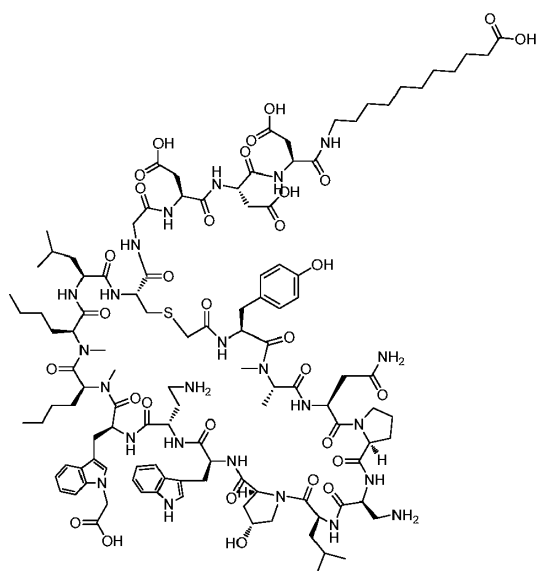




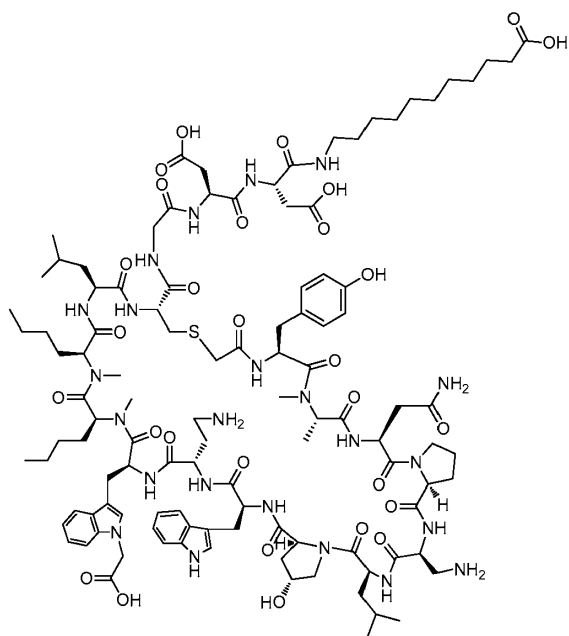




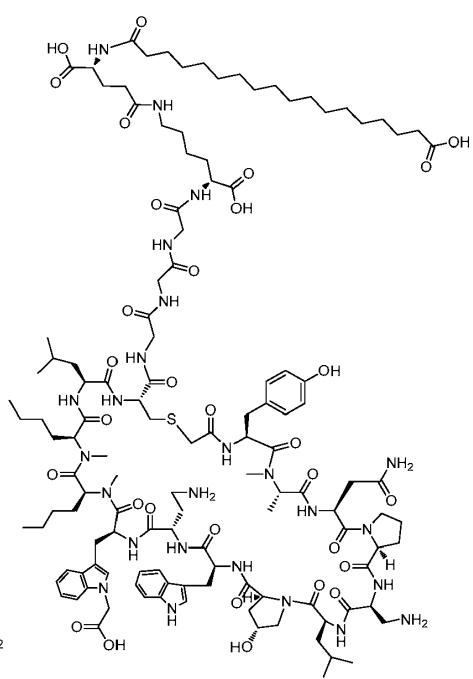
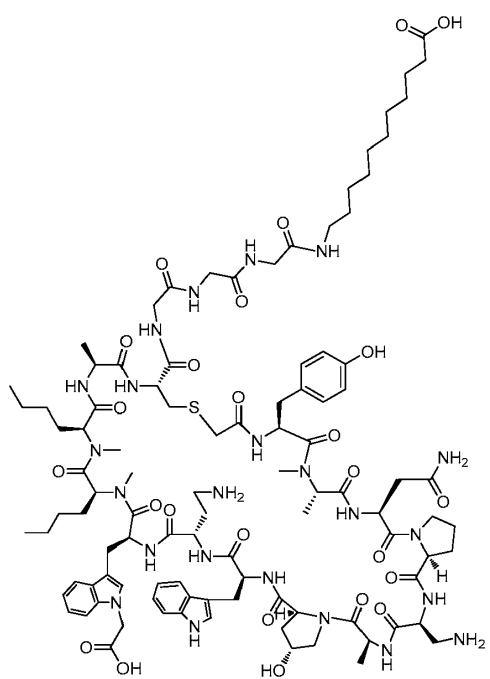
,

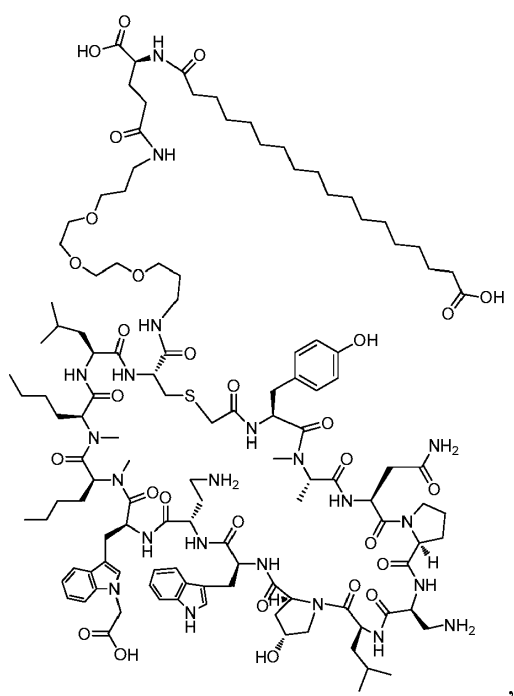
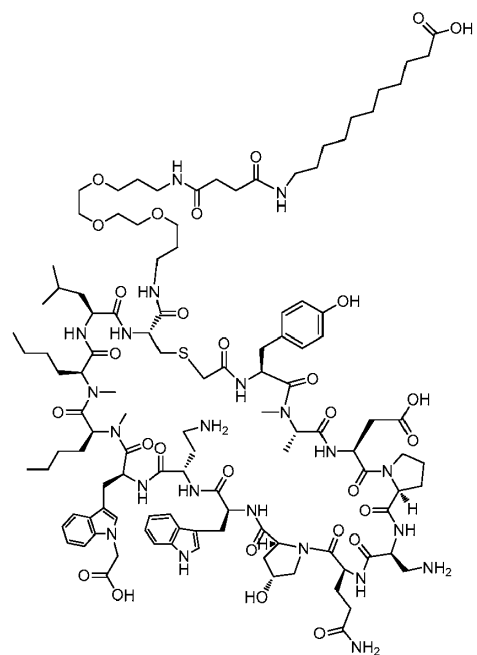


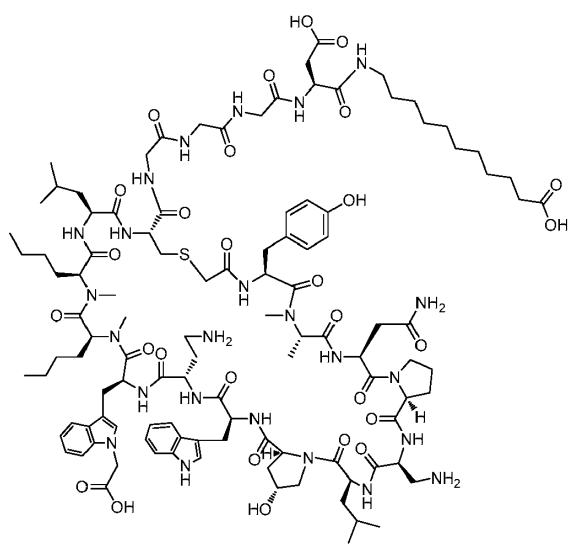
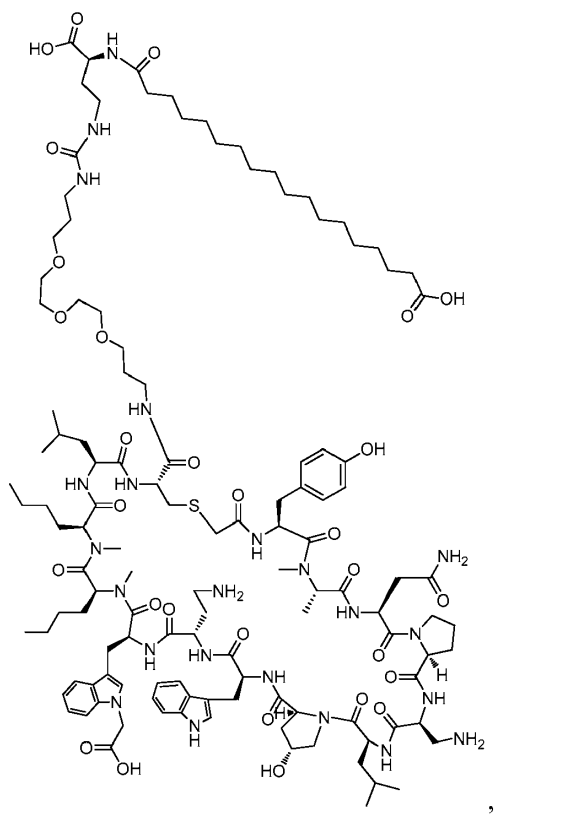
,

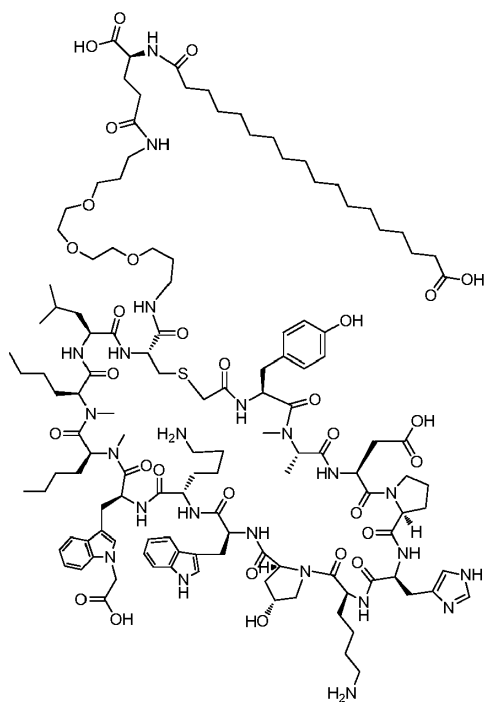


,

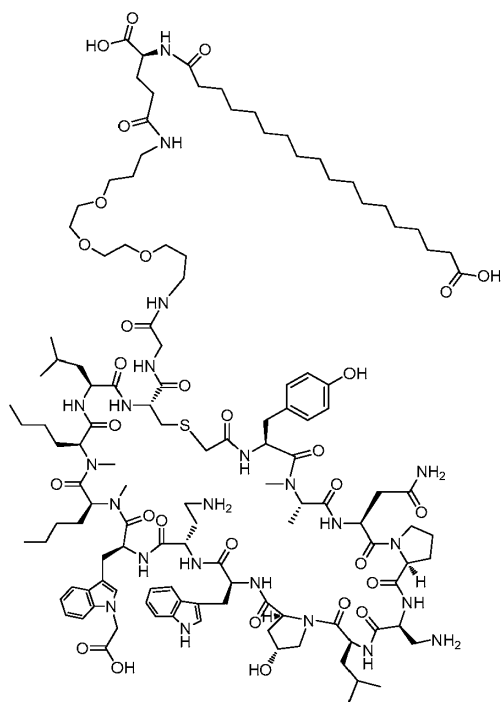




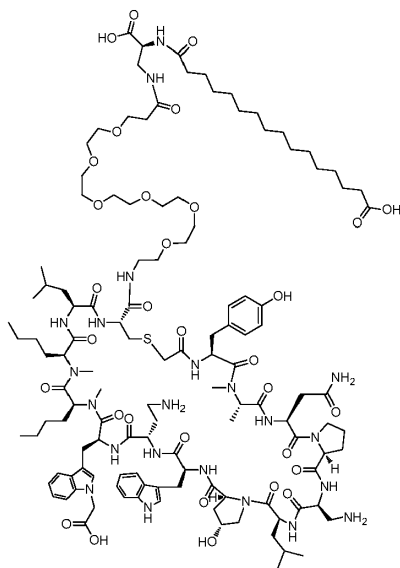




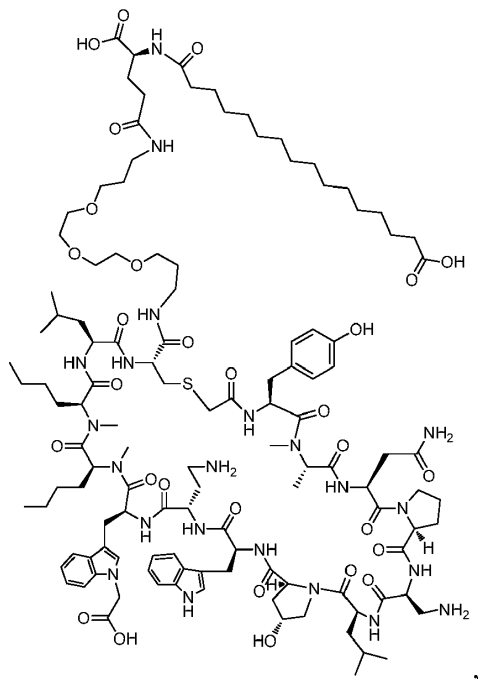
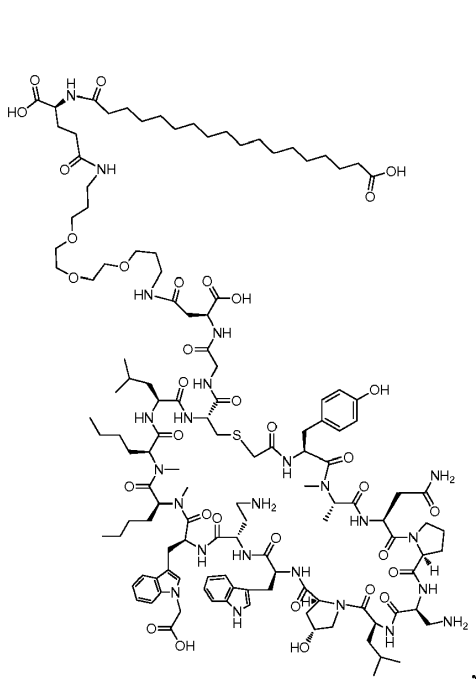
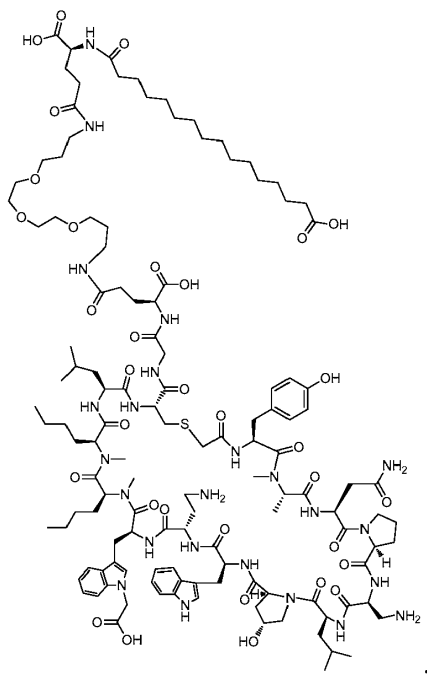
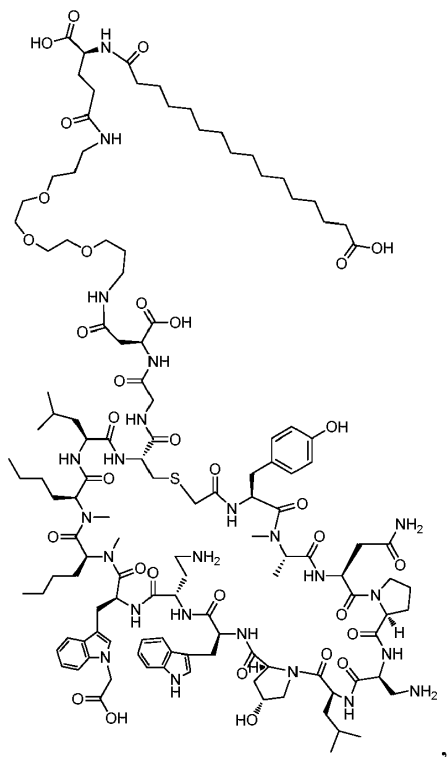
,

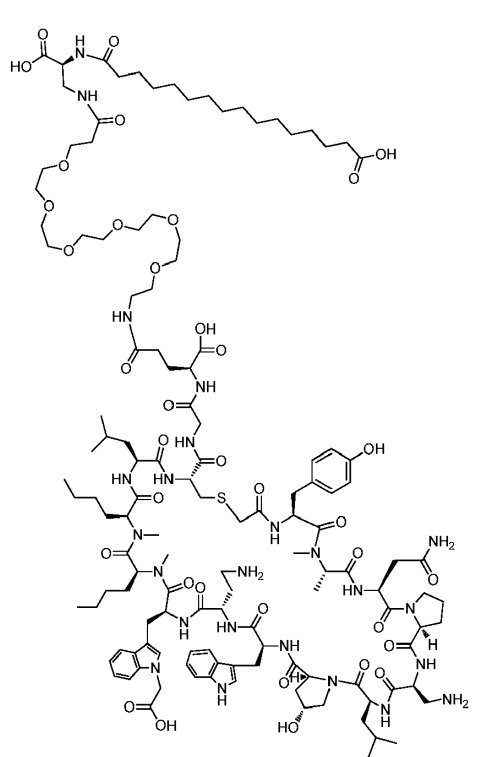
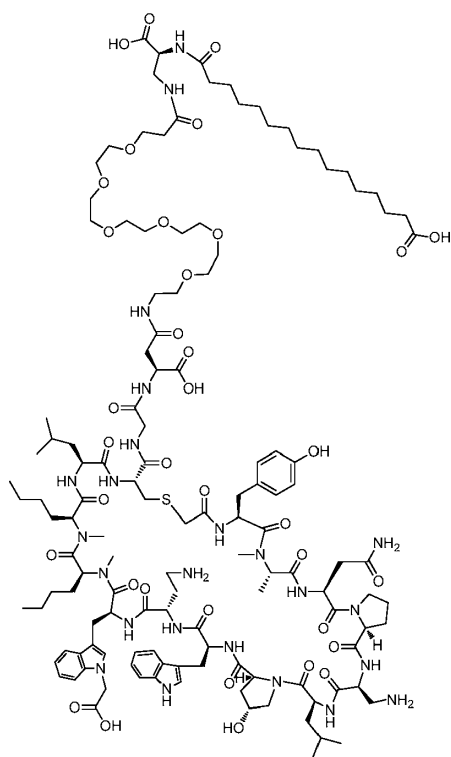
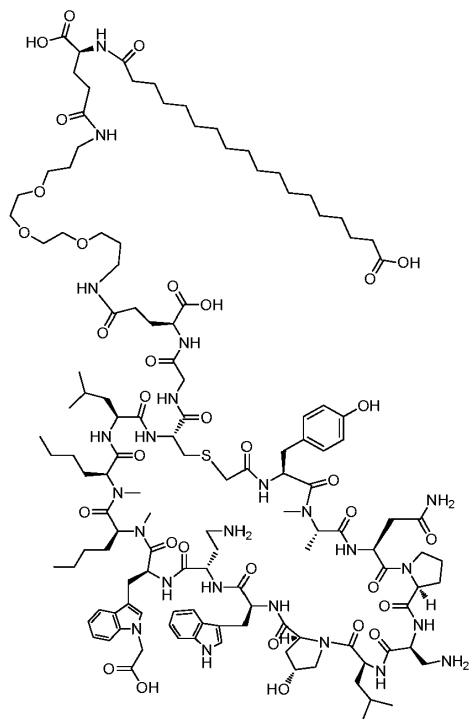
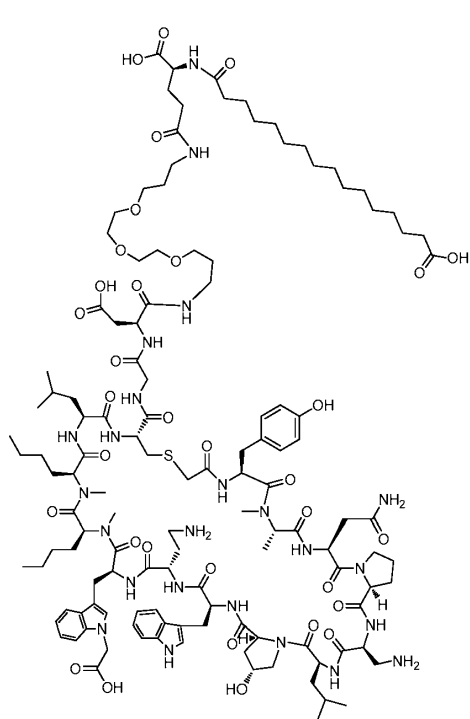


,

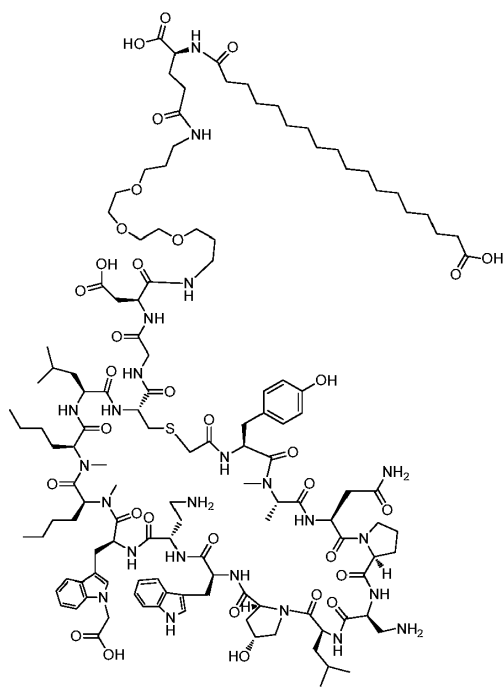


,

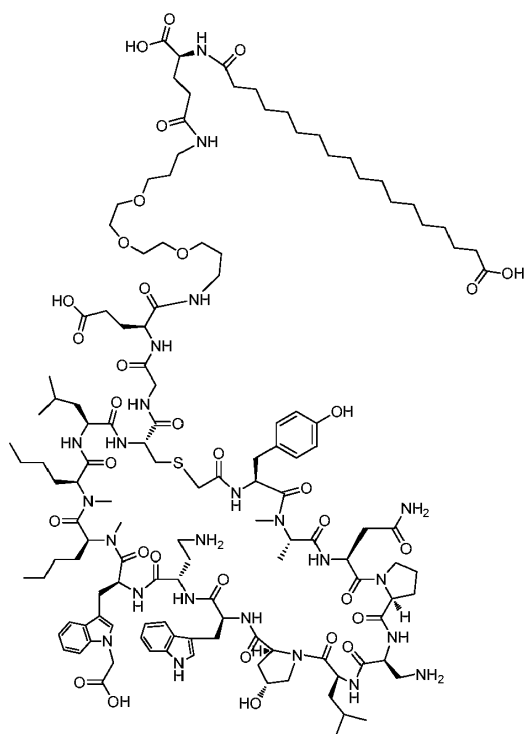




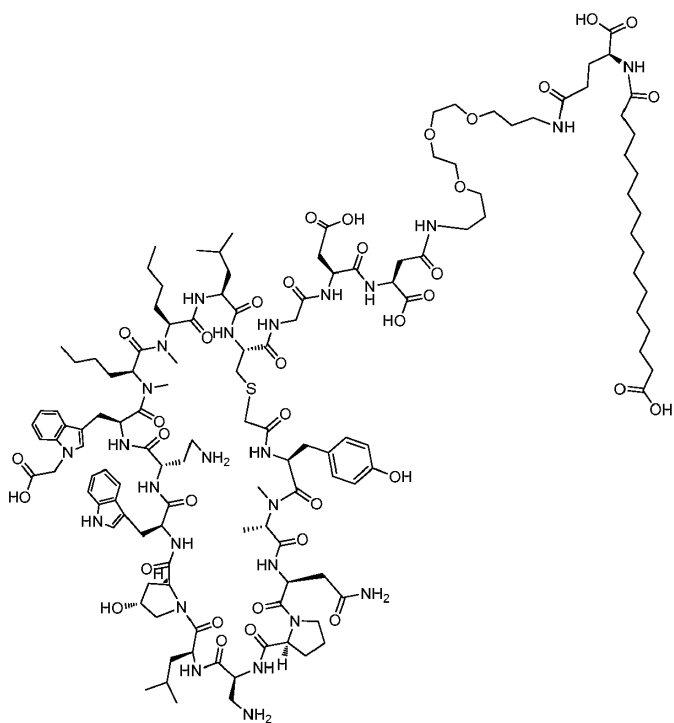
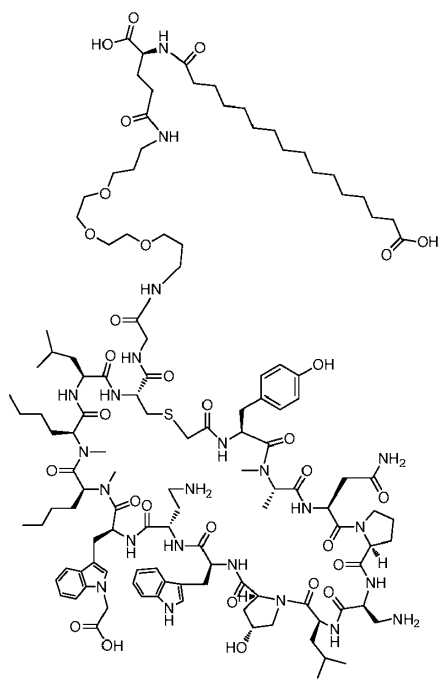


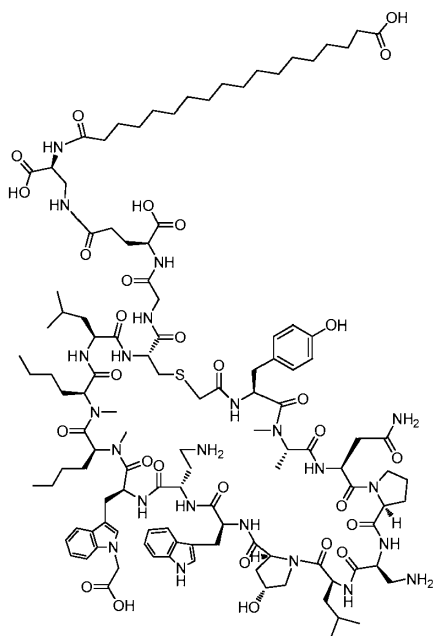
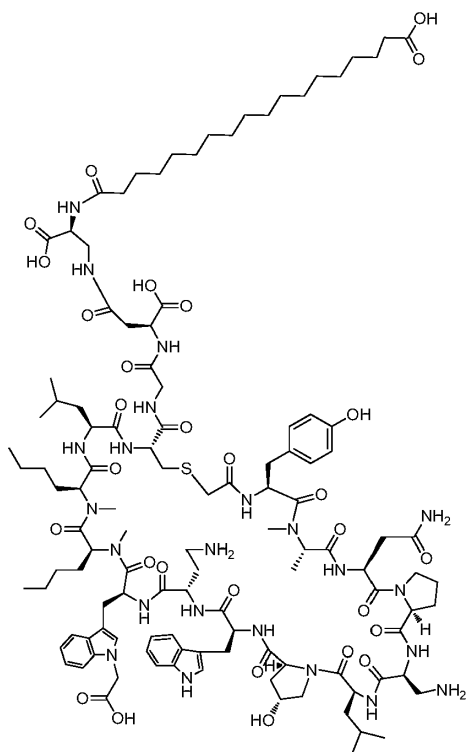
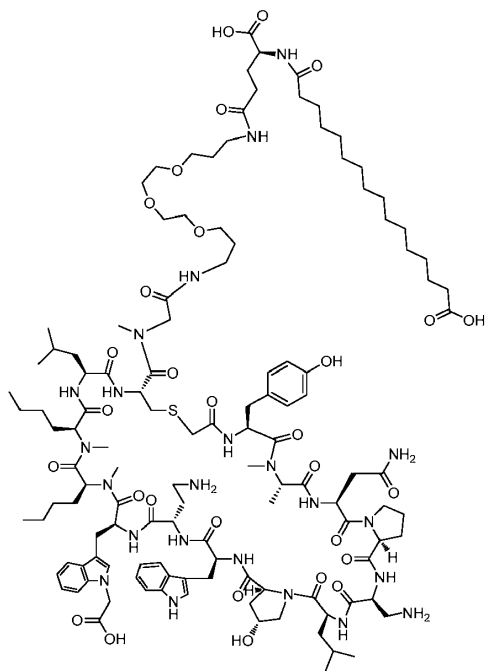
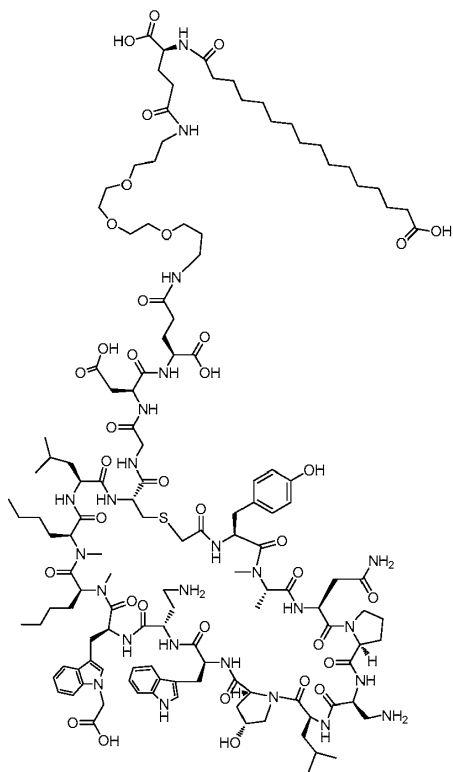


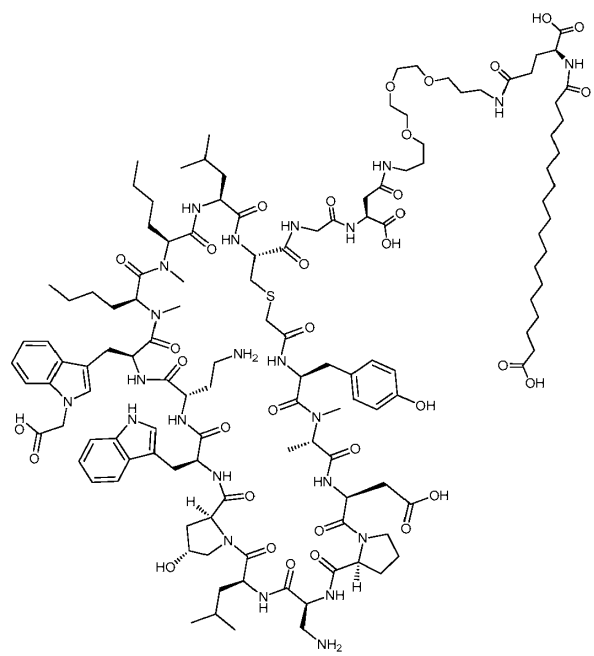
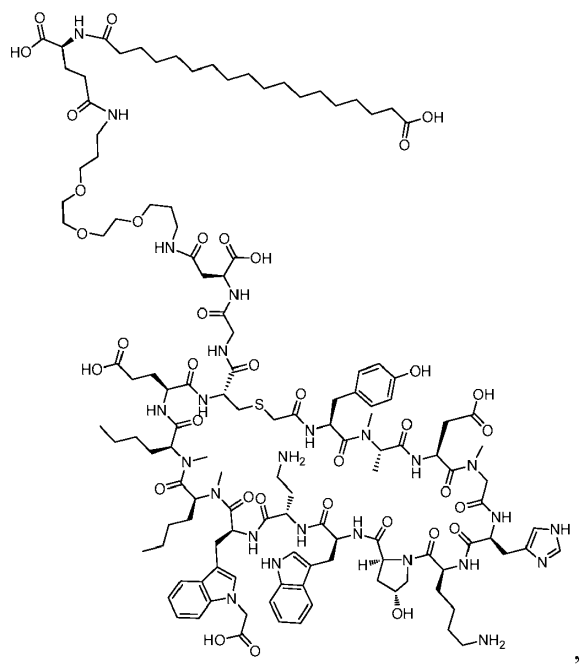
,

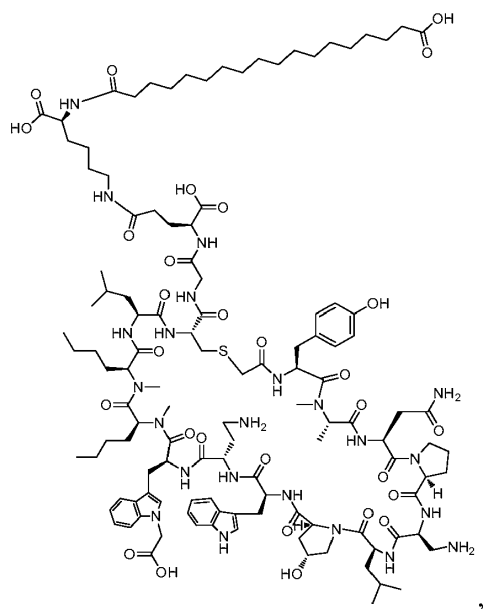
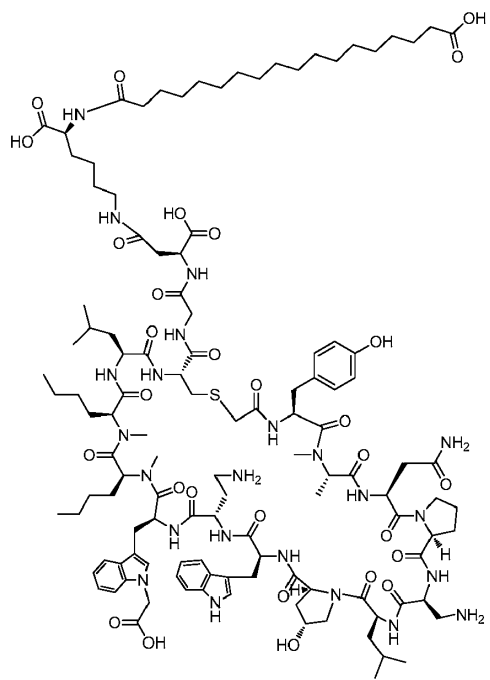


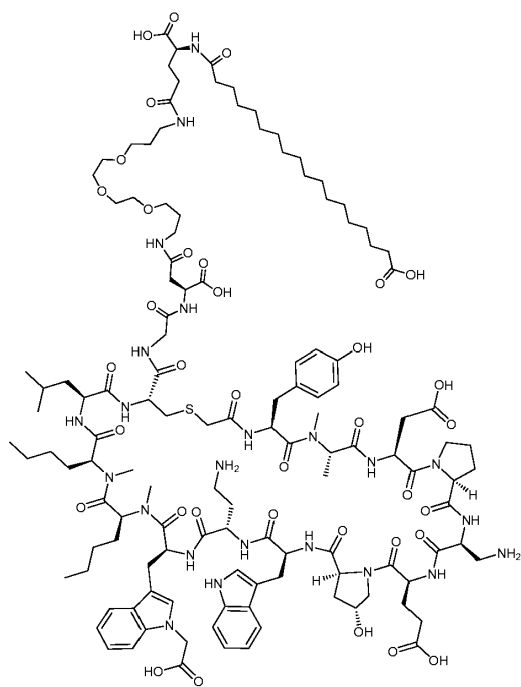
,



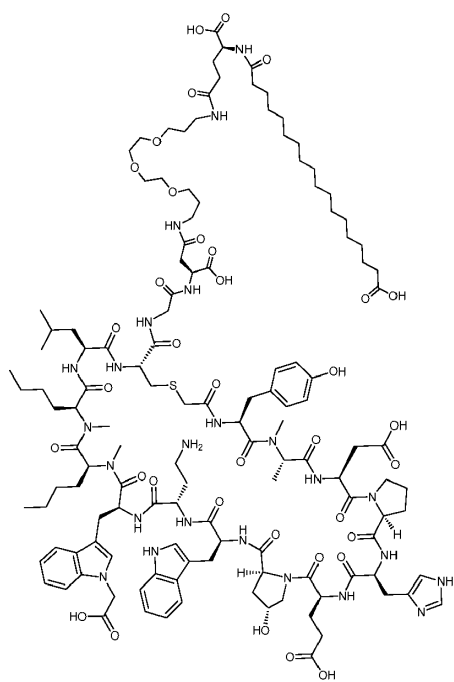




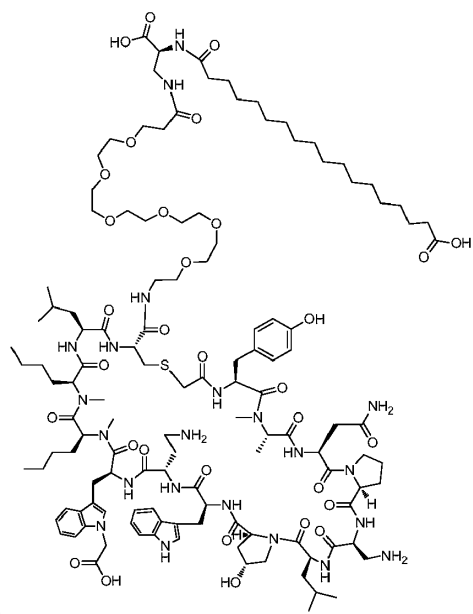




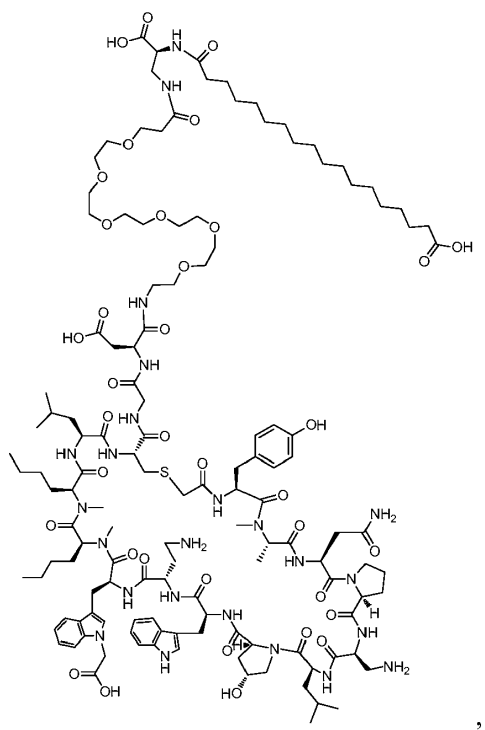
,



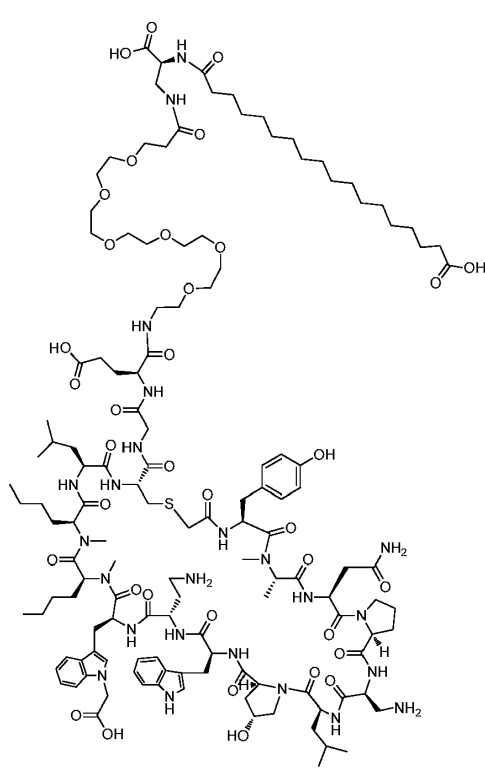
,



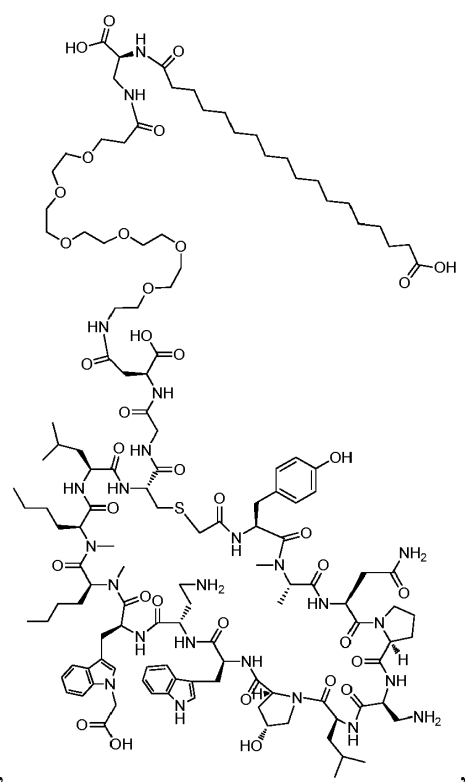
,



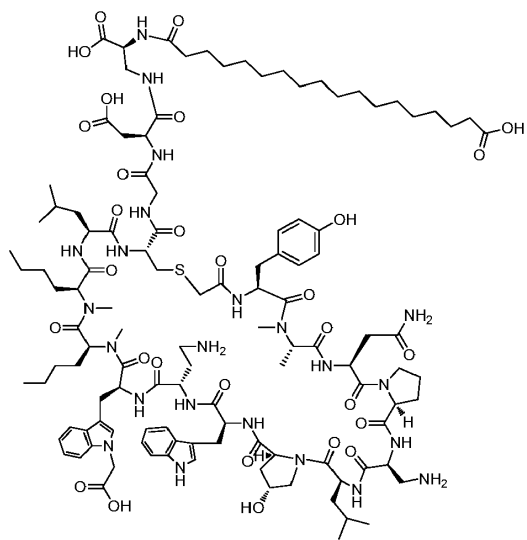
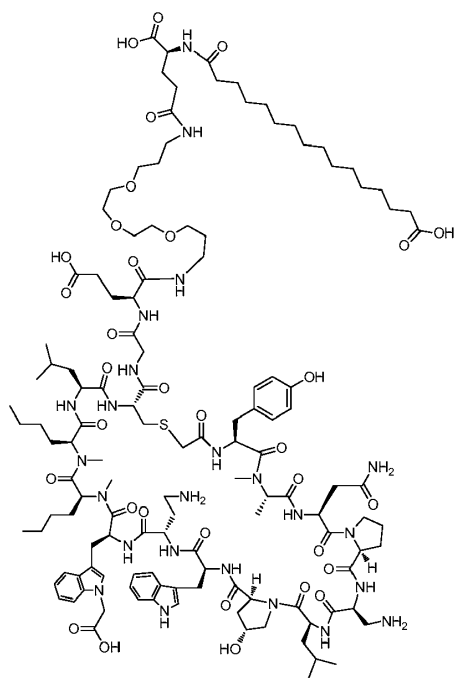
,



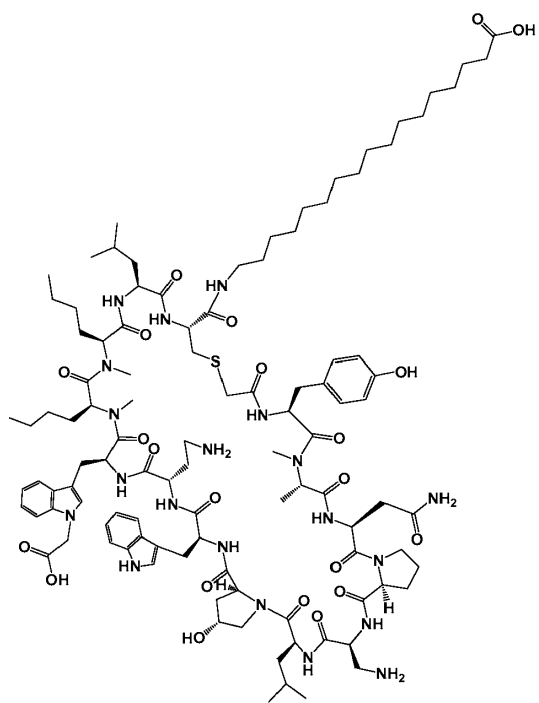
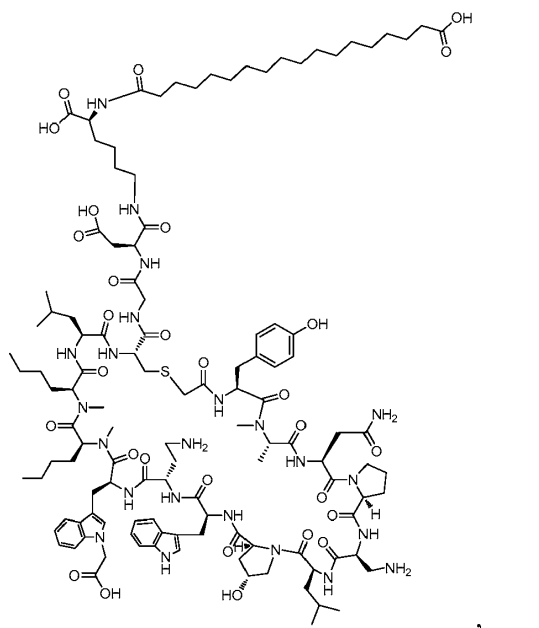
,

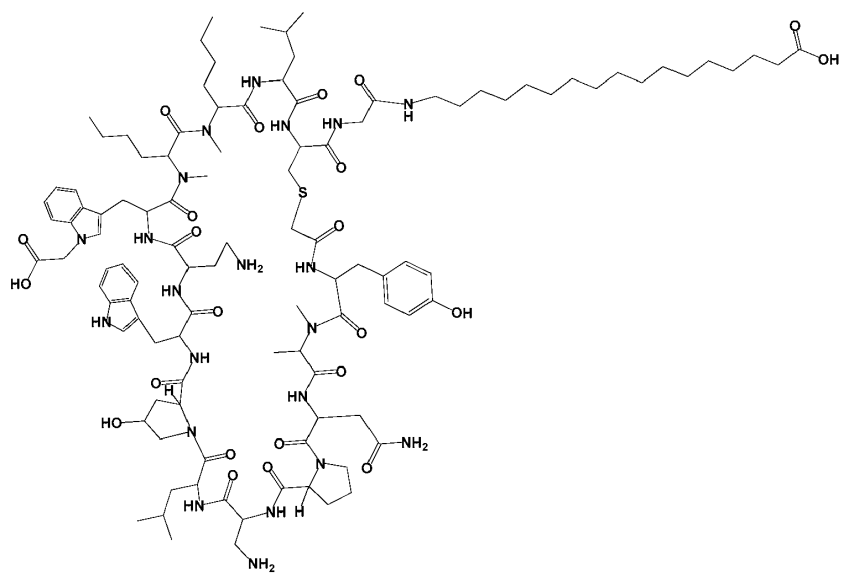


,

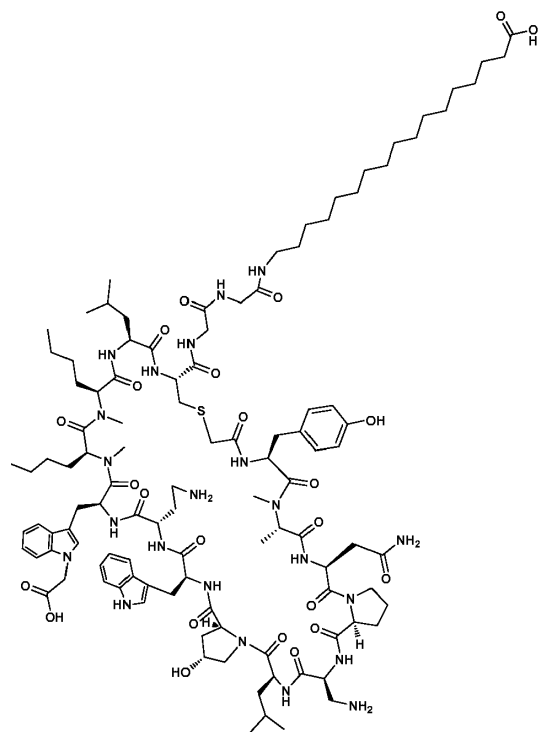




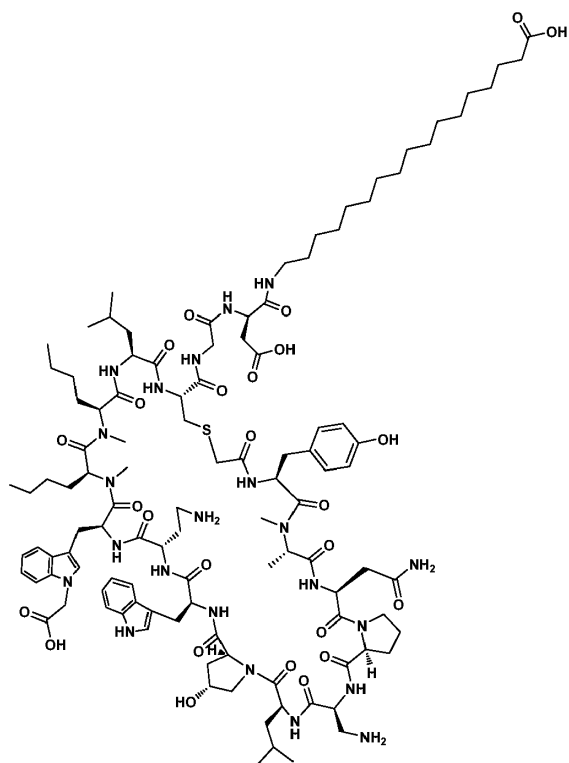




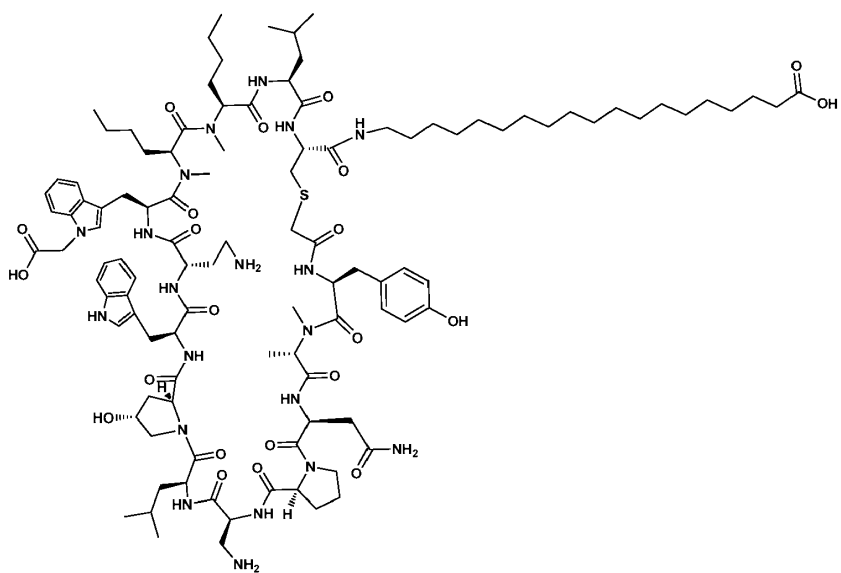
9



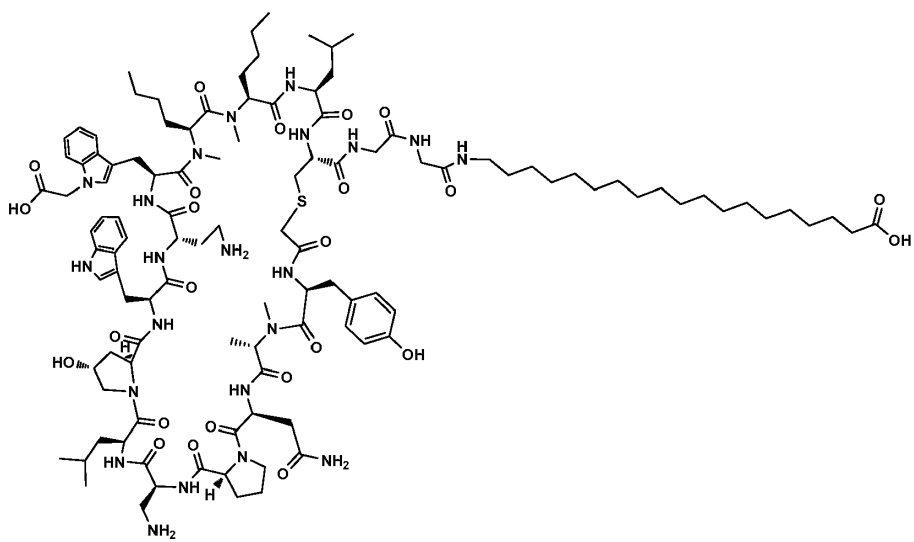
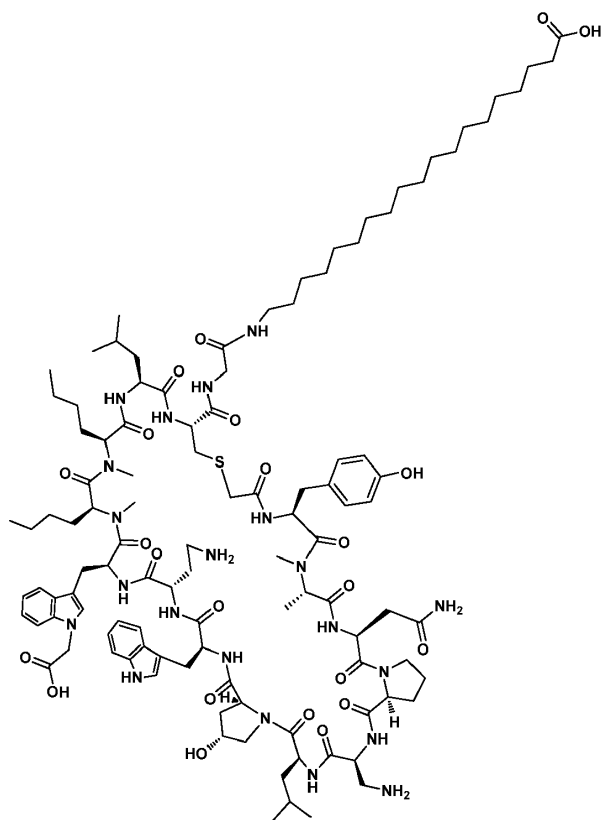
9

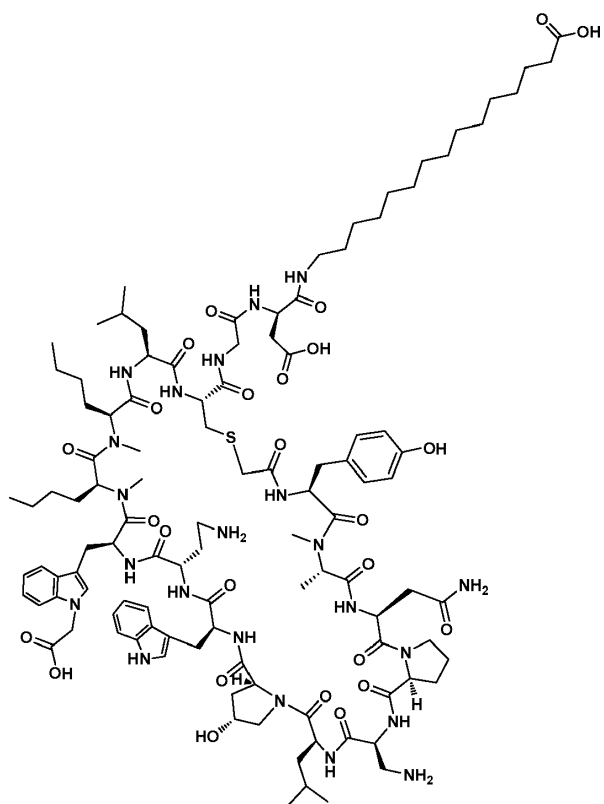
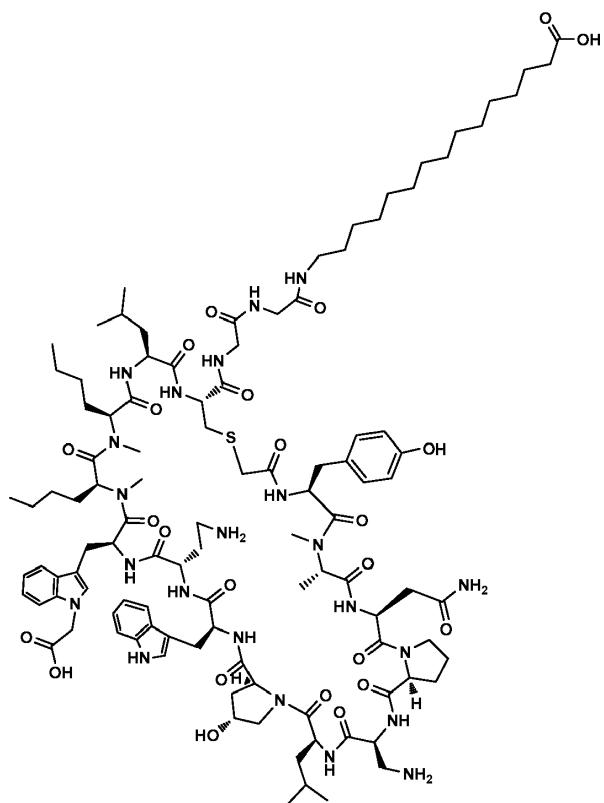


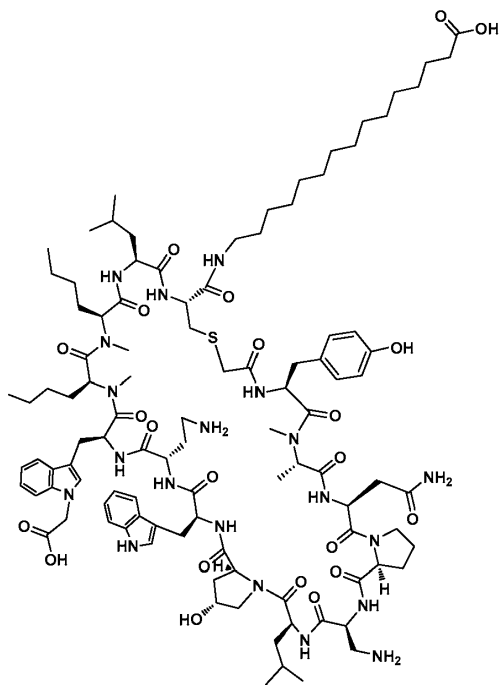
9



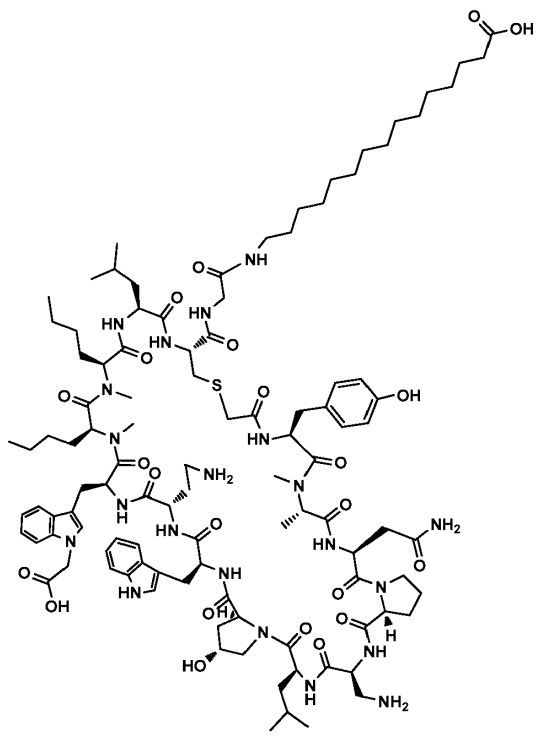
9





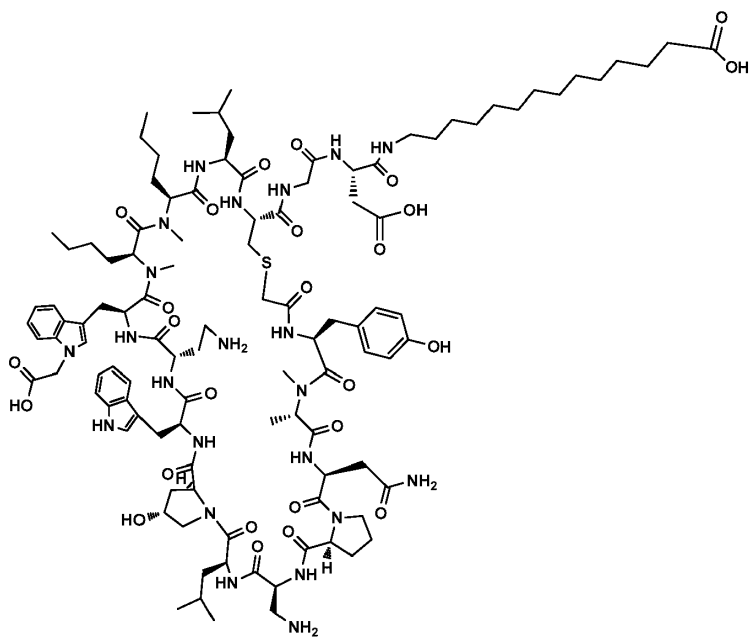
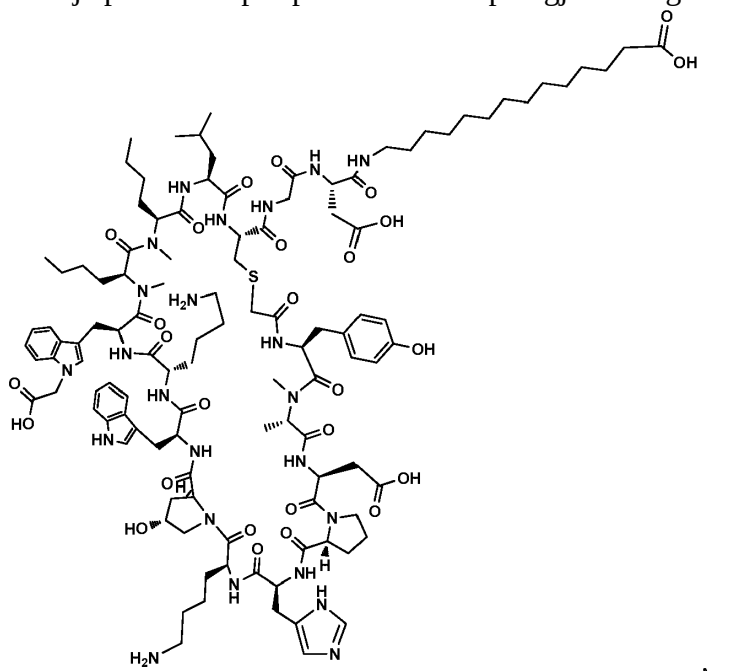


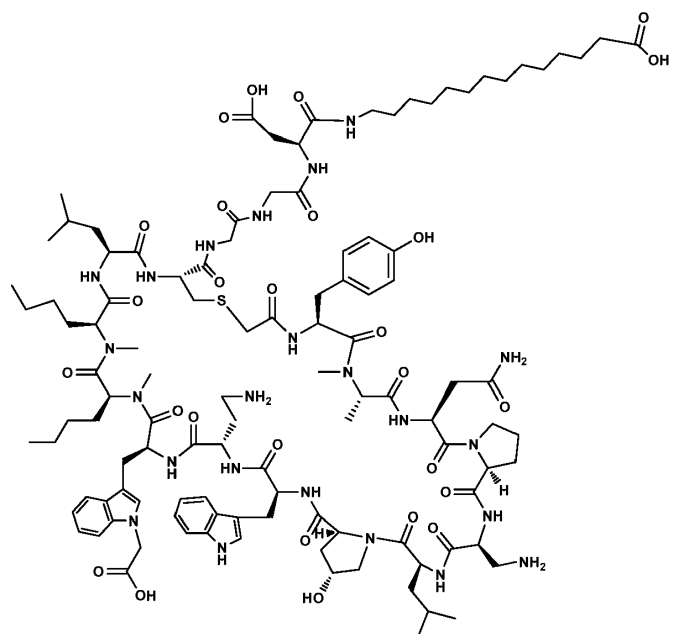
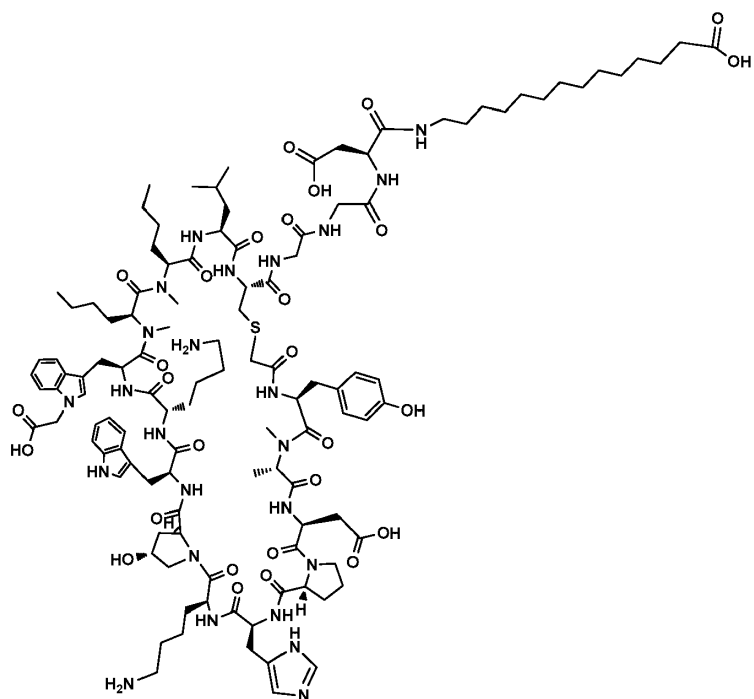
dhe



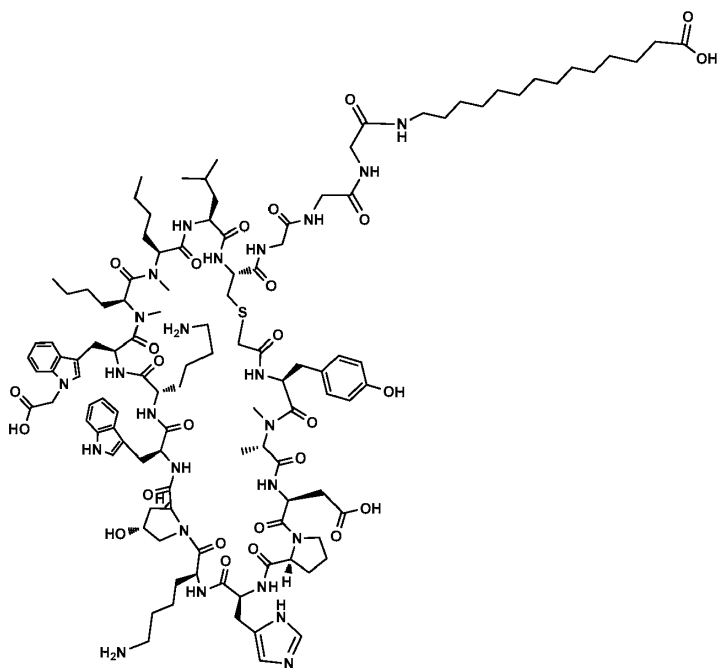
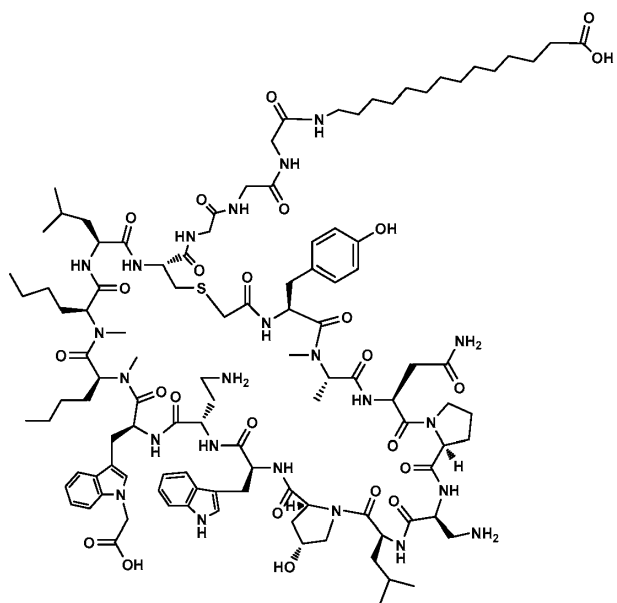
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

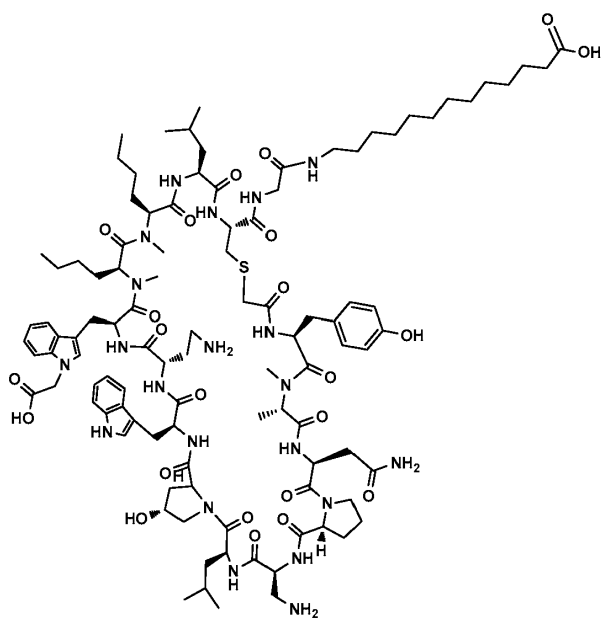
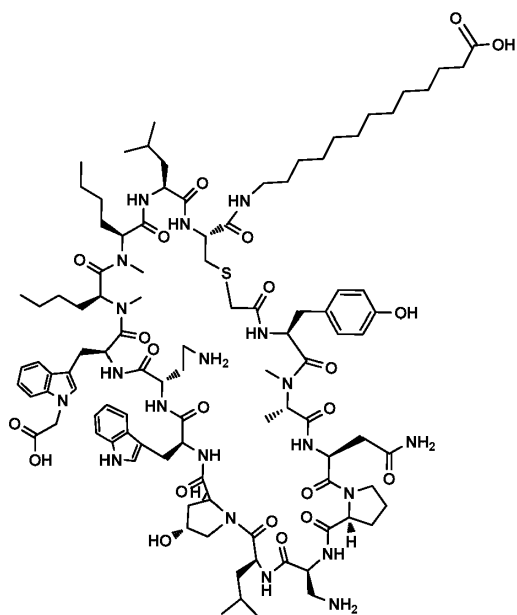
22. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga:

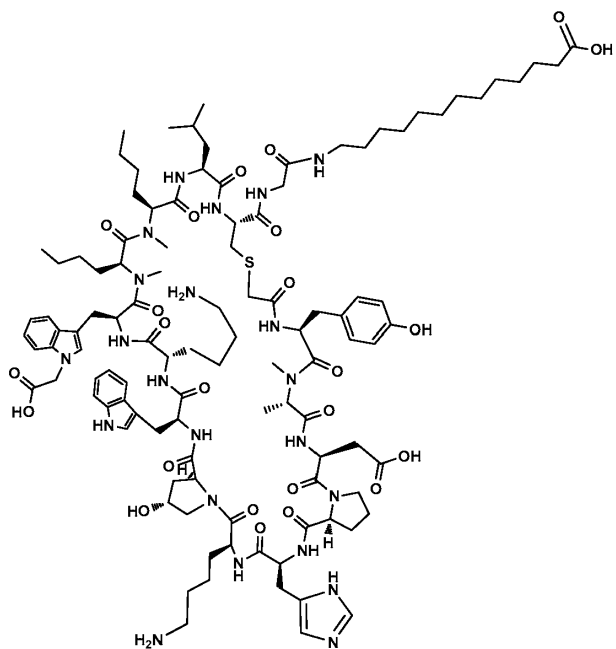
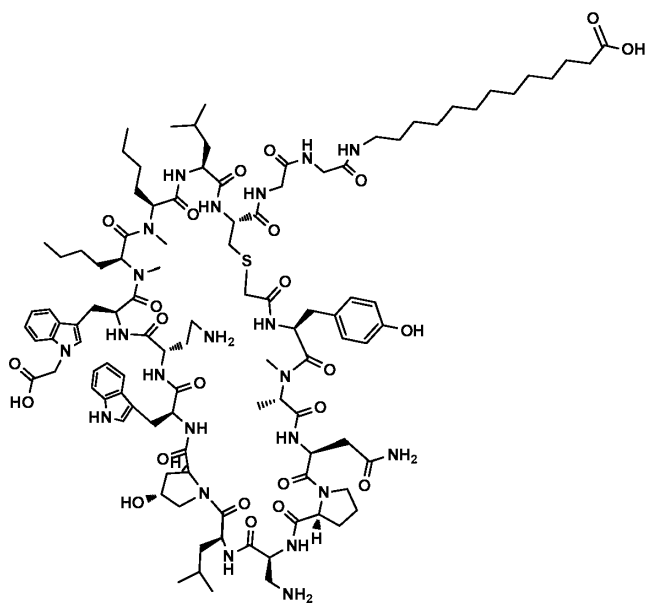


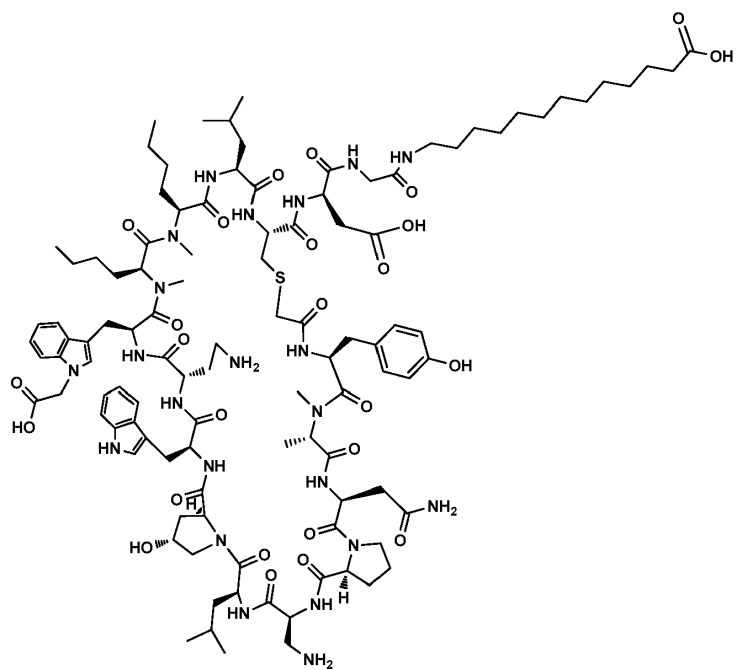




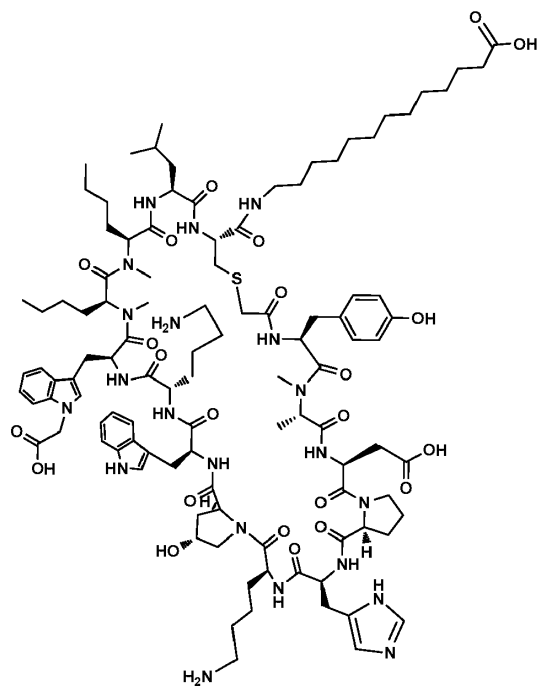




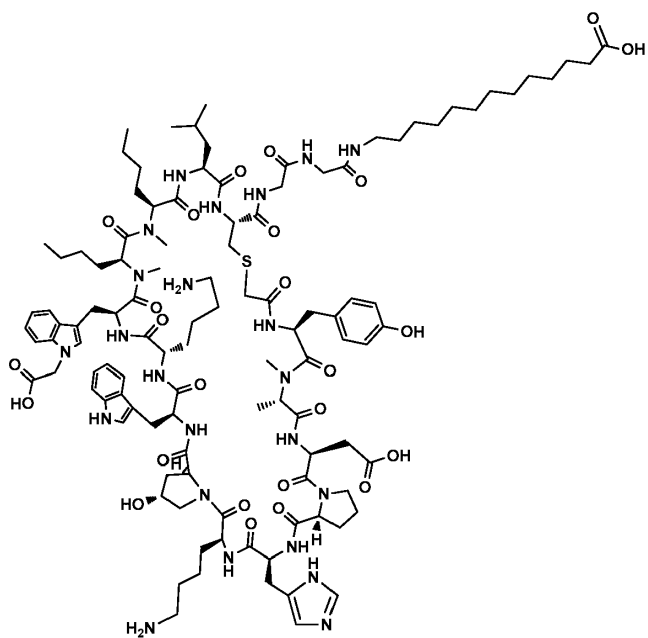




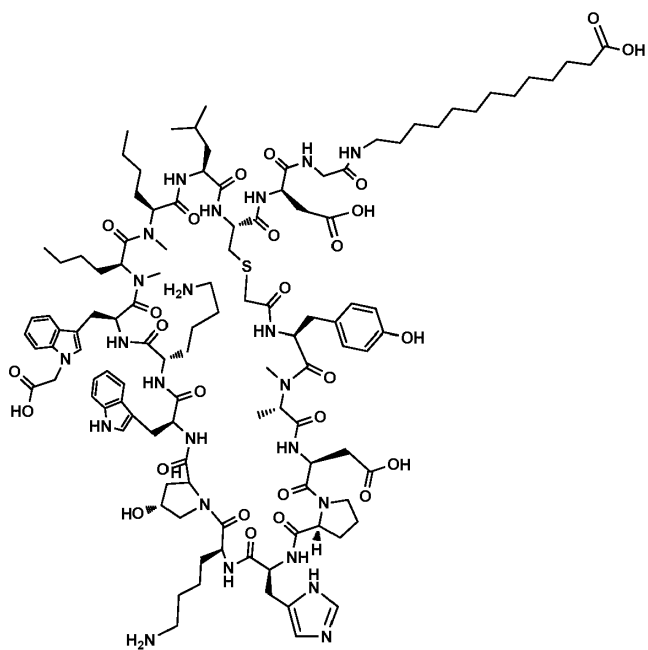
,



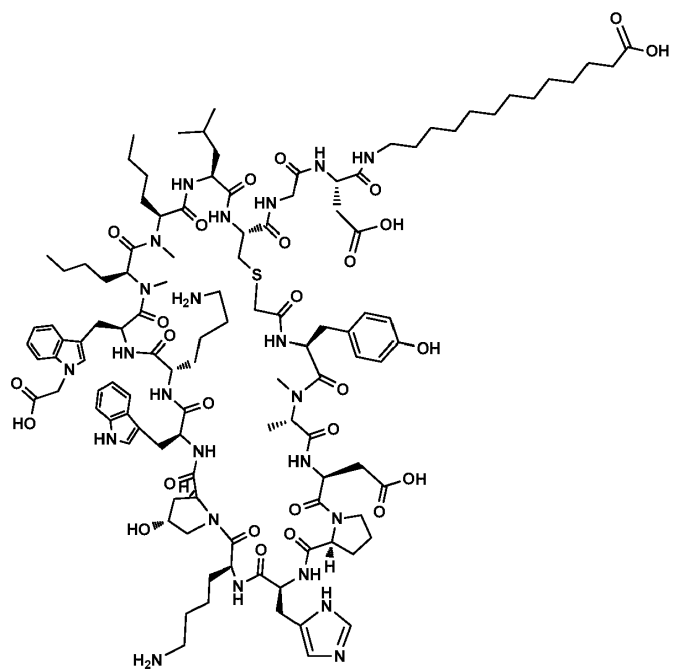
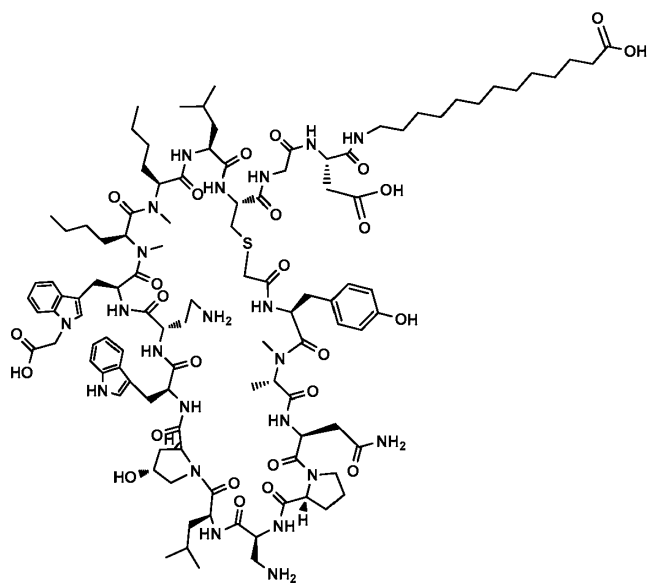
,

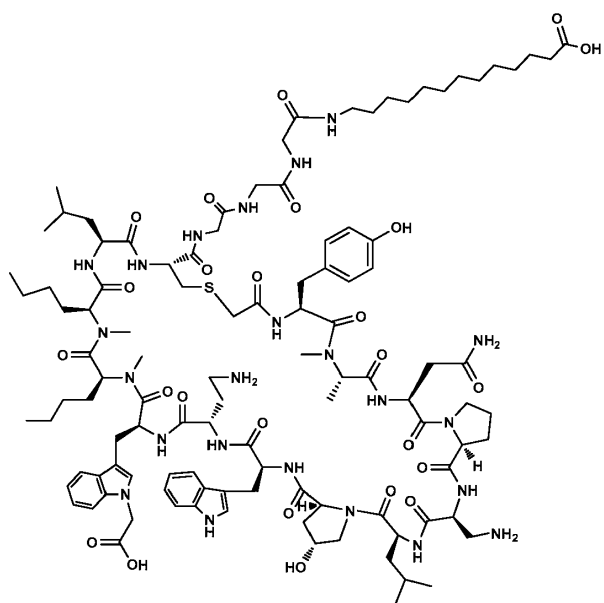
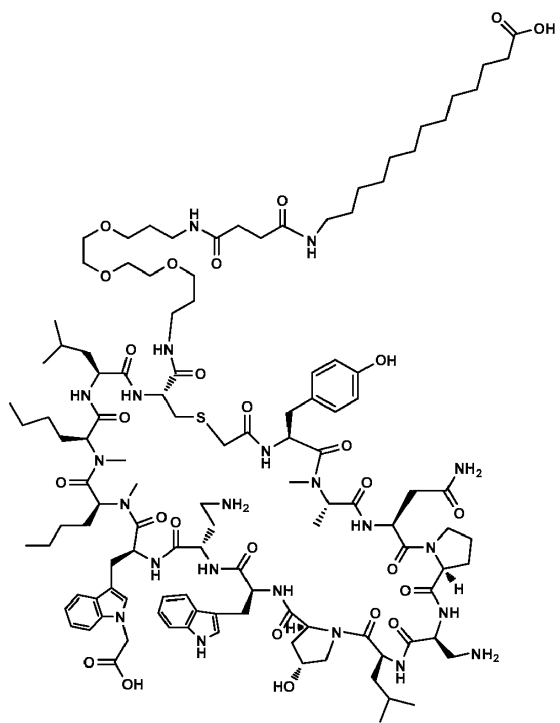


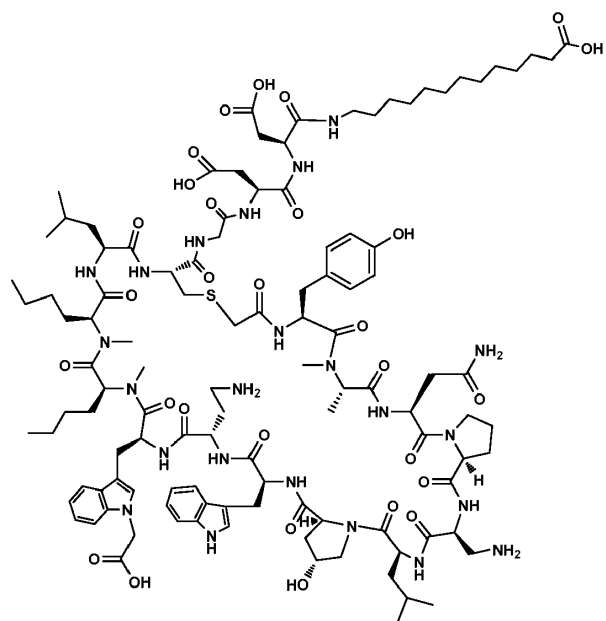
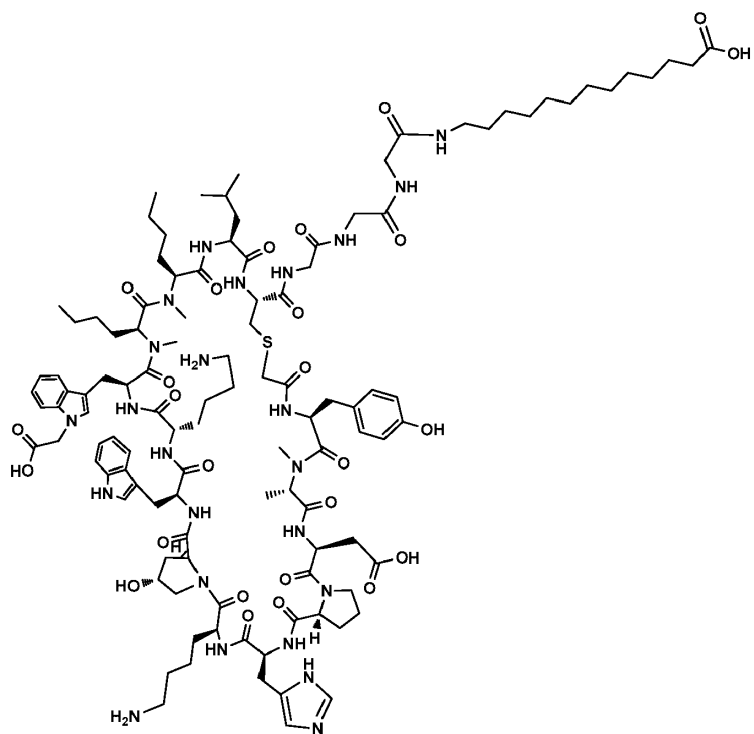
,



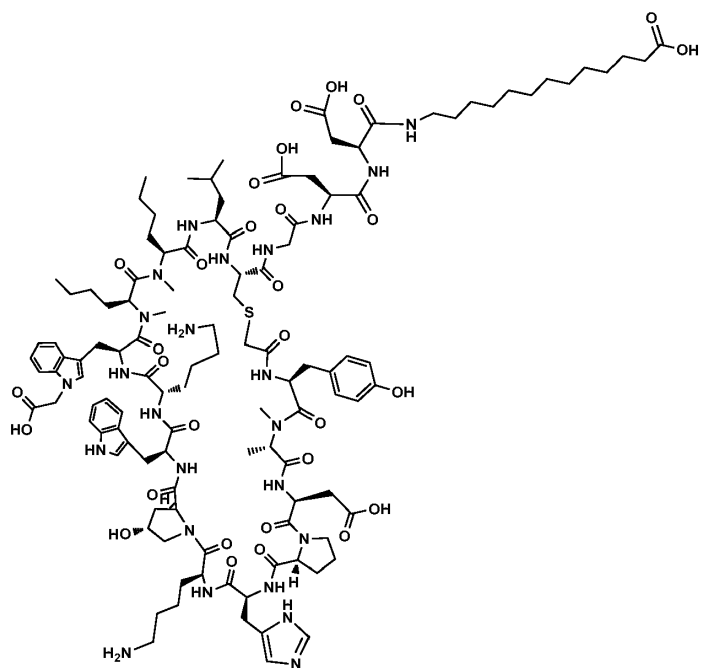
,



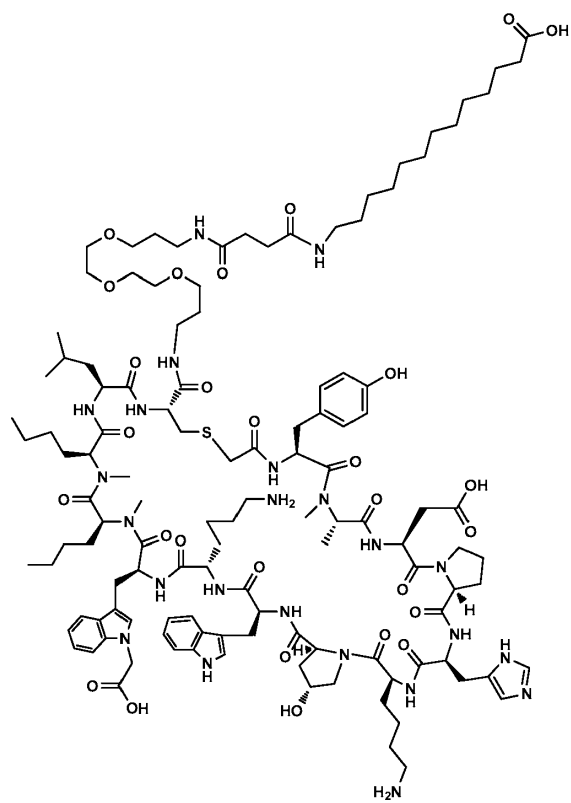




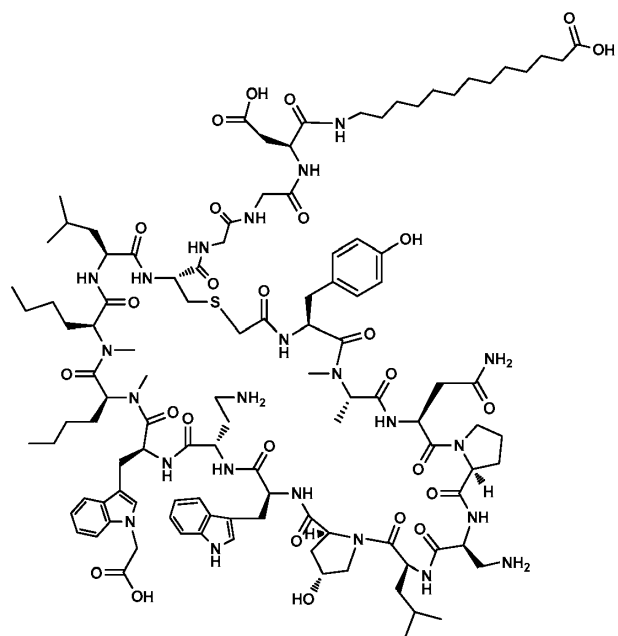
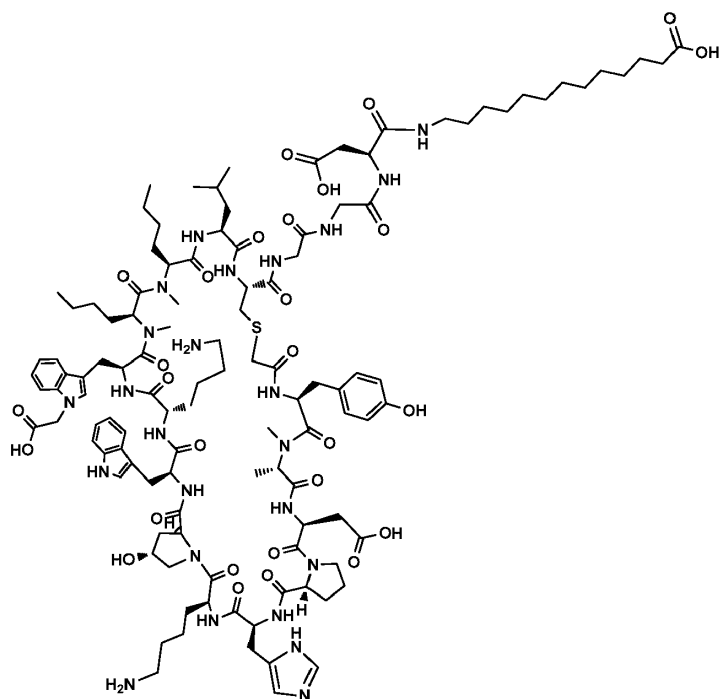


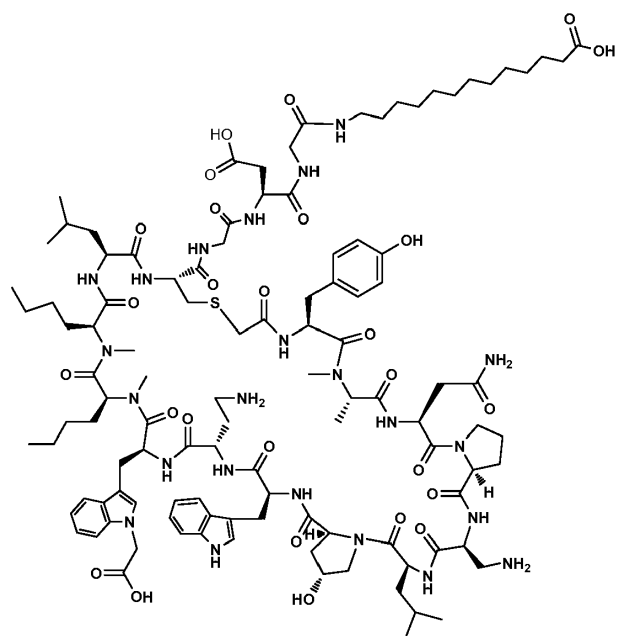
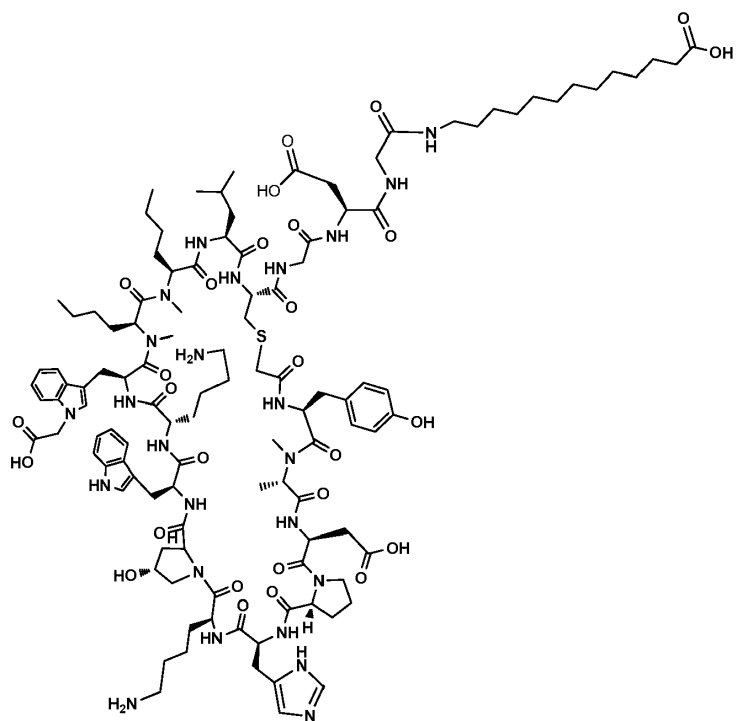


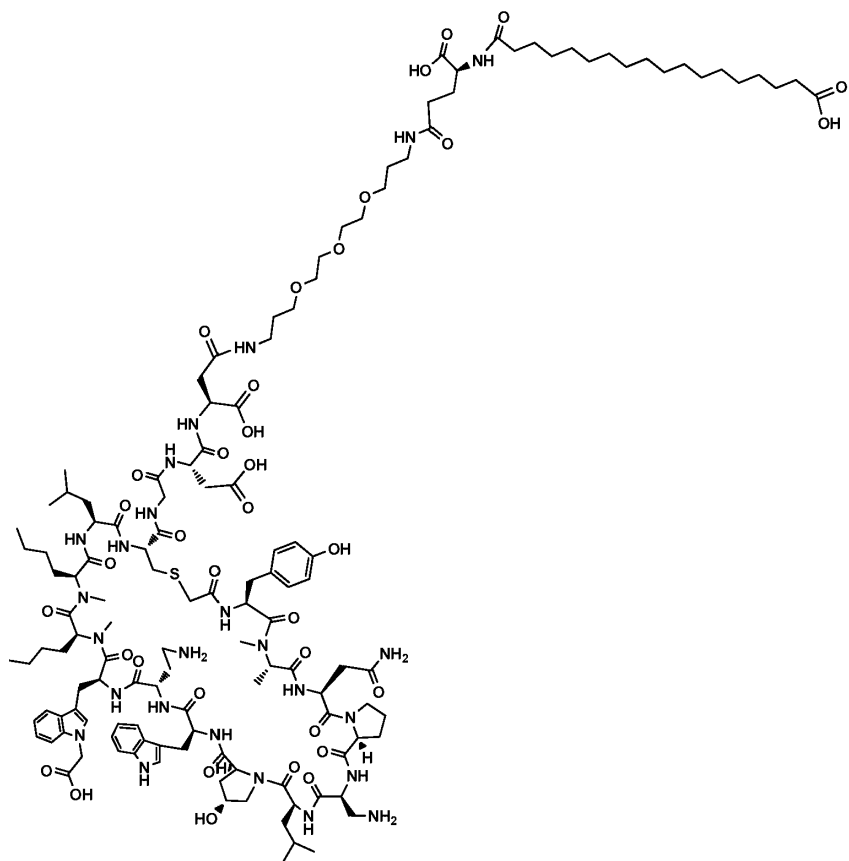
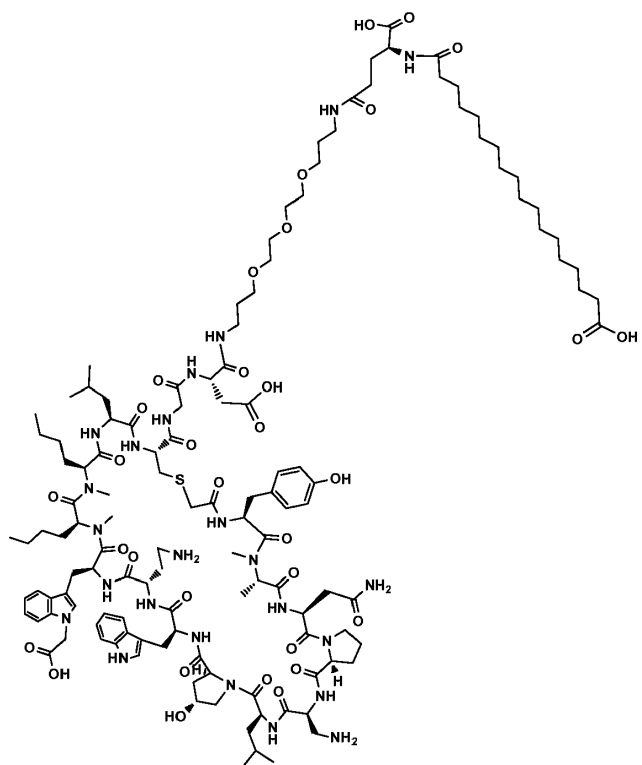
,

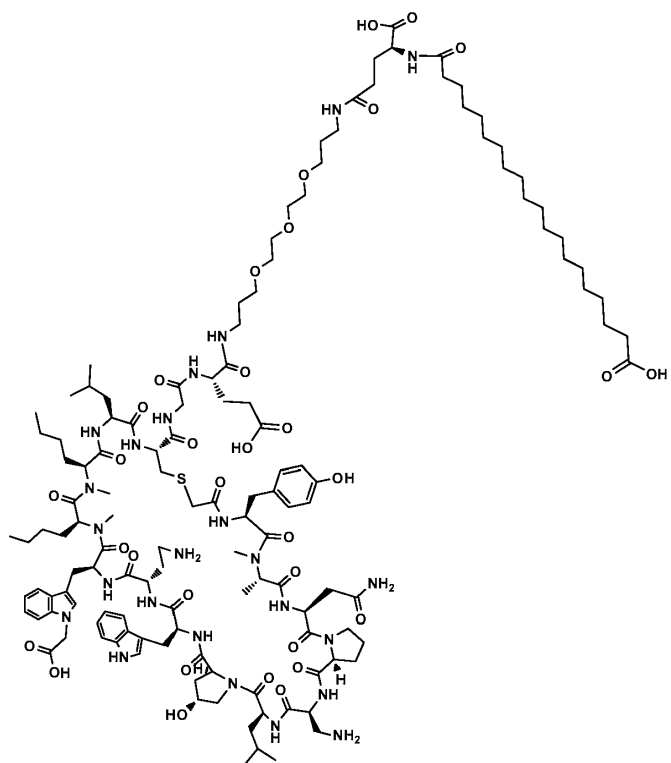


,

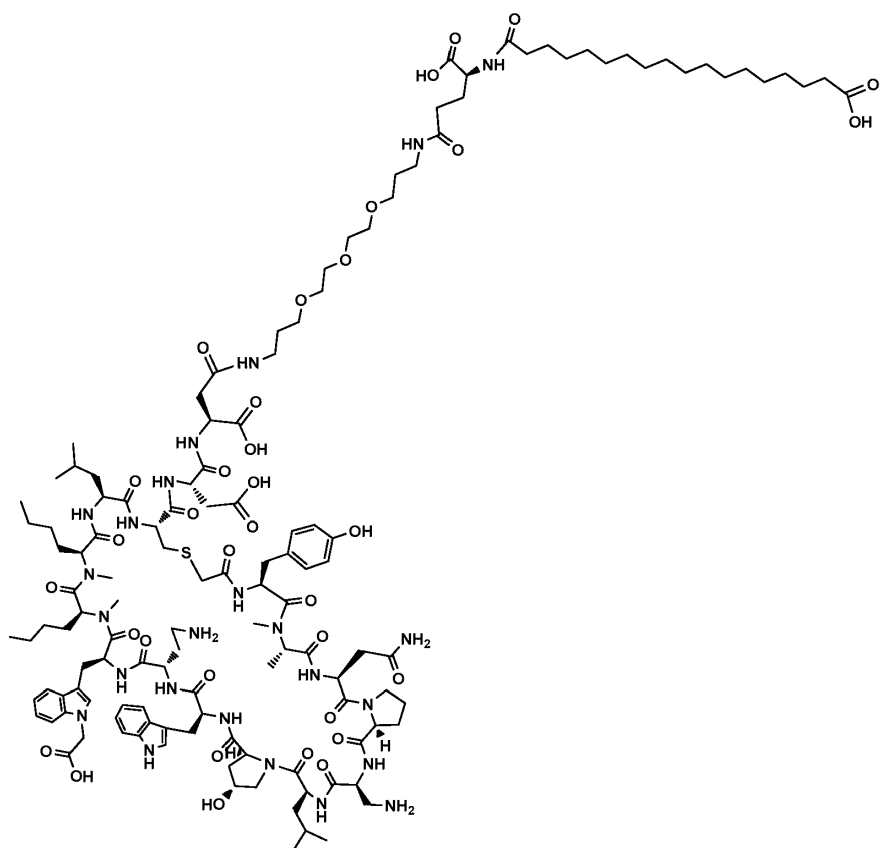




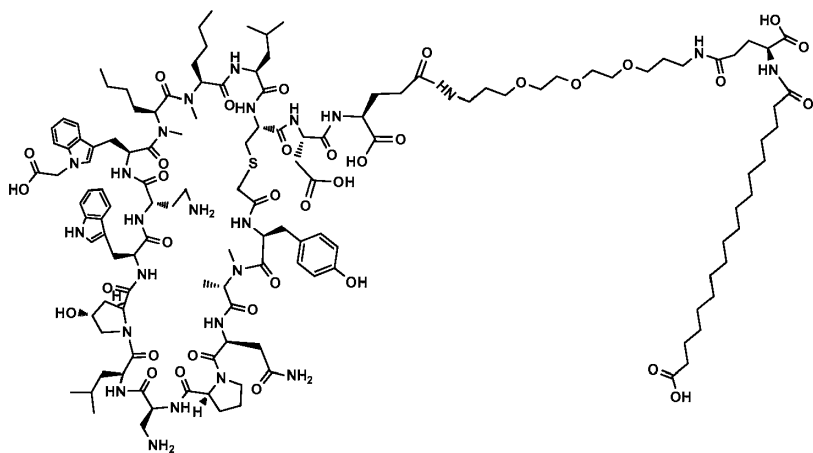




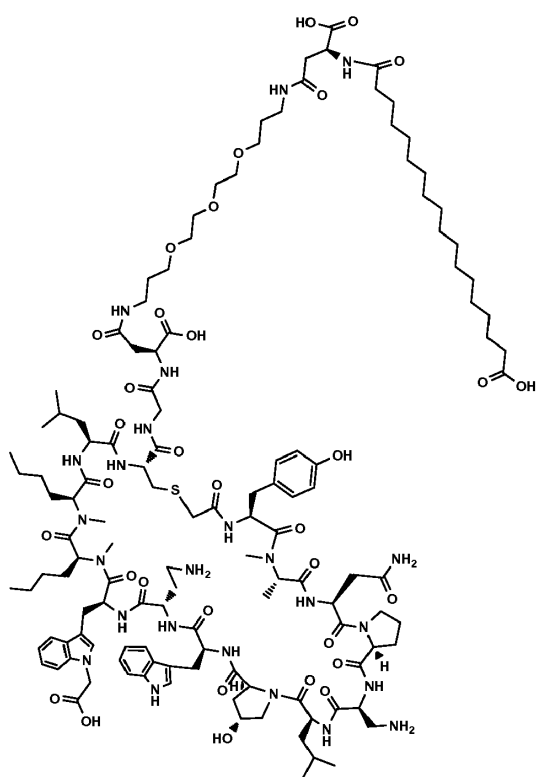
,



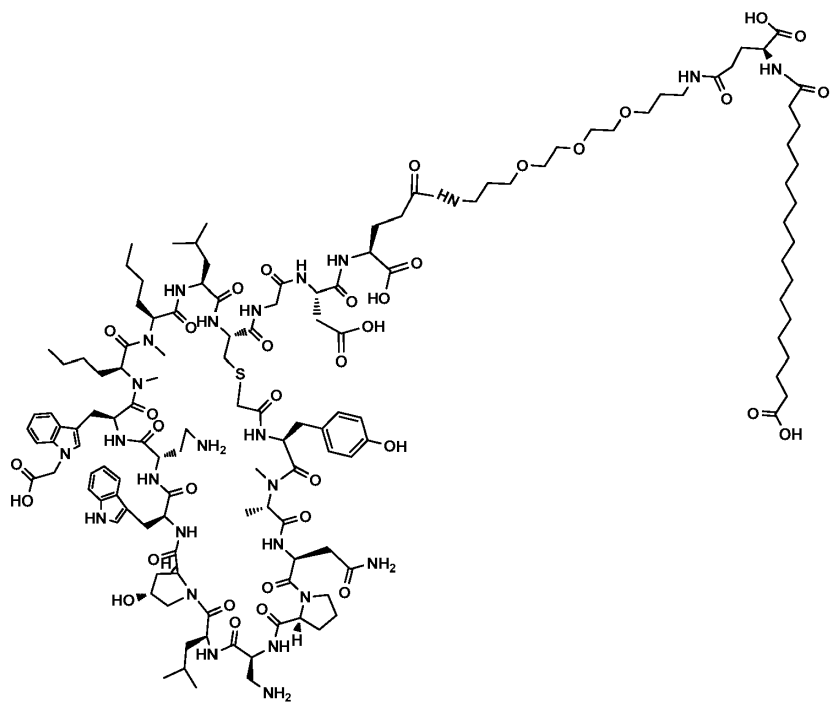
,



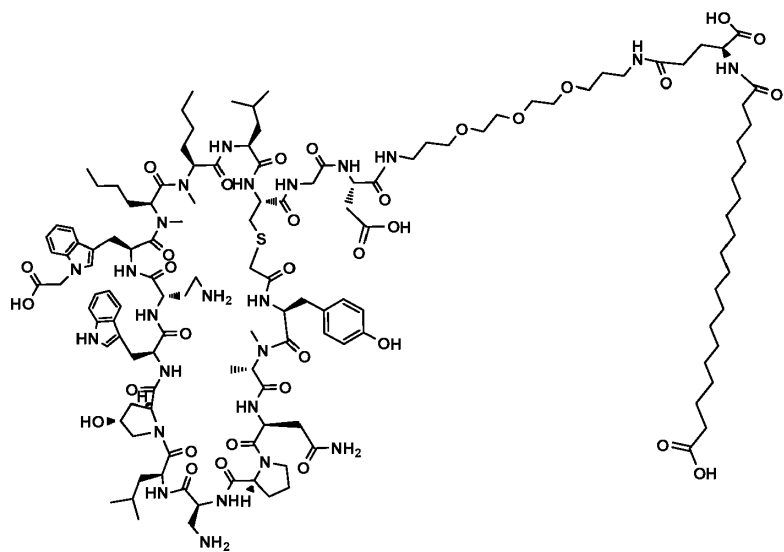
9



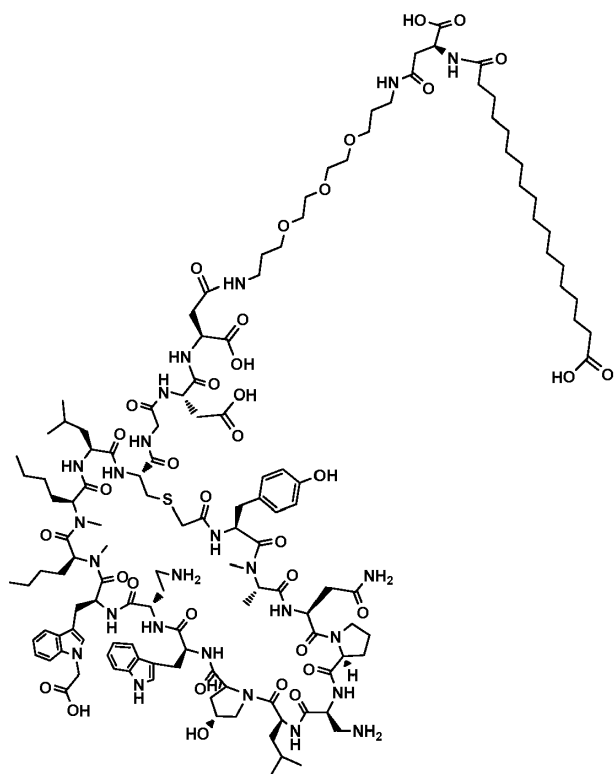
9



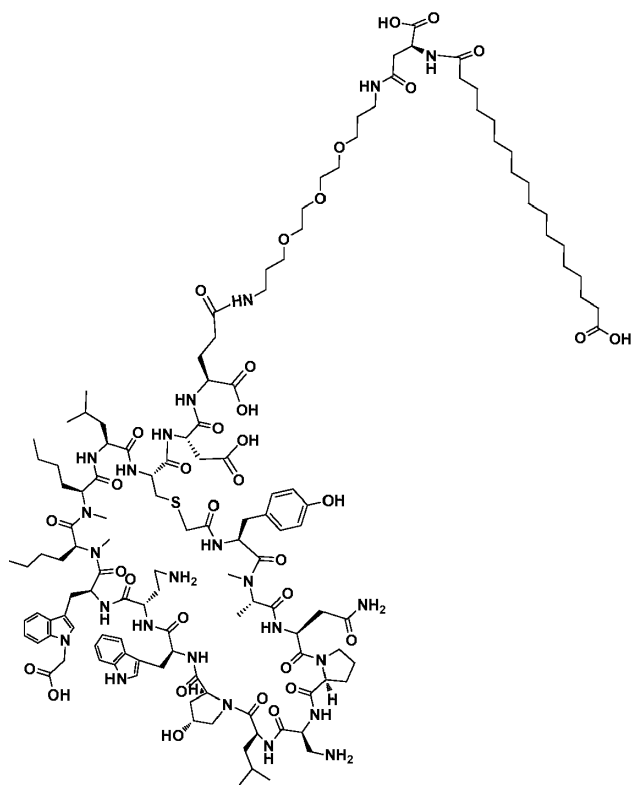
,



,

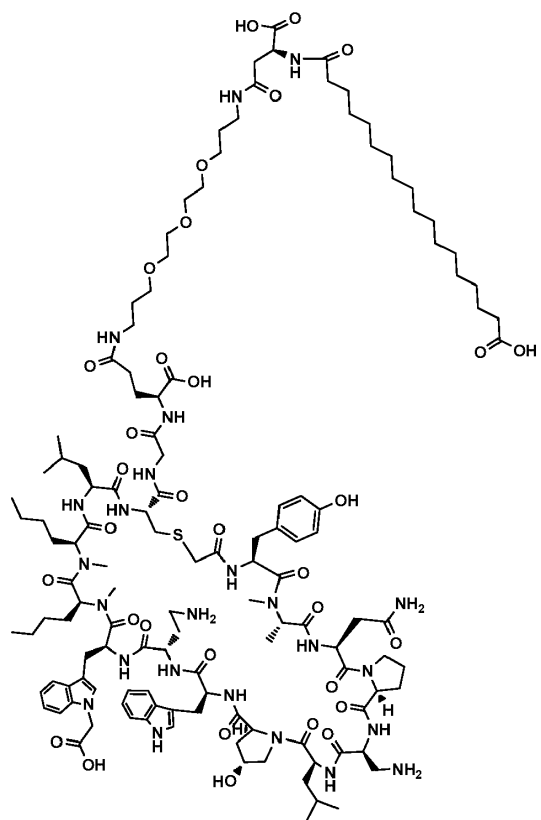


,

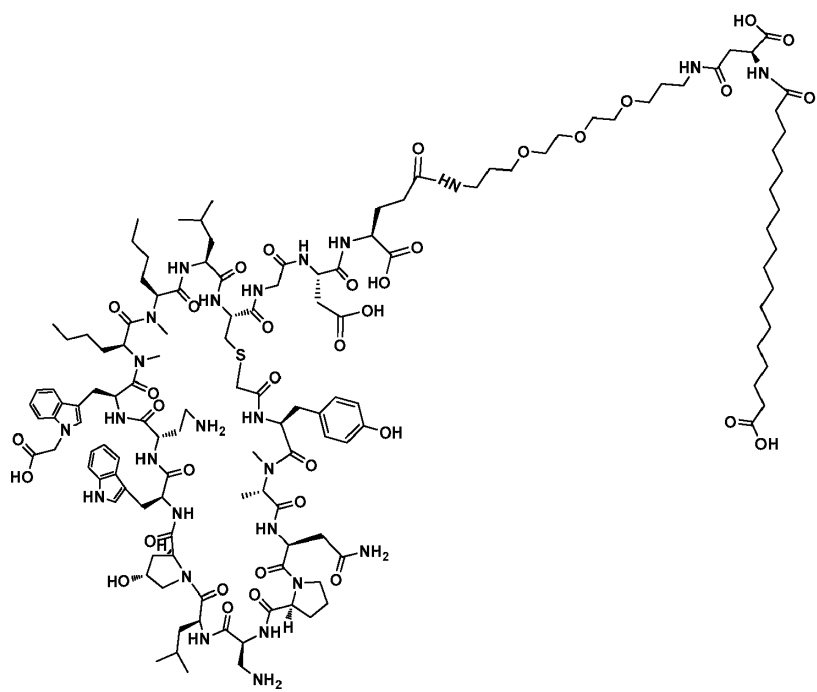


,

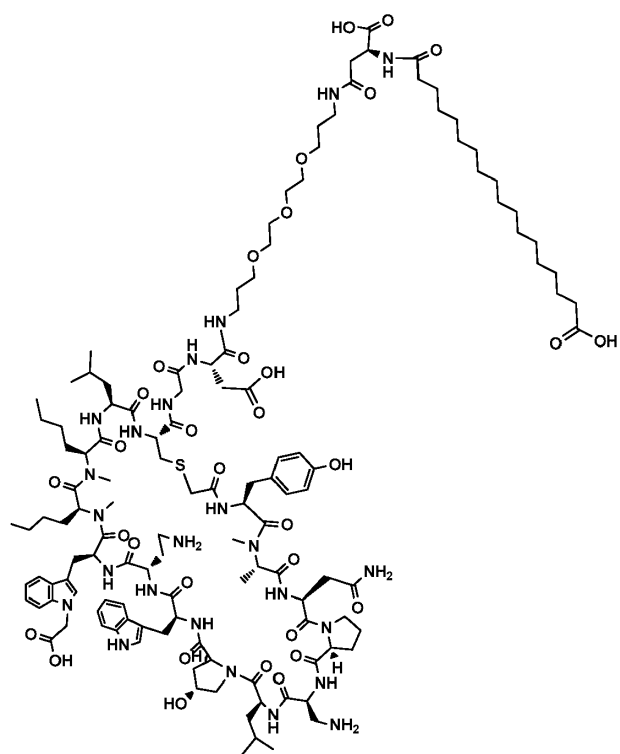
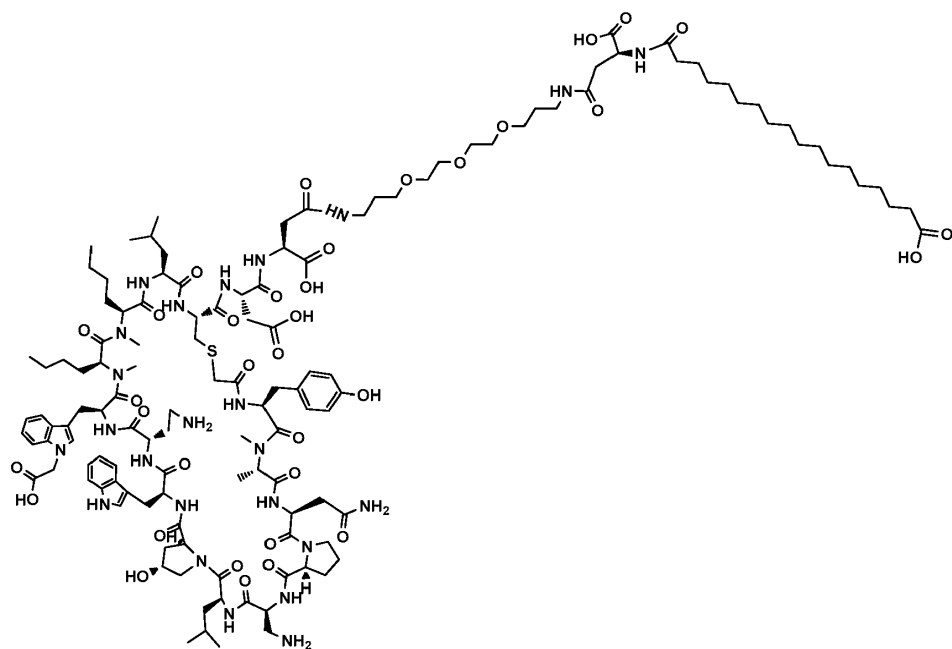


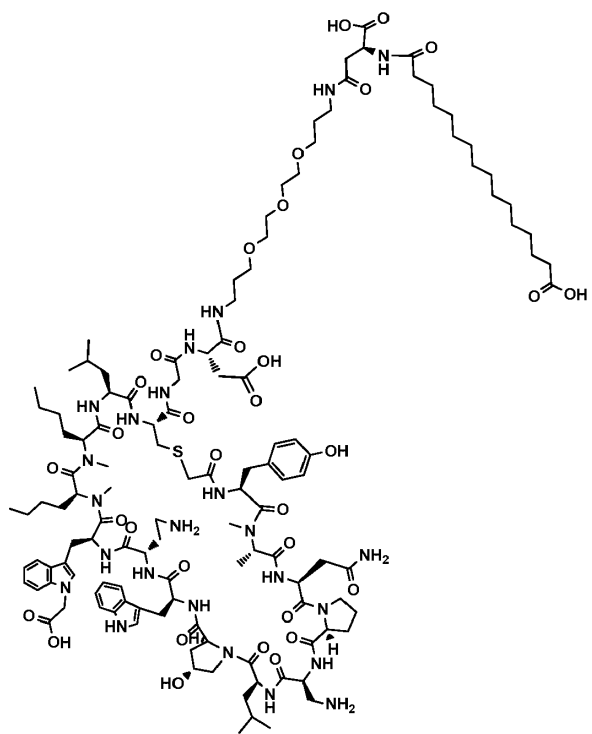


,

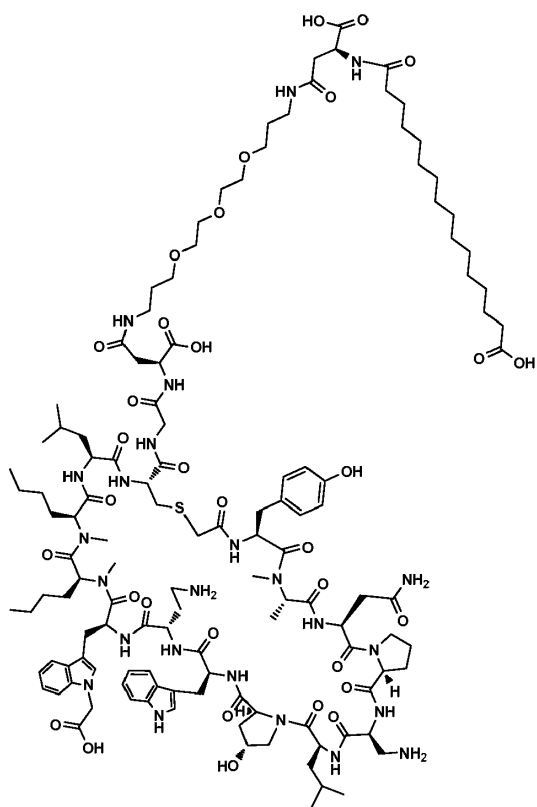


,

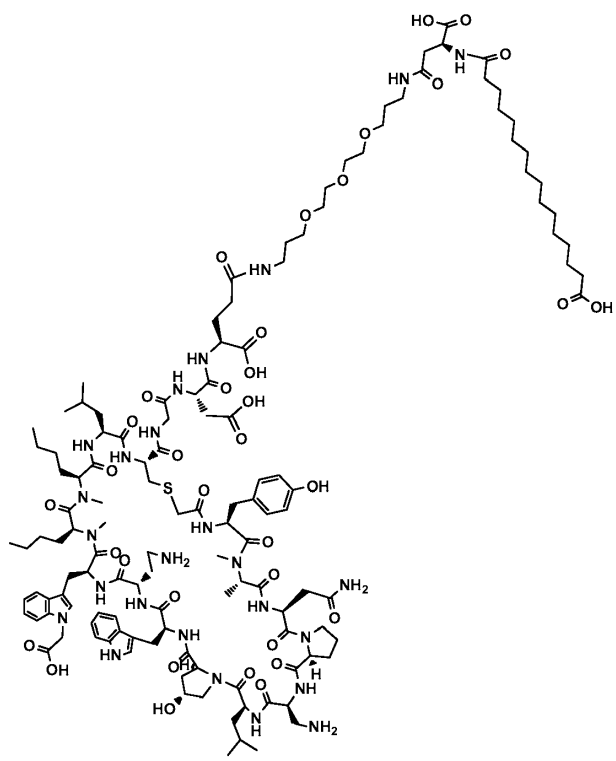
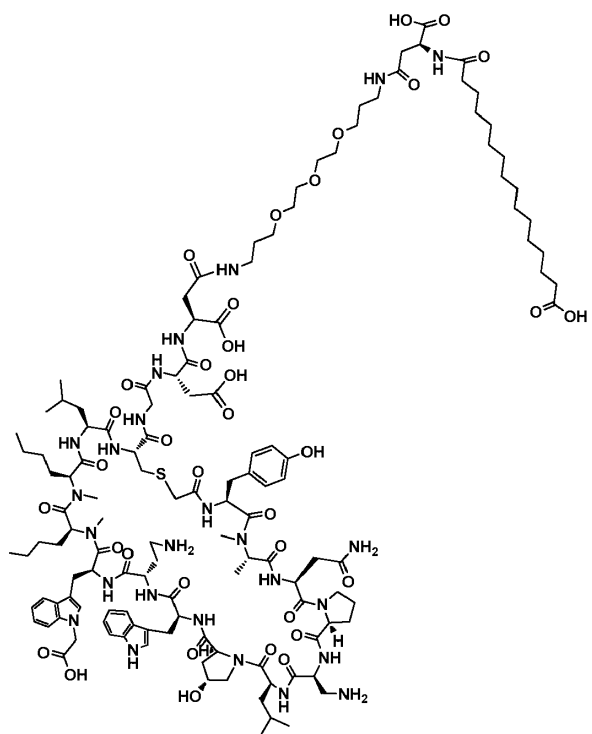


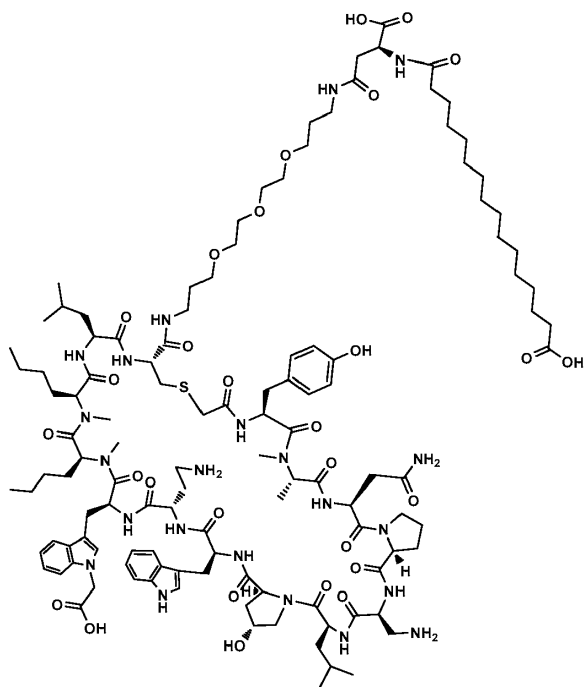


,

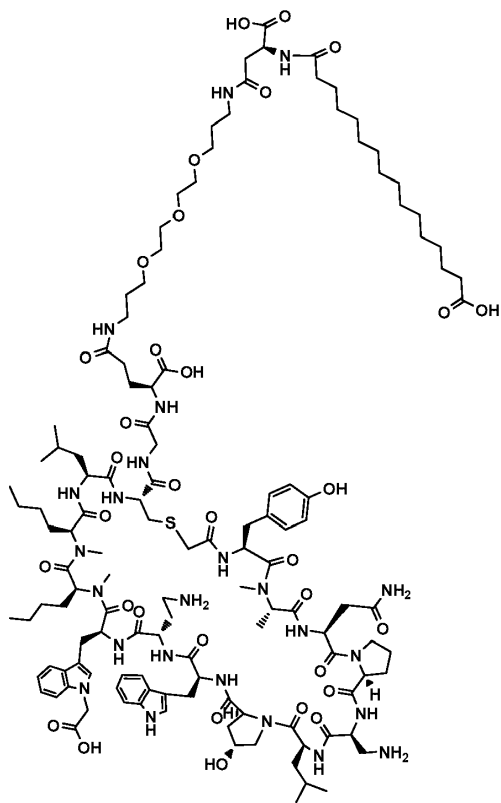


,



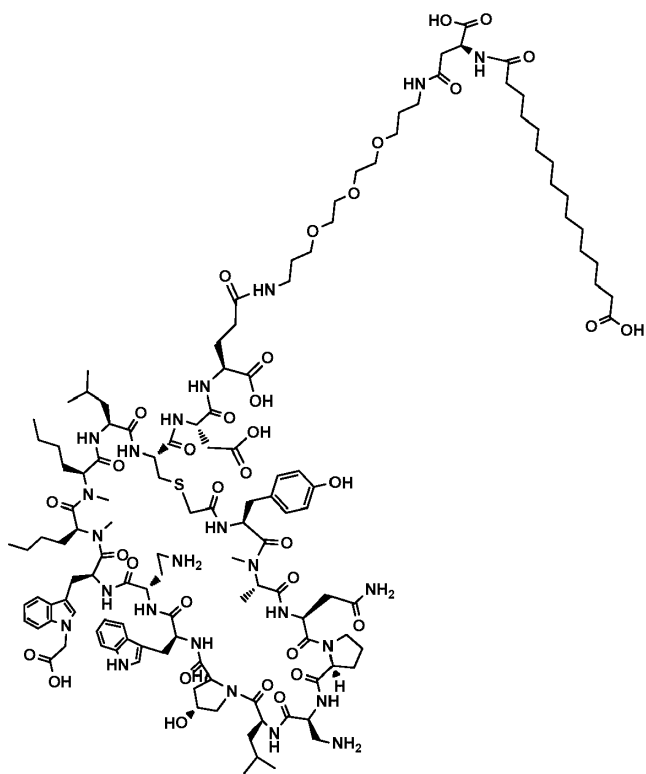
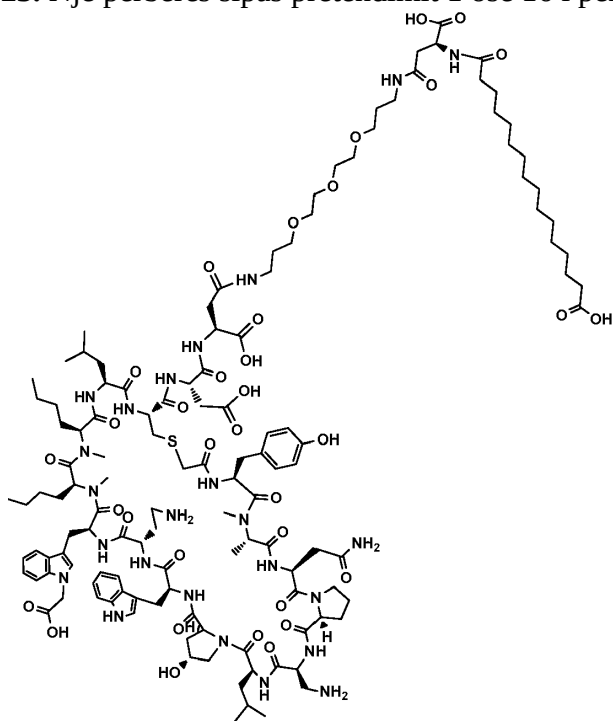


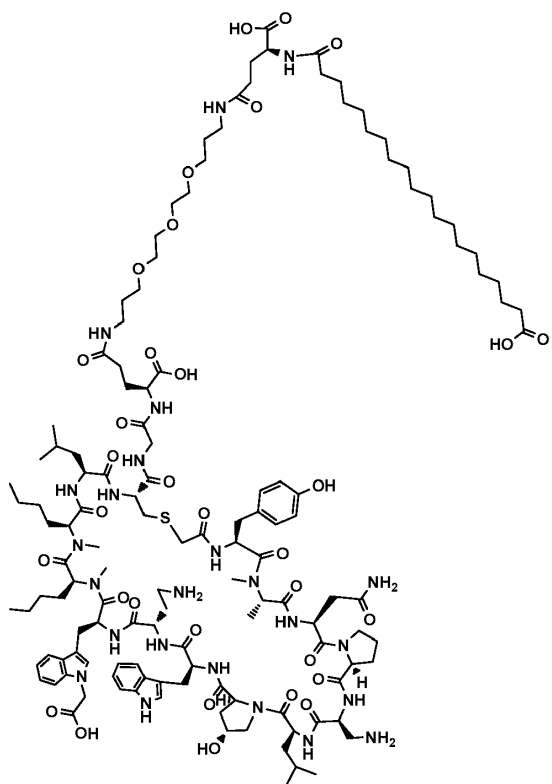
dhe



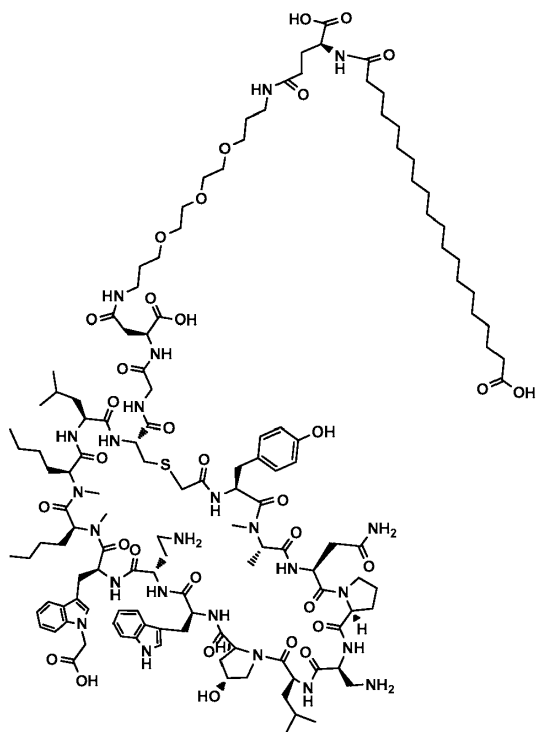
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

23. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 16 i përzgjedhur nga:

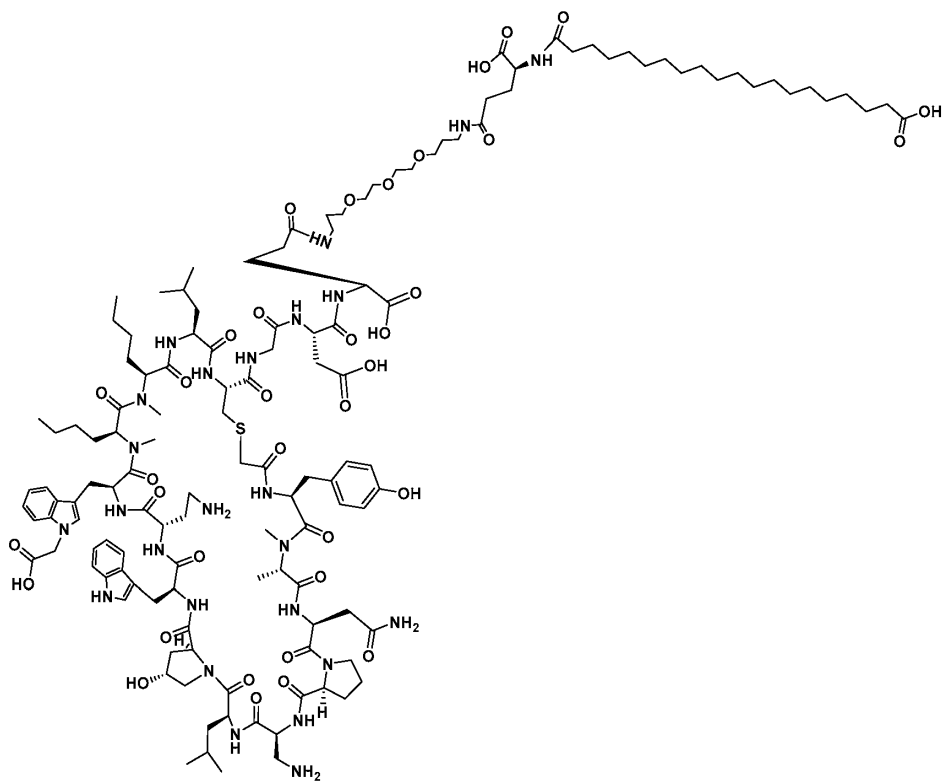
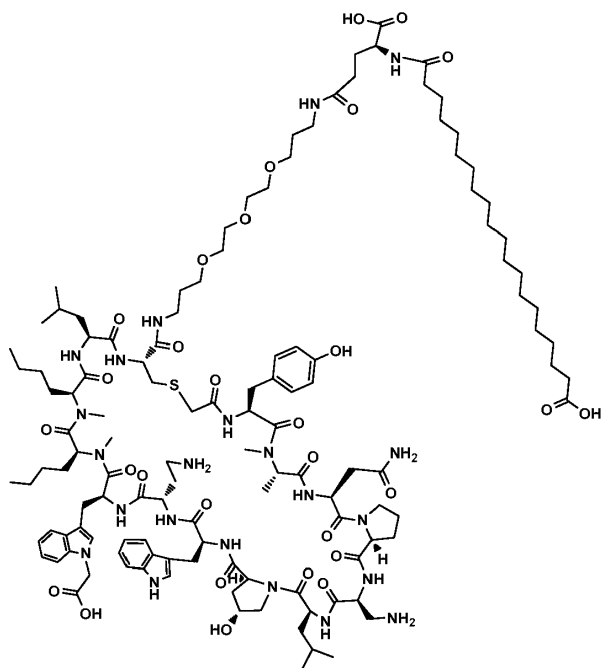




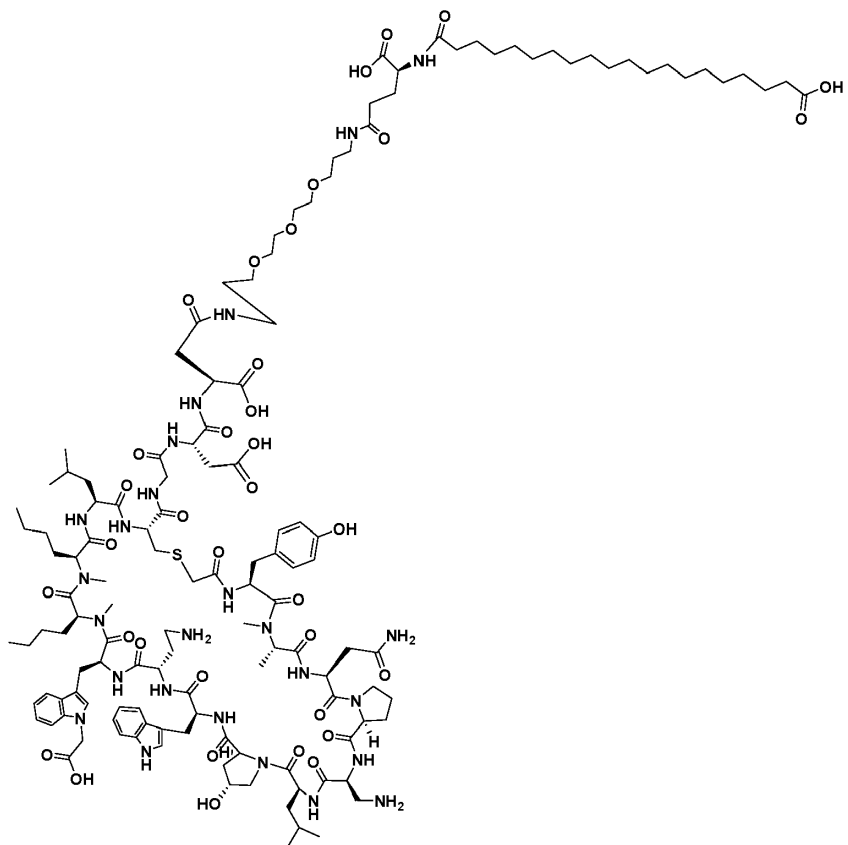
,

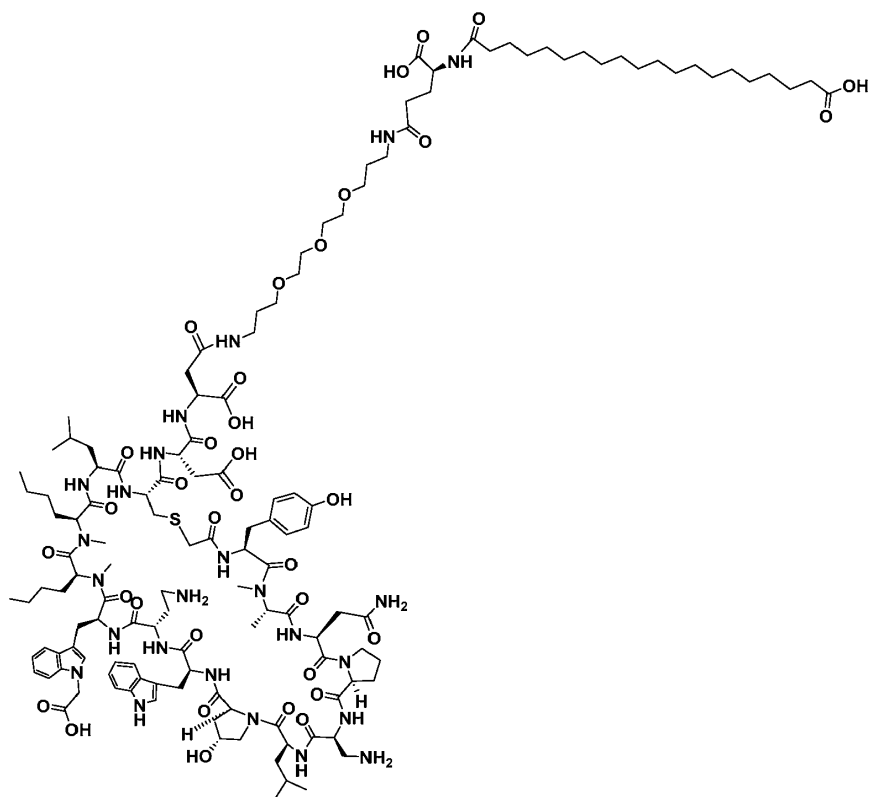
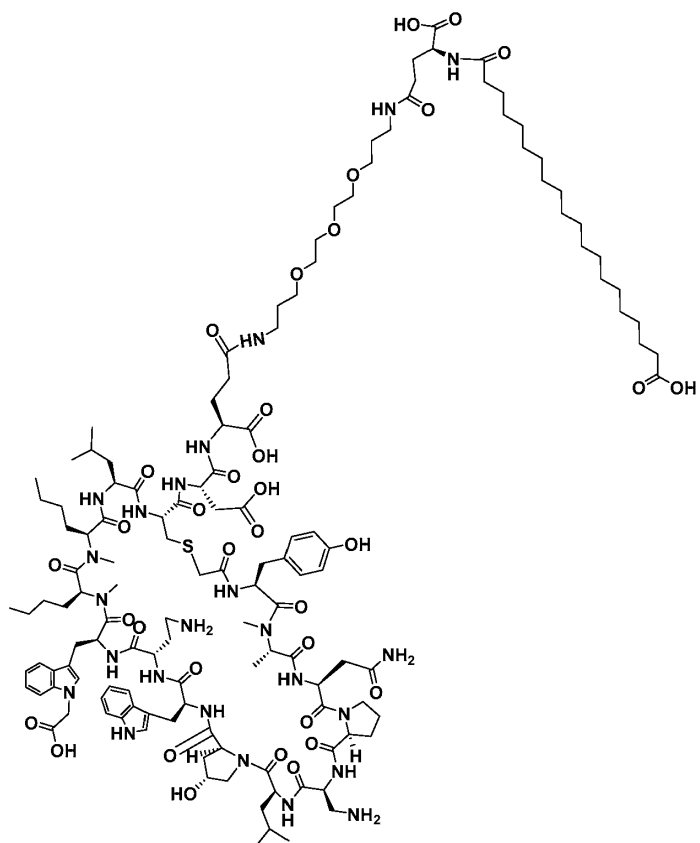


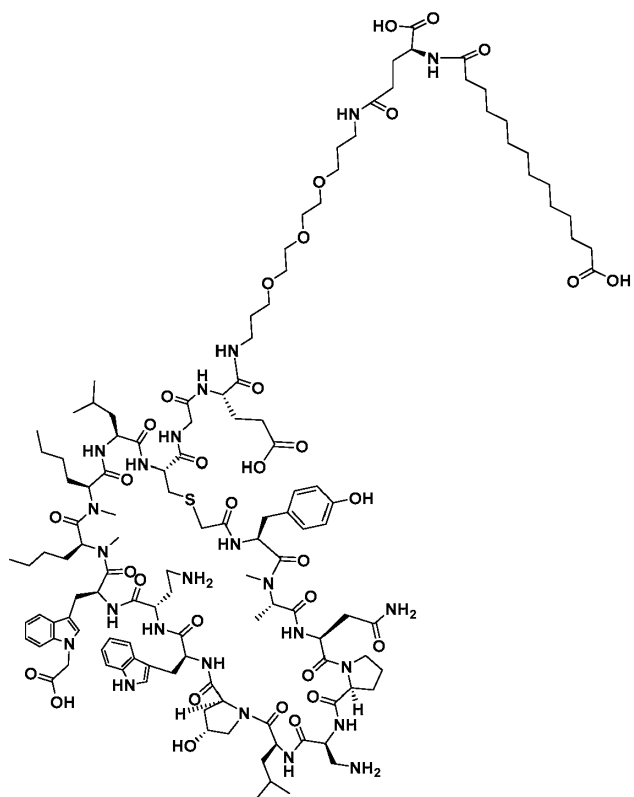
,



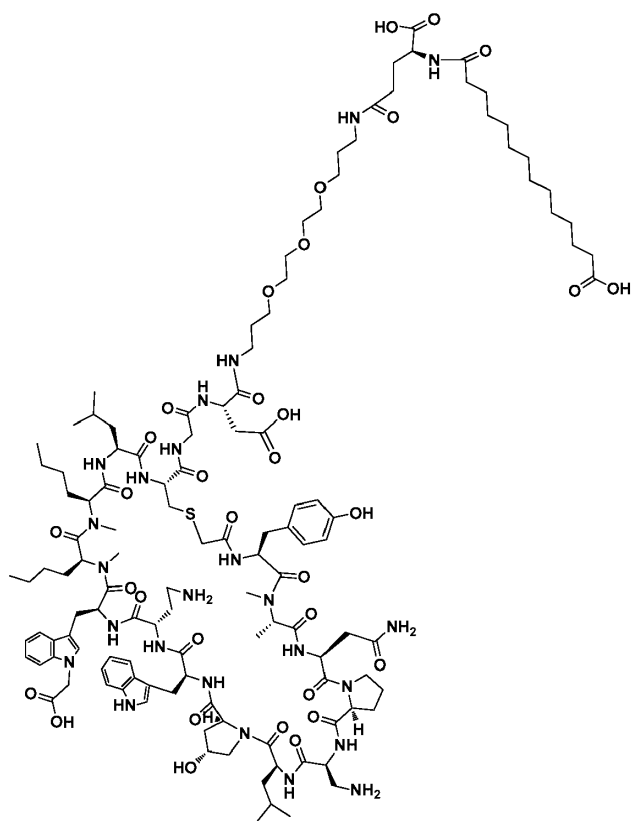




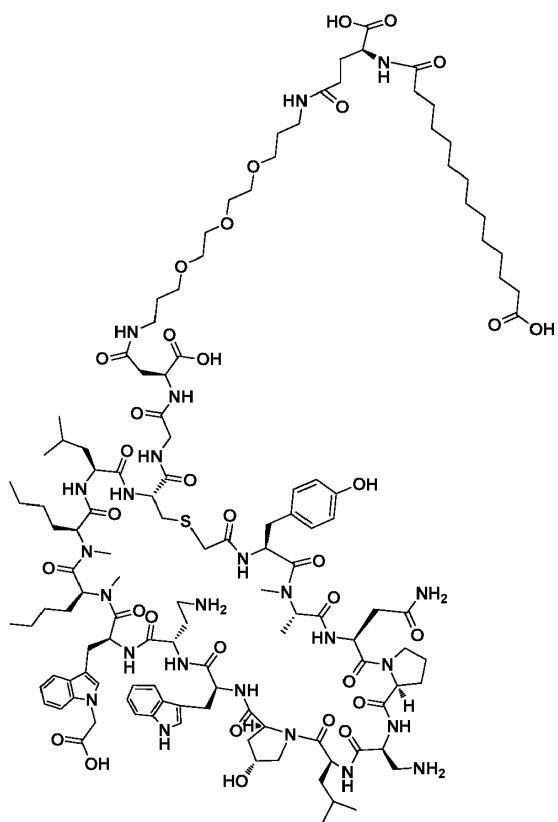
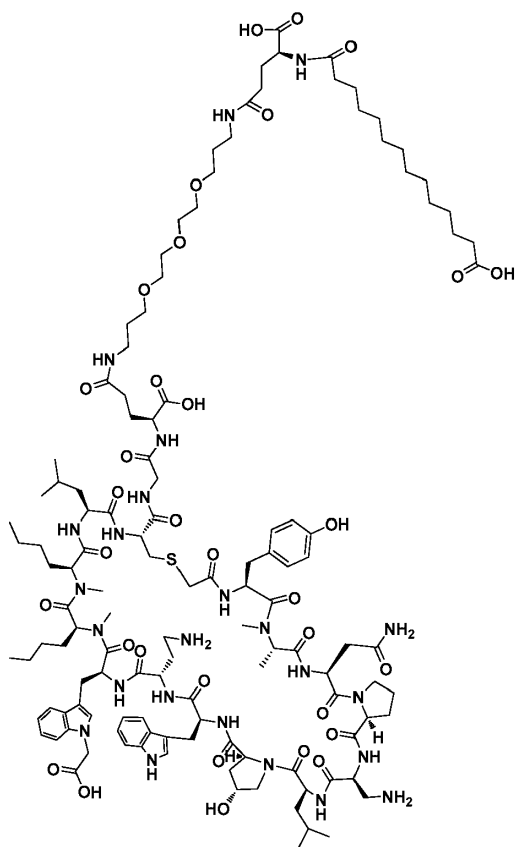


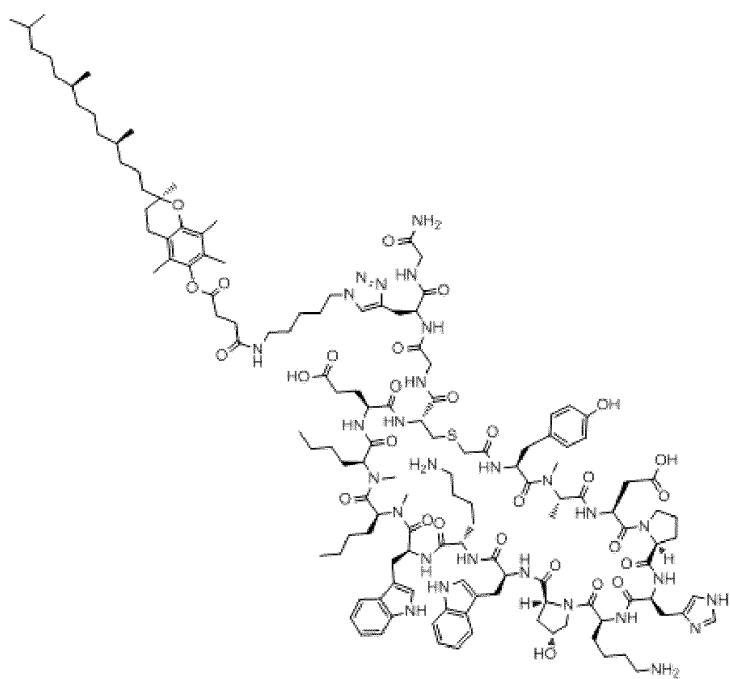


,

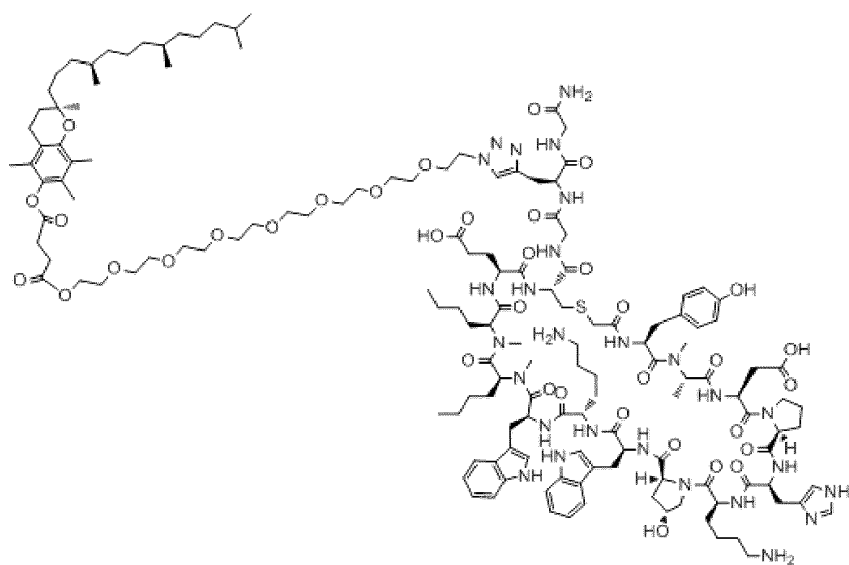


,

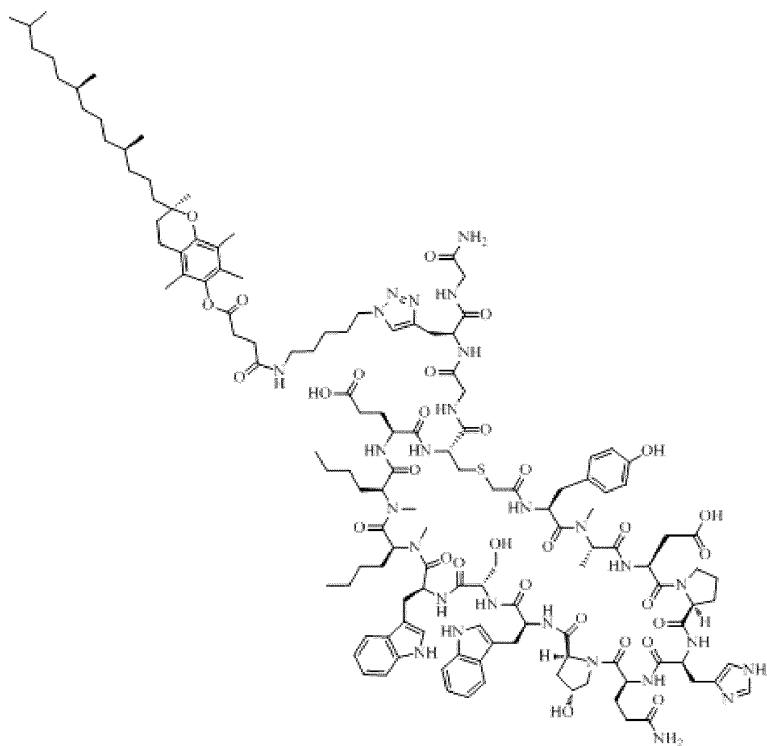
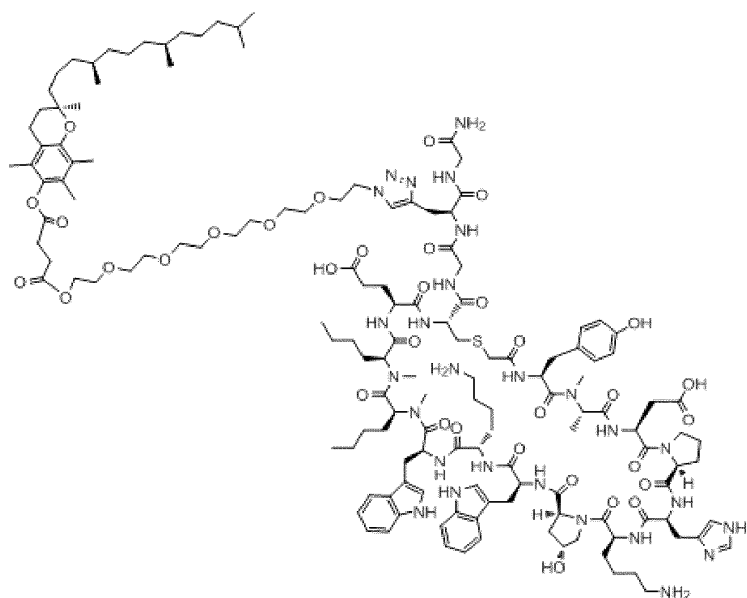


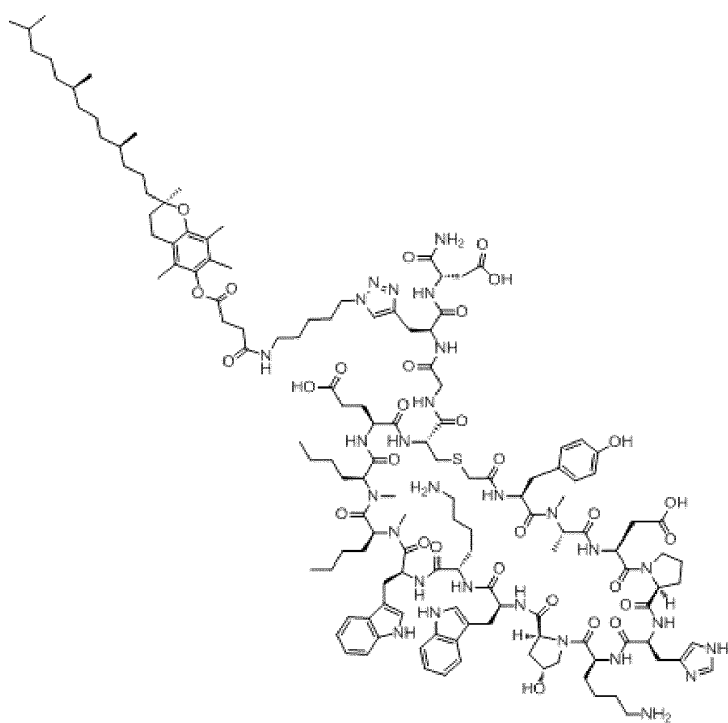
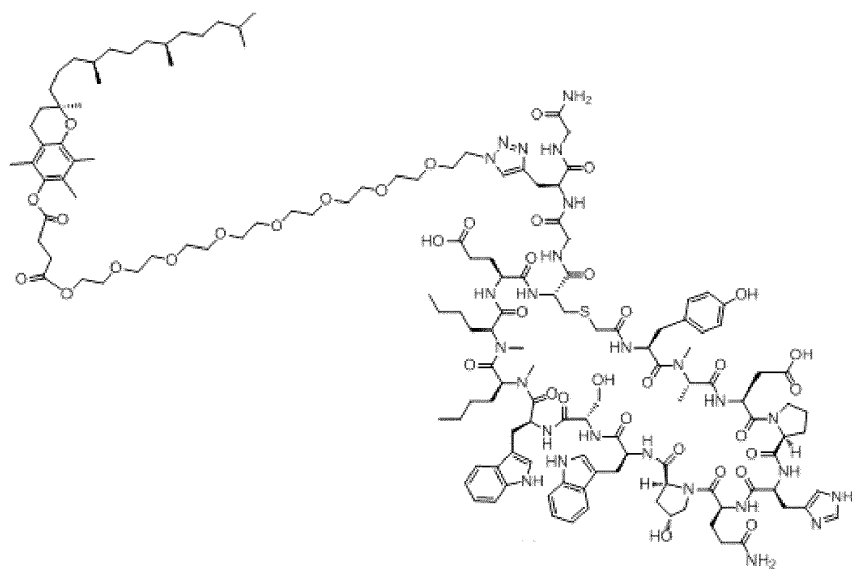


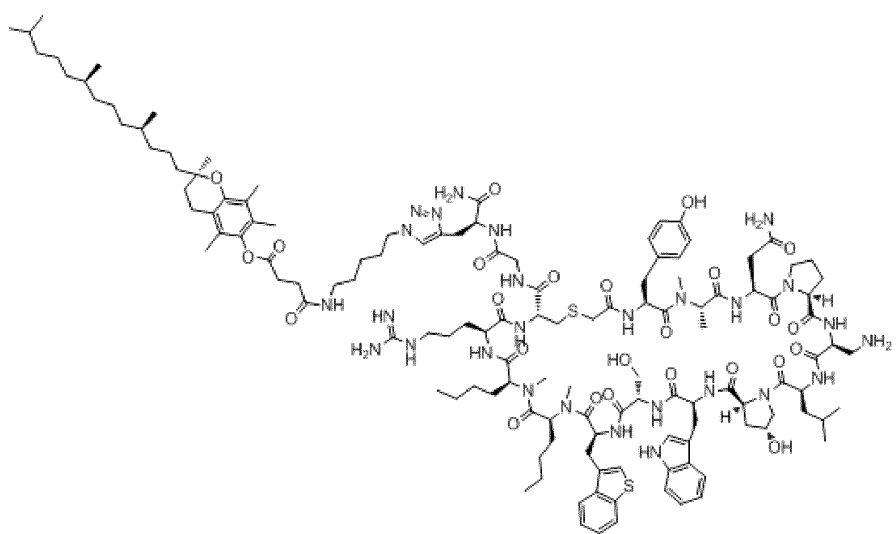
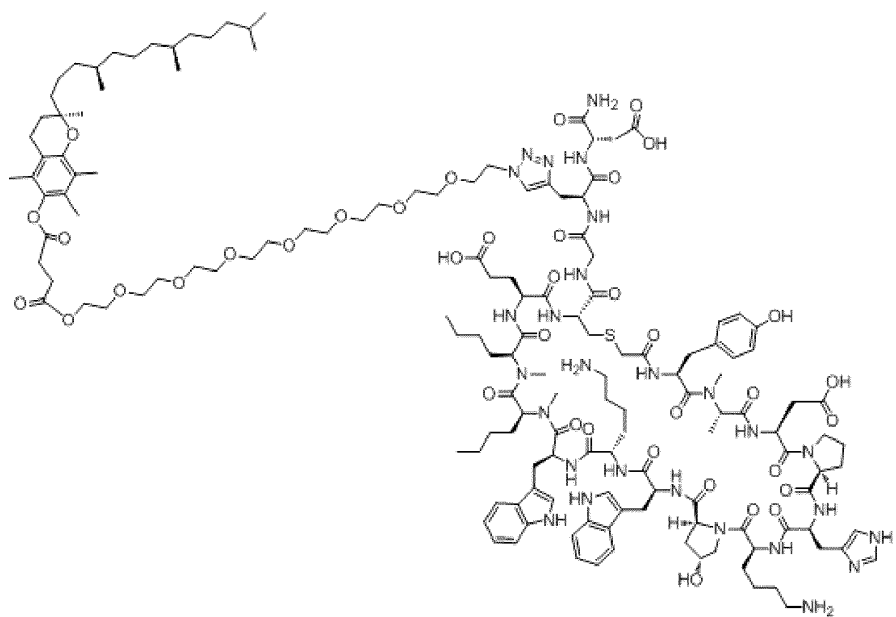
,



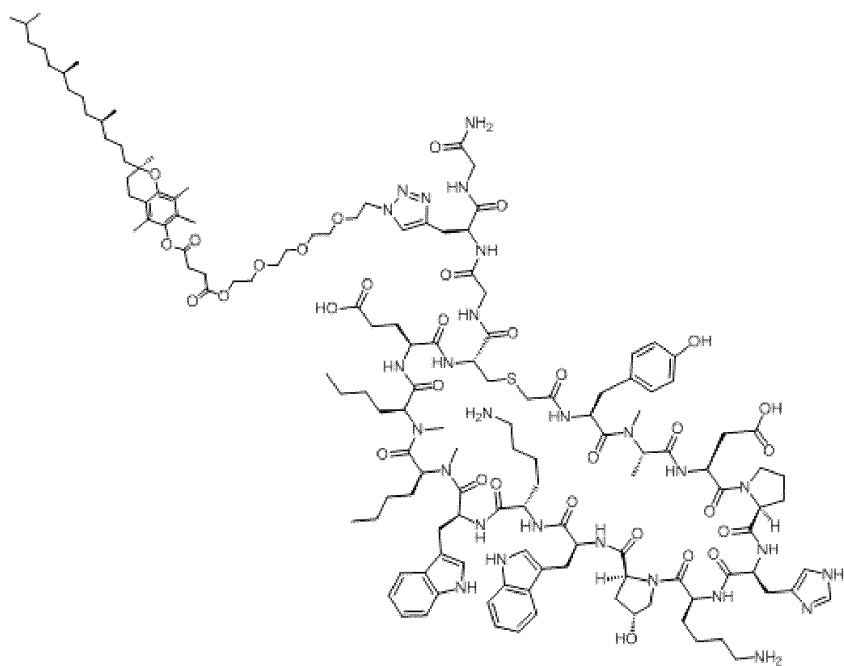
,



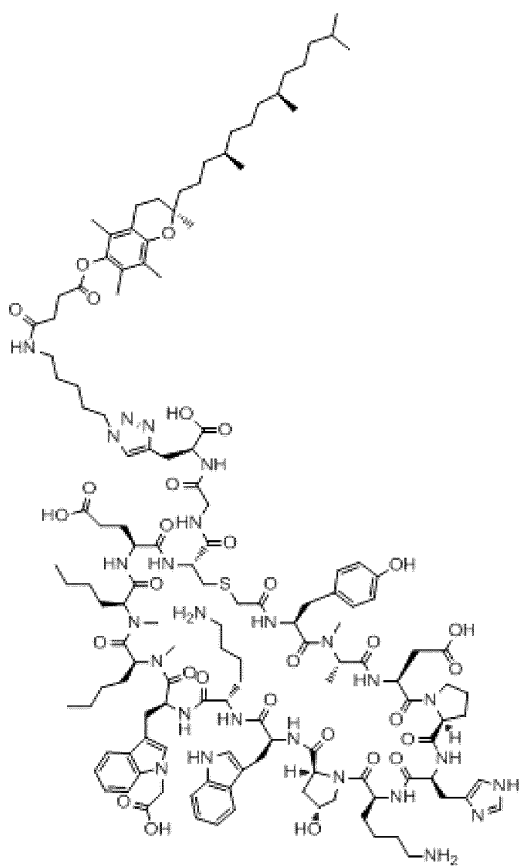




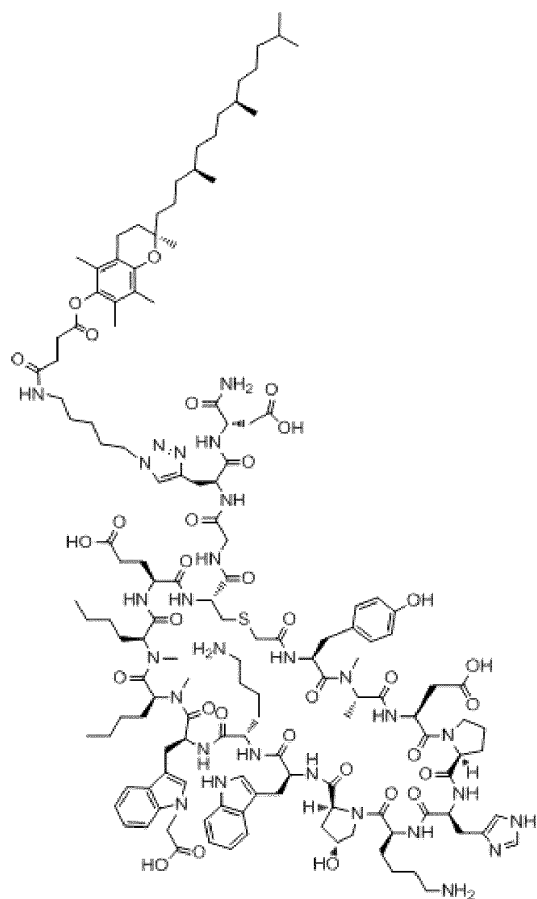




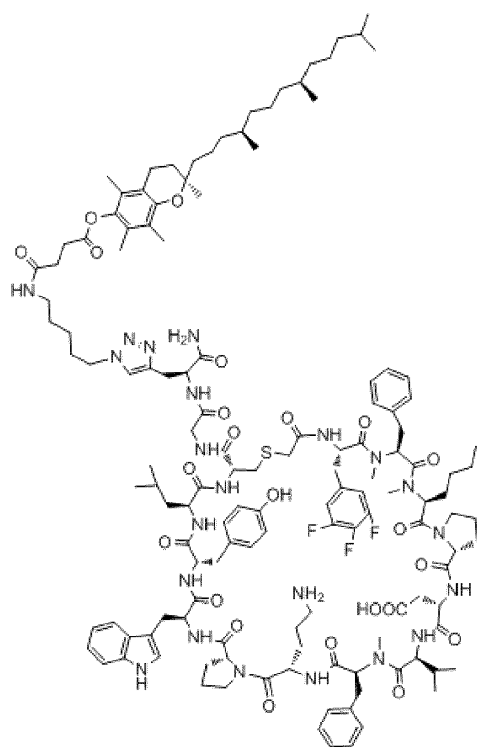
,



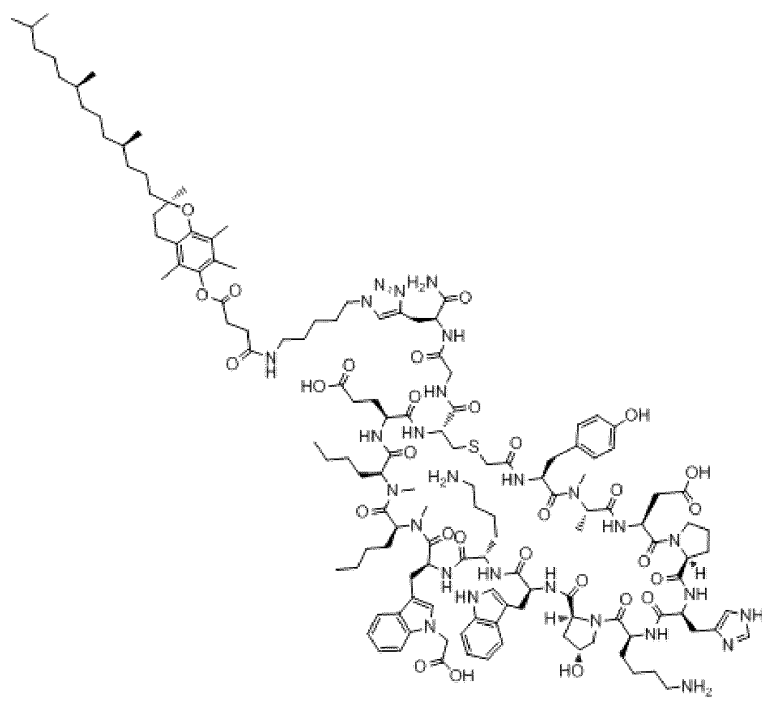
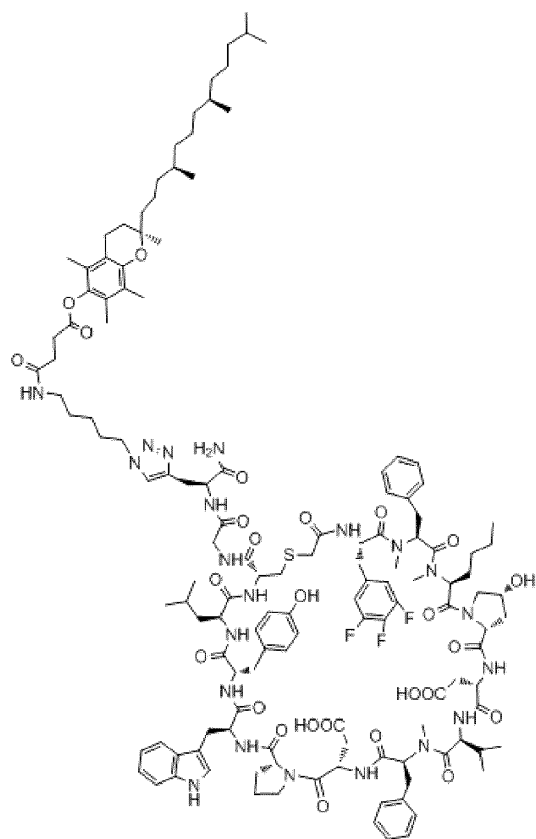
,

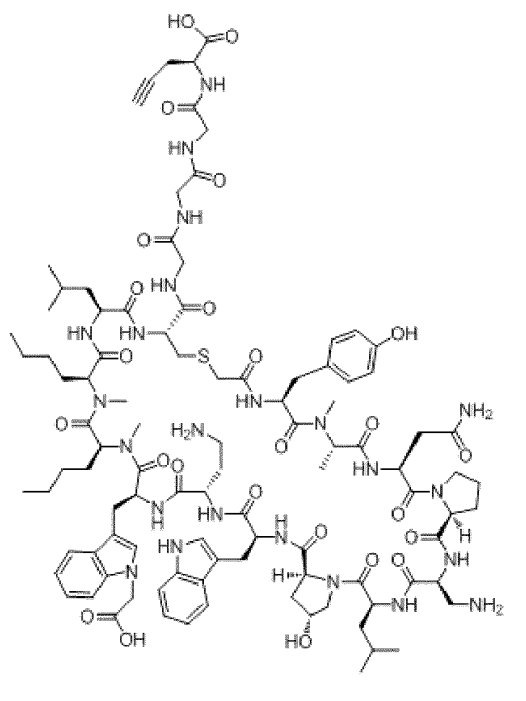
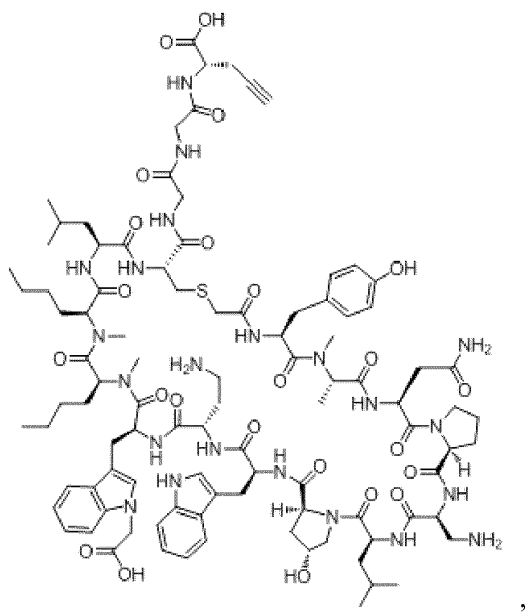


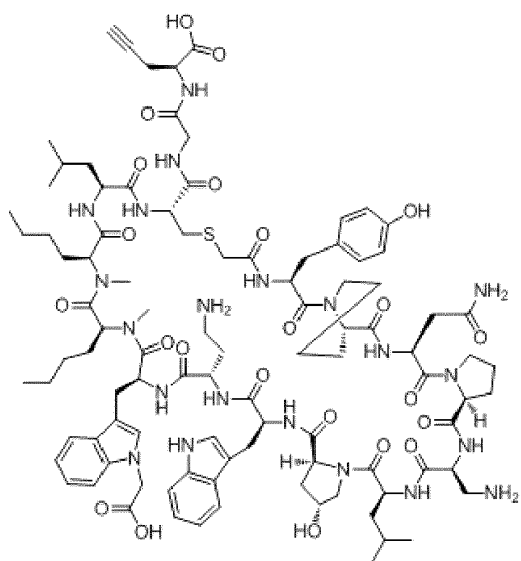
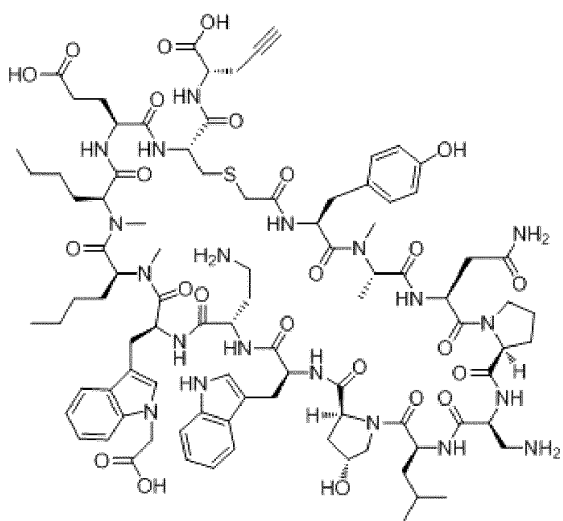
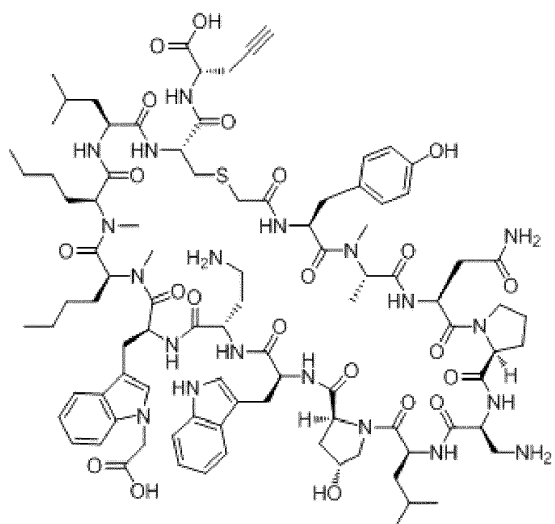
,

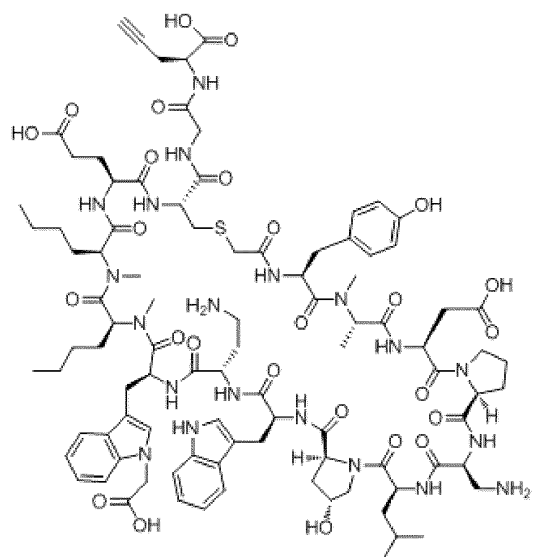
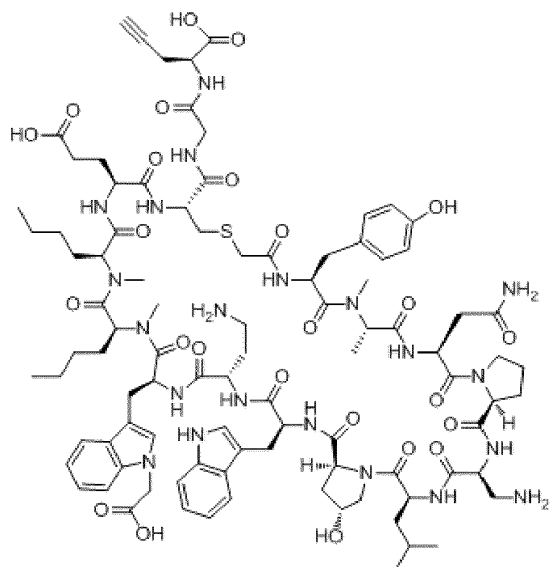


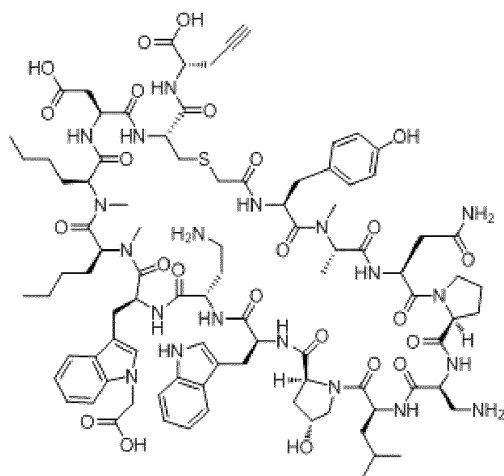
,



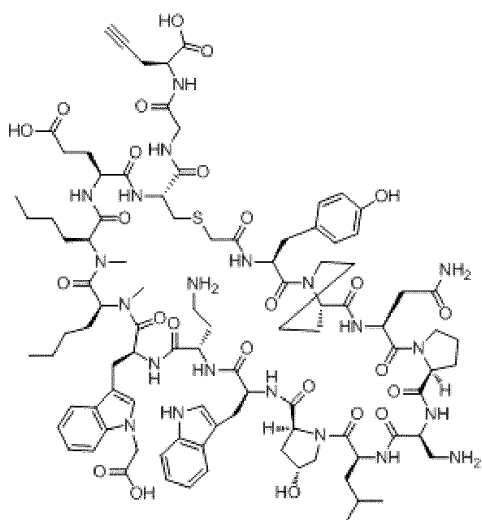




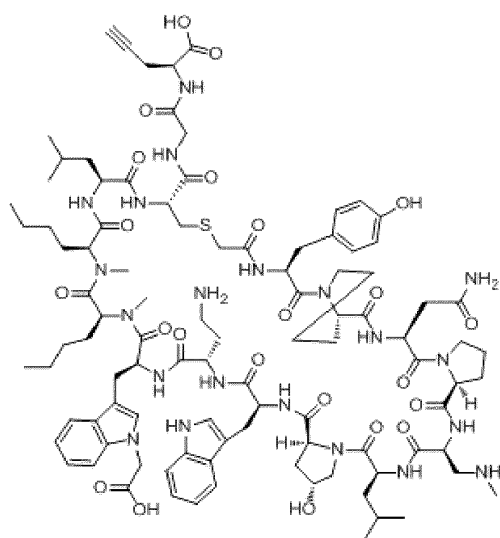




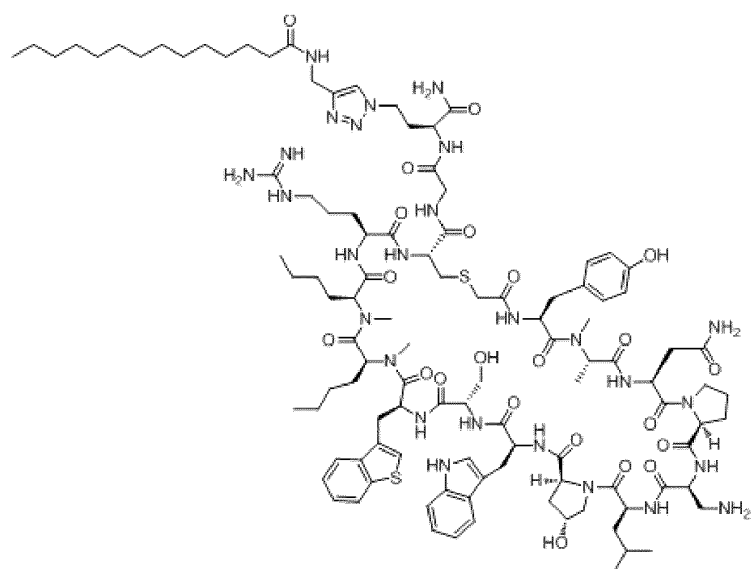
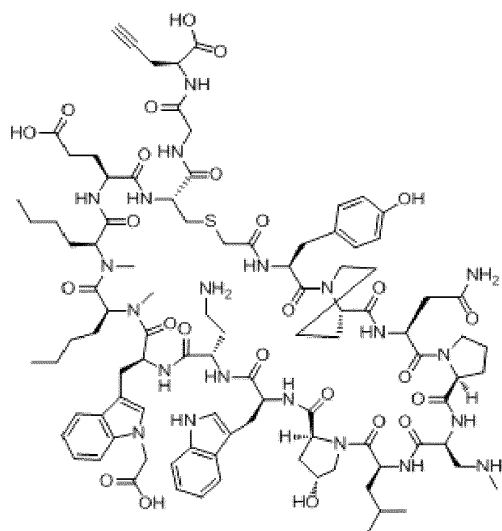
,



,

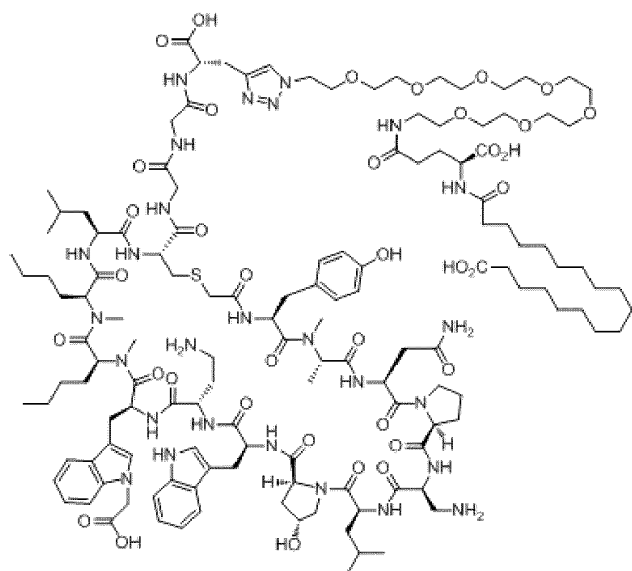


,

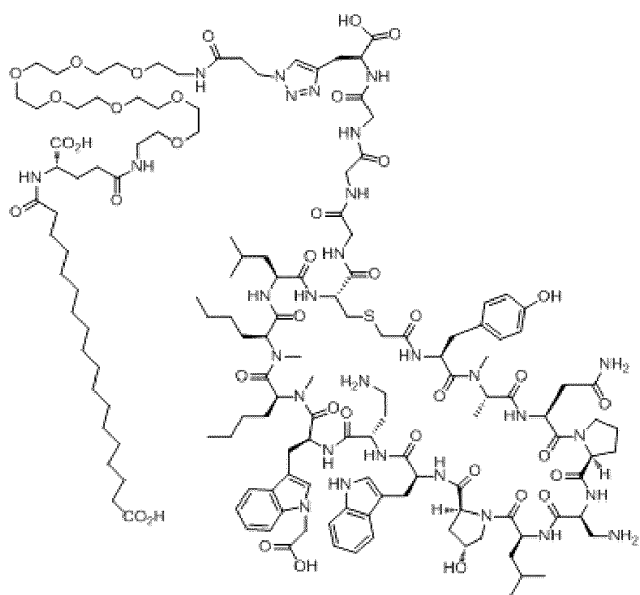




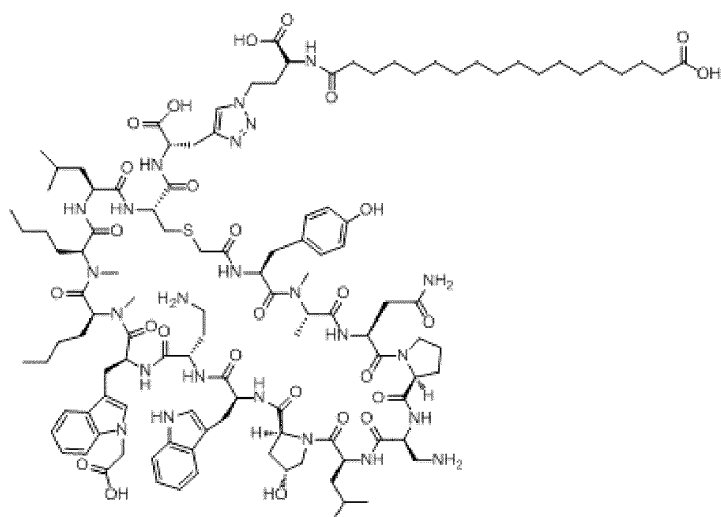
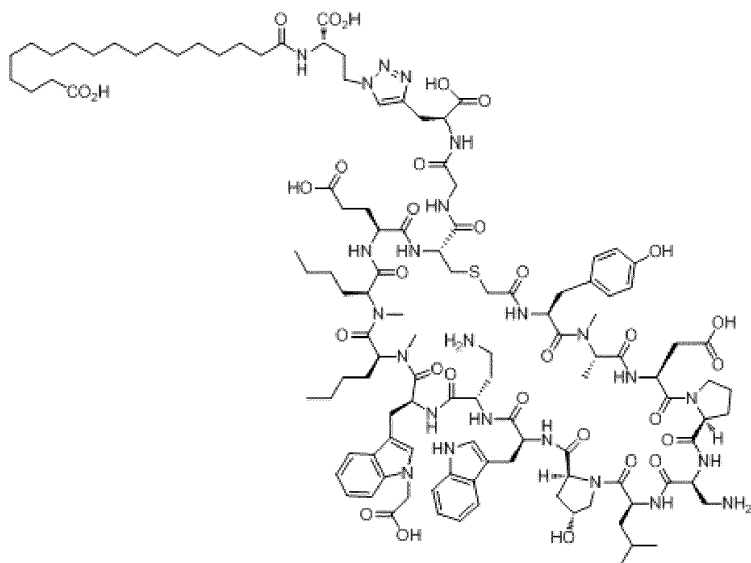
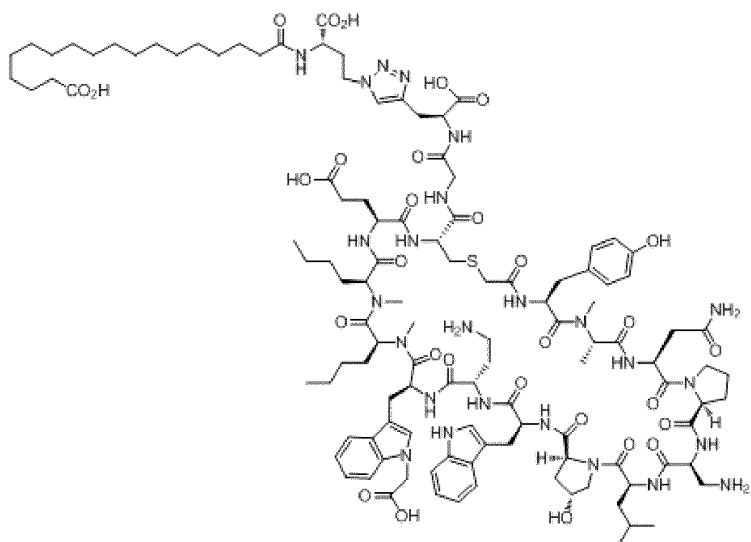


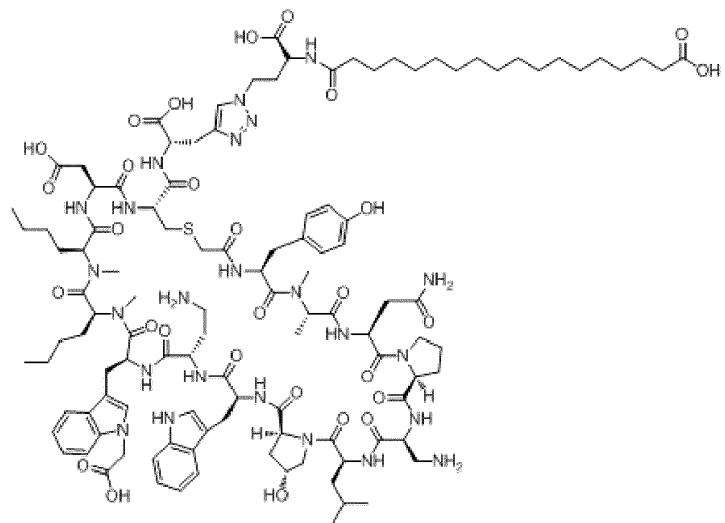
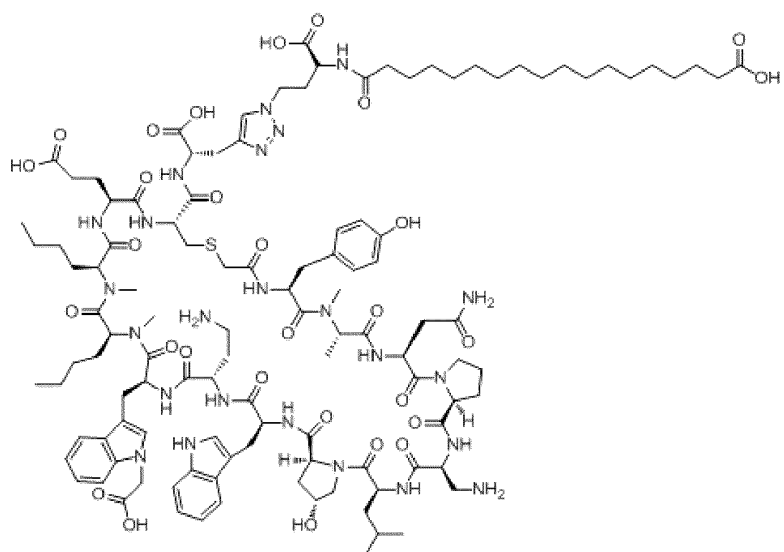


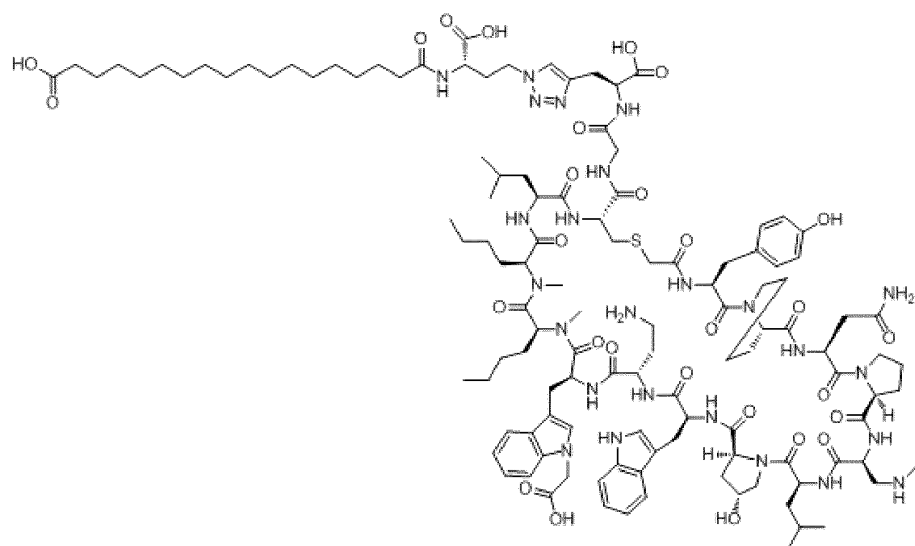
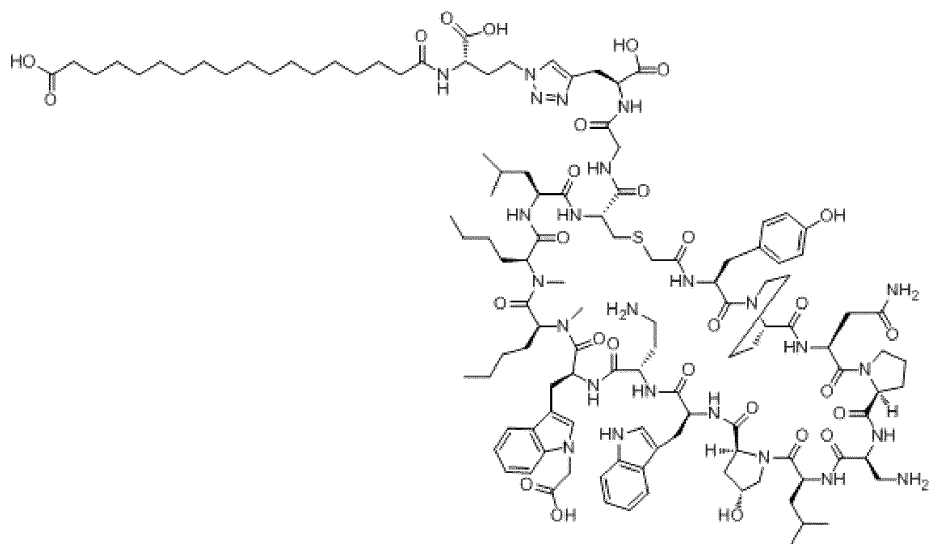
,

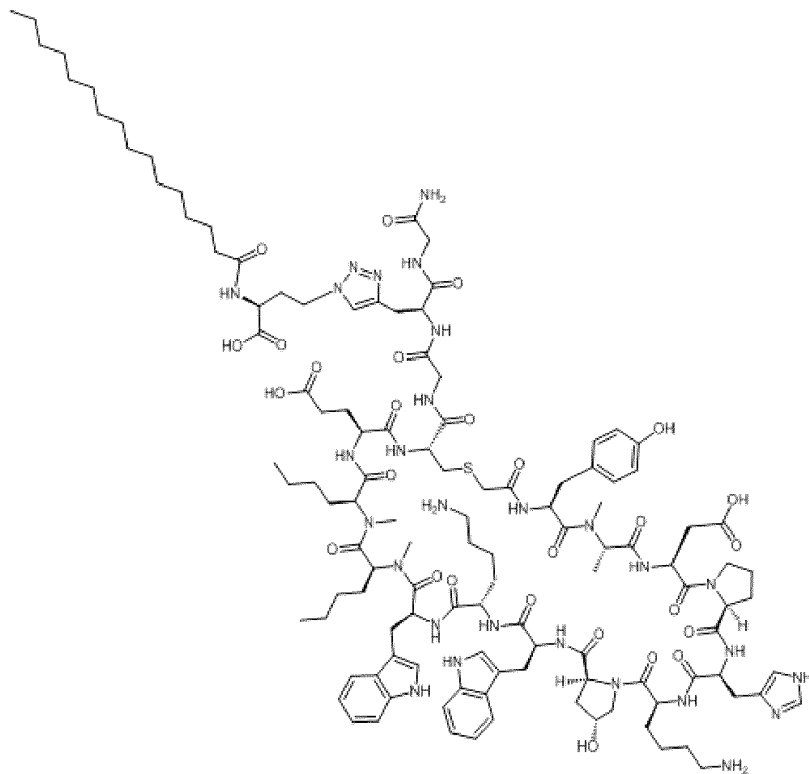


,

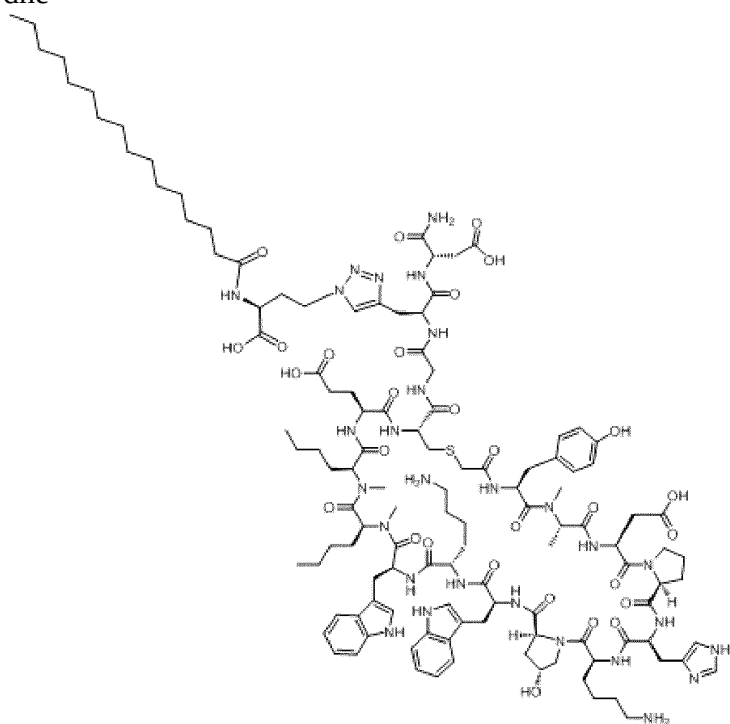






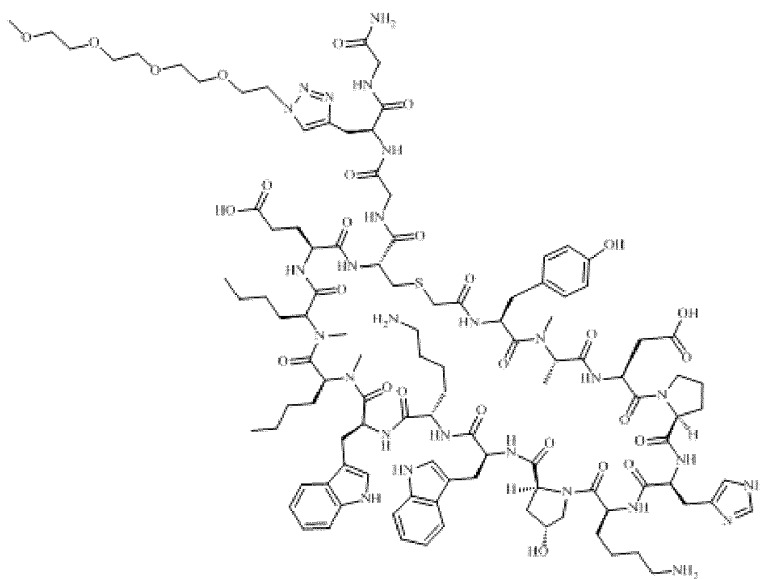
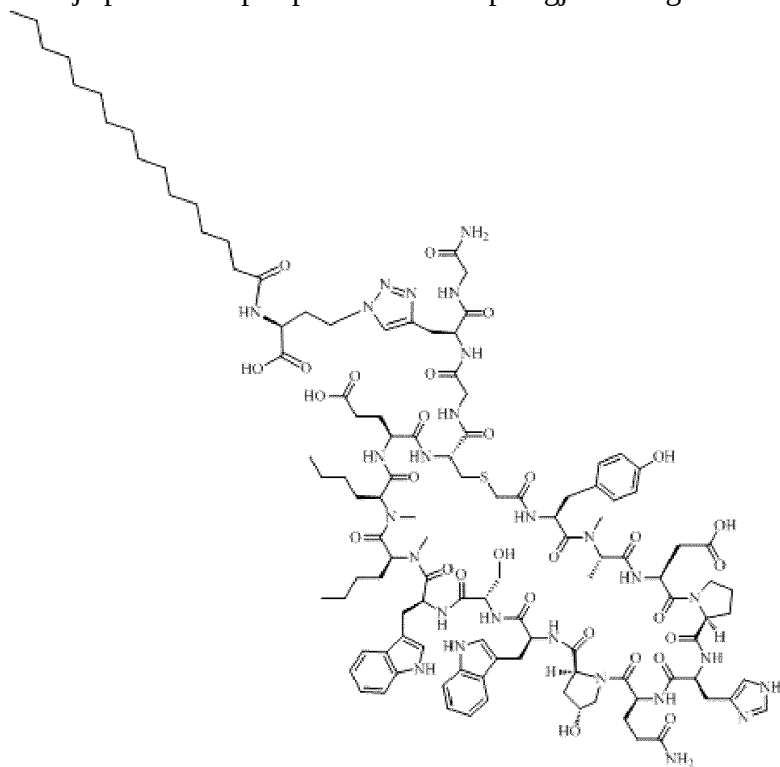


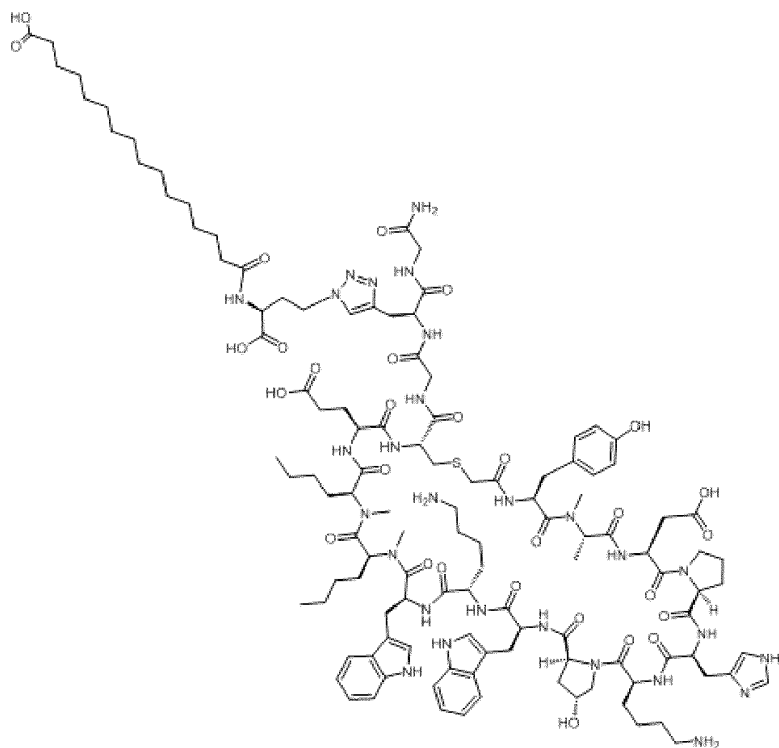
dhe



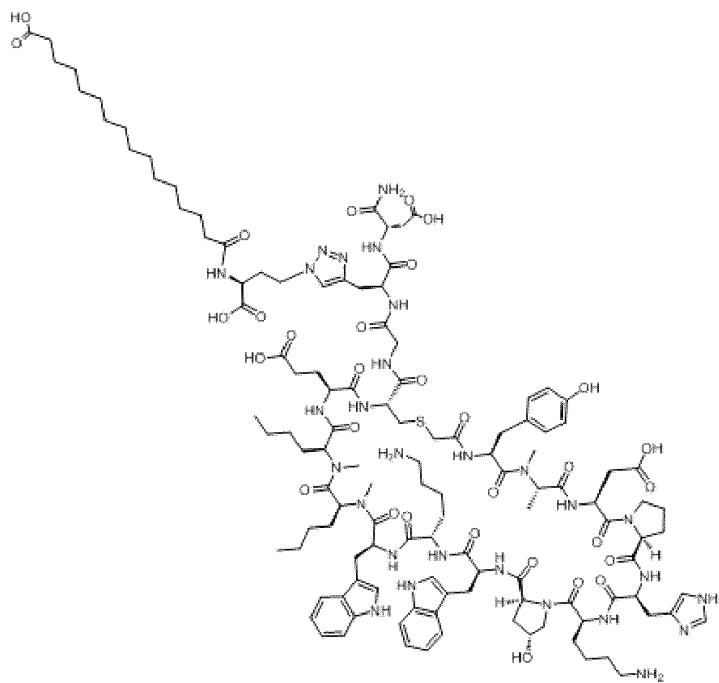
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

24. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga:



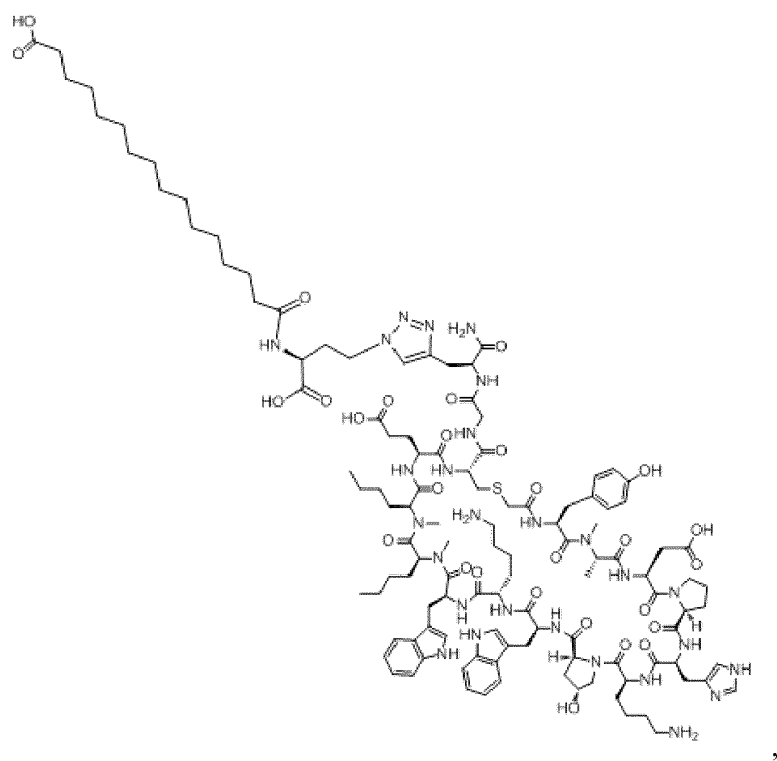
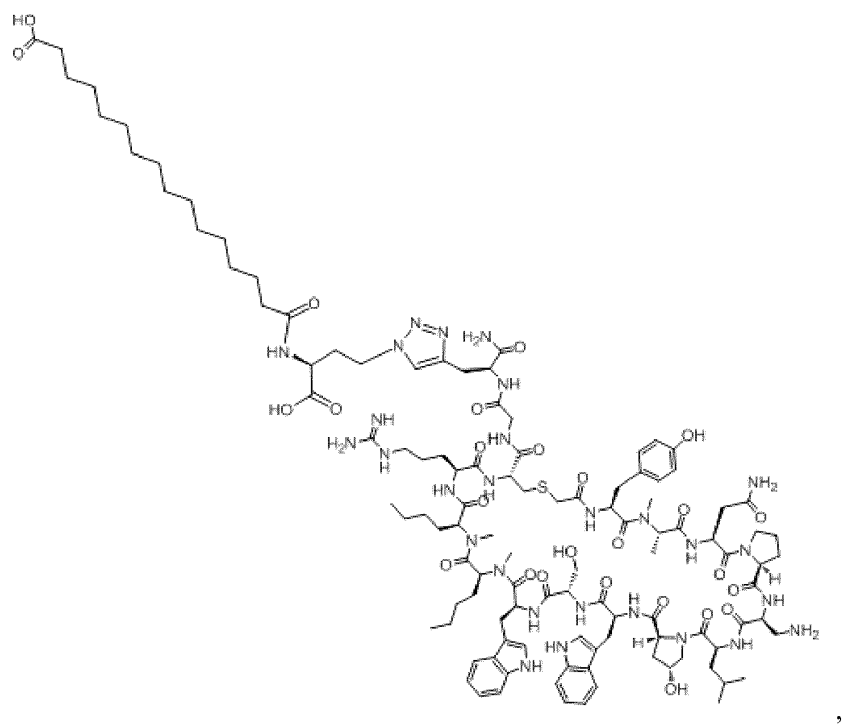


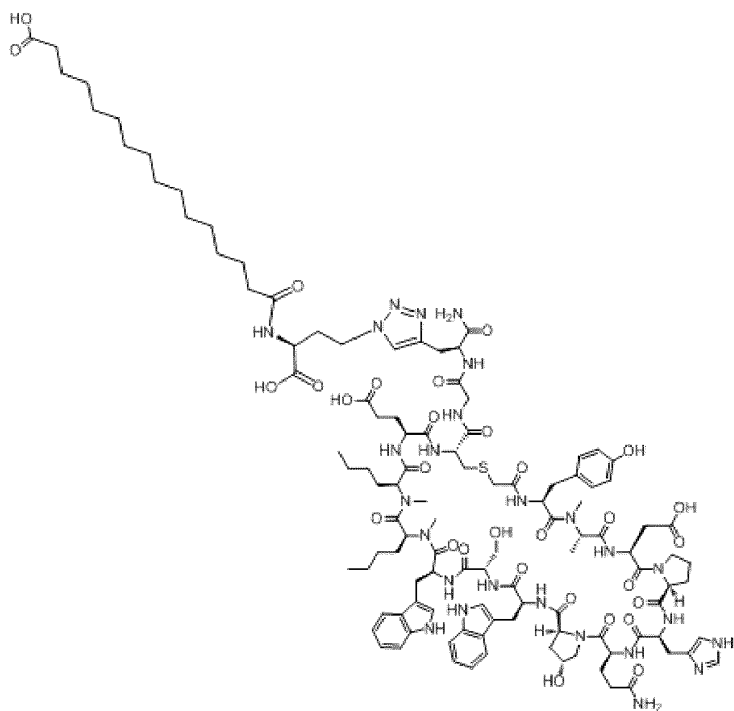
,



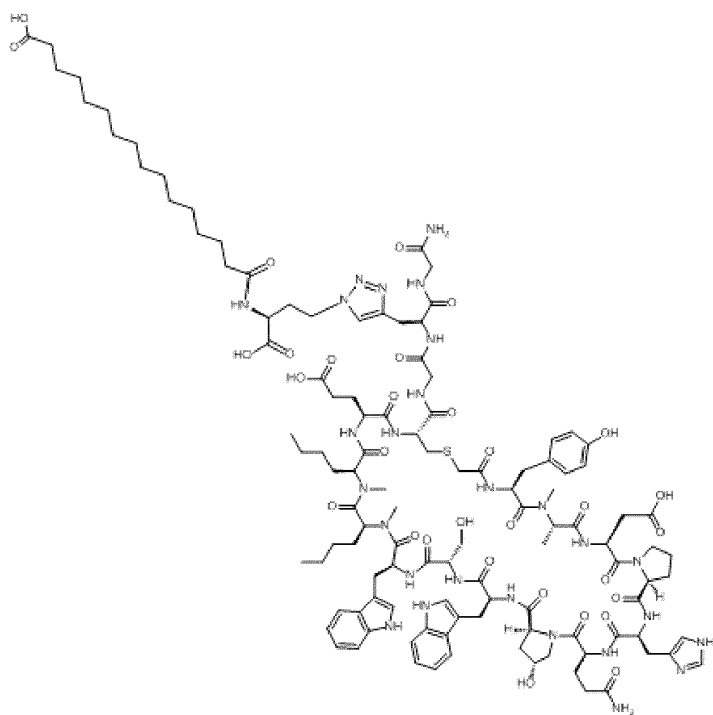
,



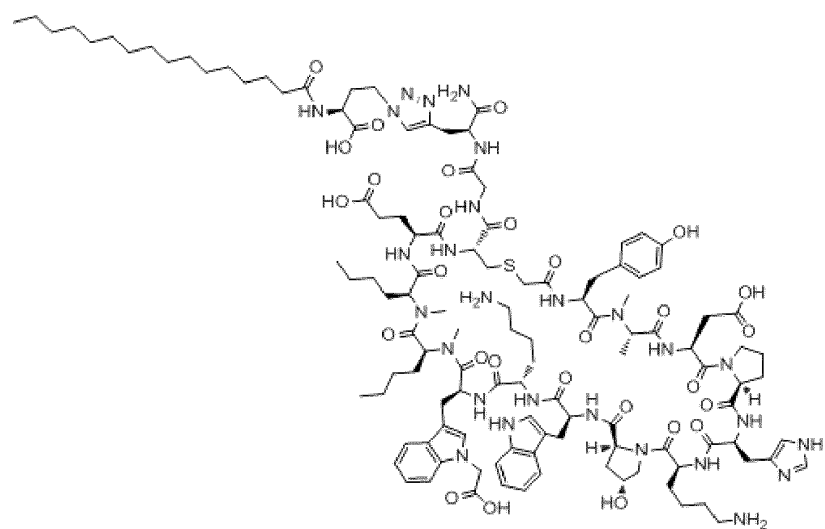
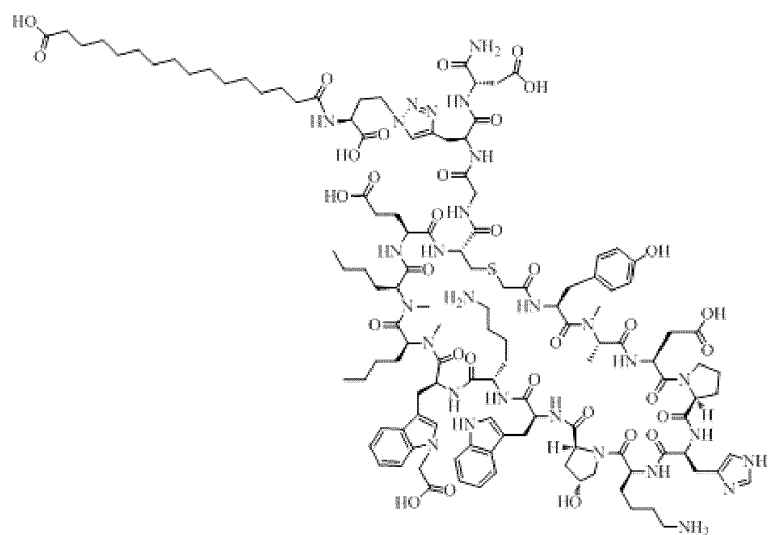
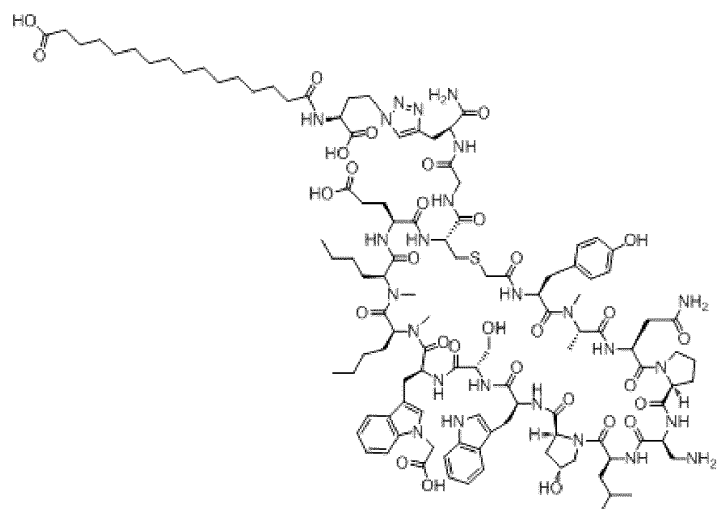


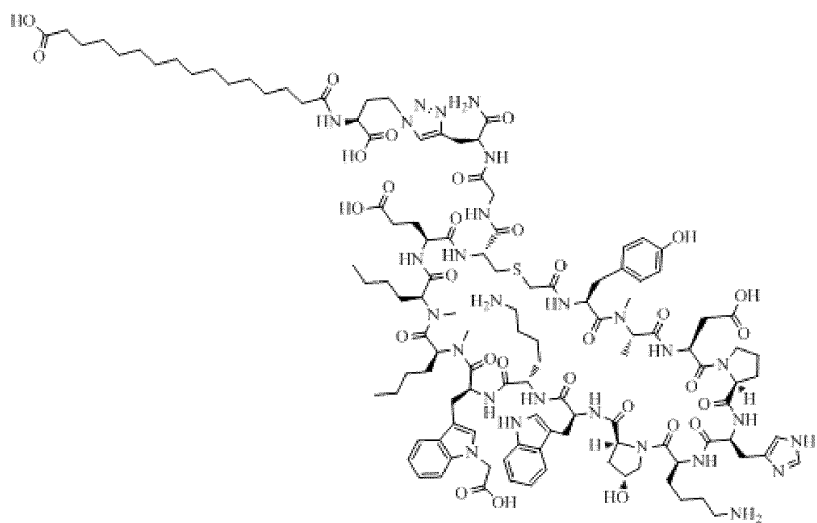
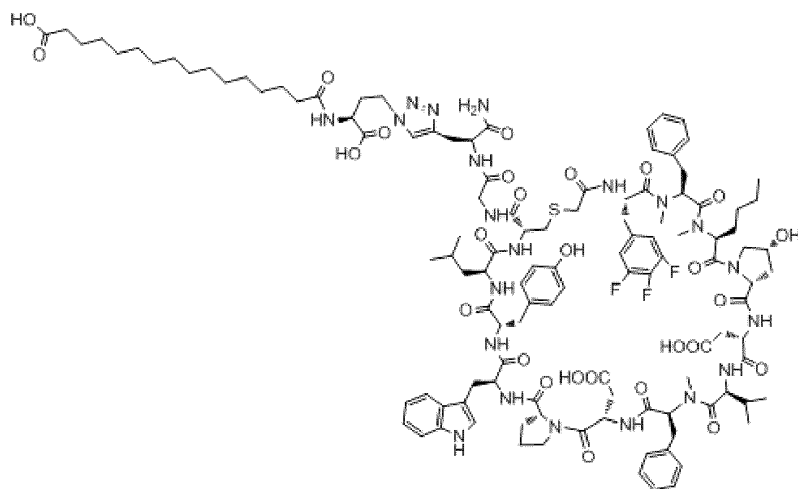
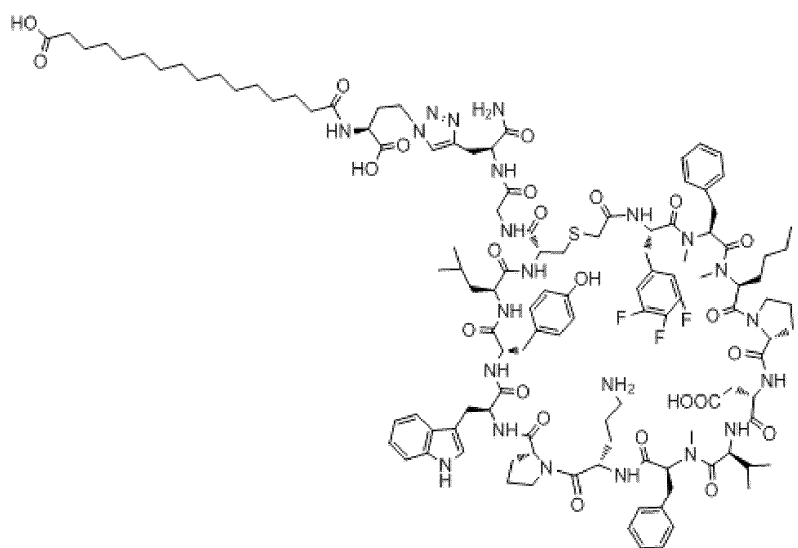


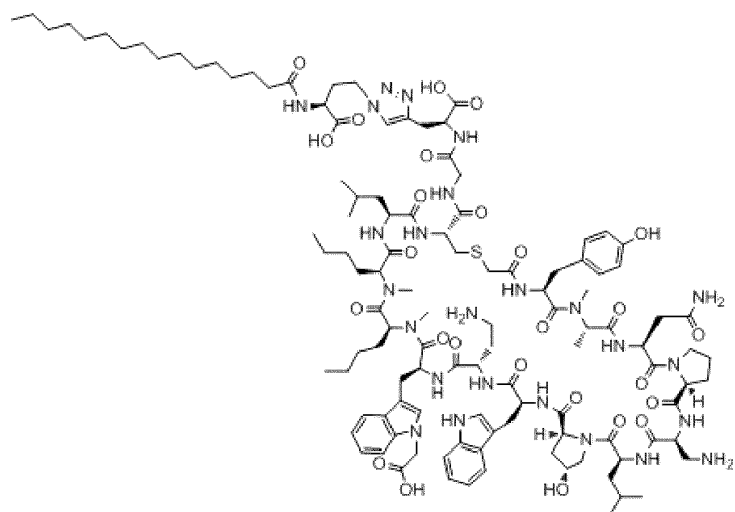
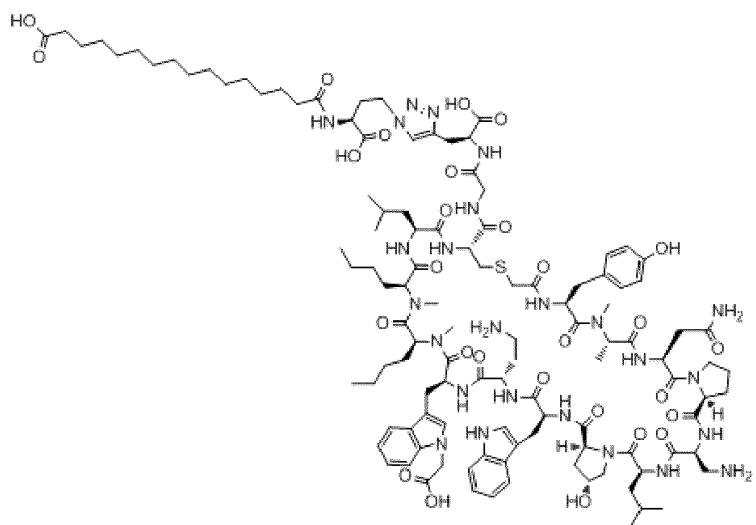
,

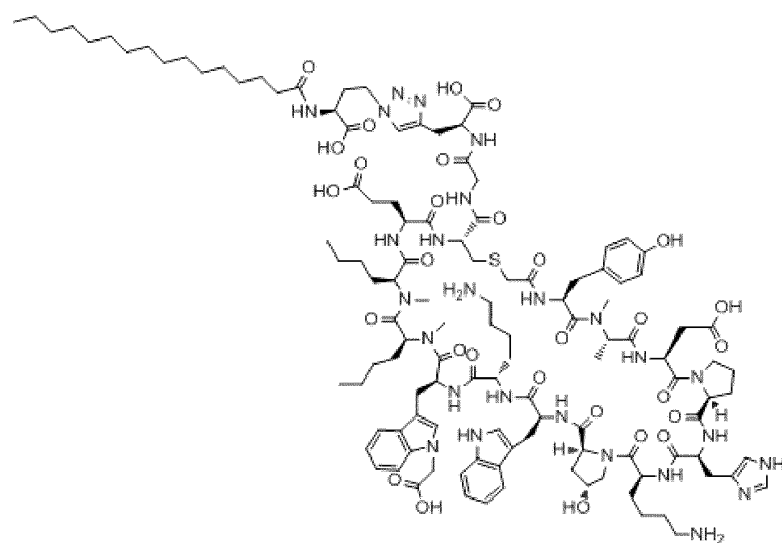
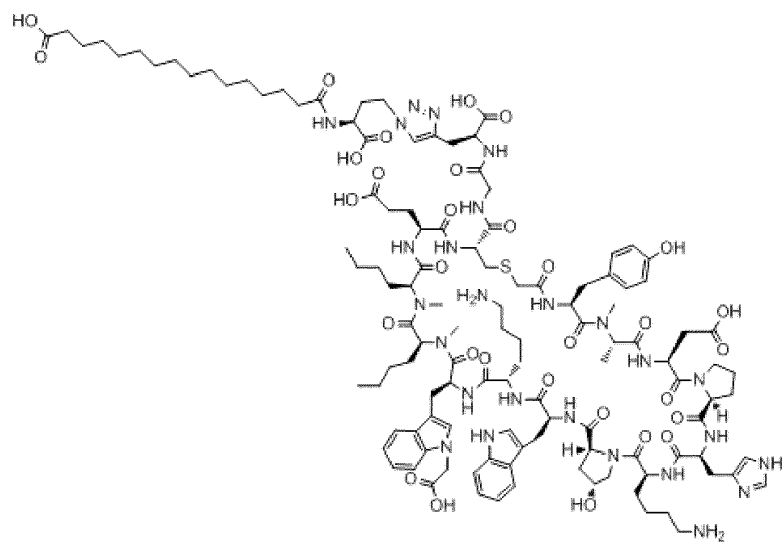


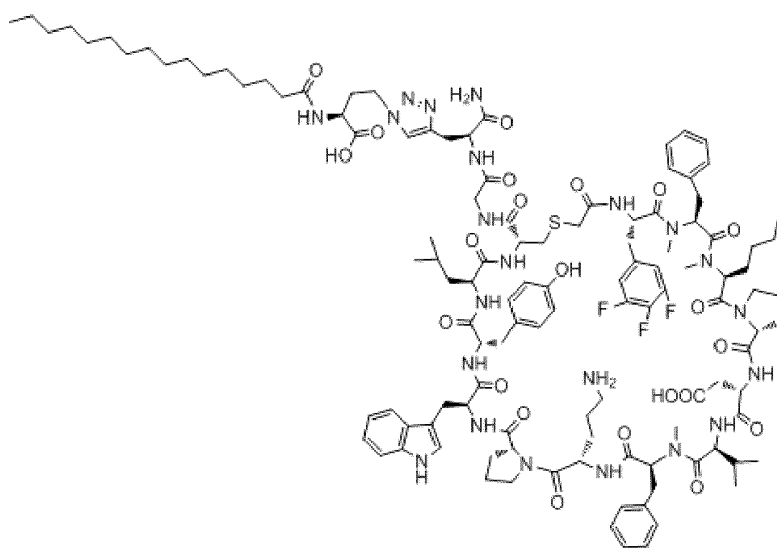
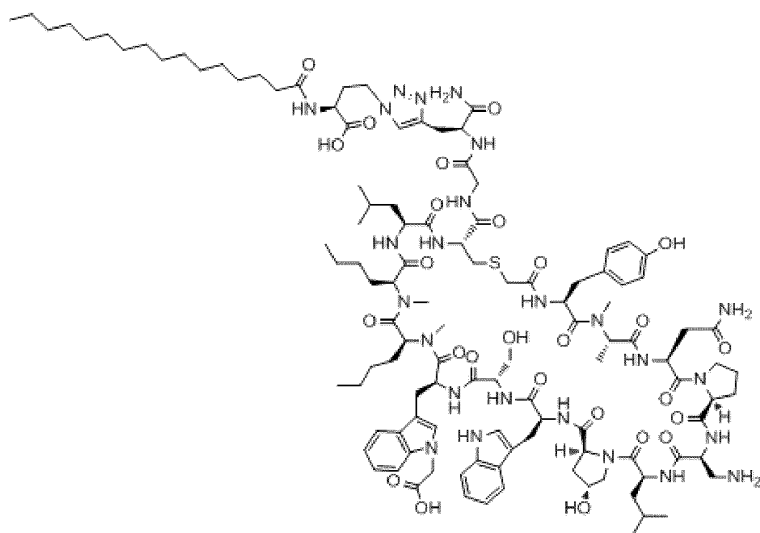
,

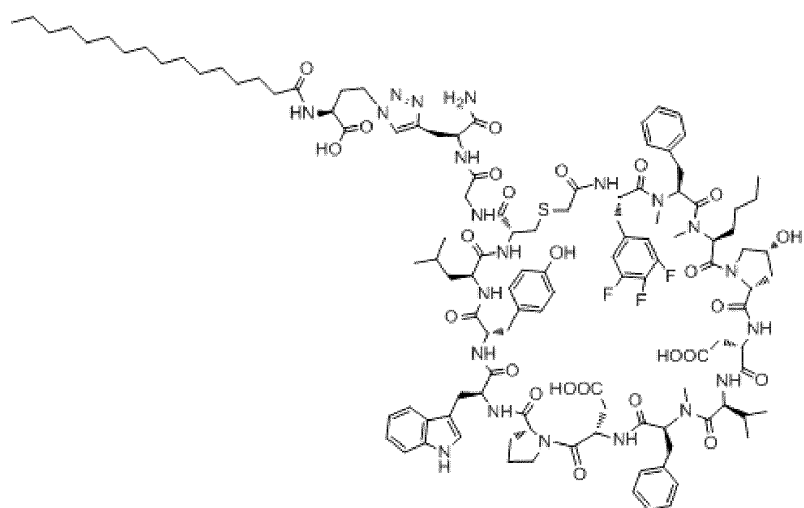
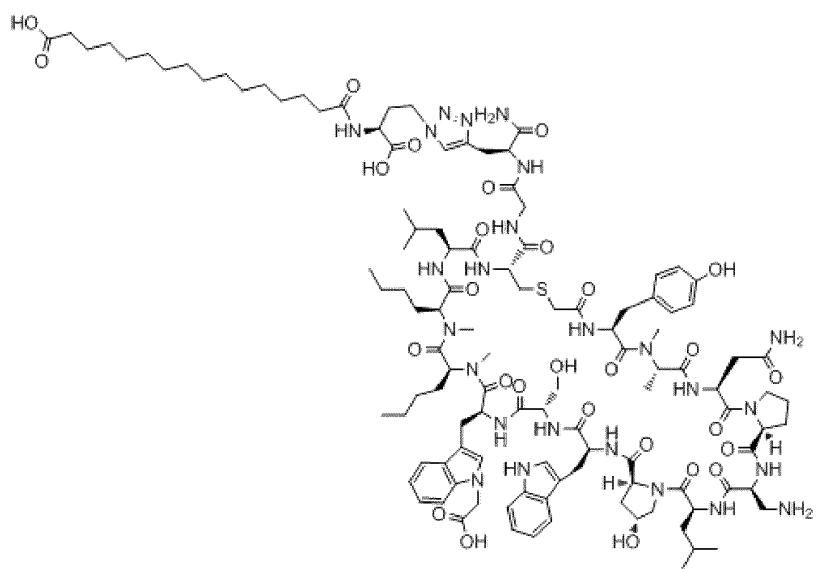




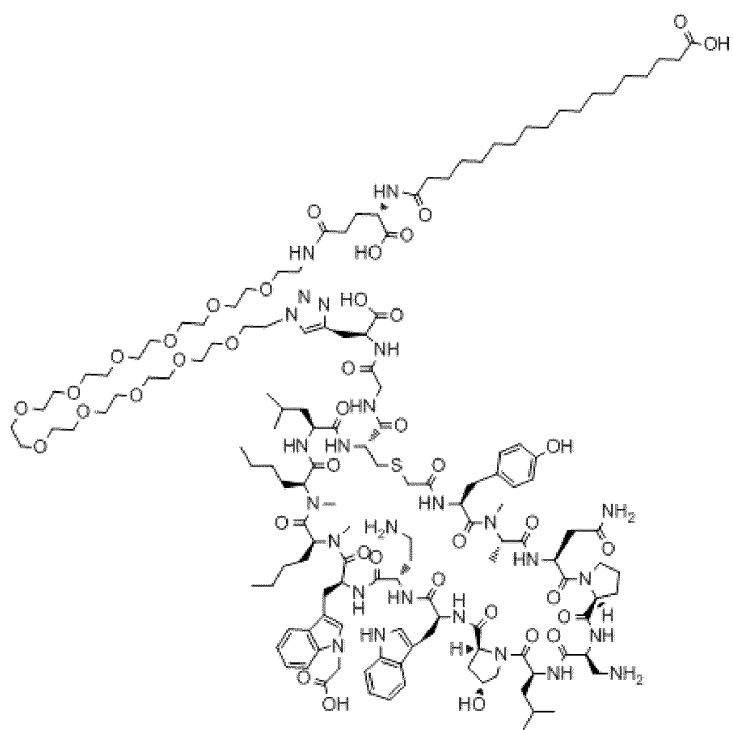
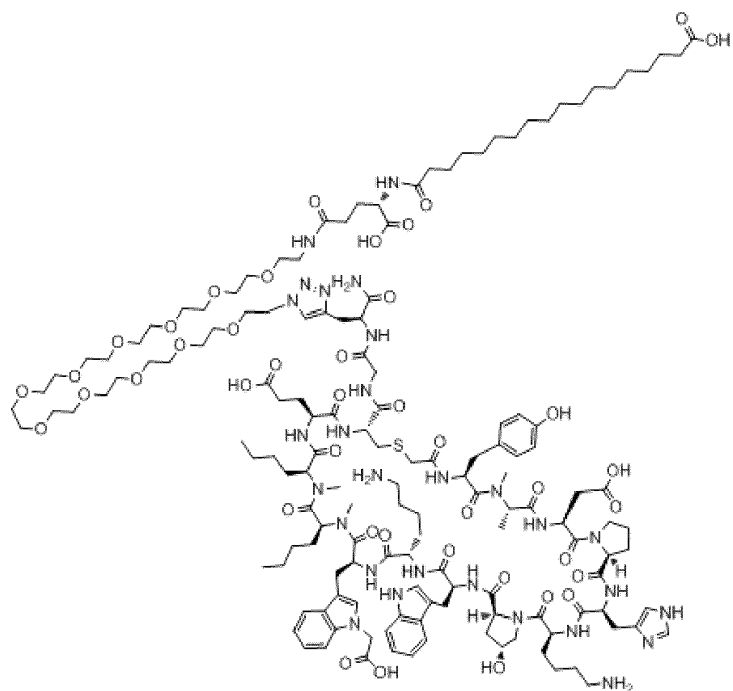


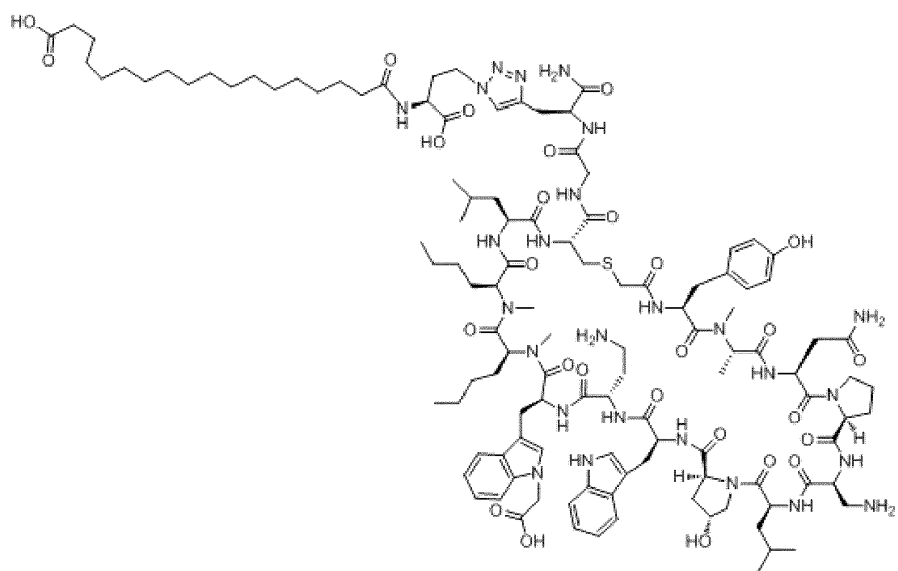
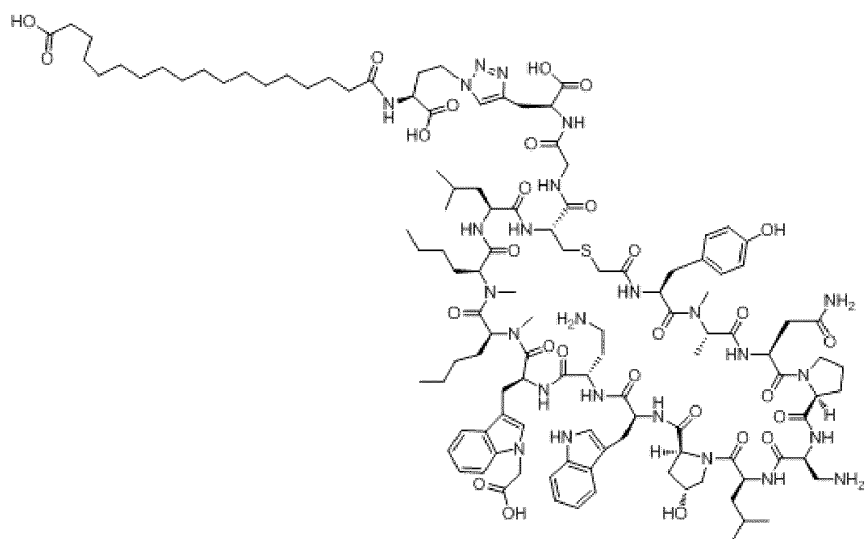


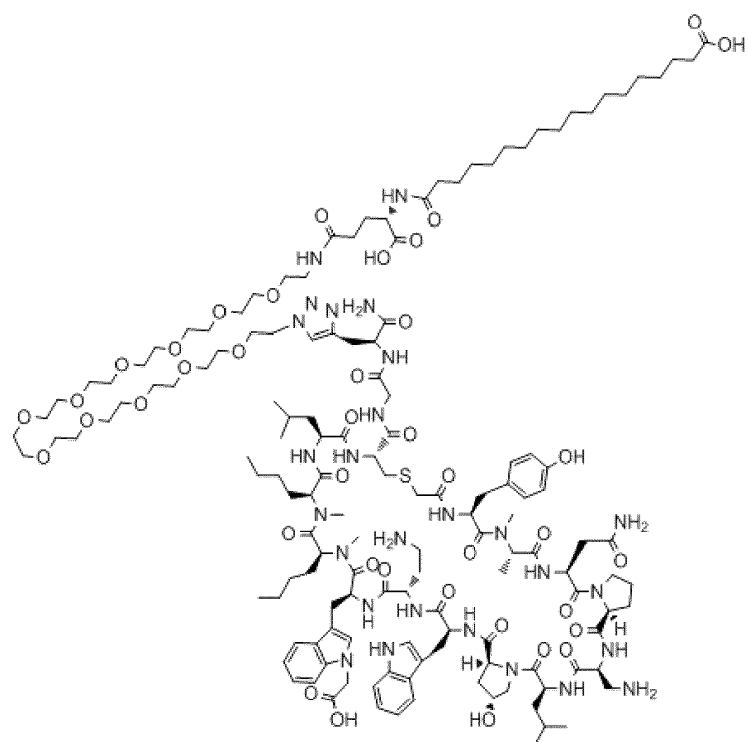
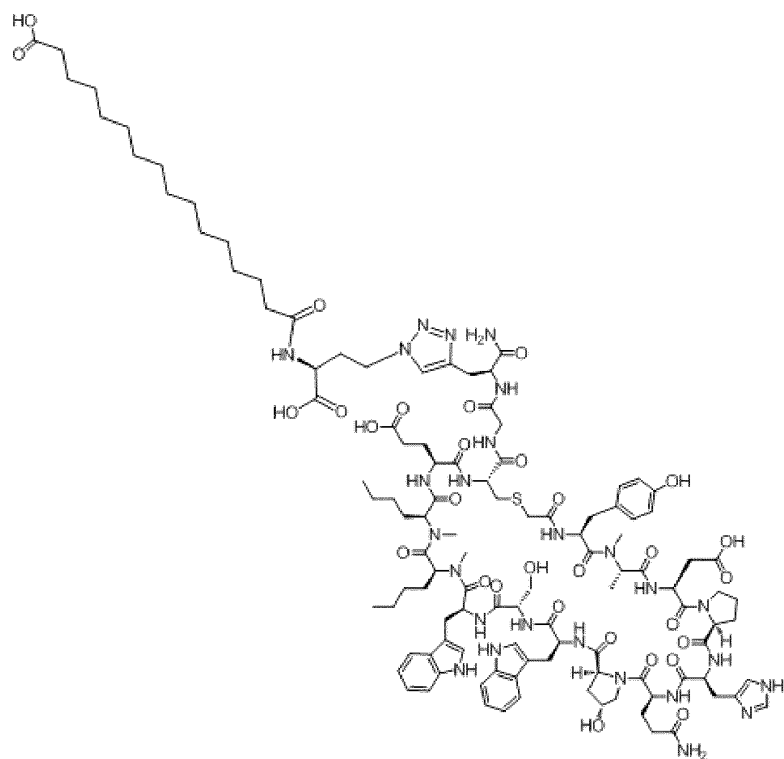


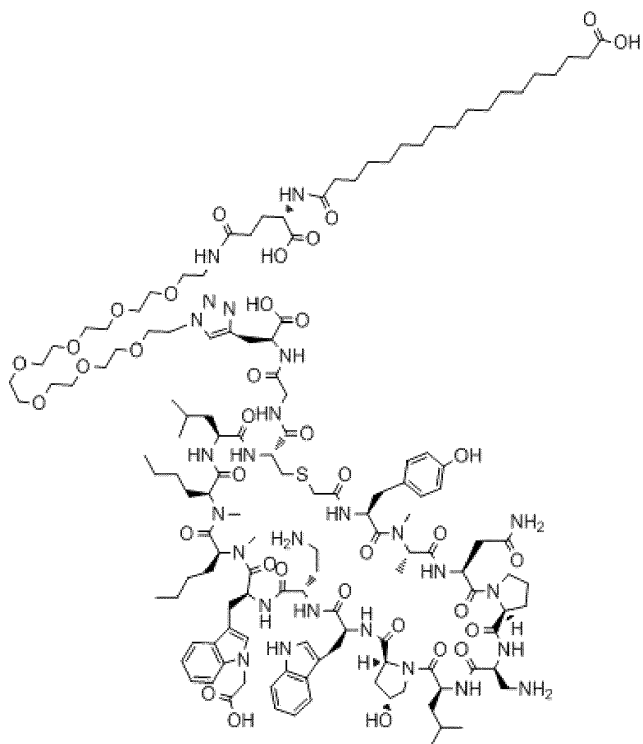
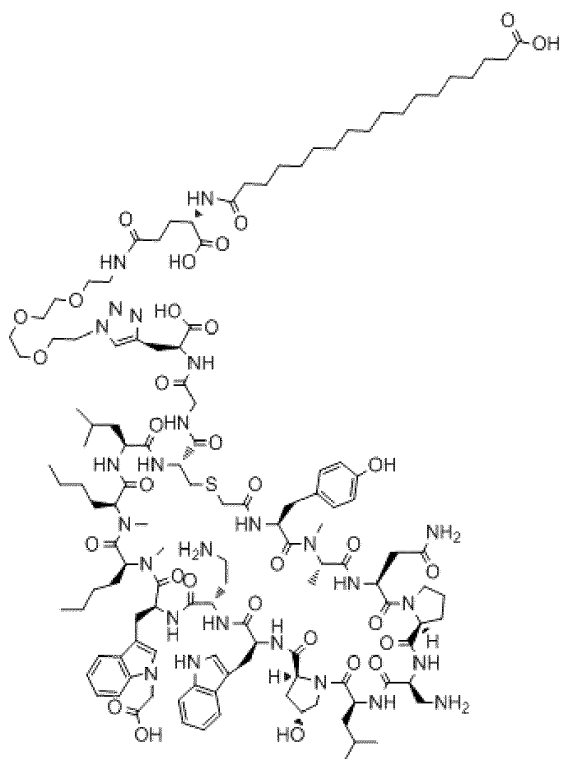




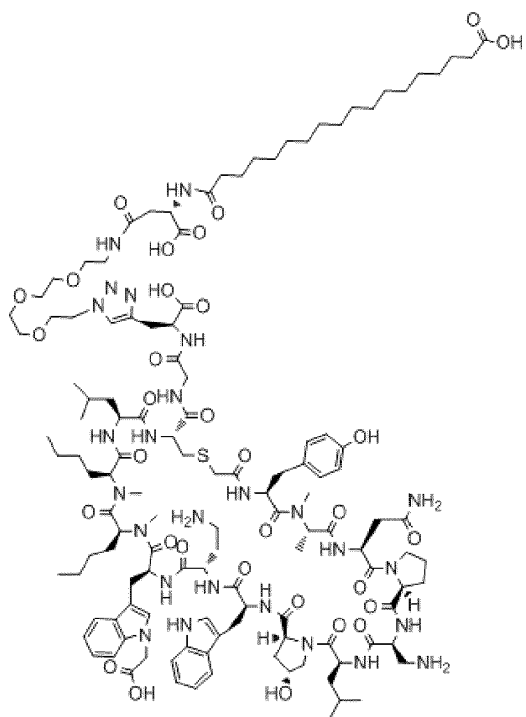
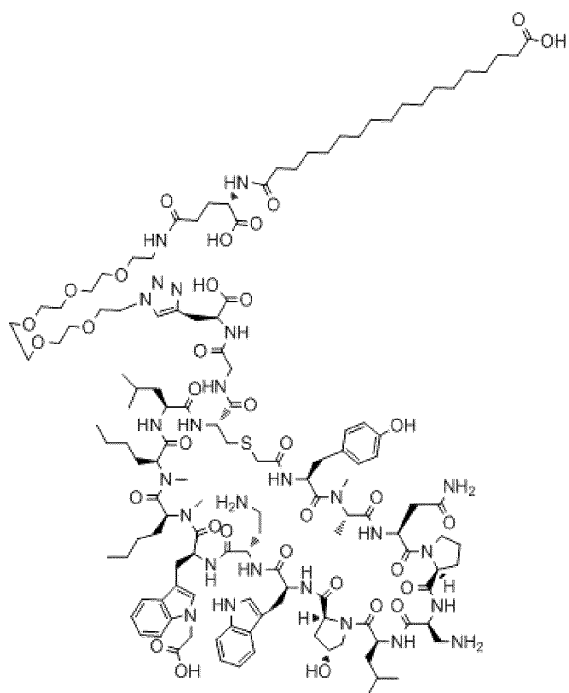


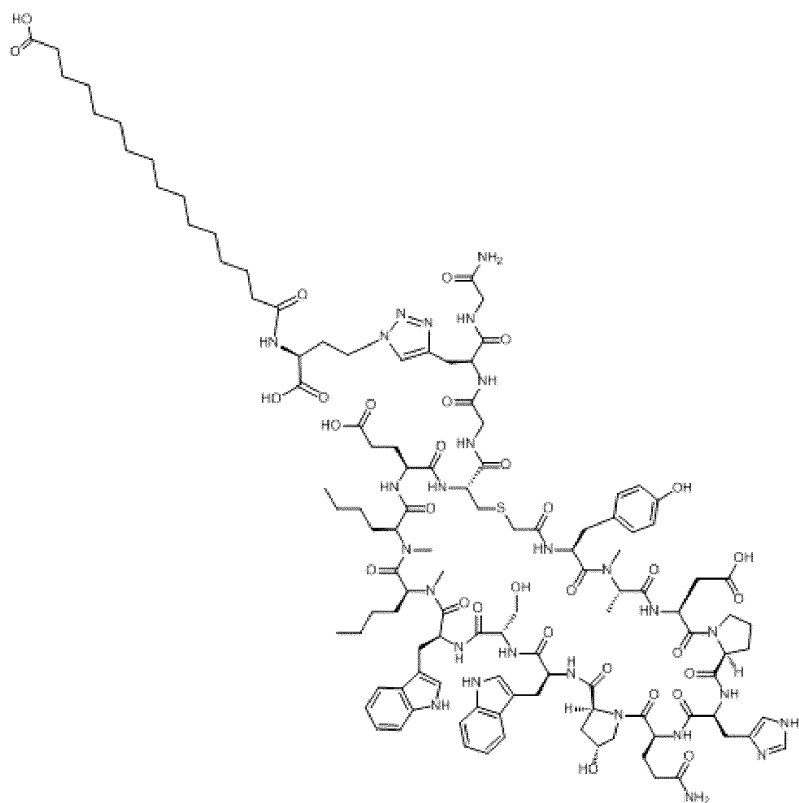




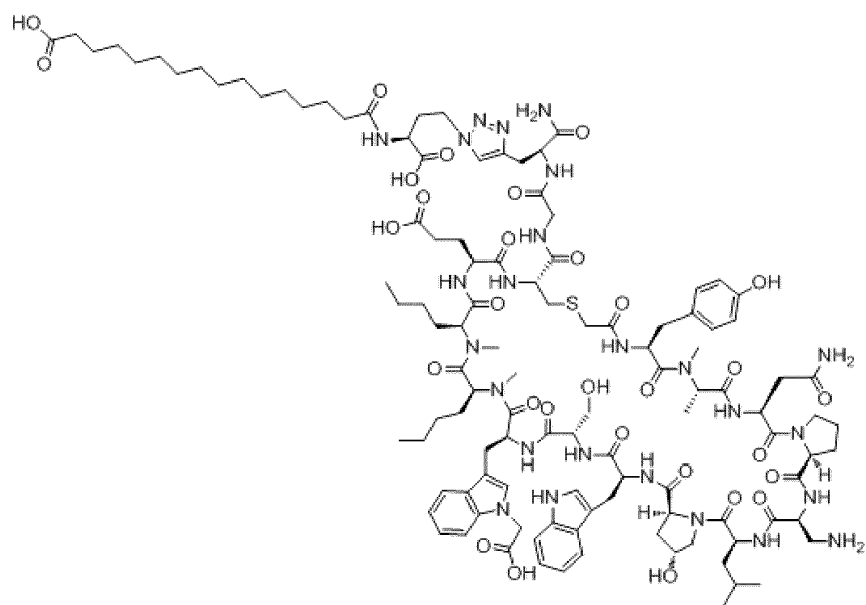


,

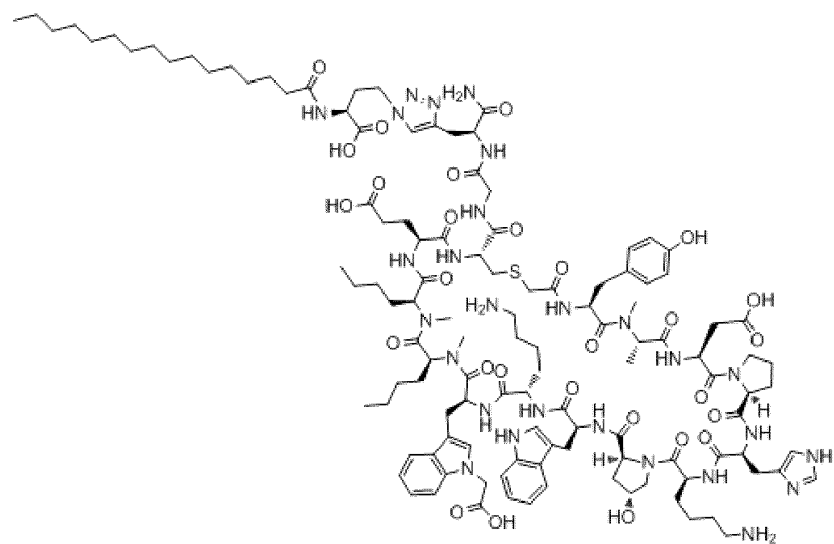
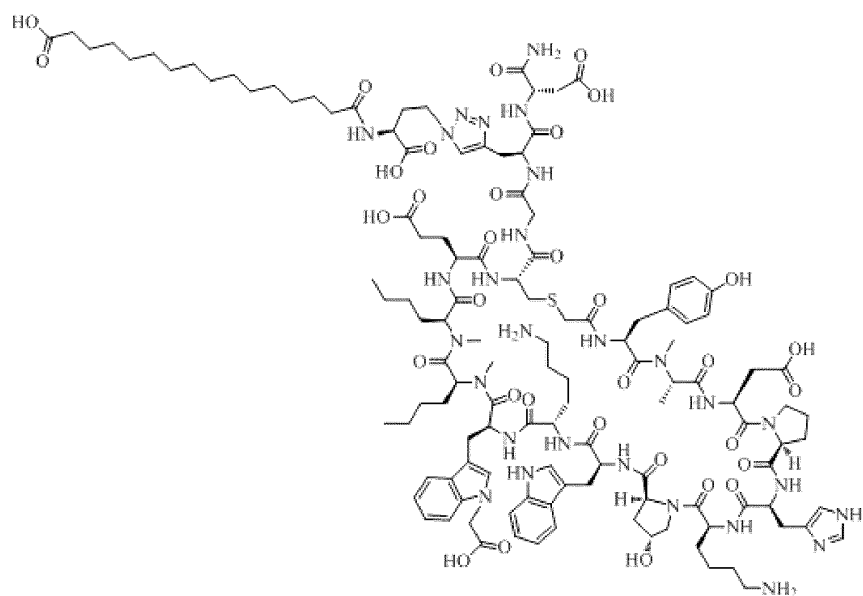


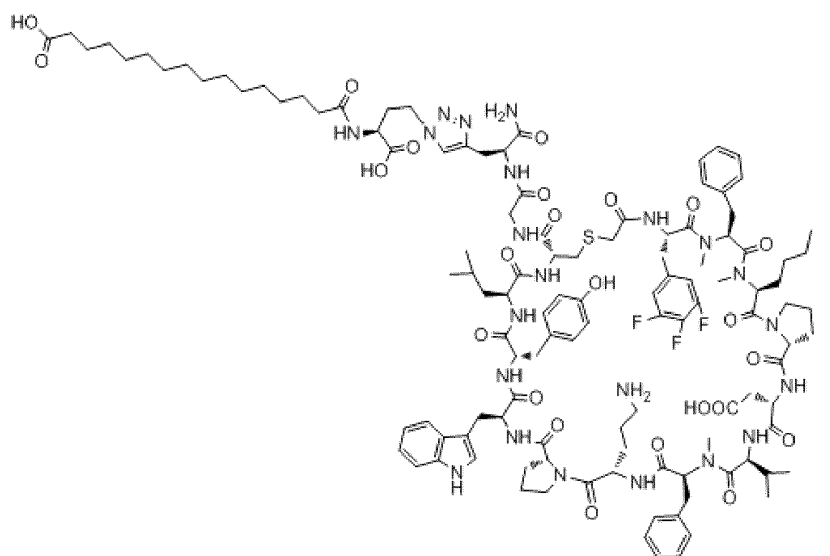


,

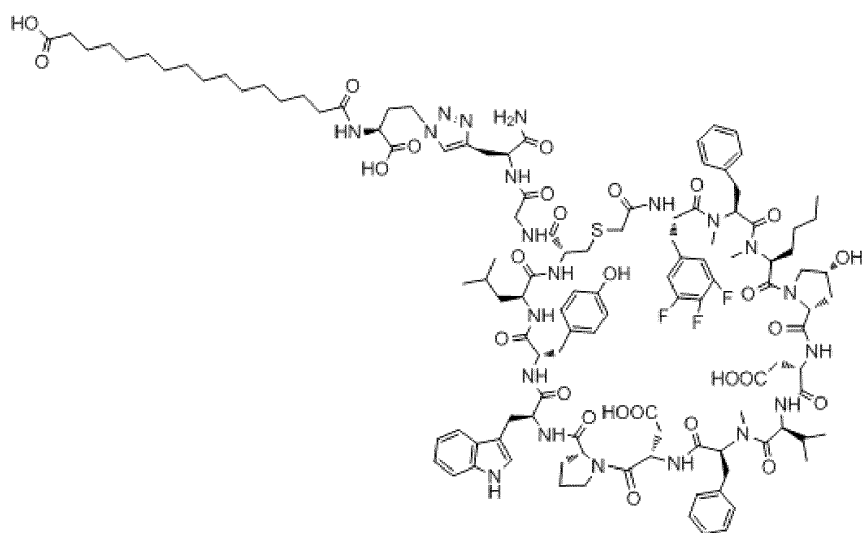


,



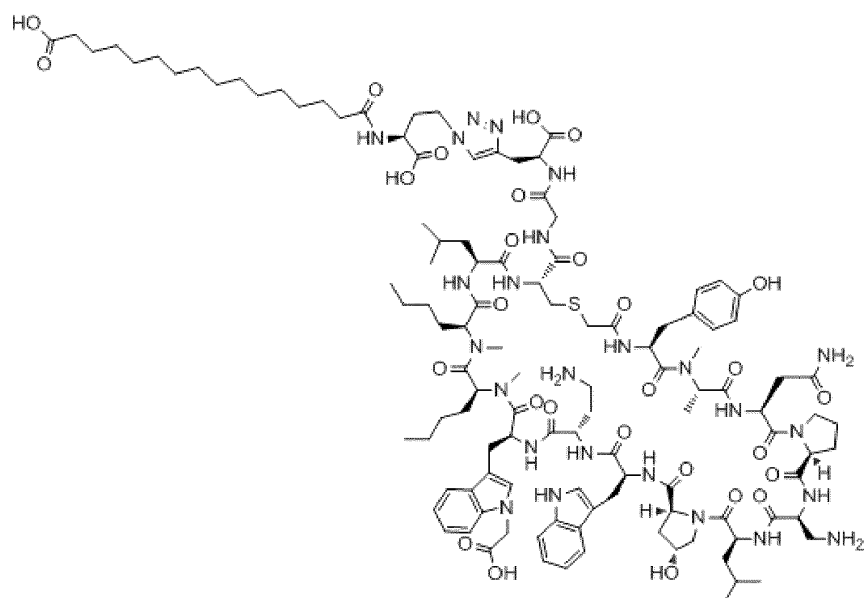
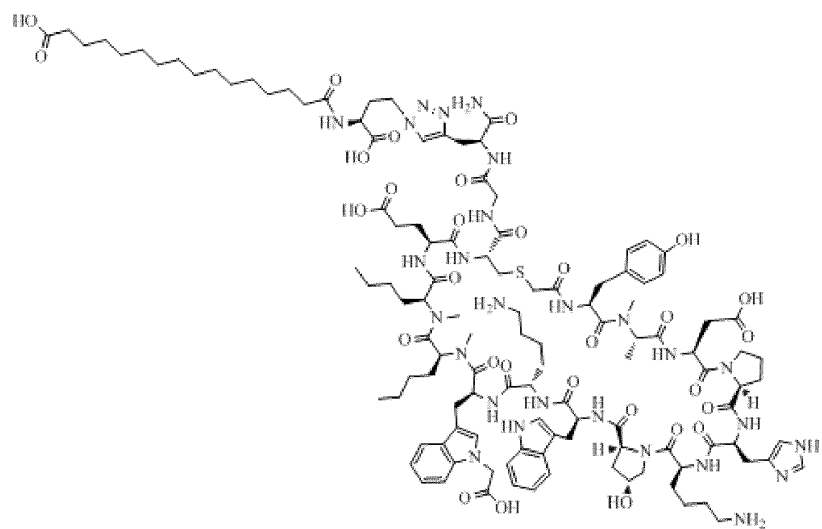


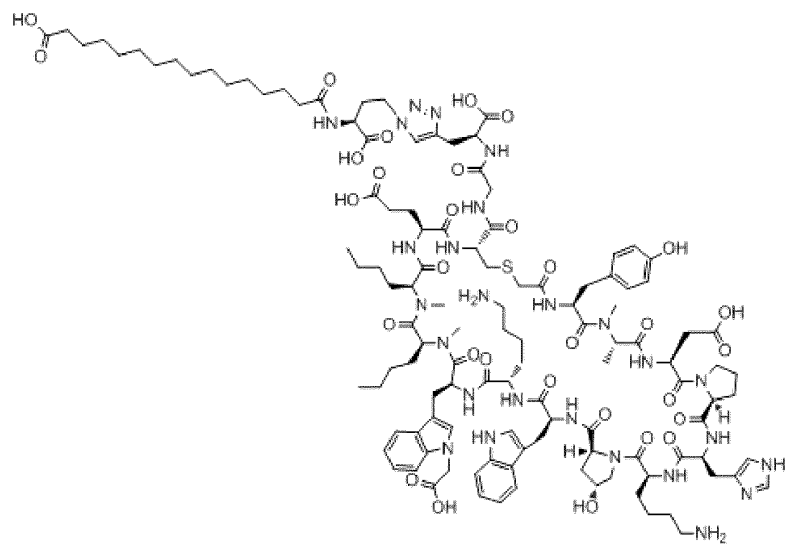
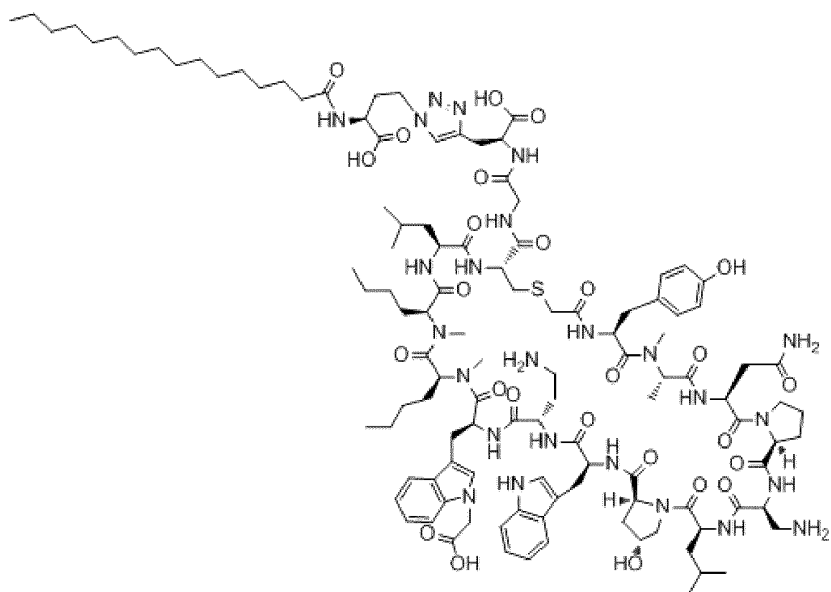
,

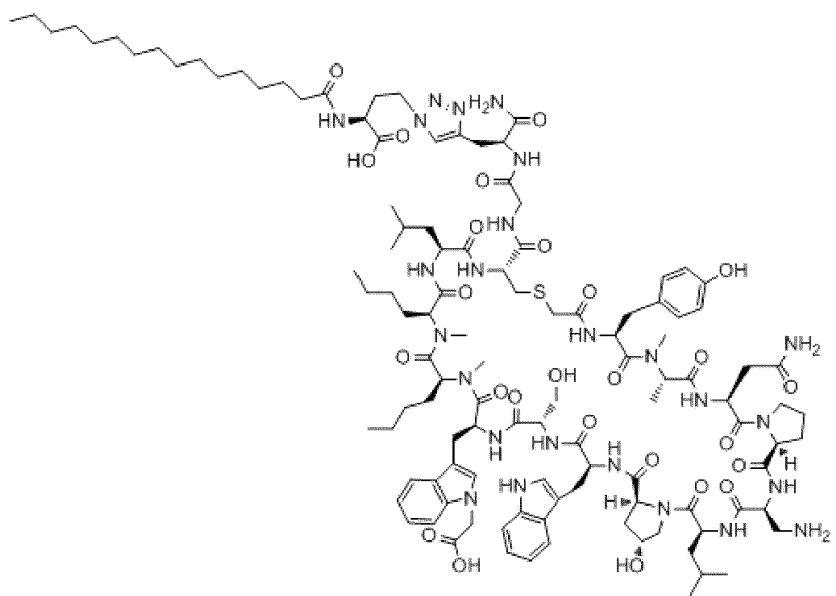
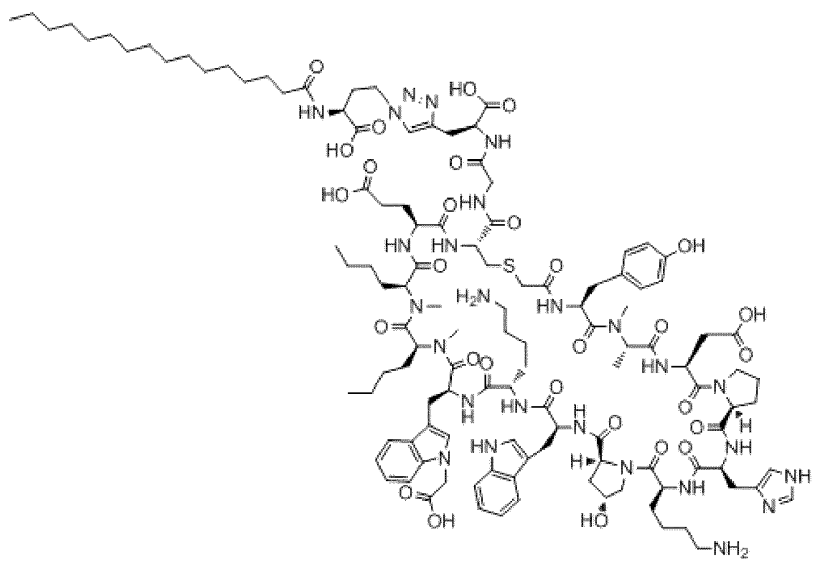


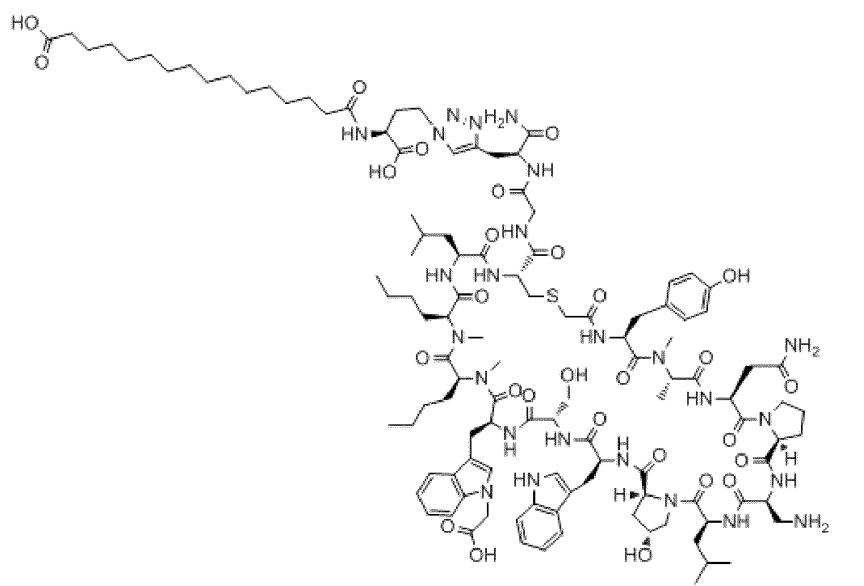
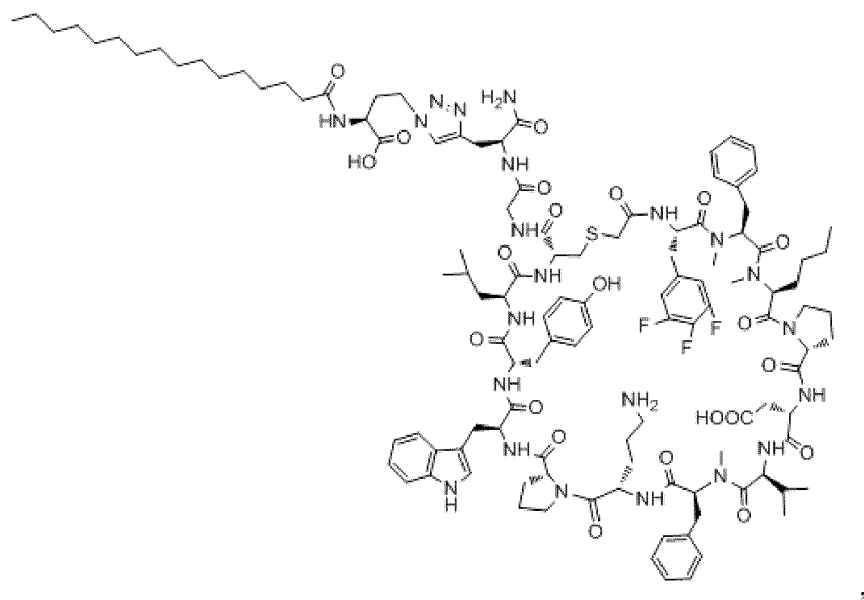
,

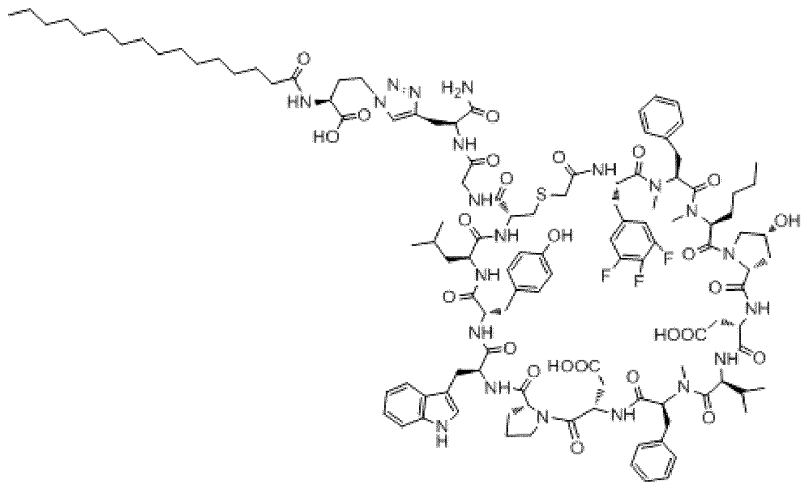




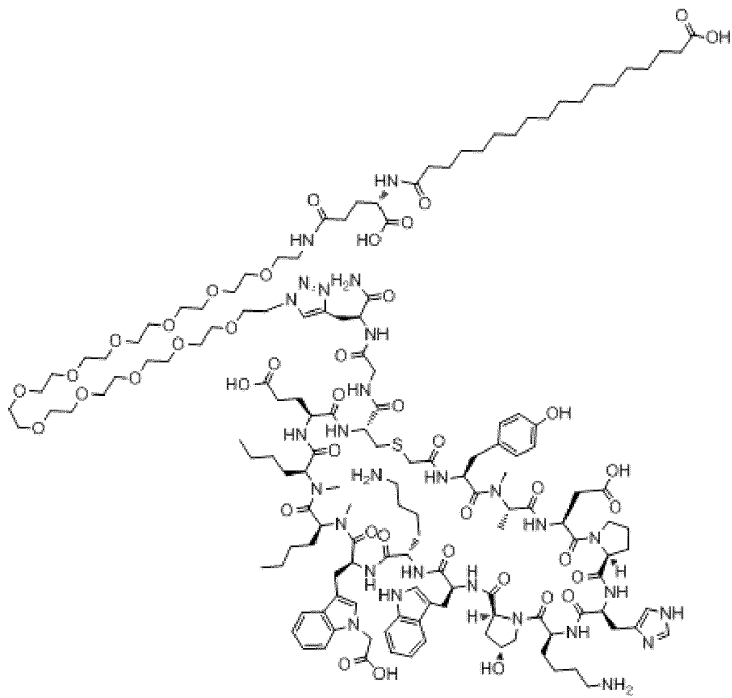






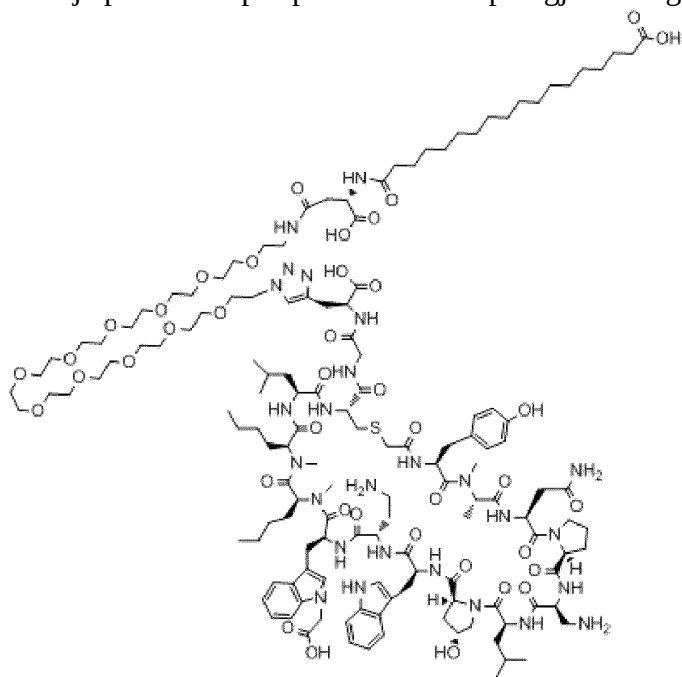


dhe

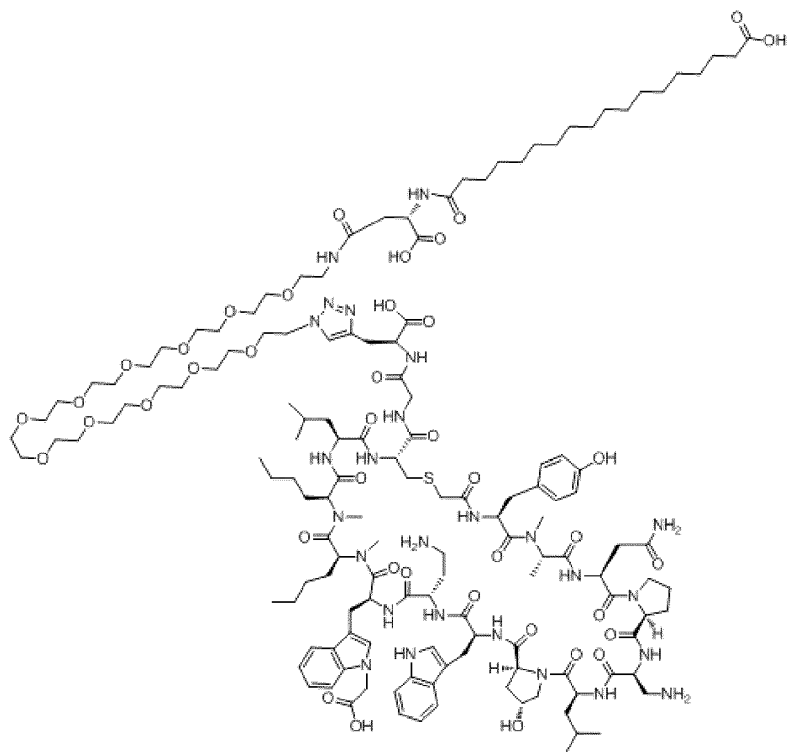


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

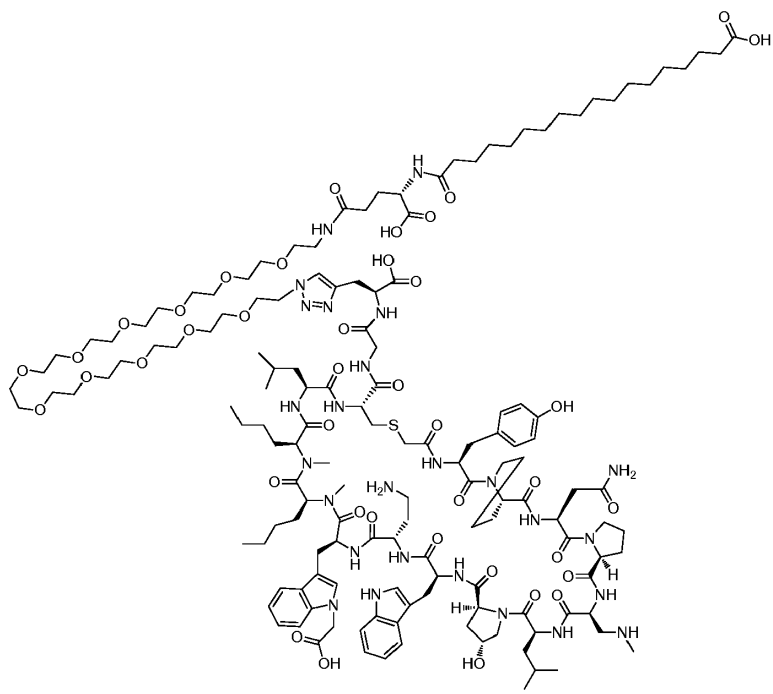
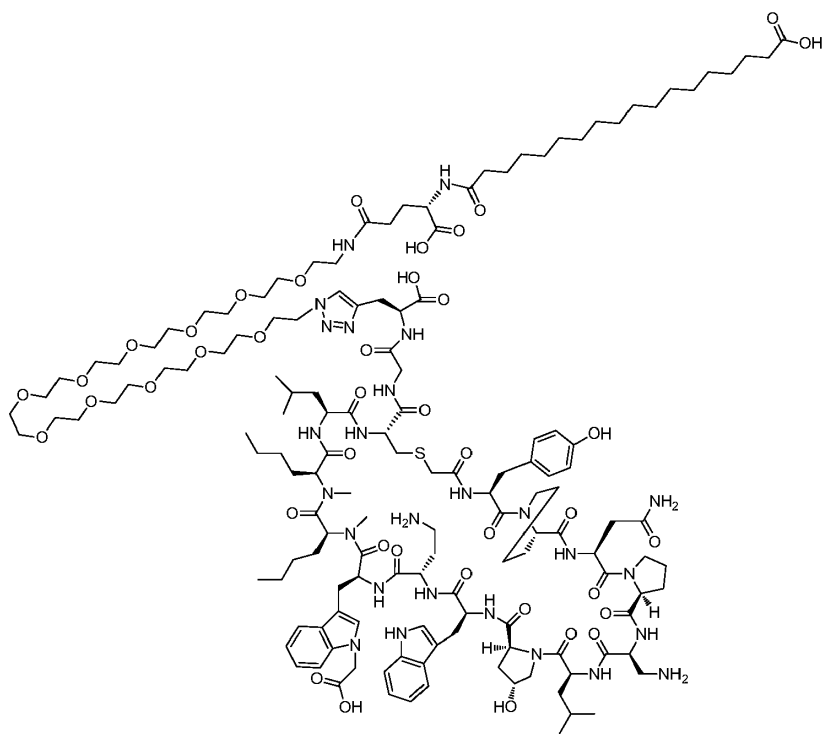
25. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga:

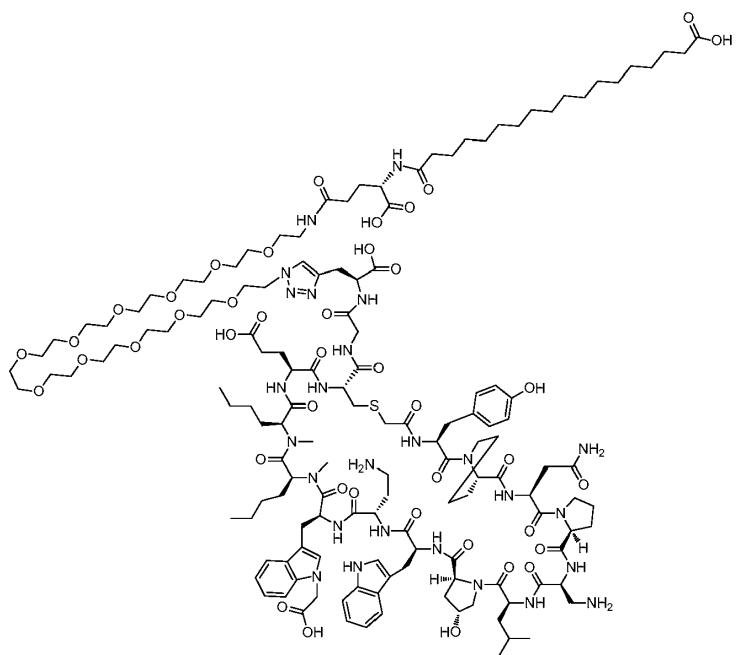


;

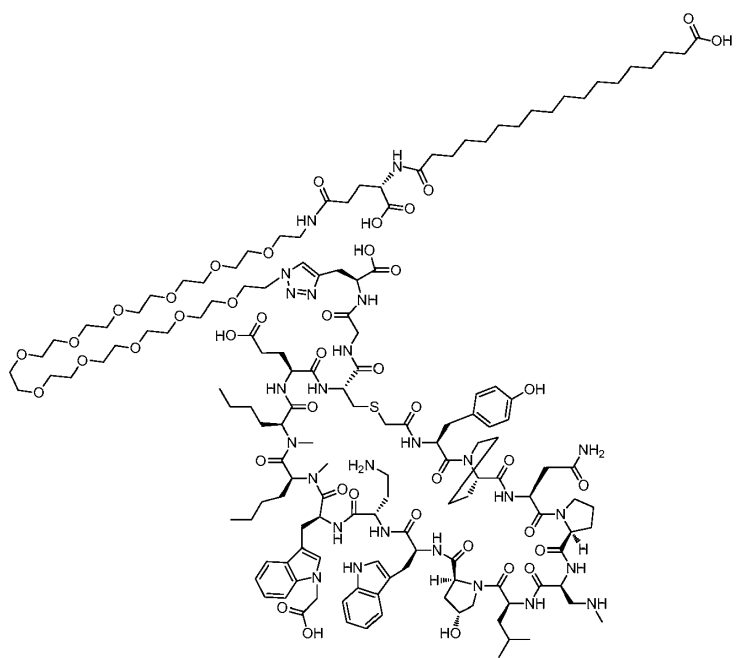


,



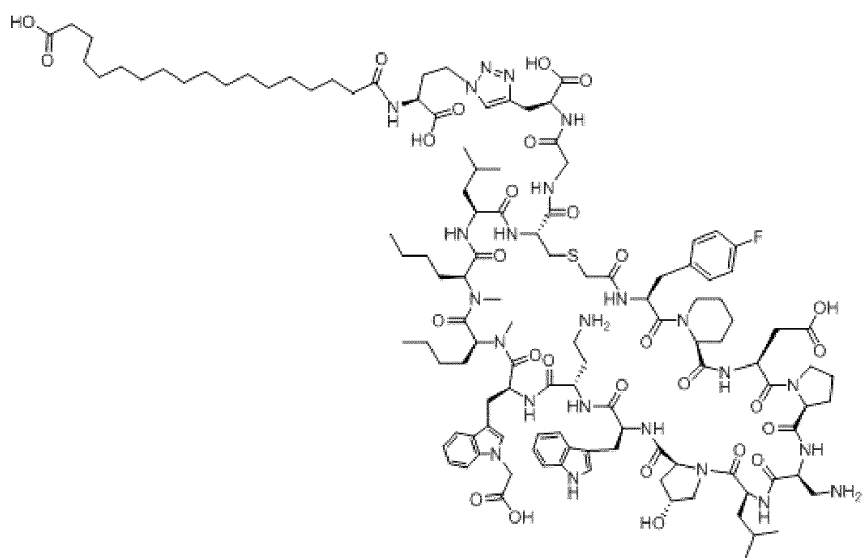
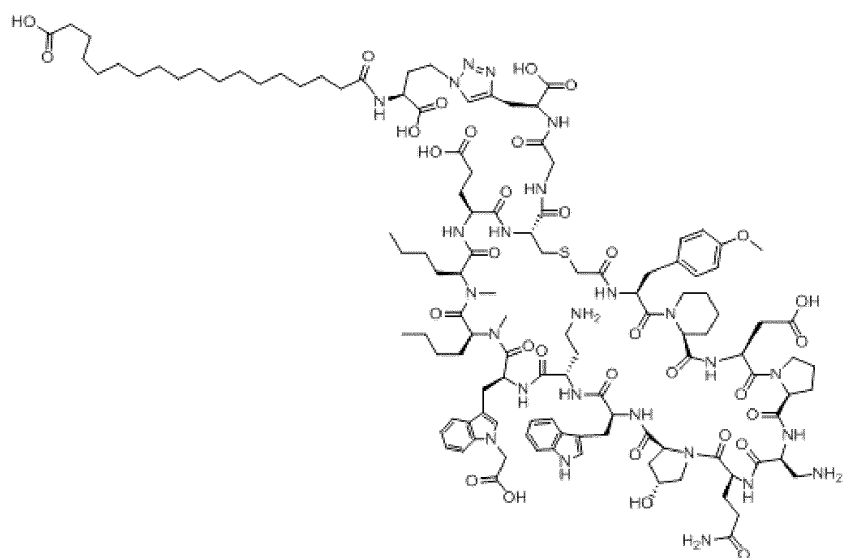


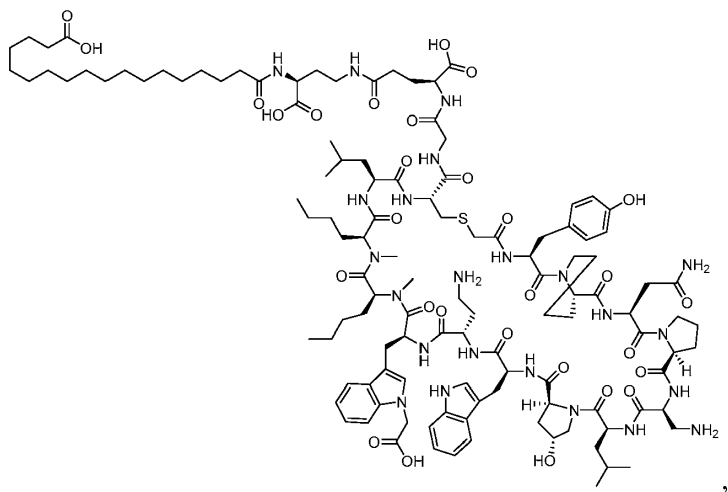
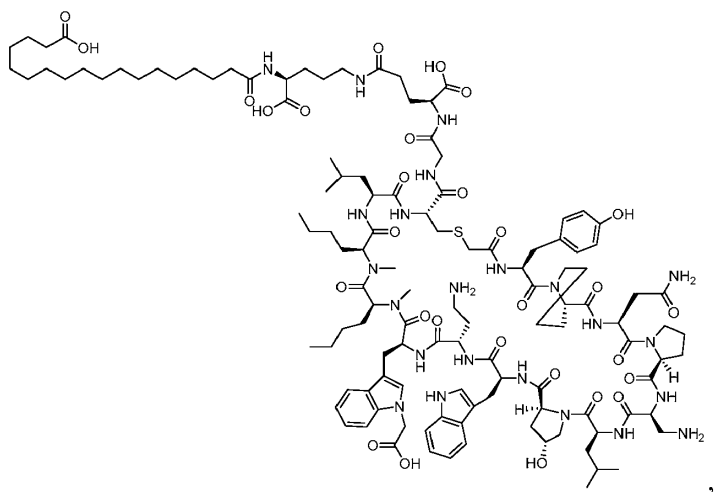
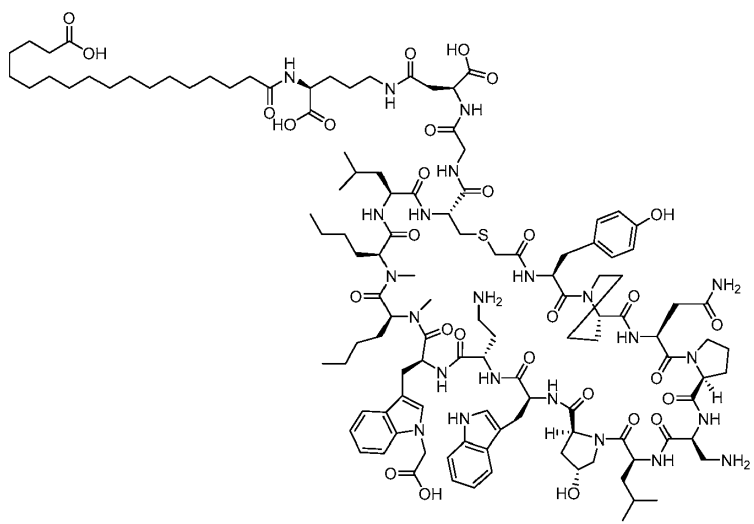
,

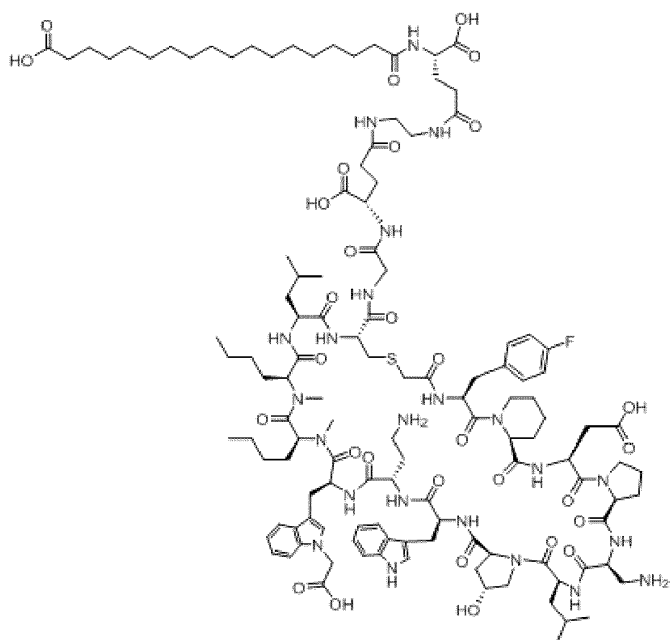


,

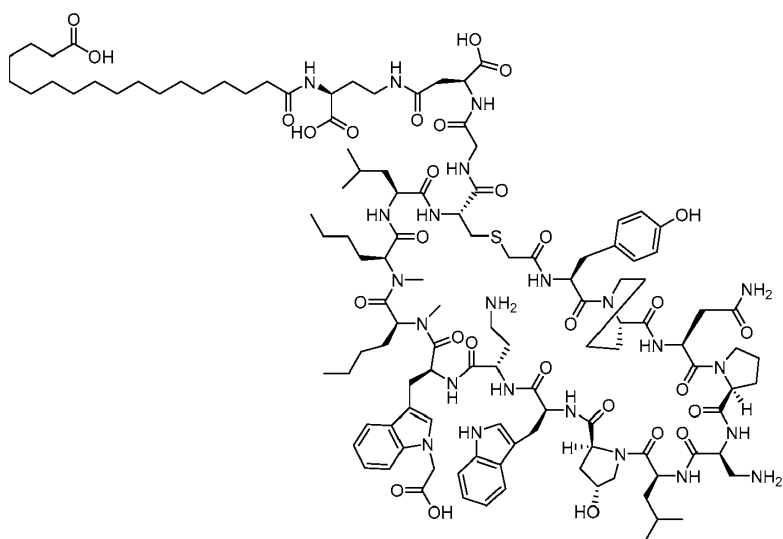




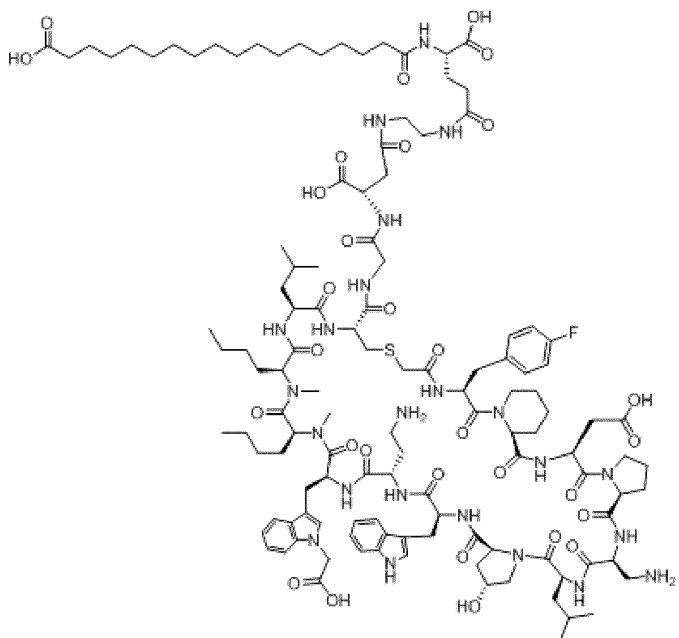
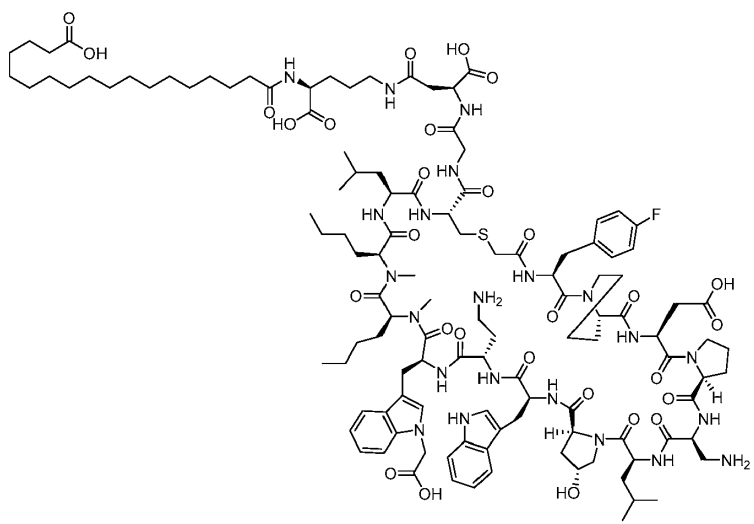


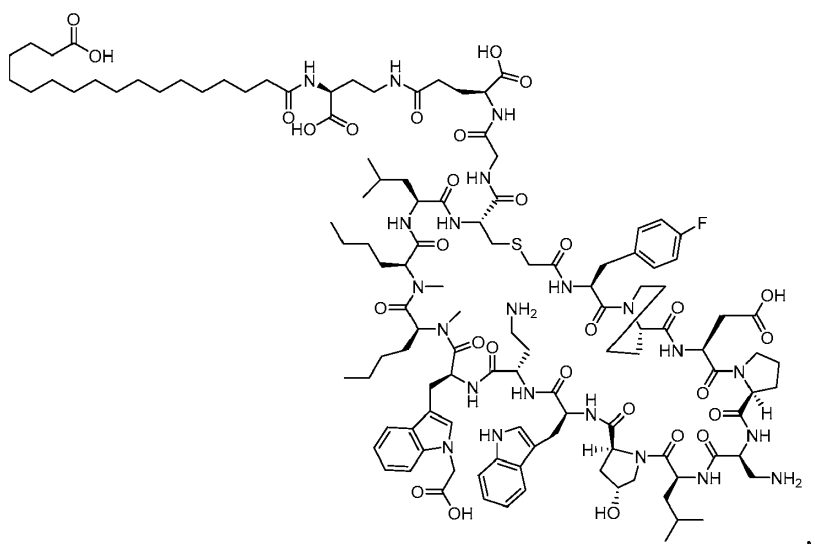
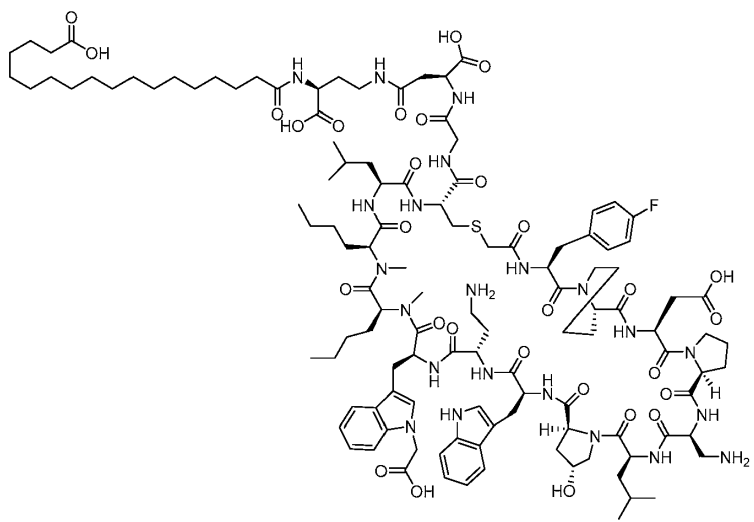
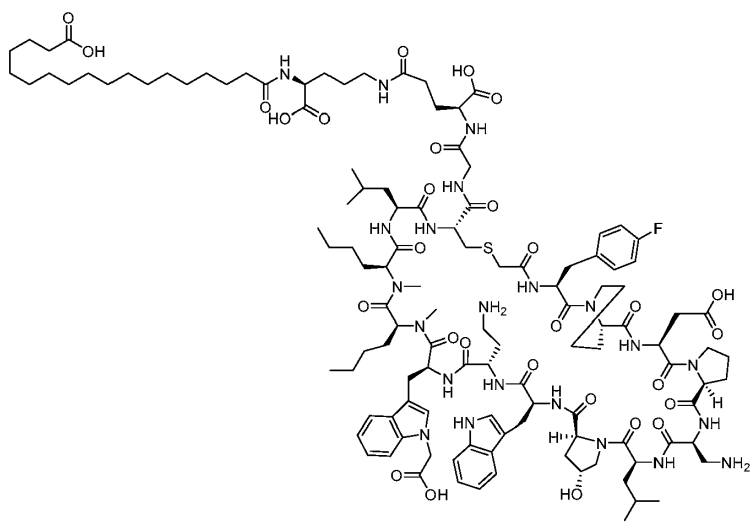


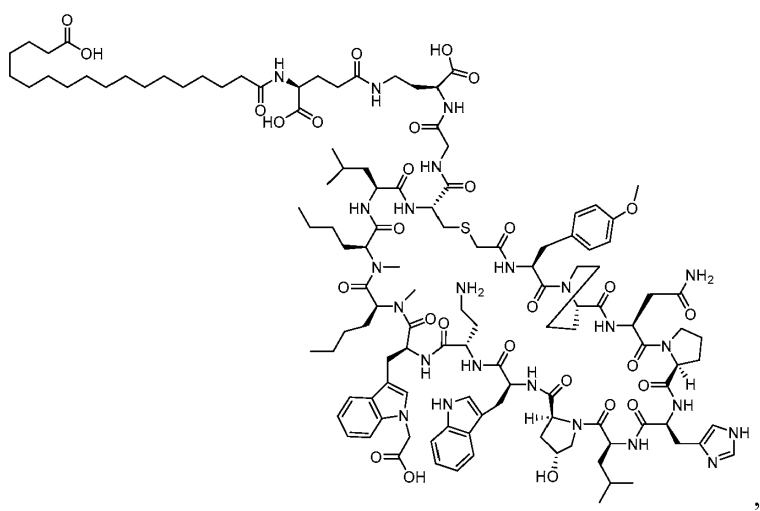
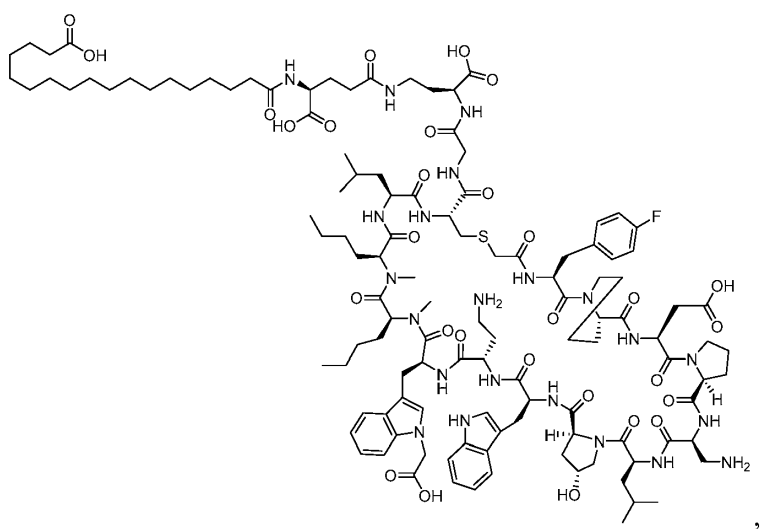
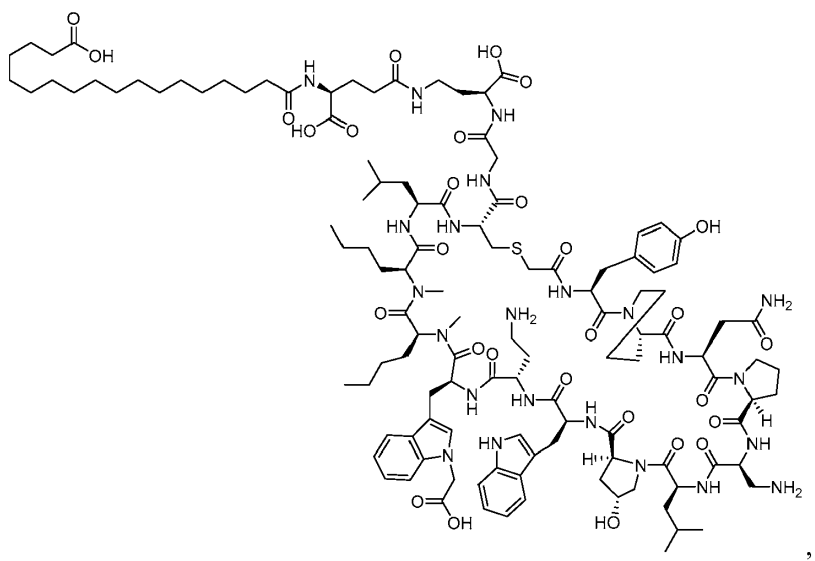
,

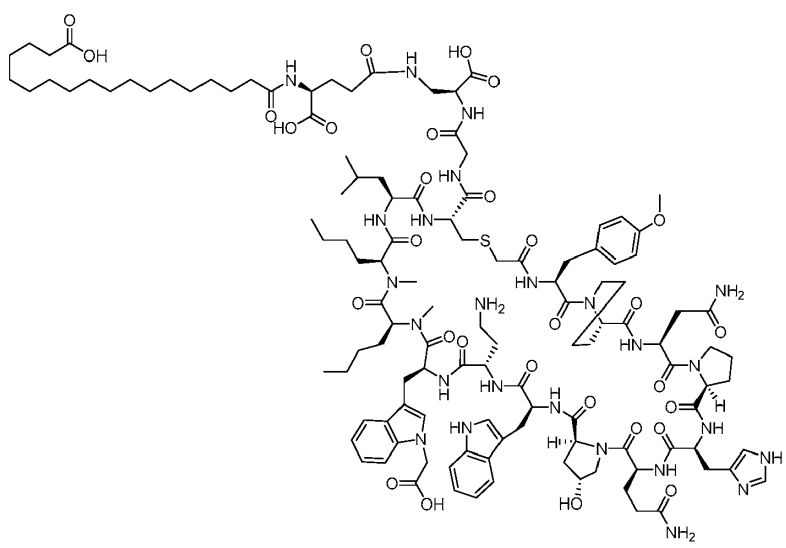
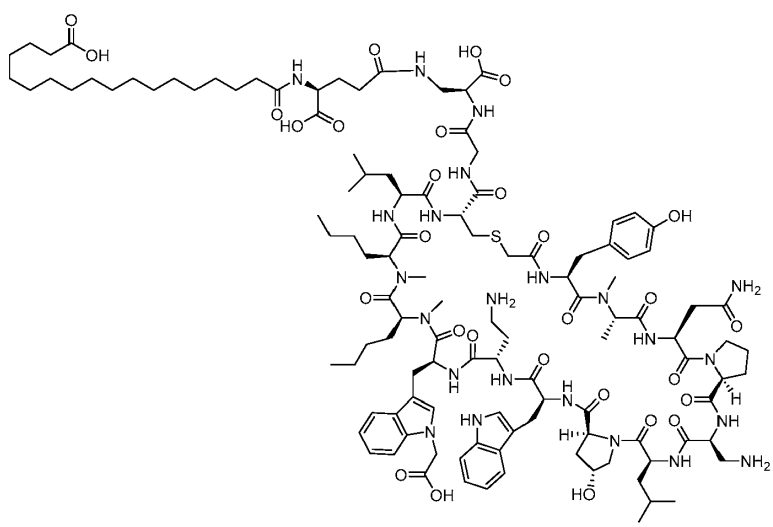
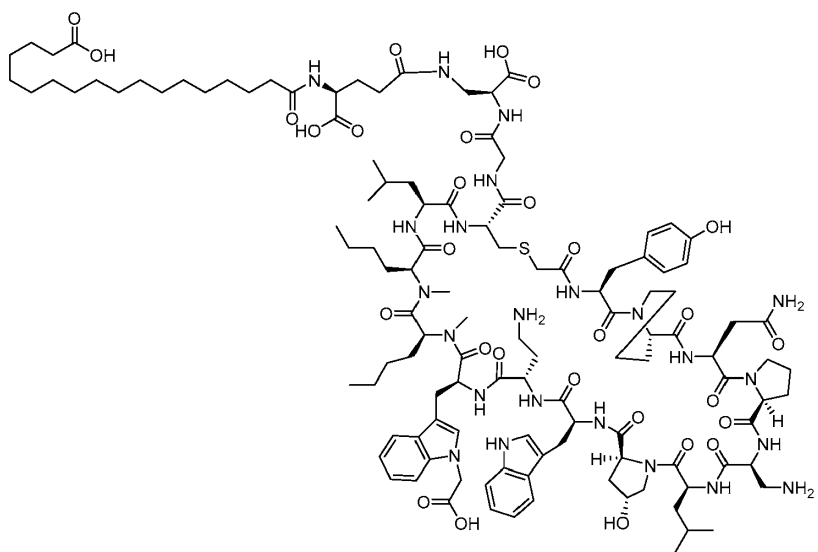


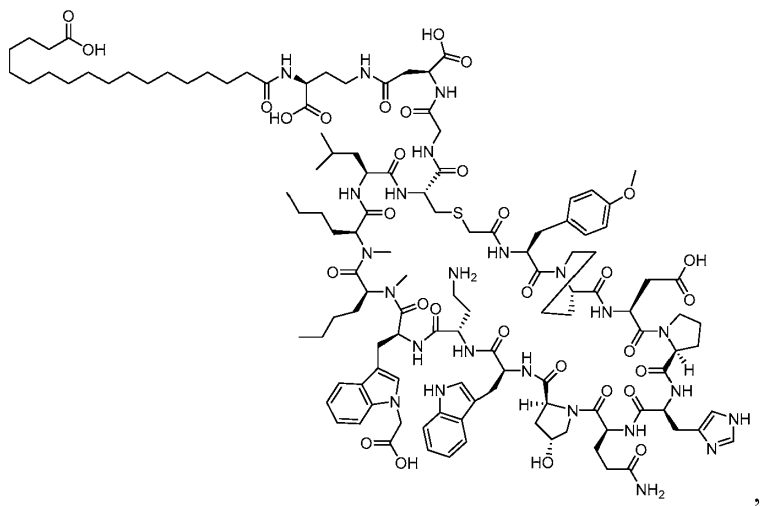
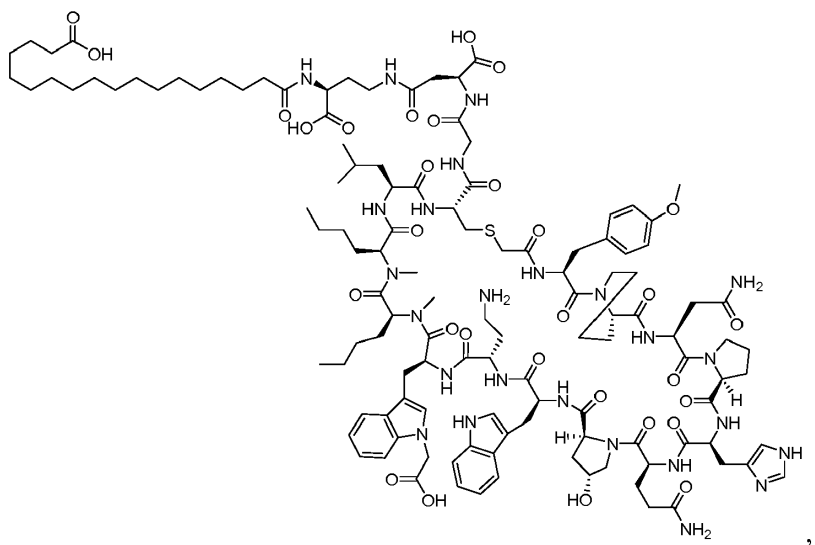
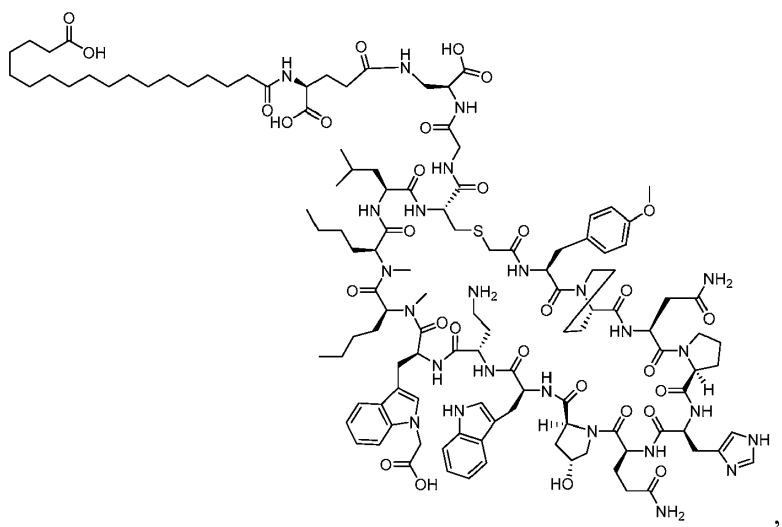
,



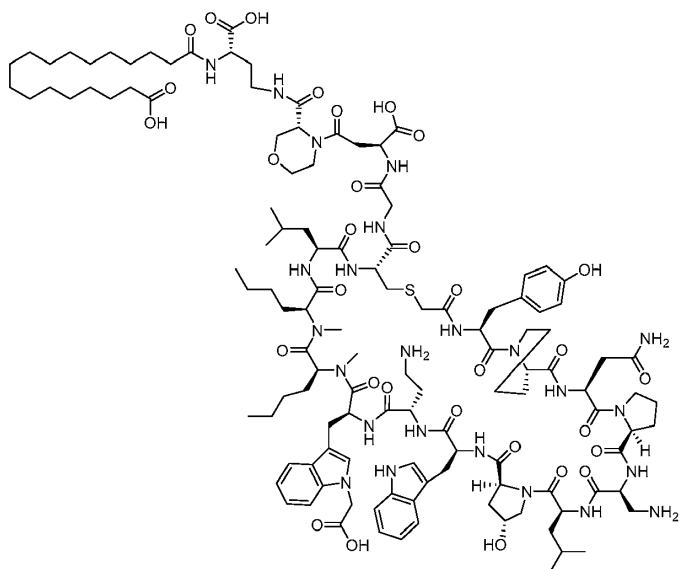




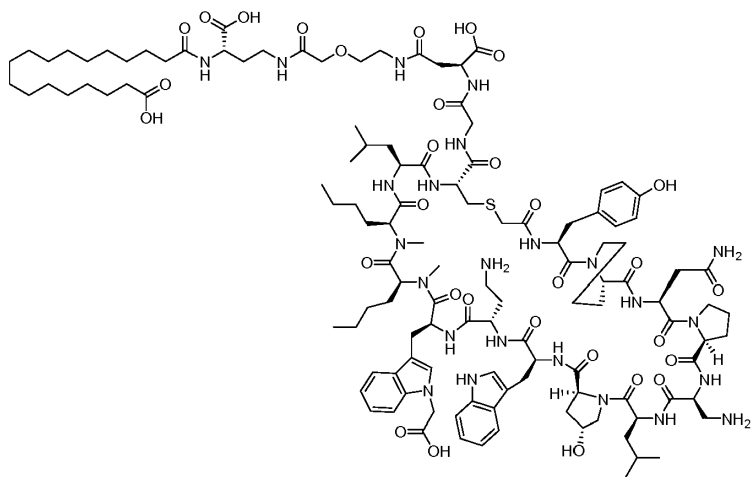




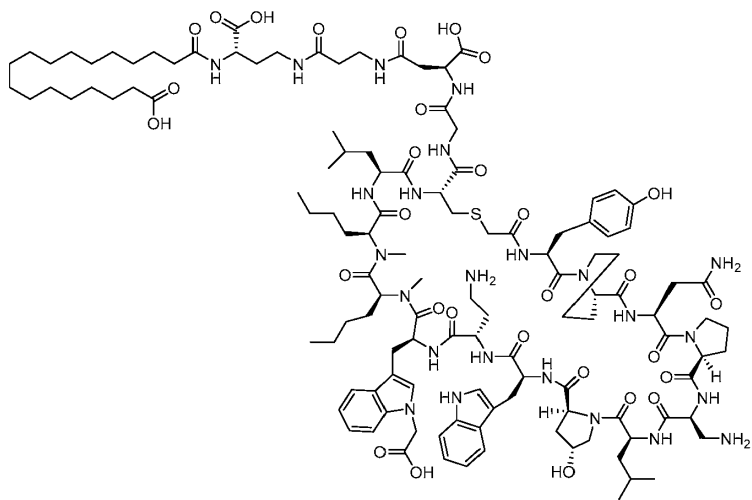




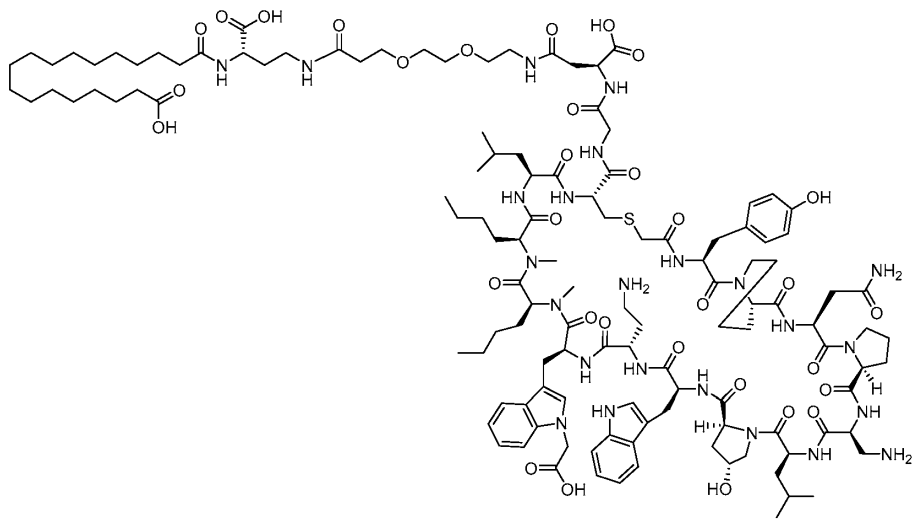
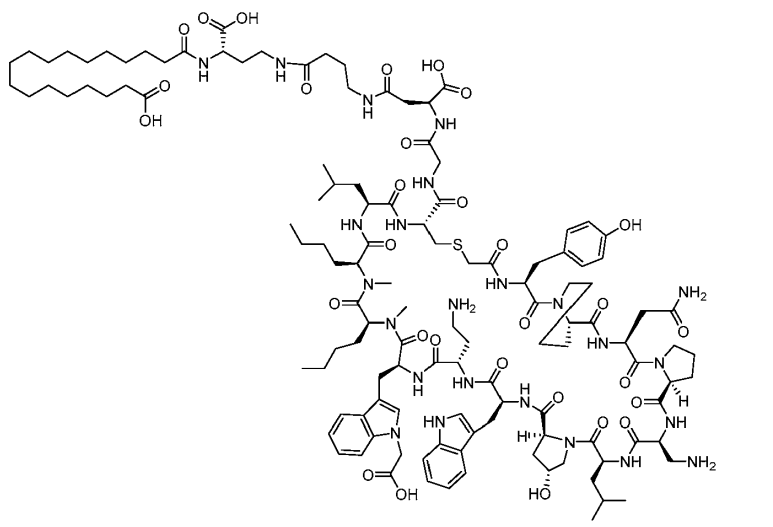
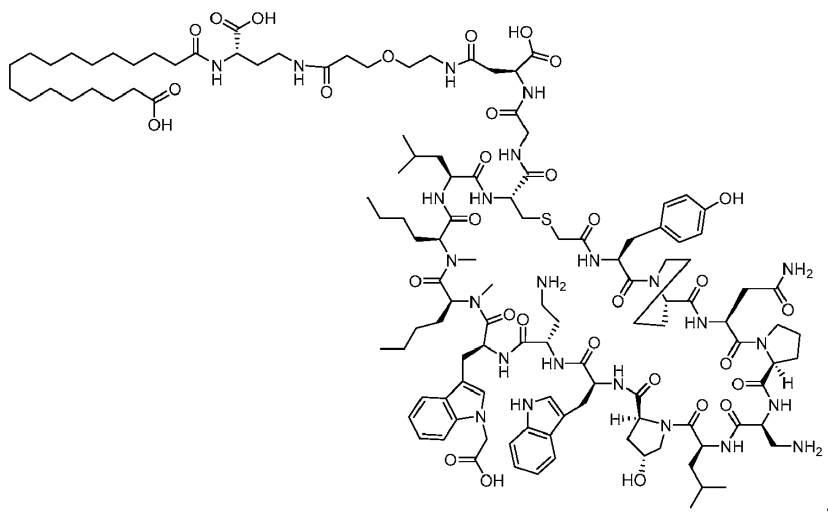
,

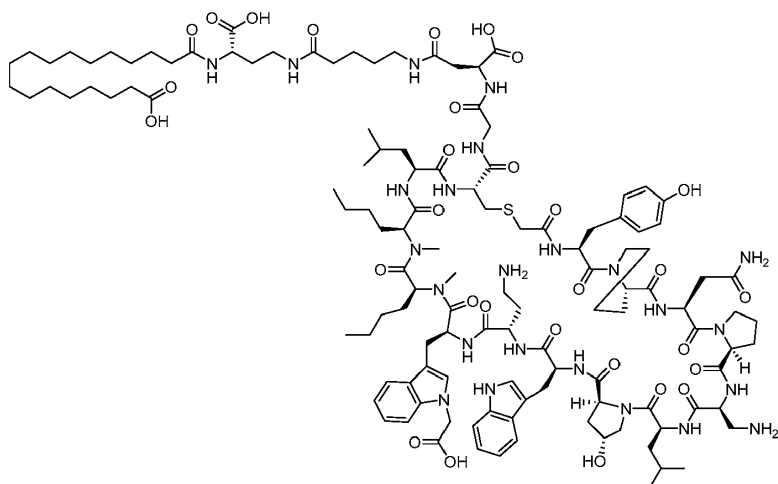


,

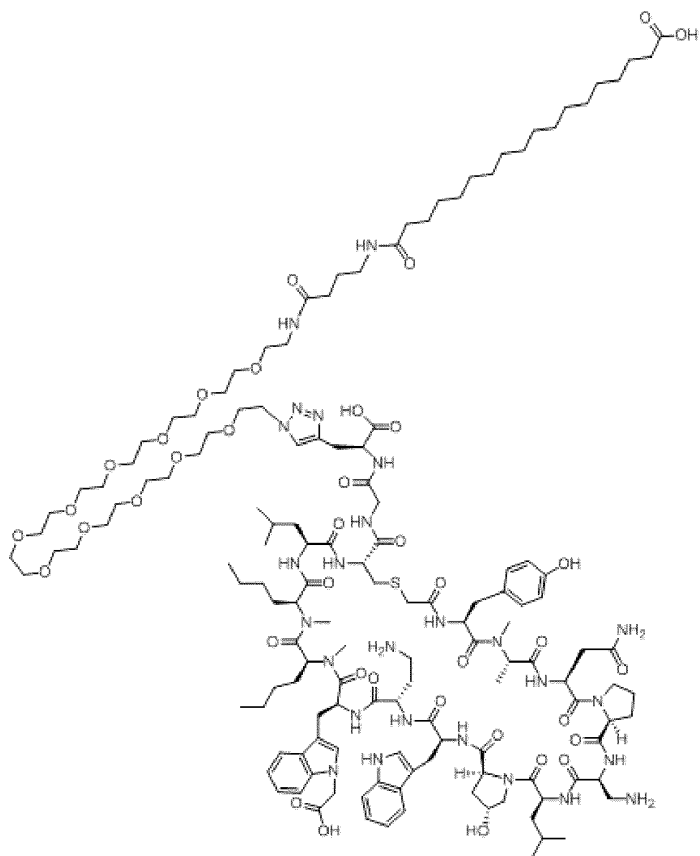


,

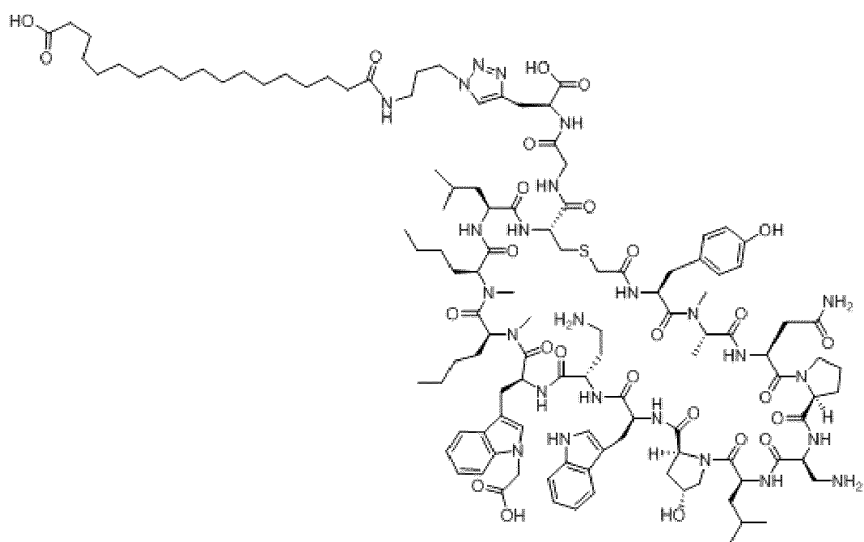




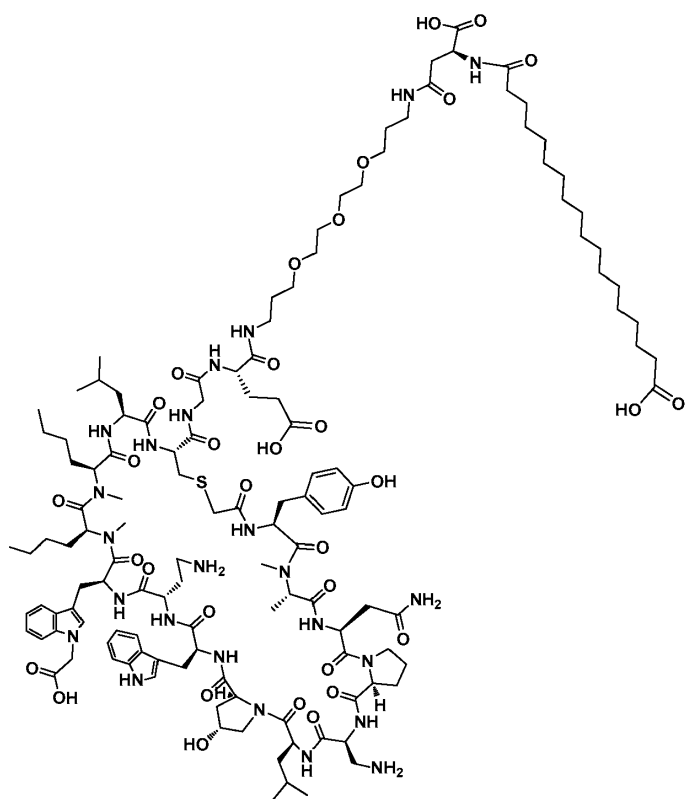
,



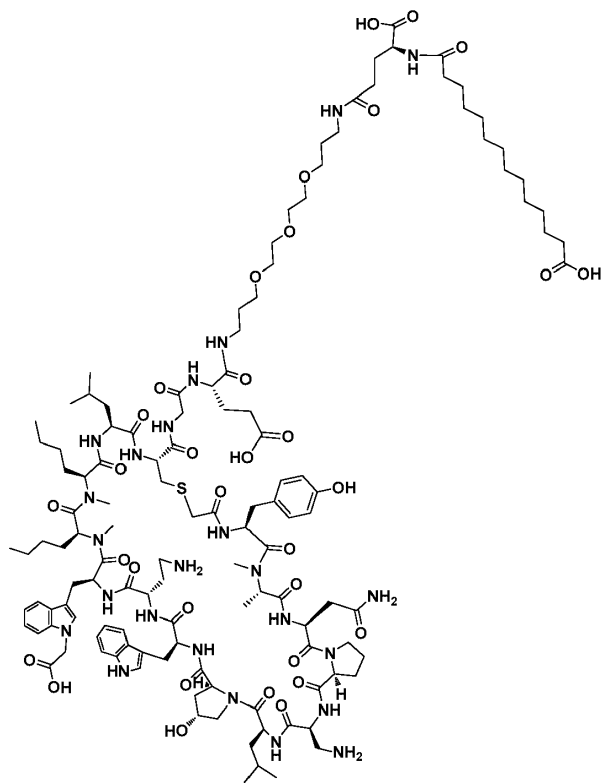
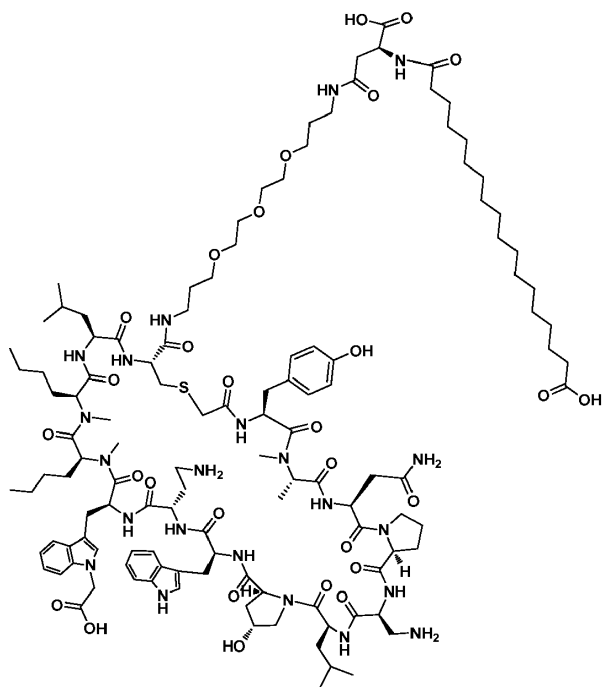
,

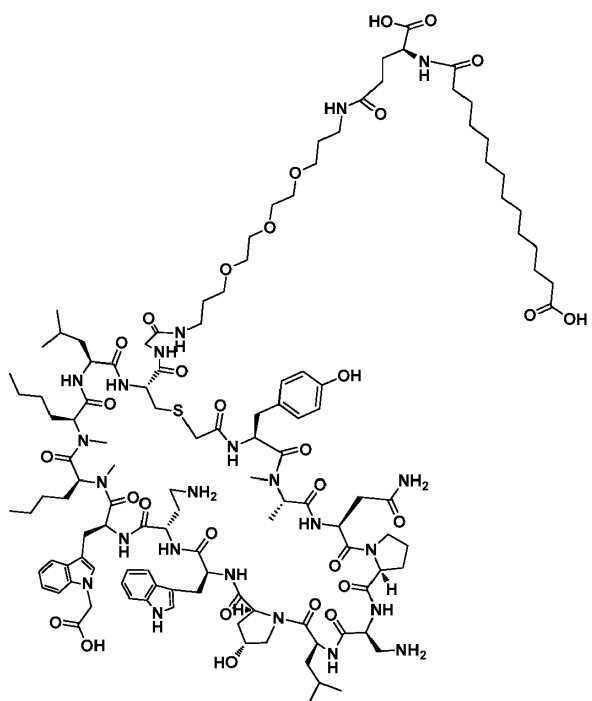


,

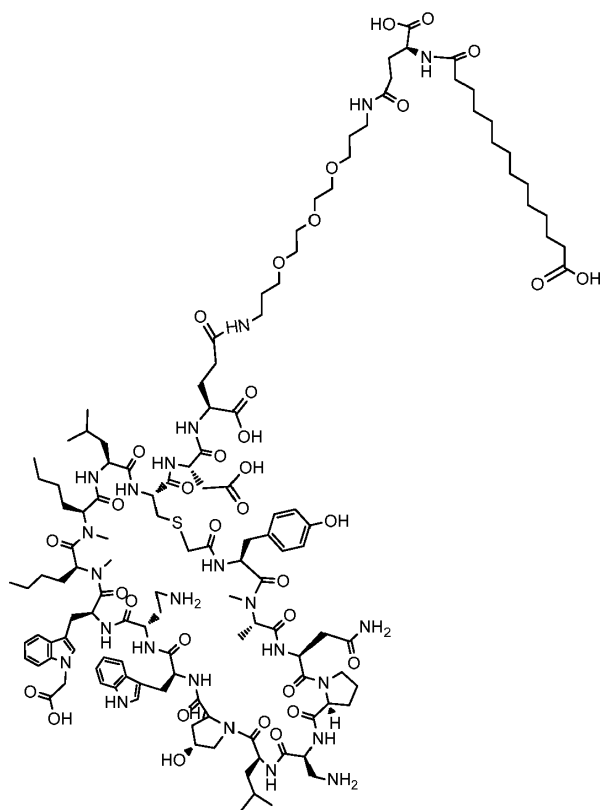


,

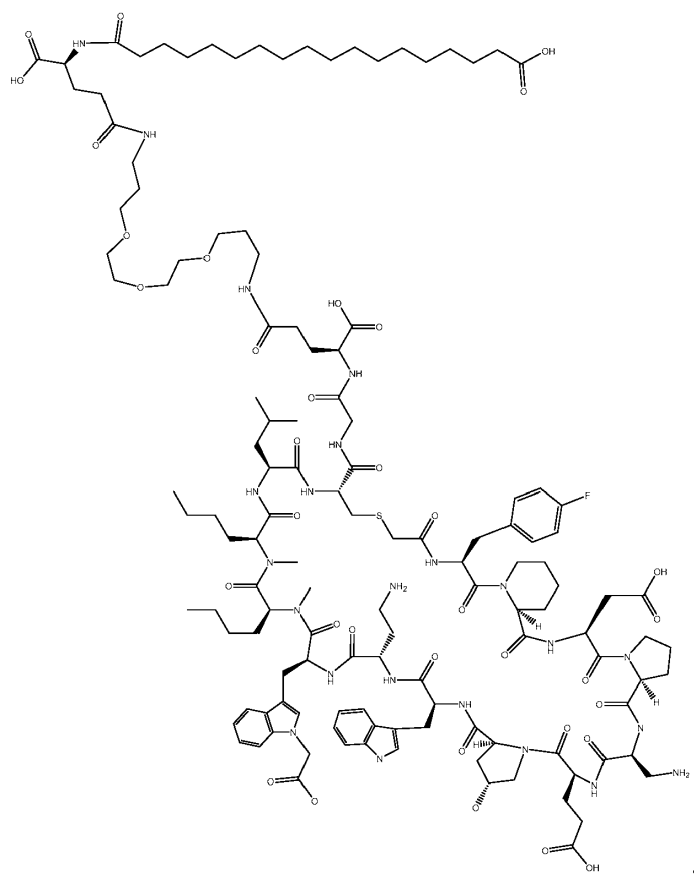
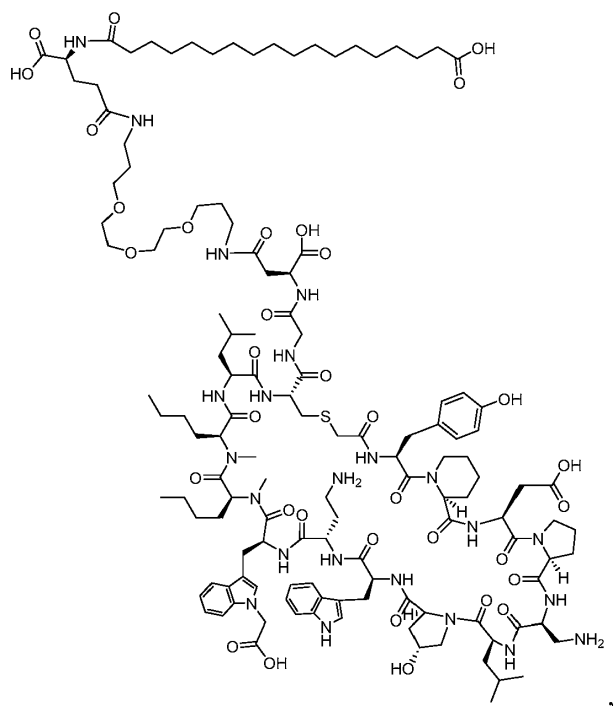


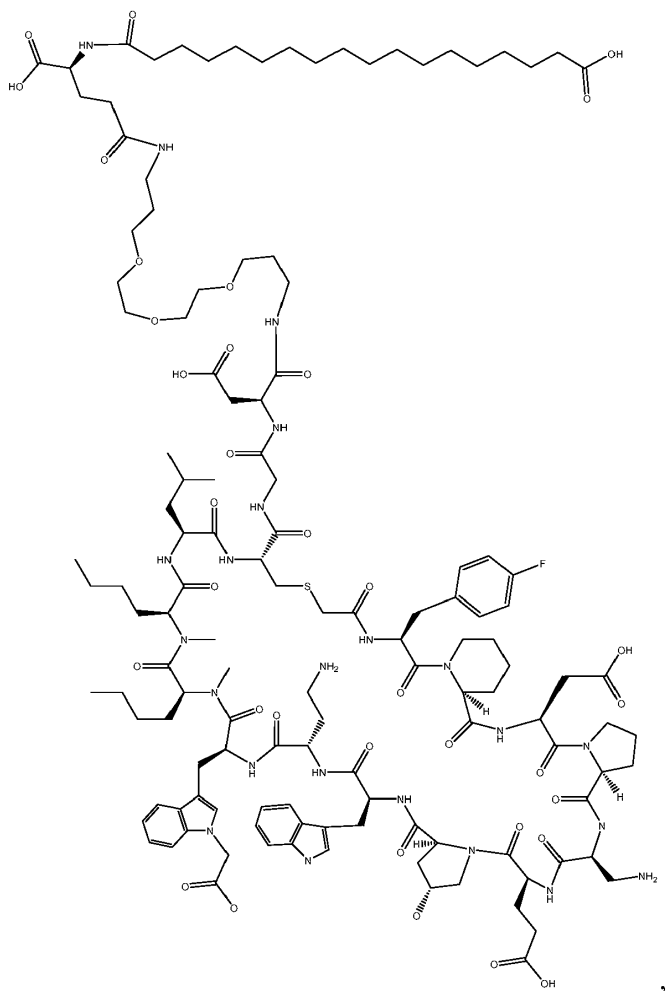


,

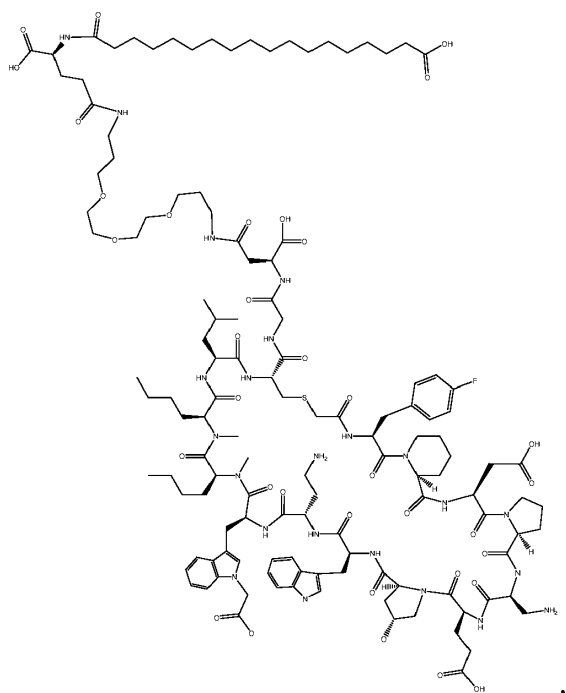
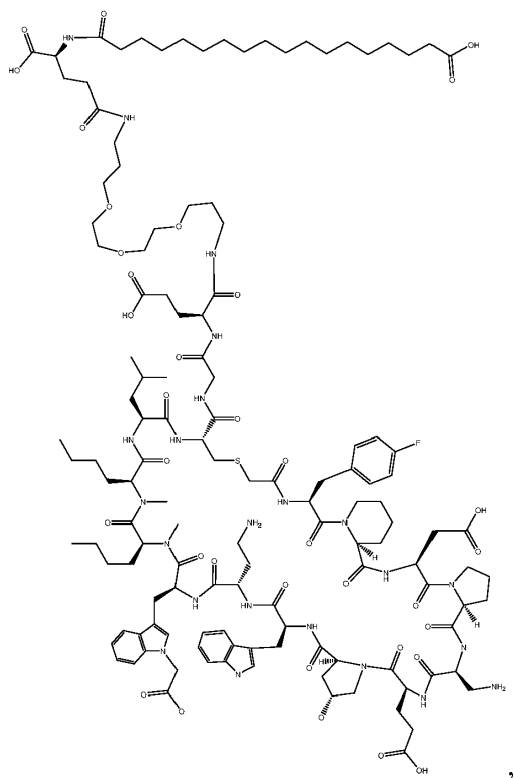


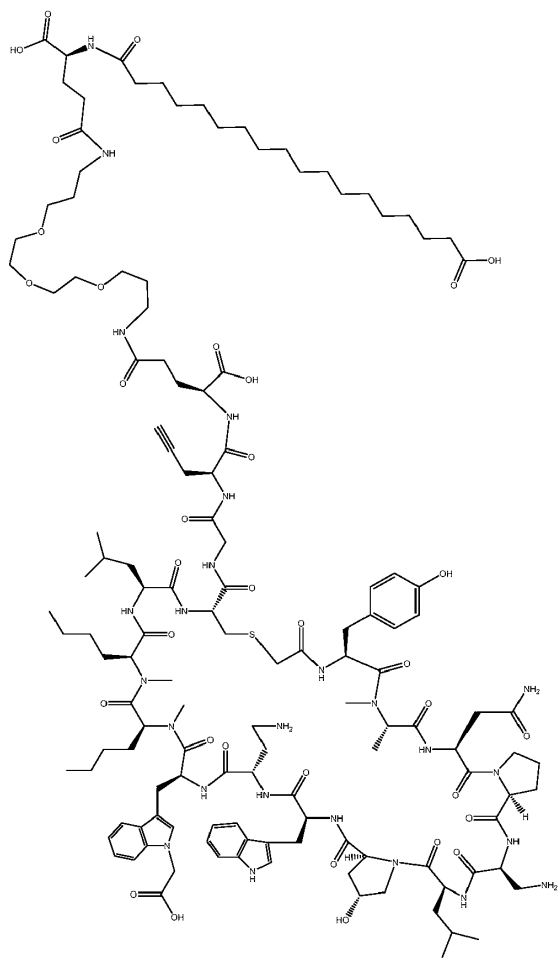
,



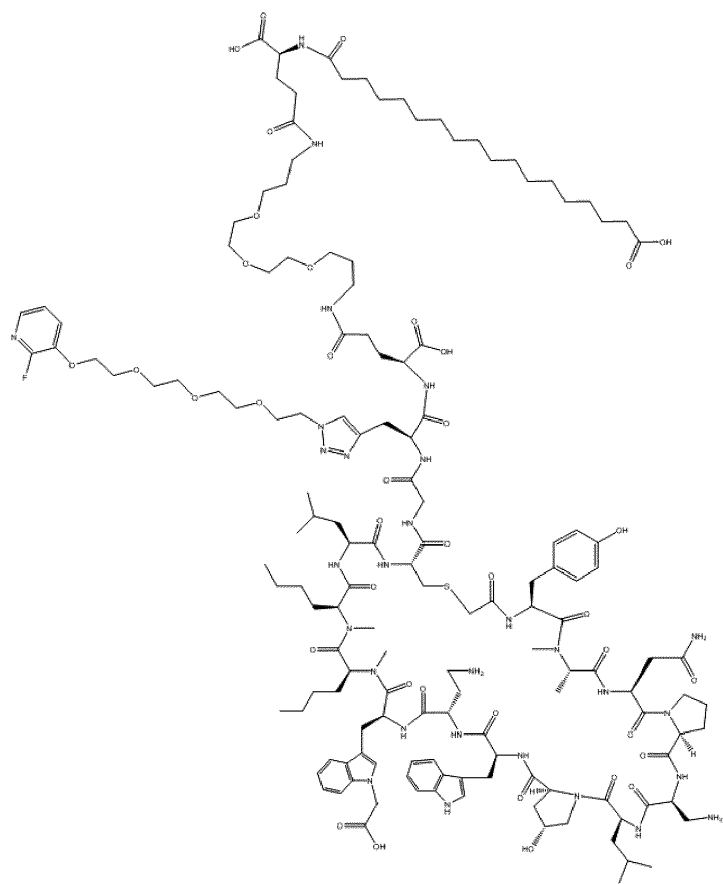




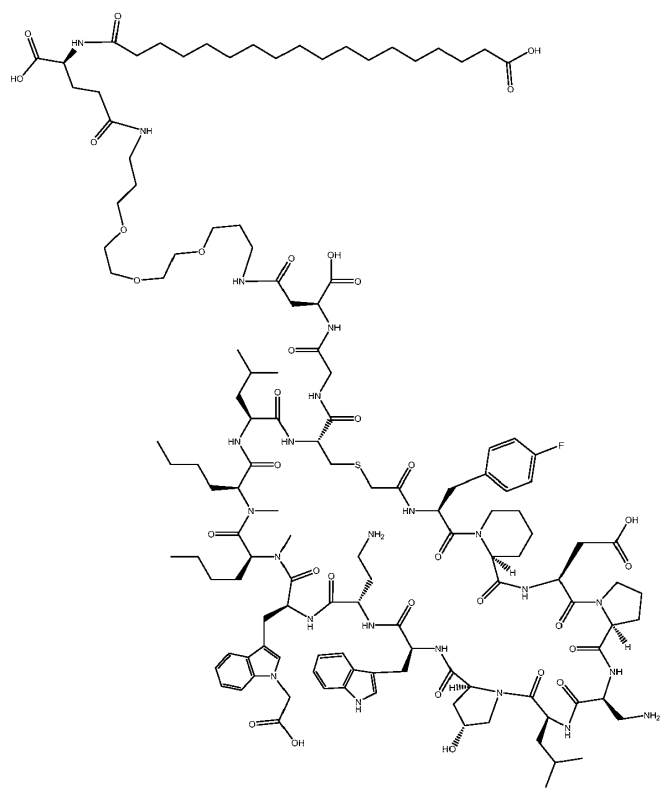




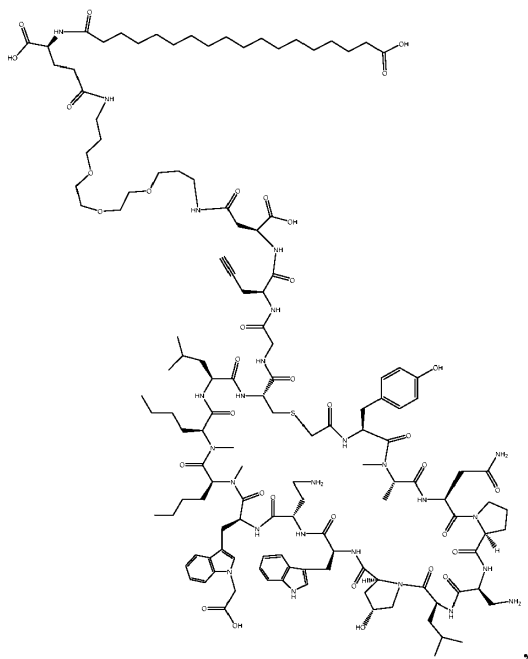
,



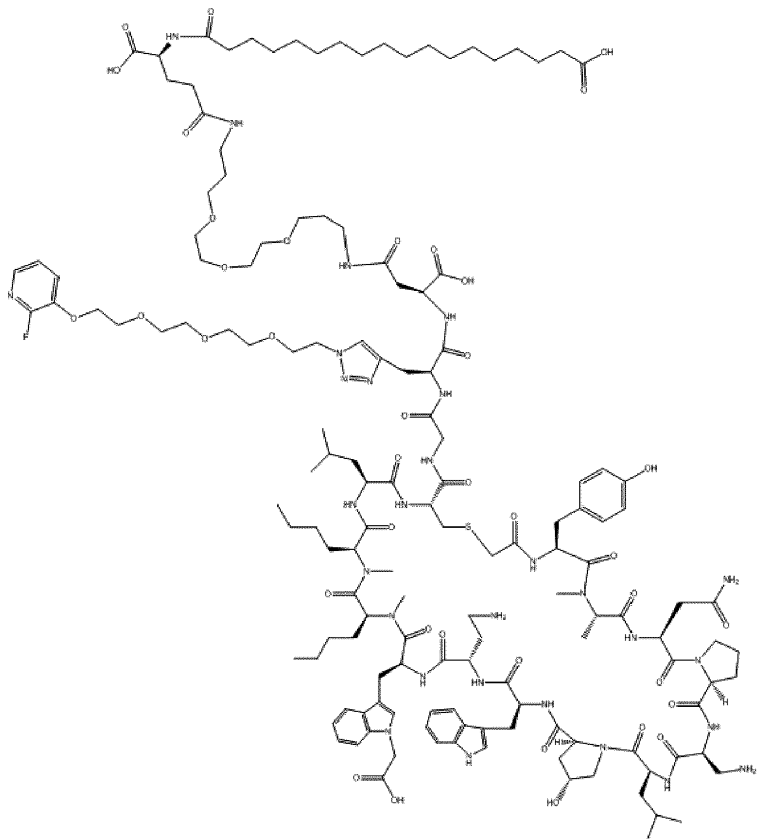
,



,

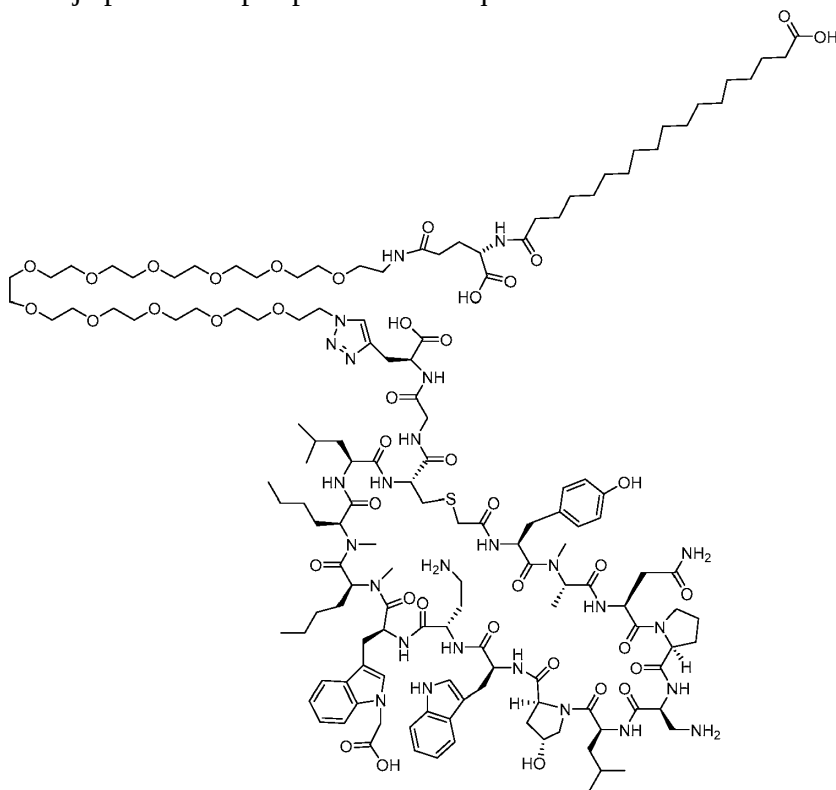


dhe



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

**26.** Një përbërës sipas pretendimit 1 që është



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

**27.** Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë terapeutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në përmirësimin, stimulimin, dhe/ose rritjen e përgjigjes imune në një subjekt në nevojë për të.

**28.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 27, që përfshin edhe administrimin e një agjenti shtesë para, pas, ose njëkohësisht me përbërësin sipas pretendimit 1 ose një kripë terapeutikisht të pranueshme të tij.

**29.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 28, ku agjenti shtesë është një agent antimikrobial, një agent antiviral, një agent citotoksik, dhe/ose një modifikues i përgjigjes imune.

**30.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 28, ku agjenti shtesë është një frenues HDAC.

**31.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 28, ku agjenti shtesë është një agonist TLR7 dhe/ose TLR8.

**32.** Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë terapeutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në frenimin e rritjes, shtimit, ose metastazës së qelizave të kancerit në një subjekt

në nevojë për të.

**33.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 32, ku kanceri për zgjidhet nga melanoma, karcinoma e qelizës renale, kanceri i mushkërisë skuamoz me qeliza jo të vogla (NSCLC), NSCLC joskuamoz, kanceri kolorektal, kanceri i prostatës rezistent ndaj kastracionit, kanceri ovarian, kanceri gastrik, karcinoma hepatocelulare, karcinoma pankreatike, karcinoma qelizore skuamoze e kokës dhe qafës, karcinoma e ezofagut, traktit gastrointestinal dhe gjoksit, dhe malinjitetet hematologjike.

**34.** Një përbërës sipas pretendimit 1 ose një kripë terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje infektive në një subjekt në nevojë për të.

**35.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 34, ku sëmundja infektive është shkaktuar nga një virus.

**36.** Përbërësi ose kripa terapeutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 35, ku virusi për zgjidhet nga HIV, Hepatiti A, Hepatiti B, Hepatiti C, viruse herpesi, dhe gripi.

**37.** Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë terapeutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e shokut septik (septic shock) në një subjekt në nevojë për të.

(11) **9405**

(97) EP3389828 / 13/05/2020

(96) 16836198.8 / 16/12/2016

(22) 12/08/2020

(21) AL/P/ 2020/528

(54) **METODË PËR NDARJEN E MATERIALEVE TË GAZTA DHE GRIMCA NGA RJEDHJA E GAZIT ME ANË TË REAKTORIT TË RRJEDHËS ME SHTRAT TË LËNGËZUAR**

05/10/2020

(30) 102015122230 18/12/2015 DE

(71) Steinmüller Engineering GmbH

Fabrikstrasse 5, 51643 Gummersbach, DE

(72) BRAND, Tobias (Bergstr.11, 63762 Großostheim); GUTPERL, Winfried (Tannenweg 13, 36151 Burghaun); MÖBS, Maria Helena (Kolpingweg 58, 61231 Bad Nauheim); TREUBEL, Jochen (Neuhäuserstr. 41b, 79199 Kirchzarten)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Një metodë për ndarjen e substancave të gazta ose grimcave të rrjedhës së gazit me anë të një reaktori të rrjedhës me shtrat të lëngëzuar që ka një dhomë me shtrat të lëngëzuar që përmban një shtrat të lëngëzuar të shtrirë, në të cilin shtrati i lëngëzuar i shtrirë përmban

lëndë të ngurta, që janë të paktën reaktivë sorbentë dhe inerte të ngurta, dhe në të cilin lëndët e ngurta, që formojnë një shtrat suporti në shtratin e lëngëzuar të shtrirë, i përkasin një fraksioni të madh grimcash, në të cilin rrjedha e gazit të ngarkuar me substancat për t'u ndarë i furnizohet shtratit të lëngëzuar në mënyrë të tillë që substancat për t'u ndarë hyjnë në kontakt me sorbentët në shtratin e lëngëzuar dhe reagojnë me to, në të cilin shpejtësia në dhomën e shtratit të lëngëzuar rregullohet në mënyrë të tillë që inertet solide dhe reaktivët sorbentë larohen njësoj shtratin e lëngëzuar me rrjedhën e gazit, në të cilin, përveç sorbenteve të riqarkulluar, sorbentë të freskët furnizohen në shtratin e inerteve solide me një proporcion sorbenti aktiv që janë të ndarë nga ai, që kalojnë nga një shteg rrjedhjeje pa degë që shtrihen në mënyrë kundër paralele me shtratin e lëngëzuar, shtegu i rrjedhës pa degë ka një hyrje për rrjedhën e gazit në skajin e tij të sipërm dhe një dale anësore në skajin e poshtëm, në të cilin sorbentët dhe substancat për t'u ndarë nuk kanë reaguar në rrjedhën e gazit në skajin e shtegut të rrjedhës që është më i ulët se proporcioni në daljen e shtratit të lëngëzuar, në të cilin, poshtë daljes anësore, shtegu i rrjedhës shkrkohet me një hink ndarjeje për lëndët e ngurta të ndara me anë gravitacioni të rredhën e gazit, në të cilin lëndët e ngurta që i përkasin fraksionit të madh të grimcave bien më shumë së poshtmi për shkak të gravitacionit përtej daljes anësore, për shkak të madhësisë së tyre dhe për shkak të rrjedhës së gazit që vepron mbi to, dhe janë magazinuar në mënyrë të përkohshme në hinkën e ndarjes në mënyrë të tillë që devijimi i rrjedhës së gazit në dalje vepron si një ndarës për një fraksion të madh të grimcave, në të cilin një ose një pjesë e lëndëve të ngurta, që përmban fraksione të grimcave të mëdha, dërgohet në hinkën e ndarësit drejt dhomës së shtratit të lëngëzuar nëpërmjet një drejtimi të kthimit sekondar që formon shtegun sekondar, në të cilin inertet solide dhe sorbentët aktivë janë ndarë dhe të dy janë pjesërisht të riqarkulluar drejt shtratit të lëngëzuar nëpërmjet drejtimit të kthimit sekondar, në të cilin lëndët e ngurta i përkasin fraksionit të grimcave mesatare në nivelin e filtrit të trajtimit në fillim të shtegut të rrjedhës dhe janë ndarë në një drejtim kthimi që formon një shteg kryesor nëpërmjet të cilin reaktivët sorbentë janë rivënë në qarkullim drejt shtratit të lëngëzuar, në të cilin rrjedhja e gazit i jep reaktorit me rrjedhje me shtrat të lëngëzuar të ngarkohet me substance për t'u ndarë, që formojnë një fraksion të madh të grimcave, në të cilin rrjedhja e gazit të ngarkuar të grimcave sillet në shtratin e lëngëzuar, në të cilin shtrati i lëngëzuar aktivizohet në mënyrë të tillë që debiti i fraksionit të grimcave të mëdha shkarkon me debitin e gazit të mos jetë më i ulët se debiti i fraksionit të grimcave të mëdha të ushqyera nga rrjedha e gazit dhe në të cilin fraksioni i grimcave të mëdha është eliminuar nga rrjedha e gazit të daljes vetëm pasi të ketë kaluar reaktorit të rrjedhës me shtrat të lëngëzuar.

**2. Metoda sipas pretendimit 1, e karakterizuar në atë që** shtegu i rrjedhës është realizuar nga një dhomë rrjedhjeje që funksionon kundër paralel me dhomën me shtrat të lëngëzuar.

**3. Metoda sipas pretendimit 1 ose 2, e karakterizuar në atë që** niveli i substancave të pa reaguara që duhet të ndahen në rrjedhën e gazit pas largimit nga shtegu i rrjedhës është matur, dhe që furnizimi i sorbentëve të freskët është rritur kur shkalla e substancave të pa reaguara për t'u ndarë në rrjedhën e gazit, është rritur përtej një vlerësuesi të paracaktuar të synuar.

**4. Metoda sipas to one of the preceding claims, e karakterizuar në atë që** shkalla e kthimit të lëndëve të ngurta të ndara dhe sorbentëve reaktivë në shtegun sekondar ndryshohet në

varësi të ndryshimit të rrjedhës së vëllimit të rrjedhës së gazit që hyn në shtratin e lëngëzuar.

**5.** Metoda sipas pretendimit 4, **e karakterizuar në atë që** një normë e kthimit bazë përcaktohet për një rrjedhë të caktuar të vëllimit bazë, që niveli i kthimit rritet në lidhje me shkallën e kthimit bazë kur rrjedha e vëllimit rritet në lidhje me rrjedhën e vëllimit bazë, dhe se niveli i kthimit është ulur në lidhje me shkallën e kthimit bazë kur rrjedha e vëllimit zvogëlohet në lidhje me rrjedhën e vëllimit bazë.

**6.** Metoda sipas një prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** një filtër procesi gjendet në rrjedhën e poshtme të shtegut të rrjedhës dhe që lëndët e ngurta të ndara atje i përkasin një fraksioni të grimcave të mesme dhe një fraksioni të grimcave të imëta, të cilat riciklohen në shtratin e lëngshëm të varur nga procesi i uljes ulet në lidhje me rrjedhën e vëllimit bazë.

**7.** Metoda sipas pretendimit, **e karakterizuar në atë që** një rrugë shtesë rrjedhëse është e rregulluar midis daljes së shtegut të rrjedhës dhe hyrjes në filtrin e procesit.

**8.** Metoda sipas një prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** rrjedha e gazit i ushqyer në reaktorin e shtratit të lëngëzuar kryhet paraprakisht përmes një reaktori në rrjedhën e sipërme të konfiguruar si një reaktor i rrjedhës.

**9.** Metoda sipas pretendimit 8, **e karakterizuar në atë që** reaktori në rrjedhën e sipërme përmban sorbentë të cilët promovojnë uljen e një lloji të parë të substancës që duhet të ndahet në temperaturën e rrjedhës së gazit dhe që dhoma e shtratit të rrjedhshëm të reaktorit të rrjedhës së shtratit të lëngëzuar përmban sorbentë të cilët nxisin zvogëlimin e një lloji të dytë të substancës për t'u ndarë në një temperaturë e cila është më e ulët se temperatura e rrjedhës së gazit gjatë hyrjes në reaktorin në rrjedhjen e sipërme, dhe që ulja e temperaturës në dhomën e shtratit të rrjedhshëm bëhet me shuarje.

**10.** Metoda sipas një prej pretendimeve të mëparshëm, **e karakterizuar në atë që** pjesët e rrjedhës së gazit kryhen drejtpërdrejt në shtratin e lëngëzuar në një anashkalim operativ nga hyrja në reaktorin e shtratit të lëngëzuar, duke anashkaluar përsheptuesin e gazit të reaktorit të shtratit të lëngëzuar..

(11) **9406**

(97) EP3190116 / 05/08/2020

(96) 15838466.9 / 02/09/2015

(22) 14/08/2020

(21) AL/P/ 2020/530

(54) **KOMPONIM PIRAZOLOOTIAZOL DHE ILAC QË PËRMBAN TË NJËJTIN**  
05/10/2020

(30) 2014177969 02/09/2014 JP

(71) Nippon Shinyaku Co., Ltd.

14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho Minami-ku, Kyoto-shiKyoto 601-8550, JP

(72) SHIBA, Yoshinobu (c/o NIPPON SHINYAKU CO. LTD.14 Kisshoin Nishinosho MonguchichoMinami-ku, Kyoto-shiKyoto 601-8550) ;AKIYAMA, Satoshi (c/o NIPPON



SHINYAKU CO. LTD.14 Kisshoin Nishinosho MonguchichoMinami-ku, Kyoto-shiKyoto  
601-8550)

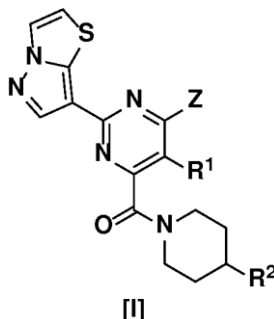
(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

Një komponim pirazolotiazol i përfaqësuar nga formula [I]:

[Formula 1]



ku,

R<sup>1</sup> është hidrogjen, alkol ose alkoksi;

Z është -OR<sup>3</sup> ose -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

në të cilin

R<sup>3</sup> është alkil, alkil i zëvendësuar me cikloalkil, cikloalkil, aril ose heteroaril;

R<sup>4</sup> është hidrogjen ose alkil;

R<sup>5</sup> është alkil, cikloalkil ose grup heterociklik i ngopur, ku alkili dhe cikloalkili i përmendur në R<sup>5</sup> është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy grupe të përzgjedhur nga grupi që konsiston në si vijon (1) deri në (6):

- (1) hidroksi,
- (2) alkoksi, dhe difluoroalkoksi,
- (3) cikloalkil, cikloalkil i zëvendësuar me (difluoroalkoksi)alkil, dhe cikloalkil i zëvendësuar me alkoksialkil
- (4) grup heterociklik i ngopur opsionalisht i zëvendësuar me (difluoroalkoksi)alkil,
- (5) aril, aril i zëvendësuar me halogjen, dhe aril i zëvendësuar me alkoksi, dhe
- (6) nitril, dhe

grupi heterociklik i ngopur në R<sup>5</sup> është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy grupe të përzgjedhur nga grupi që konsiston në sa vijon nga (1) deri në (3):

- (1) alkil,
- (2) alkilkarbonil, dhe
- (3) alkoksikarbonil;

$R^2$  është hidroksi ose  $-NHR^8$ ;

në të cilin

$R^8$  është heteroaril, heteroaril i zëvendësuar me halogjen, heteroaril i zëvendësuar me alkil,  $-COL^1$ ,  $-COOL^2$  ose  $-SO_2L^3$ , ku i përmenduri  $L^1$  është një grup i përzgjedhur nga gupi që konsiston në sa vijon nga (1) deri në (5):

- (1) alkil, monohaloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, dhe alkil i zëvendësuar me alkoksi,
- (2) cikloalkil,
- (3) aril,
- (4) heteroaril, dhe
- (5) dialkilamino, dhe cikloalkilamino,

i përmenduri  $L^2$  është një grup i përzgjedhur nga grupi që konsiston në sa vijon (1) deri në (3):

- (1) alkil, monohaloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, dhe alkil i zëvendësuar me alkoksi,
- (2) cikloalkil, dhe
- (3) dialkilaminoalkil, dhe

$L^3$  i përmendur është alkil ose cikloalkil,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij.

2. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij, ku  $R^1$  është hidrogjen.

3. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 2 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij, ku

Z është  $-NR^4R^5$ ;

në të cilin

$R^4$  është hidrogjen,

$R^5$  është alkil ose cikloalkil,

alkili dhe cikloalkili i përmendur në  $R^5$  janë opsionalisht të zëvendësuar me një grup të përzgjedhur nga grupi që konsiston në sa vijon (1) deri në (3):

- (1) hidroksi,
- (2) alkoksi, dhe
- (3) cikloalkil,

$R^2$  është hidroksi ose  $-NHR^8$ ,

$R^8$  është heteroaril, heteroaril i zëvendësuar me halogjen, heteroaril i zëvendësuar me alkil,  $-COL^1$  ose  $-COOL^2$ ,

L<sup>1</sup> i përmendur është një grup i përzgjedhur nga grupi që konsiston në sa vijon (1) deri në (4):

- (1) alkil, monohaloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, dhe alkil i zëvendësuar me alkoksi,
- (2) cikloalkil,
- (3) aril, dhe
- (4) heteroaril, dhe

L<sup>2</sup> i përmendur është alkil, monohaloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, alkil i zëvendësuar me alkoksi ose cikloalkil.

4. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 3 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij, ku  
R<sup>5</sup> është alkil, alkil i zëvendësuar me hidroksi, alkil i zëvendësuar me ciklopropil ose alkil i zëvendësuar me alkoksi, dhe R<sup>2</sup> është -NHR<sup>8</sup>.
5. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 3 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij, ku  
R<sup>5</sup> është alkil që ka 2 deri në 6 atome karboni ose alkil i zëvendësuar me ciklopropil, R<sup>2</sup> është -NHR<sup>8</sup>,  
R<sup>8</sup> është -COL<sup>1</sup> ose -COOL<sup>2</sup>,  
i përmenduri L<sup>1</sup> është alkil që ka 2 deri në 6 atome karboni ose ciklopropil, dhe  
i përmenduri L<sup>2</sup> është alkil ose ciklopropil.
6. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 1 i cili është cilido prej sa vijon (1) deri në (135):

- (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)acetamid,
- (3) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)acetamid,
- (5) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoksi)ciklopentil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (6) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)acetamid,

- (7) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (8) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoksi)metil]ciklopropil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (9) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoksi)metil]ciklobutil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (10) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoksi)metil]ciklopentil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (11) N-[1-({6-[(4-{[(difluorometoksi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (12) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (13) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)acetamid,
- (14) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoksi)ciklopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (15) N-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluorometoksi)propan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-2,2-difluoroacetamid,
- (19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-metoksiciklopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (20) [6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroksipiperidin-1-il)metanon,
- (21) 1-fluoro-2-metilpropan-2-il (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (22) metil (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,

- (23) [6-{{(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroksipiperidin-1-il)metanon,
- (24) metil (1-{{6-{{(2R)-3-metilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (25) metil (1-{{6-{{(2S)-3-metilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (26) metil (1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (27) etil (1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (28) propan-2-il (1-{{6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (29) N-(1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)benzamid,
- (30) N-(1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)piridin-3-karboksamid,
- (31) N-(1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)tiofen-2-karboksamid,
- (32) N-(1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}(metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (33) 1-ciklopropil-3-(1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ure,
- (34) [6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}(metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (35) N-(1-{{6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (36) N-[1-({6-[(1-metilciklopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (37) N-[1-({6-[(1-metoksi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (38) metil (1-{{6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (39) etil (1-{{6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (40) propan-2-il (1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (41) N-(1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}(metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)benzamid,
- (42) N-(1-{{6-(ciklopropilmetoksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (43) N-[1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oksi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,

- (44) N-(1-{[6-(ciklobutiloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (45) N-(1-{[6-(ciklopentiloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (46) N-(1-{[6-{{(1R)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (47) N-[1-{{6-[(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (48) [6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,2-oksazol-3-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (49) [6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (50) [6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-metil-1,2-oksazol-5-il)amino]piperidin-1-il}metanon,
- (51) N-(1-{[6-{{(2S)-1-hidroksi-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (52) [6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroksipiperidin-1-il)metanon,
- (53) metil (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (54) propan-2-il (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (55) metil [1-{{6-[(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il]karbamat,
- (56) [6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroksipiperidin-1-il)metanon,
- (57) metil (1-{[6-{{(2S)-1-hidroksi-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (58) metil [1-{{6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oksi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il]karbamat,
- (59) metil (1-{[6-(ciklobutiloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (60) N-(1-{[6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)metansulfonamid,
- (61) N-(1-{[6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropansulfonamid,
- (62) N-(1-{[6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)etansulfonamid,
- (63) N-(1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamid,

- (64) N-(1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b] [1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-2,2-di-fluoroacetamid,
- (65) etil (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b] [1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (66) [6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il][4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (67) etil (1-{[6-{[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (68) [6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (69) [6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il][4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (70) metil [1-(6-{[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (71) (4-hidroksipiperidin-1-il)[6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]metanon,
- (72) propil (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (73) propil (1-{[6-{[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (74) propil (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (75) propil (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (76) propil (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (77) metil [1-(6-{[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (78) 2-metoksietil (1-{[6-{[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (79) 2-metoksietil (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (80) 2-metoksietil (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (81) 2-metoksietil (1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (82) N-(1-{[6-{[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-2-metoksiacetamid,
- (83) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-2-metoksiacetamid,

- (84) metil [1-({6-[1-(metoksimetil)ciklopropil]metil}(metil)amino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (85) 2,2-difluoroetil (1-{6-[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (86) 2,2-difluoroetil (1-{6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (87) 2,2-difluoroetil (1-{6-[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (88) 2,2-difluoroetil (1-{6-[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (89) tert-butil (1-{6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (90) 2-metoksietil (1-{6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (91) 2-(dimetilamino)etil (1-{6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (92) 2,2,2-trifluoroetil (1-{6-[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (93) 2,2,2-trifluoroetil (1-{6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (94) 2-metoksi-N-(1-{6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]acetamid,
- (95) N-(1-{6-(2-etilbutoksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (96) metil (1-{6-(pentan-3-iloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (97) metil (1-{6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (98) N-[1-({6-[(2-etilbutil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (99) N-(1-{6-(pentan-3-iloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (100) metil [1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (101) metil (1-{6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (102) N-(1-{6-(2-etilbutoksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]propanamid,



- (103) N-(1-{{6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}}(metil)amino}}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (104) N-[1-({6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (105) [6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanon,
- (106) N-[1-({6-[(2-metoksi-2-metilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (107) (4-hidroksipiperidin-1-il){6-[metil(pentan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}metanon,
- (108) N-(1-{{6-{{(2R)-3-metilbutan-2-il}amino}}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (109) N-(1-{{6-{{(2R)-3-metilbutan-2-il}amino}}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (110) N-(1-{{6-{{(2S)-3-metilbutan-2-il}amino}}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (111) N-(1-{{6-(pentan-3-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (112) metil [1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (113) metil [1-({6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (114) N-[1-({6-[(1-metilciklopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (115) [6-{{(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il}amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]{4-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}metanon,
- (116) 2-metil-N-[1-({6-[(2-metilbutan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (117) N-[1-({6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)propanamid,
- (118) metil [1-({6-[tert-butil(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (119) ciklopropil (1-{{6-{{(1S)-1-ciklopropiletil}amino}}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (120) ciklopropil (1-{{6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (121) 2,2-difluoro-N-(1-{{6-{{(2R)-3-metilbutan-2-il}amino}}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)acetamid,
- (122) 3-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilure,

- (123) 3-(1-{[6-{[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-1,1-dimetilure,  
 (124)propan-2-il [1-{[6-{[(3-metiloksetan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il]karbamat,  
 (125) metil [1-{[6-{[(diciklopropilmetil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il]karbamat,  
 (126) metil (1-{[6-fenoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,  
 (127) tert-butil 4-{[6-{[4-{(metoksikarbonil)amino]piperidin-1-il]karbonil}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-karboksilat,  
 (128) metil (1-{[6-(piperidin-4-ilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,  
 (129) metil [1-{[6-{[(1-cianociklopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il]karbamat,  
 (130) metil (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-metoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,  
 (131) metil (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,  
 (132) metil [1-{[6-{[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il]karbamat,  
 (133) metil (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-ethoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,  
 (134) metil (1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-ethoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat, dhe  
 (135) metil (1-{[2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloksi)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij.

7. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 1 i cili është cilido prej sa vijon (1) deri në (58):

- (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,  
 (2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,  
 (3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoksi)ciklopentil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,

- (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (5) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoksi)metil]ciklopropil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (6) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoksi)metil]ciklobutil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (7) N-[1-({6-[(1-{[(difluorometoksi)metil]ciklopentil}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (8) N-[1-({6-[(4-{[(difluorometoksi)metil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (9) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-metil-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (10) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(difluorometoksi)ciklopentil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (11) N-[1-({6-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (12) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (13) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(difluorometoksi)propan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (14) metil (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (15) etil (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (16) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)benzamid,
- (17) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (18) propan-2-il (1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (19) N-(1-{[6-(ciklopropilmetoksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (20) N-[1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oksi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,

- (21) N-(1-{[6-(ciklobutiloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (22) N-[1-({6-[(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (23) [6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(1,3-tiazol-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (24) N-(1-{[6-[(2S)-1-hidroksi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (25) metil (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (26) propan-2-il (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (27) metil [1-({6-[(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (28) [6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il](4-hidroksipiperidin-1-il)metanon,
- (29) metil (1-{[6-[(2S)-1-hidroksi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (30) metil [1-({6-[(3,3-dimetilbutan-2-il)oksi]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il}karbonil)piperidin-4-il]karbamat,
- (31) metil (1-{[6-(ciklobutiloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (32) N-(1-{[6-[(1S)-1-ciklopropiletil]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropansulfonamid,
- (33) N-(1-{[6-[(1S)-1-ciklopropiletil]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)etansulfonamid,
- (34) etil (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (35) [6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il][4-(pyridin-2-ilamino)piperidin-1-il]metanon,
- (36) propil (1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (37) N-(1-{[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)-2-metoksiacetamid,
- (38) 2,2-difluoroetil (1-{[6-[(1S)-1-ciklopropiletil]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (39) 2,2-difluoroetil (1-{[6-[(2S)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (40) tert-butil (1-{[6-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,

- (41) 2-metoksietil(1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (42) 2-(dimetilamino)etil(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (43) 2,2,2-trifluoroetil(1-{[6-{[(1R)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (44) 2,2,2-trifluoroetil(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (45) metil(1-{[6-(pentan-3-iloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (46) N-[1-(6-[(2-etilbutil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]ciklopropankarboksamid,
- (47) N-(1-{[6-(pentan-3-iloksi)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (48) metil[1-(6-[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]karbamat,
- (49) metil[1-(6-[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]karbamat,
- (50) N-[1-(6-[(1-metilciklopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]propanamid,
- (51) metil[1-(6-[(tert-butil(metil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]karbamat,
- (52) ciklopropil(1-{[6-(tert-butilamino)-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (53) propan-2-il[1-(6-[(3-metiloksetan-3-il)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]karbamat,
- (54) metil[1-(6-[(1-cianociklopropil)amino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]karbamat,
- (55) metil[1-(6-[(2S)-butan-2-ilamino]-5-metoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il)karbonil]piperidin-4-il]karbamat,
- (56) metil(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-5-etoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (57) metil(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-5-etoksi-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat, dhe
- (58) metil(1-{[2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-6-(piridin-3-iloksi)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij.

8. Komponimi pirazolotiazol sipas pretendimit 1 i cili është cilido prej sa vijon (1) deri në (8):

- (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (2) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (3) metil(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (4) etil(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (5) N-(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil](metil)amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)ciklopropankarboksamid,
- (6) propan-2-il(1-{[6-{[(1S)-1-ciklopropiletil]amino}-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il)karbamat,
- (7) metil[1-(1-{[6-{[(2S)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il]karbamat, dhe
- (8) metil[1-(1-{[6-{[(2R)-butan-2-ilamino]-2-(pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)pirimidin-4-il]karbonil}piperidin-4-il]karbamat,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një solvat i tij.

9. Një përbërje farmaceutike që përmban komponimin pirazolotiazol ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme ose një solvat të tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 si një përbërës aktiv.
10. Komponimi pirazolotiazol ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur si frenues JAK1.
11. Komponimi pirazolotiazol ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur si një agjent terapeutik për një sëmundje inflamatore.
12. Komponimi pirazolotiazol për tu përdorur sipas pretendimit 11 ku sëmundja inflamatore është dermatit atopik, ekzemë, astmë bronkiale, pneumonia eozinofilike, sëmundja pulmonare obstruktive kronike, riniti alergjik, sinuziti eozinofilik, polipi nazal, spondiliti ankilosing ose ezofagiti eozinofilik.
13. Komponimi pirazolotiazol ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në trjatin e një sëmundjeje autoimmune.

14. Komponimi pirazolotiazol për tu përdorur sipas pretendimit 13 ku sëmundja autoimmune është artriti reumatoid, artriti psoriatik, artriti juvenil, sëmundja Castleman, eritematoza lupus sistemike, sindroma Sjögren, sëmundja e zorrës inflamatore, psoriazis, skleroderma, syri i thatë, arteriti Takayasu, arteriti i qelizave gjigande, poliangiiti mikroskopik, granulomatoza me poliangiitin, granulomatoza eozinofilike me poliangiitin ose neuromyelitis optica.
15. Komponimi pirazolotiazol ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur si një agjent terapeutik për një sëmundje proliferative.
16. Komponimi pirazolotiazol për tu përdorur sipas pretendimit 15 ku sëmundja proliferative është kancere të ngurtë, kancere gjaku, tumori malinj i limfës, sëmundjet mieloproliferative, mieloma e shumëfishtë, fibroza pulmonare ose eozinofilia.
17. Komponimi pirazolotiazol ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në trajtimin e nefropatisë diabetike, alopecia areata, refuzimit të transplantit të palcës kurrizore ose refuzimit të transplantit të organit.

(11) **9390**

(97) EP3545935 / 24/06/2020

(96) 19165924.2 / 28/03/2019

(22) 18/08/2020

(21) AL/P/ 2020/531

(54) **PAKETË FLEKSIBËL STERILE ME KOMPENSATOR PRESIONI PËR RIVENDOSJEN E DOZËS SË LËNDËVE TË LËNGSHME MEDICINALE OSE USHQYESE TË DESTINUARA PËR FUTJE ME INFUZION OSE INJEKTIM TE PACIENTËT**

25/09/2020

(30) 201800004116 30/03/2018 IT

(71) ADIENNE Pharma & Biotech SA

Via Zurigo 46, 6900 Lugano, CH

(72) GOBBI FRATTINI, Paolo Giuseppe (Via Stelvio, 12, 23035 Sondalo SO)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një paketë që përmban një qese sterile (3) të mbushur me tretës të lëngshëm, një shishe (9) të pajisur me një kapak të shpueshëm (26), e cila mban një lëndë medicinale ose ushqyese në gjendje pluhuri, xhele ose materiali tjetër, dhe një tub (12) që del nga qesja (3) dhe mbaron te pajisja çiftuese dhe brimshpuese (perforuese) (16) e kapakut (26) të shishes (9), ku kjo qese (3) vendoset brënda kasës hermetike sterile fleksibël (të përkulshme) (1) dhe ku kjo shishe (9) dhe pajisja çiftuese dhe brimshpuese (16) strehohen brenda një kase hermetike sterile fleksibël të dytë (2), ku këto kasa (1, 2) janë të ndara dhe të distancuara dhe tubi i sipërpërmendur (12) ka një pjesë (13) ndërmjet kasës së parë dhe kasës së dytë (1, 2) ku një deviator fluksi i rregullueshëm (18) vendoset dhe mund të rregullohet në një pozicion të parë, në të cilin deviatori i sipërpërmendur (18) pengon çdo komunikim ndërmjet shishes (9) dhe qeses (3), në një pozicion të dytë, në të cilin deviatori i sipërpërmendur (18) lejon qesen (3) të vihet në komunikim me një hapje anësore të puthitshme (19) të pajisur me një kapak të hapshëm dhe të puthitshëm hermetikisht (20) për një shiringë (22) ose pajisje tjetër thithëse, ose në një pozicion të tretë, në të cilin deviatori (18) lejon shishen (9) të lidhet me hapjen anësore të sipërpërmendur (19), ku përfshihet një kompensator presioni që përbëhet nga një tub fleksibël (42) me filtër hidrofobik (43) të lidhur te një tjetër hapje anësore (41) e deviatorit të fluksit të sipërpërmendur (18) dhe mbaron te njëra ose tjetra prej kasave hermetike sterile të sipërpërmendura (1, 2).

2. Një paketë sipas pretendimit 1, **që karakterizohet nga ajo se** deviatori i fluksit i sipërpërmendur (18) përbëhet nga një rubinetë 4-rrugëshe.

3. Një paketë sipas pretendimit 1 ose 2, **që karakterizohet nga ajo se** pajisja çiftuese dhe brimshpuese e sipërpërmendur (16) përmban flatrat (17) që mund të çiftohen te kapaku (26) i shishes (9) dhe një majë çpuese (28) për çpimin e kapakut (26) të shishes (9), pasi ky kapak (26) të jetë çiftuar me flatrat (17) dhe një lëvizje aksiale e mëtejshme bëhet nëpërmjet presionit që ushtrohet mbi muret e jashtme të kasës së dytë të sipërpërmendur (2) për të sjellë shishen (9) më afër qeses (3).

4. Një paketë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, **që karakterizohet nga ajo se** kasa e dytë e sipërpërmendur (2) pajiset me tubin lidhës (11) për të dhënë një përzierje të ozonit, ose të një gazi tjetër sterilizues, dhe oksigjenit në kasën e dytë të sipërpërmendur (2).

5. Një paketë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, **që karakterizohet nga ajo se** ndërmjet pjesës së mesit të sipërpërmendur (13) dhe pajisjes çiftuese dhe brimshpuese të sipërpërmendur (16) tubi i sipërpërmendur (12) përfshin një pjesë fundore të tubit (14) që strehon një mbyllëse të thyeshme (15).

6. Një paketë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, **që karakterizohet nga ajo se** tubi i sipërpërmendur (12) përfshin pjesën e fillimit të tubit (51) që del nga kasa e parë e sipërpërmendur (1) dhe mbaron në qesen e sipërpërmendur (3) ku strehohet mbyllësja e thyeshme (50).



(11) **9407**

(97) EP3228319 / 03/06/2020

(96) 17173249.8 / 25/04/2012

(22) 18/08/2020

(21) AL/P/ 2020/536

(54) **PREPARATE TË LIOFILIZUARA TË DIPEPTIDEVE CITOTOKSIKE**

05/10/2020

(30) 1150371 28/04/2011 SE and 201161535126 P 15/09/2011 US

(71) Oncopeptides AB

Västra Trädgårdsgatan 15, 111 53 Stockholm, SE

(72) SPIRA, Jack (Näsbyvägen 34, 135 53 TYRESÖ) ;LEHMANN, Fredrik (Kanalvägen 61, 191 34 SOLLENTUNA)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar që përfshin

(i) melfalan flufenamide, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij; dhe

(ii) të paktën një eksipient zgjedhur nga grupi që përfshin  $\beta$ -ciklodekstrin;  $\alpha$ -ciklodekstrin; hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin; dhe sulfobutyleter- $\beta$ -ciklodekstrin.

**2.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas pretendimit 1, ku sasia e eksipientit është rreth 10-100 % të peshës së melfalan flufenamide të sipërpërmendur.

**3.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas pretendimit 2, ku sasia e eksipientit është 10-50 % të peshës së melfalan flufenamide të sipërpërmendur.

**4.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku melfalan flufenamide e sipërpërmendur është melfalan flufenamide hidrokloride (J1).

**5.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, që përfshin më tej një tretësirë të pranueshme në mënyrë fiziologjike.

**6.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas pretendimit 5, ku said tretësira e pranuar në mënyrë fiziologjike e sipërpërmendur është një tretësirë glukozë.

**7.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas pretendimit 6, ku sasia e glukozës është 4.5-5.5 % të peshës së preparatit të liofiziluar.

**8.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, i cili është në mungesë, ose në mënyrë substanciale në mungesë nga tretësit organik.

**9.** Një pajsje e kombinimit të pjesëve që përfshin

(i) një preparat farmaceutikisht të liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4; dhe

(ii) një tretësirë të pranueshme në mënyrë fiziologjike.

**10.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim si një medikament.

**11.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e kancerit.

**12.** Një preparat farmaceutikisht i liofilizuar për përdorim, sipas pretendimit 11, ku kanceri i sipërpërmendur është çdonjëri prej kancerit të vezores, kancerit të mushkërisë, kancerit të

fshikëzës, mesoteliomës, mielomës së shumëfishtë, kancerit të gjirit ose kancerit hematologjik.

**13.** Një pajisje e kombinimit të pjesëve sipas pretendimit 9, për përdorim në trajtimin e kancerit.

**14.** Një metodë për përgatitjen e një preparati farmaceutikisht të liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:

- a. melfalan flufenamide, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, është tretur në një tretës organik për të përftuar një tretësirë melfalan flufenamide;
- b. uji është shtuar te tretësira melfalan flufenamide në mënyrë të tillë për të përftuar një tretësirë ujore melfalan flufenamide, në një përqëndrim prej rreth 0.2-3.0 mg/ml;
- c. të paktën një ekscipient zgjedhur nga grupi që përfshin  $\beta$ -ciklodekstrin;  $\alpha$ -ciklodekstrin; hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin; dhe sulfobutileter- $\beta$ -ciklodekstrin është shtuar te tretësira melfalan flufenamide; dhe
- d. tretësira ujore melfalan flufenamide e ekscipient(ëve) i nënshtrohet liofilizimit.

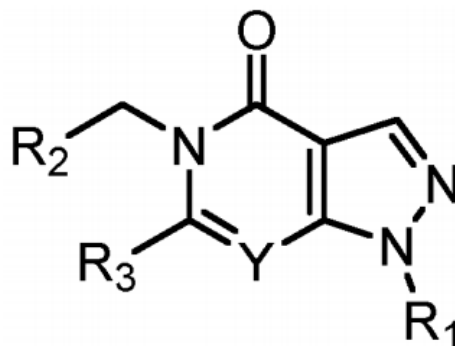
**15.** Metoda sipas pretendimit 14, ku:

- a. melfalan flufenamide, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, është tretur në një tretës organik;
- b. uji është shtuar te tretësira e përftuar në hapin a) në mënyrë të tillë për të përftuar një tretësirë të melfalan flufenamide të sipërpërmendur ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, në një përqëndrim prej rreth 0.2-3.0 mg/ml;
- c. të paktën një ekscipient zgjedhur nga grupi që përfshin  $\beta$ -ciklodekstrin;  $\alpha$ -ciklodekstrin; hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin; dhe sulfobutileter- $\beta$ -ciklodekstrin është shtuar në tretësirë për të përftuar në hapin b); dhe
- d. tretësira e përftuar në hapin c) i nënshtrohet liofilizimit.

**16.** Një metodë sipas pretendimit 14 ose 15, ku tretësi organik është zgjedhur nga çdonjëri prej etanol, etanol që përmban acid, glicerinë, glikol propileni, alkool benzil, dimetilacetamide (DMA), N-metil-2-pirrolidone, isopropanol, n-butanol, tert-butanol, metil tert-butil eter, glikol propileni, dimetilsulfoksidi, tetrahidrofuran, 2- metil tetrahidrofuran, acetone, dimetilformamide, acetonitrile, dioksane, acid acetik, acid laktik, acid propionik, n-butanol, isopropanol, n-propanol, tert-butanol, sec-butanol, metanol, dhe një përzierje e etalonit dhe ujit.

**17.** Një metodë sipas çdonjërit prej pretendimeve 14 deri në 16, ku melfalan flufenamide e sipërpërmendur është melfalan flufenamide hidrokloride (J1).

### 1. Një përbërje e formulës (I)



(1)

R2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkil linear ose të degëzuar, fenil,

benzo[1,3]dioksole dhe monociklik C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil të ngopur; ose  
R2 është fenil i zëvendësuar një ose më shumë herë me një ose më shumë  
zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil dhe metoksi;  
ose

R2 është piridine zëvendësuar me një zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej  
halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> fluoroalkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cikloalkoksi dhe  
C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> metilcikloalkoksi; ose

R2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej 5-elementesh heteroarile zëvendësuar me  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil;

R3 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil linear ose të degëzuar dhe  
monociklik C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil të ngopur; i cili mund të zëvendësohen në mënyrë  
opsionale secili me një zëvendësues zgjedhur nga halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, fenil,  
dialkilamine dhe oksetane;

dhe tautomerë dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

**2.** Përbërja e pretendimit 1, ku Y është N.

**3.** Përbërja e pretendimit 1, ku Y është CH.

**4.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku R1 është një C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkil linear ose i  
degëzuar, ose një monociklik C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil i ngopur i tillë si ciklopropil.

**5.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku R1 është zgjedhur nga oksetanil,  
tetrahidrofuranil dhe tetratidropiranil.

**6.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-5, ku R2 është fenil zëvendësuar në mënyrë  
opsionale me një ose më shumë zëvendësues zgjedhur nga metil, metoksi, fluorine ose  
klorine; ose ku R2 është piridine zëvendësuar me një zëvendësues zgjedhur nga grupi i  
përbërë prej metil, metoksi, fluorine dhe klorine.

**7.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-5, ku R2 është një monociklik C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil i  
ngopur.

**8.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku R3 është C<sub>1-3</sub> alkil i tillë si metil.

**9.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku R3 është metil i zëvendësuar me një fenil.

**10.** Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku R3 është metil i zëvendësuar me një  
metoksi ose oksetane.

**11.** Përbërja e pretendimit 1, ku

Y është N ose CH;

R1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkil linear ose të degëzuar,  
monociklik C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil të ngopur, oksetanil, tetrahidrofuranil, dhe  
tetratidropiranil; të gjithë prej të cilëve mund të zëvendësohen një ose më shumë  
herë me një ose më shumë zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil,  
fluorine, hidroksi, ciano dhe metoksi;

R2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej fenil, benzo[1,3]dioksole, dhe  
monociklik C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cikloalkil të ngopur; ose

R2 është fenil i zëvendësuar një ose më shumë herë me një ose më shumë  
zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil dhe C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
alkoksi; ose

R2 është piridil zëvendësuar me një zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej  
halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil dhe C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> fluoroalkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cikloalkoksi dhe  
C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> metilcikloalkoksi;

R3 është C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil i tillë si metil; i cili mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale secili me një zëvendësues zgjedhur nga halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, fenil dhe oksetane.

**12. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:**

6-benzil-5-(cikloheksilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
5-(4-metoksibenzil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-one;  
5-(cikloheksilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
5-(cikloheksilmetil)-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
6-etil-5-[(4-metoksifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one  
6-(metoksimetil)-5-[(4-metoksifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
6-isopropil-5-[(4-metoksifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-(oksetan-3-ilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-one;  
5-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-klorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-benzil-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(3-klorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
6-metil-5-(p-tolilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-(4-metoksibenzil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-(4-metoksibenzil)-6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
1-isopropil-5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
1-ciklopropil-5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
1-etil-5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-1-[(2S,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-1-[(2R,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-[(4-metoksifenil)metil]-6-metil-1-(oksetan-3-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-one;  
5-(4-metoksibenzil)-6-metil-1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-

*pirazolo[4,3-c]pyridin-4-one;*

dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të ndonjë prej këtyre përbërjeve.

**13.** Një përbërje prej çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në terapi.

**14.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive terapeutike prej një përbërje prej çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 12 dhe një ose më shumë bartës, diluentë dhe ekscipientë farmaceutikisht të pranueshme.

**15.** Një përbërje sipas ndonjë prej pretendimeve 1-12 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi neurodegenerativ, zgjedhur nga grupi i përbërë prej Sëmundjes Alzheimer, Sëmundjes Parkinson dhe Sëmundjes Huntington; ose për trajtimin e një çrregullimi psikiatrik të tillë si Çrregullimi i hiperaktivitetit të Deficitit të Vëmendjes (ADHD), depresion, ankth, narkolepsi, dëmtim njohës dhe dëmtim njohës i lidhur me skizofreninë (CIAS), ose sëmundje të tjera të trurit si sindroma e kembëve nervoze.

(11) **9388**

(97) EP3206715 / 27/05/2020

(96) 15784107.3 / 14/10/2015

(22) 20/08/2020

(21) AL/P/ 2020/544

(54) **PËRDORIMI I KANABIDIOLIT NË TRAJTIMIN E KOMPLEKSIT TË SKLEROZËS TUBEROZE**

25/09/2020

(30) GB 201418170 14/10/2014 GB

(71) GW Research Limited

Sovereign House, Vision Park Histon, Cambridge, CB24 9BZ, GB

(72) GUY, Geoffrey (c/o GW Pharma Limited, Sovereign House, Vision Park, Chivers Way, Histon Cambridge Cambridgeshire CB24 9BZ); WRIGHT, Stephen (c/o GW Pharma Limited, Sovereign House, Vision Park, Chivers Way, Histon Cambridge Cambridgeshire CB24 9BZ); MEAD, Alice (c/o GW Pharma Limited, Sovereign House, Vision Park, Chivers Way, Histon Cambridge Cambridgeshire CB24 9BZ); THIELE, Elizabeth (c/o Pediatric Epilepsy Program, 175 Cambridge Street, Suite 340, Boston, Massachusetts 02114-2796)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Kanabidiol (CBD) për përdorim në trajtimin e konfiskimeve të gjeneralizuara ose fokale me dëmtim të një pacient me Kompleks të Sklerozës Tuberoze (TSC) ku konfiskimi i gjeneralizuar përmban një ose më shumë nën-tipe konfiskimesh: tonik; atonik; tonik-klonik dhe konfiskimet e mungesës; ku CBD është në formën e një ekstrakti shumë të

pastruar kanabisi i cili përfshin të paktën 98% (w/w) CBD ose është i pranishëm si një përbërje sintetike.

**2.** CBD për përdorim sipas pretendimit 1, ku konfiskimet janë trajtim rezistent ndaj ilaçeve anti-epileptike (AED-të).

**3.** CBD për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku CBD përdoret në kombinim me një ose më shumë AED shoqërues.

**4.** CBD për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku ekstrakti përfshin më pak se 0.15% THC.

**5.** CBD për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku ekstrakti përfshin më tej deri në 1% CBDV.

**6.** CBD për përdorim sipas pretendimit 3, ku një ose më shumë AED është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: klobazam; diazepam; lakosamide; lamotrigine; levetiracetam; lorazepam; nordiazepam; n-desmetilklobazam; fenitoin; acidi valproik; zonisamide.

**7.** CBD për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku doza e CBD është nga 5 në 25 mg/kg/ditë.

**8.** CBD për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku CBD është dhënë në një kompozim që përmban më tej një tretës, një bashkë-tretës, një ëmbëlsues, dhe një aromatizues.

**9.** CBD për përdorim sipas pretendimit 8, ku tretësi është vaj susami.

**10.** CBD për përdorim sipas pretendimit 8, ku bashkë-tretësi është etanol.

**11.** CBD për përdorim sipas pretendimit 8, ku ëmbëlsuesi është sukralozë.

**12.** CBD për përdorim sipas pretendimit 8, ku aromatizuesi është aromë luleshtrydhe.

**13.** Një CBD për përdorim sipas pretendimit 8, ku CBD është i pranishëm në një përqendrim prej ndërmjet 25/mg/ml dhe 100 mg/ml.

**14.** CBD për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 8 deri në 13, i cili përfshin kanabidiol (CBD) në një përqendrim prej ndërmjet 25 deri në 100 mg/ml, etanol në një përqendrim prej 79 mg/ml, sukralozë në një përqendrim prej 0.5 mg/ml, aromë luleshtrydhe në një përqendrim prej 0.2 mg/ml dhe susami q.s. deri në 1.0 ml.

(11) **9386**

(97) EP3486190 / 17/06/2020

(96) 18204910.6 / 07/11/2018

(22) 20/08/2020

(21) AL/P/ 2020/548

(54) **QESE E RIMBYLLSHME**

22/09/2020

(30) 201700130688 15/11/2017 IT

(71) BARILLA G. e R. Fratelli S.p.A.

Via Mantova, 166, 43100 Parma, IT

(72) AMIGONI, Michele (Via Eugenio Montale, 18, 43039 Salsomaggiore Terme (PR));

LODI RIZZINI, Ivano (Via del Popolo, 6, 43122 Parma); DEFRANCO, Laurette (Via

Argonne, 3, 43125 Parma) ;BORDINI SANTUCCI, Andrea (Via Bach, 37, 43123 Parma)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Paketim elastik (1) i tipit qese për produkte ushqimore që prishen të paketuara lirshëm, që përmban: një mur ballor (2) dhe një mur anësor (3) të pozicionuar përkundrejt njëri-tjetrit, duke përcaktuar në pjesën e sipërme një krah mbyllës (4) dhe të bashkuar sëbashku në pjesën anësore me dy mure fortesë (5); dhe një ndërfutje rimbyllëse (10) që përmban një porcion bashkues (7), që depërton në mënyrë të jashtme tek muri anësor i përmendur (3), dhe një porcion të lirë jo-ngjitës (8), i vazhdueshëm tek porcioni bashkues i përmendur (7) dhe që përcakton ndërmjet tij dhe murit anësor (3) një hapësisë ndërfutëse (6) të hapur në krye; porcioni i lirë i përmendur (8) është përshtatur të mbajë, në një konfigurim të rimbyllshëm, një porcion të palosshëm përmbi krahun mbyllës të përmendur (4) brenda hapësirës ndërfutëse të përmendur (6), të **karakterizuar në atë që** ndërfutja rimbyllëse e përmendur (10) është një element planor i ngurtë.
2. Paketimi (1) sipas pretendimit 1, ku ndërfutja rimbyllëse e përmendur (10) është një fletë kartoni.
3. Paketimi (1) sipas pretendimit 1, ku ndërfutja rimbyllëse e përmendur (10) është bërë prej materiali plastik.
4. Paketimi (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku porcioni bashkues i përmendur (7) është ngjitur në sipërfaqen e jashtme të murit anësor (3), ku porcioni i lirë i përmendur (8) është ndërkohë pa ngjitëse.
5. Paketimi (1) sipas pretendimit 4, ku porcioni bashkues i përmendur (7) ka një shtrirje që është të paktën e barabartë me një të katërtën e shtrirjes së përgjithshme të ndërfutjes rimbyllëse (10).



6. Paketimi (1) sipas njërit prej pretendimeve 2-5, ku ndërfutja e rimbyllshme e përmendur (10) ka një profil kryesisht drejtkëndor, i cili është horizontalisht i nënndarë në një porcion bashkues (7) dhe një porcion të lirë (8).
7. Paketimi (1) sipas pretendimit 6, ku porcioni bashkues (7) ka një skaj të ulët (11) që është më i vogël në madhësi se pjesa e mbetur të profilit kryesisht drejtkëndor.
8. Paketimi (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku skaji i sipërm i ndërfutjes rimbyllëse (10) në një konfigurim me formë sirtari, është zhvendosur për poshtë në raport me skajin e sipërm të krahut mbyllës (4).
9. Paketimi (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku muret (2, 3, 5) janë bërë me material prej letre.
10. Paketimi (1) sipas njërit prej pretendimeve 1-8, ku muret (2, 3, 5) janë bërë prej materiali plastik.
11. Metodë për të rimbyllur një paketim plastik (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban, në vijim të hapjes së krahut mbyllës (4) në mënyrë të tillë që përcaktojë një çarje të sipërme (9) për të aksesuar produktet, hapat si vijon:
  - ripalosjen të paktën dy herë krahun mbyllës të përmendur (4) përkundrejt murit anësor (3) përgjatë një boshti palosës të parë (x) dhe një boshti palosës të dytë (y) i cili është paralel me dhe poshtë boshtit të parë;
  - ndërfutjen e krahut mbyllës rezultues (4), i cili është i ripalosur të paktën dy herë, në hapësirën ndërfutëse (6) poshtë porcionit të lirë (8).

(11) **9385**

(97) EP2724999 / 27/05/2020

(96) 13190112.6 / 24/10/2013

(22) 20/08/2020

(21) AL/P/ 2020/549

(54) **Metodë dhe sistem për përforcimin e pllakave me material prej guri**

22/09/2020

(30) TO20120940 25/10/2012 IT

(71) Antolini Luigi & C. S.p.A.

Via Napoleone, 6 Frazione Ponton, 37015 Sant' Ambrogio di Valpolicella, IT

(72) Lunardi, Mauro (c/o ANTOLINI LUIGI & C. S.P.A.VIA NAPOLEONE, 6FRAZIONE PONTON, 37015 SANT'AMBROGIO DI VALPOLICELLA (VR))

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57)

1. Metodë për përforcimin e pllakave me material prej guri nëpërmjet ngopjes së pllakave me rrëshirë të ngurtësueshme që përmban hapat e:

- vendosjen horizontale në një platformë (12) të një tërësie pllakash të mbivendosura reciprokisht (11) për tu përforcuar, një material ndarës është ndërfutur ndërmjet pllakave të përmendura (11), platforma e përmendur përmban tubacionet e para (13) për injektimin e rrëshirës dhe tubacionet e dyta (18) për thithjen e ajrit;
- mbështjelljen e tërësisë së përmendur të pllakave të mbivendosura (11) me një fletë prej materiali elastik dhe të papërshkueshëm nga uji, që krijon një mbështjellje të papërshkueshme nga uji (16);
- vendosjen e mbështjelljes së papërshkueshme nga uji të përmendur (1) që përmban tërësinë e përmendur të pllakave (11), në një dhomë vakumi (14), pllakat (11) dhe platforma (12) është e përkulur në raport me një plan horizontal nëpërmjet mjeteve të një strukture qendrore (15), të bashkuar tek platforma (12) dhe të përshtatur për tu rrotulluar brenda dhomës së vakumit (14) nëpërmjet rrëshkitjes tek mjetet drejtuese, për të anuar pllakat (11) dhe platformën (12) me një kënd  $\alpha$  në raport me një plan horizontal në mënyrë të tillë që tubacionet e para (13) janë në një lartësi më të ulët se sa tubacionet e dyta (18);
- krijimin e e vakumit ndërmjet shtresës së jashtme (16) nëpërmjet thithjes së ajrit nga tubacionet e dyta (18);
- injektimin nën vakum të rrëshirës së ngurtësueshme në mbështjelljen (16) nëpërmjet tubacioneve të para (13), për të ngopur tërësinë e përmendur të pllakave (11);
- shkaktimin e ngurtësimit të rrëshirës.

2. Metodë sipas pretendimit 1, ku hapi i përmendur i injektimit nën vakum të rrëshirës së ngurtësueshme brenda mbështjellëses (16) përmban:

- një hap në të cilin vakumi është krijuar brenda mbështjellëses (16);
- një hap të parë të injektimit të rrëshirës në mbështjellësen (16), ku mbështjellja (16) është vendosur nën presion në dhomën e vakumit (14), dhe rrëshira është injektuar në një presion më të lartë se sa presioni ekzistues brenda dhomës së vakumit (14) në pjesën e jashtme të mbështjelljes (16);
- një hap në të cilin injektimi i rrëshirës është ndërprerë, mbështjellja (16) është sjellë sërish nën vakum, dhe presioni në dhomën e vakumit (14) jashtë mbështjelljes (16), është sjellë në një vlerë më të lartë se vlera e presionit brenda mbështjelljes (16) që përmban pllakat (11).

3. Metoda sipas pretendimit 2, ku hapi i përmendur në të cilin vakumi është krijuar brenda mbështjelljes (16), hapi i parë i përmendur i injektimit të rrëshirës brenda

mbështjelljes (16) dhe hapi i përmendur në të cilin injektimi i rrëshirës është ndërprerë përsëriten në mënyrë cilice të paktën dy herë.

4. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku pllakat e përmendura (11) dhe platforma e përmendur (12) janë përkulur në raport me një plan horizontal me një kënd ( $\alpha$ ) prej  $20^\circ$ .
5. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku pllakat e përmendura (11) dhe platforma e përmendur (12) janë përkulur në raport me një plan horizontal me një kënd ( $\alpha$ ) prej  $6^\circ$  ose  $7^\circ$ .
6. Sistem për të përforcuar pllakat prej materiali guri nëpërmjet ngopjes së pllakave me rrëshirë të ngurtësueshme, që përmban:
  - një platform (12) që përmban tubacionet e para (13) për injektimin e rrëshirës dhe tubacionet e dyta (18) për thithjen e ajrit;
  - një fletë prej materiali elastik dhe të papërshkueshëm nga uji, e përshtatshme për tu vulosur në platformë (12) për të bërë një mbështjellje (16) që ka platformën (12) si bazën e saj, për të kontaktuar një pako pllakash (11);
  - një material ndarës i përshtatur për të ndarë pllakat (11);
  - një dhomë vakumi (12) e përshtatur për të përmbajtur mbështjelljen e përmendur (16) me pllakat e përmendura (11);
  - një strukturë qendrore (15), e bashkuar tek platform (12) dhe e përshtatur për tu rrotulluar brenda dhomës së vakumit (14) nëpërmjet rrëshkitjes tek mjetet drejtuese, për të anuar pllakat (11) dhe platformën (12) me një kënd  $\alpha$  në raport me një plan horizontal në mënyrë të tillë që tubacionet e para (13) janë në një lartësi më të ulët se sa tubacionet e dyta (18);
7. Sistem sipas pretendimit 6, ku tubacionet e para (13) dhe tubacionet e dyta (18) janë vendosur pranë dy anëve të kundërta të platformës (12).
8. Sistem sipas secilit prej pretendimeve 6 ose 7, ku materiali ndarës i përmendur përmban një material shkëputës.
9. Sistem sipas pretendimit 8, ku materiali ndarës i përmendur përmban një rrjetë të parë që ka deformime dhe endje të një trashësie kryesisht të barabartë, tek e cila një fletë plastike e shpuar dhe një rrjetë e dytë që ka një trashësi më të madhe se ajo e rrjetës së parë janë të mbivendosura.
10. Sistem sipas pretendimit 8, ku materiali ndarës i përmendur përmban një rrjetë të veçantë që ka deformime dhe endje të një trashësie të ndryshme dhe të aplikuar në anët e pllakës (11).

(11) **9391**

(97) EP3233851 / 27/05/2020

(96) 15807678.6 / 10/12/2015

(22) 27/08/2020

(21) AL/P/ 2020/569

(54) **DERIVATËT HETEROCIKLIK AKTIV NË MËNYRË PESTICIDALE ME SULFUR QË PËRMBAJNË ZËVENDËSUES**

28/09/2020

(30) 14198495 17/12/2014 EP

(71) Syngenta Participations AG

Rosentalstrasse 67, 4058 Basel, CH

(72) HUETER, Ottmar Franz (Syngenta Crop ProtectionMünchwilen

AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein); EDMUNDS, Andrew (Syngenta Crop Protection

Münchwilen AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein); JEANGUENAT, André (Syngenta Crop

ProtectionMünchwilen AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein); JUNG, Pierre Joseph Marcel

(Syngenta Crop ProtectionMünchwilen AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein); BUCHHOLZ,

Anke (Syngenta Crop ProtectionMünchwilen AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein)

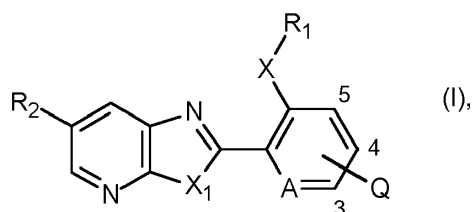
;MUEHLEBACH, Michel (Syngenta Crop ProtectionMünchwilen AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1. Një përbërje e formulës I**



ku

A përfaqëson CH ose N;

Q është ngjitur te pozicioni 3- ose 4-; dhe është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil mono - ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil dhe fenil të cilët mund të jenë mono- ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfanil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halo-alkilsulfinil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil dhe -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil;

X është S, SO ose SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil mono - ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil; ose

R<sub>1</sub> është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil mono- ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil; ose

R<sub>1</sub> is C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>haloalkenil ose C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil;

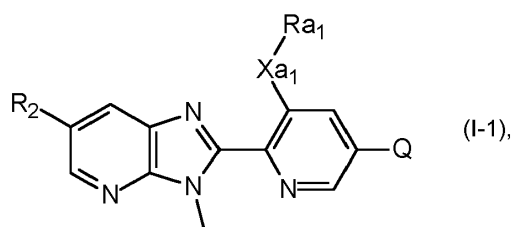
R<sub>2</sub> është halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil ose C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil zëvendësuar nga një ose dy zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidroksil, metoksi dhe ciano; ose

R<sub>2</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfanil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfinil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil), ose -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil; ose

R<sub>2</sub> është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil të cilët mund të jenë mono - ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil;

X<sub>1</sub> është O, S ose NR<sub>3</sub>, ku R<sub>3</sub> është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil; dhe kripëra të pranueshme në mënyrë agrokimike, stereoizomerë, enantiomerë, tautomerë dhe okside-N të përbërjeve së formulës I.

2. Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës I-1

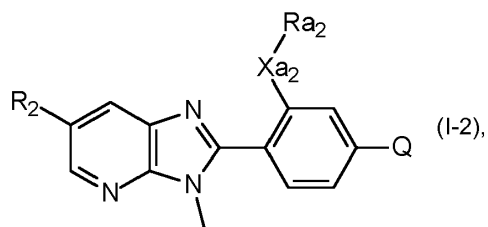


ku R<sub>2</sub> dhe Q janë siç përcaktohen nën formulën I në pretendimin 1;

Xa<sub>1</sub> është S, SO ose SO<sub>2</sub>; dhe

Ra<sub>1</sub> është metil, etil, n-propil, i-propil ose ciklopropilmetil.

3. Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës I-2

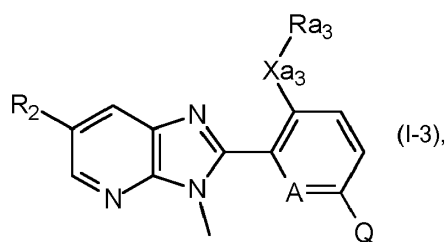


ku R<sub>2</sub> dhe Q janë siç përcaktohen nën formulën I në pretendimin 1;

X<sub>a2</sub> është S, SO ose SO<sub>2</sub>; dhe

R<sub>a2</sub> është metil, etil, n-propil, i-propil ose ciklopropilmetil.

4. Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës I-3

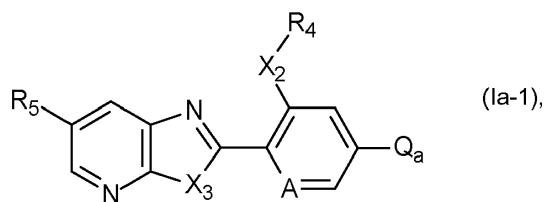


ku R<sub>2</sub> dhe Q janë siç përcaktohen nën formulën I në pretendimin 1;

X<sub>a3</sub> është S, SO ose SO<sub>2</sub>; dhe

R<sub>a3</sub> është metil, etil, n-propil, i-propil ose ciklopropilmetil.

5. Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës Ia-1



ku

A është CH ose N;

X<sub>2</sub> është S ose SO<sub>2</sub>;

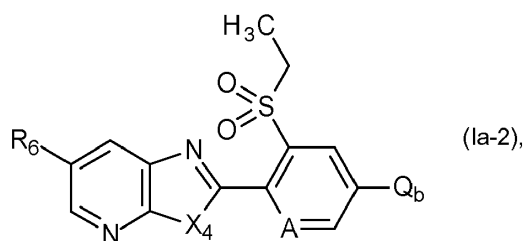
X<sub>3</sub> është N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil);

R<sub>4</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil;

R<sub>5</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfanil; dhe

Q<sub>a</sub> është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil mono - ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, -C(O)OH dhe -C(O)NH<sub>2</sub>.

6. Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës Ia-2



ku

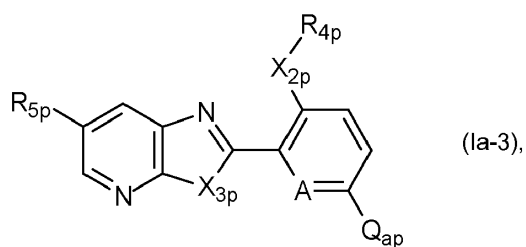
A është CH ose N;

X<sub>4</sub> është N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil);

R<sub>6</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfanil; dhe

Q<sub>b</sub> është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil monozëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej ciano, -C(O)OH dhe -C(O)NH<sub>2</sub>.

7. Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës Ia-3



ku

A është CH ose N;

X<sub>2p</sub> është S ose SO<sub>2</sub>;

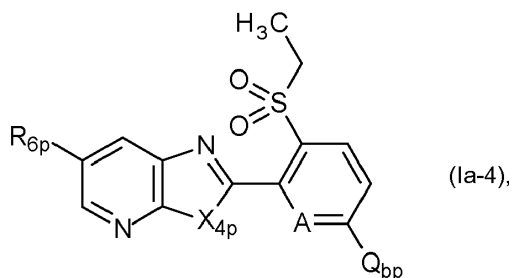
X<sub>3p</sub> është N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil);

R<sub>4p</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil;

R<sub>5p</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfanil; dhe

Q<sub>ap</sub> është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil mono- ose polizëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub> dhe fenil.

**8.** Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, përfaqësuar nga përbërjet e formulës Ia-4



ku

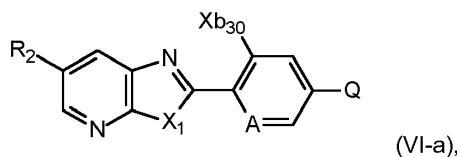
A është CH ose N;

X<sub>4p</sub> është N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil);

R<sub>6p</sub> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfanil; dhe

Q<sub>bp</sub> është C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil monozëvendësuar nga zëvendësues zgjedhur nga grupi i përbërë prej ciano, -C(O)OH dhe -C(O)NH<sub>2</sub>.

**9.** Një përbërje e formulës VI-a

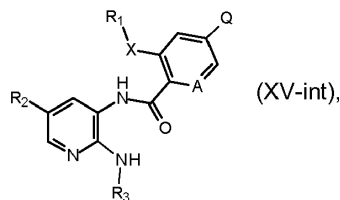


ku



A, Q, X<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> janë siç përcaktohen nën formulën I në pretendimin 1; dhe  
Xb<sub>30</sub> është halogjen.

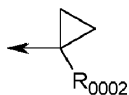
**10.** Një përbërje e formulës XV-int



ku

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X dhe A janë siç përcaktohen nën formulën I në pretendimin 1; dhe

Q është një grup



ku R<sub>0002</sub> është ciano.

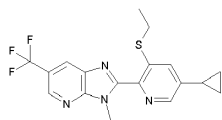
**11.** Një kompozim pesticidesh, i cili përfshin të paktën një përbërje të formulës I sipas pretendimit 1 ose, ku është e përshtatshme, një tautomer të tyre, në secilin rast në formë të lirë ose në formë kripe të përdorur në mënyrë agrokimike, si përbërës aktiv dhe të paktën një ndihmës.

**12.** Një metodë për kontrollin e insekteve, e cila përfshin aplikimin e kompozimit sipas pretendimit 11 te insektet ose mjedisi i tyre me përjashtim të një metode për trajtimin e trupit të njeriut ose kafshës nga kirurgjia ose terapia dhe metodat diagnostikuese të praktikuara në trupin e njeriut ose kafshës.

**13.** Një metodë për mbrojtjen e materialit për shumimin e bimëve nga sulmi i insekteve, i cili përfshin trajtimin e materialit shumues ose faqes, ku materiali shumues është mbjellë, me një kompozim sipas pretendimit 11

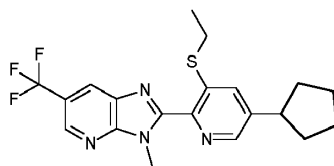
**14.** Materiali për shumimin e bimëve të trajtuar në përputhje me metodën e përshkruar në pretendimin 13.

**15.** Një përbërje e formulës I sipas pretendimit 1, zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



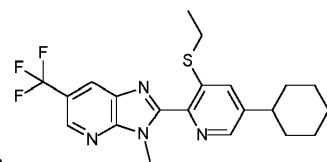
P1

;



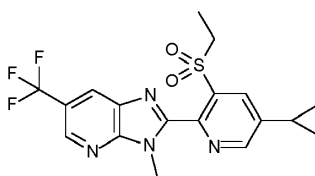
P2

;



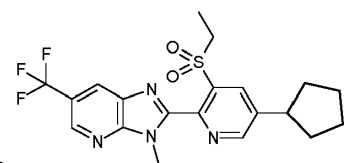
P3

;



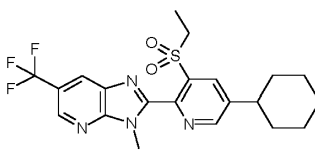
P4

;



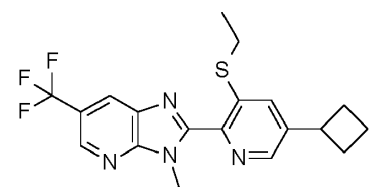
P5

;



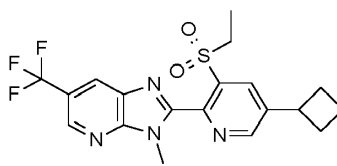
P6

;



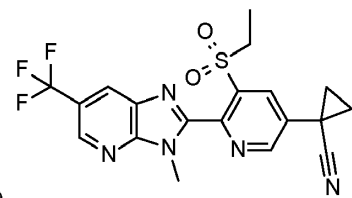
P7

;



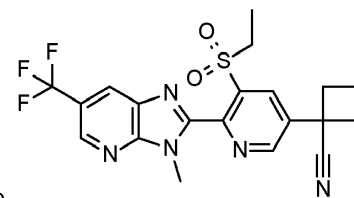
P8

;



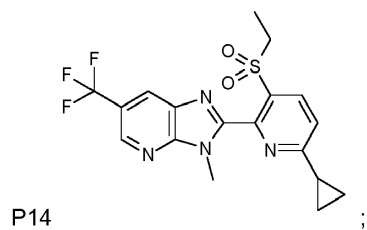
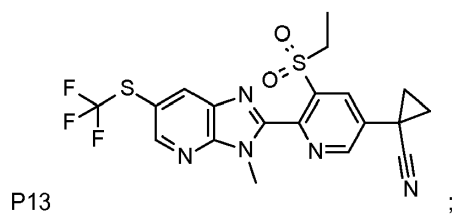
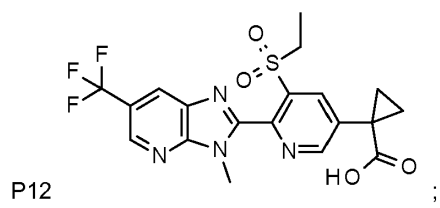
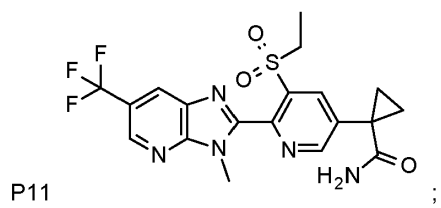
P9

;

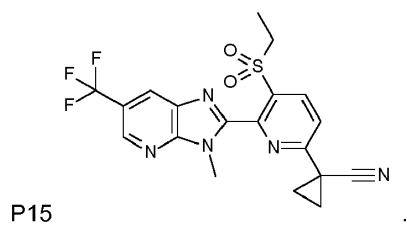


P10

;



dhe



(11) **9387**

(97) EP3329933 / 24/06/2020

(96) 17203096.7 / 15/03/2011

(22) 31/08/2020

(21) AL/P/ 2020/577

**(54) IMUNOTERAPI E RE KUNDËR DISA TUMOREVE PËRFSHIRË KANCERIN GASTROINTESTINAL DHE GASTRIK**

22/09/2020

(30) 201004551 19/03/2010 GB and 315704 P 19/03/2010 US

(71) Immatics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) Weinschenk, Toni (Im Morgenrain 15, 73773 Aichwald); Fritsche, Jens (Lärchenweg 11, 72144 Dusslingen); Walter, Steffen (2901 Wroxton Road, TX Texas 77005); Lewandrowski, Peter (Grabenstrasse 11, 72070 Tübingen-; Singh, Harpreet (5122 Morningside Dr, Apt. 525, Houston, TX Texas

Houston,  
Hirschau)  
77005)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57) **1.** Një peptid i zgjedhur nga grupi i

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| a) një peptid që konsiston në sekuencën sipas SEQ ID NO:<br>b) peptidi sipas a), ku peptidi i përmendur përfshin lidhje jodhe<br>c) peptidi sipas a), ku peptidi i përmendur është pjesë e një fuzioni, veçanërisht që përmban aminoacide N-fundore të të pandryshueshëm të shoqëruar me antigjenin HLA-DR përdorim mjekësor.                                                                                                                           | 86,<br>peptide,<br><br>proteine<br>zinxhirit<br>(li), për |
| <b>2.</b> Një acid nukleik, që kodon një peptid sipas pretendimit 1a) ose një vektor shprehës që shpreh acidin nukleik të përmendur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | c), ose                                                   |
| <b>3.</b> Një qelizë pritëse, që përmban një acid nukleik ose një vektor sipas Pretendimit 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | shprehës                                                  |
| <b>4.</b> Qeliza pritëse sipas pretendimit 3, e cila është një qelizë antigjen shprehese, e tillë si, për shembull, një qelizë dendritike.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                           |
| <b>5.</b> Një metodë <i>in vitro</i> për të prodhuar limfocite T citotoksike të aktivizuara (CTL), ku metoda përmban kontaktimin <i>in vitro</i> të molekula MHC klasa I njerëzore të ngarkuara me antigjen të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigjen-paraqitëse të përshtatshme për një periudhë kohore të mjaftueshme për të CTL e përmendur në një mënyrë specifike antigjene, ku antigjeni përmendur është një peptid sipas pretendimit 1a). | CTL me<br><br>aktivizuar<br>i                             |
| <b>6.</b> Një limfocite T citotoksike e aktivizuar (CTL), e prodhuar nëpërmjet metodës sipas Pretendimit 5, e cila njihet për zgjedhshmërisht një qelizë e cila shpreh gabimisht një që përmban një sekuencë aminoacide të dhënë në pretendimin                                                                                                                                                                                                         | polipeptid<br>1 a).                                       |

7. Një antitруп që lidhet specifikisht tek një kompleks MHC/peptid që përmban një peptid sipas pretendimit 1 a).
8. Një peptid sipas pretendimit 1, një acid nukleik ose vektor shprehës sipas pretendimit 2, një qelizë pritëse sipas pretendimit 3 ose 4, një CTL sipas pretendimit 6, ose një antitруп sipas pretendimit 7 për tu përdorur si një medikament në trajtimin e kancerit.
9. Një peptid sipas pretendimit 1, një acid nukleik ose vektor shprehës sipas pretendimit 2, një qelizë pritëse sipas pretendimit 3 ose 4, një CTL sipas pretendimit 6, ose një antitруп sipas pretendimit 7 për tu përdorur sipas pretendimit 8, ku medikamenti është një vaksinë.
10. Një peptid sipas pretendimit 1, një acid nukleik ose vektor shprehës sipas pretendimit 2, një qelizë pritëse sipas pretendimit 3 ose 4, një CTL sipas pretendimit 6, ose një antitруп sipas pretendimit 7 për përdorim sipas pretendimit 8 ose 9, ku kanceri i përmendur është kancer gastrik, gastrointestinal, kolorektal, pankreatik, kancer i mushkërisë ose i veshkës.
11. Përdorimi *in vitro* i një peptidi sipas pretendimit 1 për të prodhuar dhe zhvilluar antitrupa specifike kundër komplekseve MHC/peptide.

# **PATENTA TË SKADUARA PËR MOSPAGESËN E RIPËRTËRITJES**

( 11 ) **5369**

( 97 ) EP2536730 / 08/07/2015

( 96 ) 11707115.9 / 17/02/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/376

( 22 ) 21/09/2015

( 54 ) Përbërjet pirrolopirimidine si frenues të CDK4/6

( 73 )

Novartis

AG

Lichtstrasse

4056

Basel

/

35

CH

, CH

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë , Tiranë

( 11 ) **5461**

( 97 ) EP2576548 / 24/06/2015

( 96 ) 11722786.8 / 24/05/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/377

( 22 ) 21/09/2015

( 54 ) Përdorimi i stimuluesve sGC, aktivizuesve sGC, vëtem dhe në kombinim me frenuesit PDE5 për trajtimin e sklerozave sistemike (SSc)

( 73 ) Adverio Pharma GmbH

Willy-Brandt-Platz

12529

Schönefeld

/

2

DE

, DE

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5481**

( 97 ) EP2564202 / 01/07/2015

( 96 ) 11716417.8 / 28/04/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/395

( 22 ) 28/09/2015

( 54 ) Metodat për zbulimin e antitropave anti-ilac

( 73 )

Theradiag

SA

14

rue

Ambroise

Croizat

77183

Croissy-Beaubourg

/

FR

, FR

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5420**

( 97 ) EP2425008 / 16/09/2015

( 96 ) 10770329.0 / 29/04/2010

( 21 ) AL/P/ 2015/400

( 22 ) 01/10/2015

( 54 ) Antagonistët e receptorëve 3 të llojit Toll

( 73 ) Janssen Biotech, Inc.

800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044 / US, US

( 74 ) Aleksandra ARSENI(Meçaj)

Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tiranë, 100

( 11 ) **5489**

( 97 ) EP2542873 / 15/07/2015

( 96 ) 11704787.8 / 23/02/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/406

( 22 ) 05/10/2015

( 54 ) Pajisja për marrjen e mostrave nga një rrymë pluhuri

( 73 ) Glatt Systemtechnik GmbH

Grunaer Weg 26 01277

Dresden / DE , DE

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5491**

( 97 ) EP2670764 / 02/09/2015

( 96 ) 12702946.0 / 27/01/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/408

( 22 ) 05/10/2015

( 54 ) Aminet C-28 e derivateve të acidit betulitik të modifikuar C-3 si frenues  
maturimit të HIV të

( 73 ) VIIV Healthcare UK(N°5) Limited

908 Great West Road, Brentford, Middlesex TW89GS, UK

( 74 ) Fatos Dega

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



( 11 ) **5496**

( 97 ) EP2269579 / 26/08/2015

( 96 ) 10010924.8 / 19/04/2004

( 21 ) AL/P/ 2015/415

( 22 ) 08/10/2015

( 54 ) Produkte rezistuese ndaj dëmtimit për administrimin e opioideve

( 73 ) EURO-CELTIQUE S.A.  
2, avenue Charles de Gaulle 1653  
Luxembourg / LU , LU

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

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

( 11 ) **5442**

( 97 ) EP1931836 / 05/08/2015

( 96 ) 06784278.1 / 12/09/2006

( 21 ) AL/P/ 2015/416

( 22 ) 08/10/2015

( 54 ) Element mbështetës i montuar

( 73 ) Dyntek Pte Ltd.  
28 Sungei Kadut Way Singapore  
729570 / SG , SG

( 74 ) Fatos Dega

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

( 11 ) **5459**

( 97 ) EP2803285 / 05/08/2015

( 96 ) 13168005.0 / 16/05/2013

( 21 ) AL/P/ 2015/419

( 22 ) 13/10/2015

( 54 ) Kopsa për mbërthimin e pëlhurave

( 73 ) MIGHTY STYLEY SL  
Calle Miquel Angel 13, 3 -28010 Madrid / ES , ES

( 74 ) Eno DODBIBA

RR.Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

( 11 ) **5569**

( 97 ) EP2265258 / 07/10/2015

( 96 ) 09720773.2 / 13/03/2009

( 21 ) AL/P/ 2015/421

( 22 ) 14/10/2015

( 54 ) PËRBËRJE INHALACIONI QË PËRMBAN AKLIDINË PËR TRAJTIMIN E ASTMËS

( 73 ) ) Almirall, S.A.

Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona / ES , ES

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqipëri, Tiranë

( 11 ) **5500**

( 97 ) EP2178865 / 19/08/2015

( 96 ) 08796352.6 / 21/07/2008

( 21 ) AL/P/ 2015/422

( 22 ) 14/10/2015

( 54 ) AMIDE HETEROCIKLIKE ME 5-ELEMENTE DHE PËRBËRJET  
PËRKATËSE

( 73 ) ) Lundbeck, H., A/S

Otteliavej 9 2500

Copenhagen-Valby / DK , DK

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqipëri, Tiranë

( 11 ) **5421**

( 97 ) EP2414380 / 26/08/2015

( 96 ) 10713424.9 / 01/04/2010

( 21 ) AL/P/ 2015/423

( 22 ) 14/10/2015

( 54 ) METODA PËR PASTRIMIN E FSH REKOMBINANTE

( 73 ) ) ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm / DE , DE

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqipëri, Tiranë

( 11 ) **5440**

( 97 ) EP2459197 / 14/10/2015

( 96 ) 10747095.7 / 28/07/2010

( 21 ) AL/P/ 2015/426

( 22 ) 20/10/2015

( 54 ) Përbërës për uljen e prodhimit të beta-amiloidit

|           |               |          |         |            |
|-----------|---------------|----------|---------|------------|
| ( 73 )    | Bristol-Myers | Squibb   | Company |            |
| Route 206 | and           | Province | Line    | Road       |
| NJ 08543  |               | /        | US      | Princeton, |
|           |               |          |         | , US       |

( 74 ) Fatos DEGA.

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

( 11 ) **5432**

( 97 ) EP2791136 / 29/07/2015

( 96 ) 12805516.7 / 10/12/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/428

( 22 ) 20/10/2015

( 54 ) TRIAZOLOPIRIDINE TË ZËVENDËSUARA DHE PËRDORIMI I FRENUES TTK TYRE SI

( 73 ) Bayer Intellectual Property GmbH and Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim , DE ;Müllerstrasse 178, 13353 Berlin  
, DE

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5503**

( 97 ) EP2797914 / 16/09/2015

( 96 ) 12790527.1 / 16/11/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/432

( 22 ) 22/10/2015

( 54 ) Sulfoksid nifuratel për përdorim në trajtimin e infeksioneve bakteriale

( 73 ) Polichem SA

|            |     |        |      |
|------------|-----|--------|------|
| 50,        | Val | Fleuri | 1526 |
| Luxembourg | /   | LU     | , LU |

( 74 ) Raimonda KARAPICI

Rr. Margarita Tutulani, Pall15/3, Ap.28, Tiranë

( 11 ) **5426**

( 97 ) EP2773703 / 19/08/2015

( 96 ) 12775530.4 / 24/10/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/433

( 22 ) 26/10/2015

( 54 ) Një komponim për realizimin e bitumit të modifikuar për asfaltet

( 73 ) Tecnofilm S.p.A.

6968 Via Fratte 63811 Sant' Elpidio A Mare (FM) / IT , IT

( 74 ) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

( 11 ) **5443**

( 97 ) EP1590314 / 05/08/2015

( 96 ) 04707926.4 / 04/02/2004

( 21 ) AL/P/ 2015/435

( 22 ) 26/10/2015

( 54 ) ACIDET 2-ARIL-ACETIK, DERIVATET E TYRE DHE  
KOMPOZIMET FARMACEUTIKE QË I PËRMBAJNË ATO

( 73 ) Dompé farmaceutici s.p.a

Via S. Martino Della Battaglia 12 20122  
Milano / IT , IT

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5428**

( 97 ) EP2702061 / 29/07/2015

( 96 ) 12717685.7 / 26/04/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/440

( 22 ) 29/10/2015

( 54 ) DERIVATET E PIROLOTIAZINONËS SI PENGUES PI3K

( 73 ) Almirall S.A.

Ronda del General Mitre, 151, 08022 Barcelona , ES

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5570**

( 97 ) EP2490533 / 16/09/2015

( 96 ) 10825397.2 / 05/10/2010

( 21 ) AL/P/ 2015/441

( 22 ) 29/10/2015

( 54 ) KOMPOZIMET E REJA PËR PARANDALIMIN DHE/OSE TRAJTIMIN E  
ÇRREGULLIMEVE TË RUAJTJES LIZOZOMALE

( 73 ) Amicus Therapeutics, Inc

1 Cedar Brook Drive Cranbury,  
NJ 08512 / US, US

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5506**

( 97 ) EP2349982 / 05/08/2015

( 96 ) 09786275.9 / 23/09/2009

( 21 ) AL/P/ 2015/442

( 22 ) 29/10/2015

( 54 ) Derivatet akrilamido të dobishëm si frenues së tranzicionit mitokondrial të  
përshkueshmërisë

( 73 ) Congenia S.r.l.  
Via Giovannino De'Grassi, 11 20123  
Milano / IT, IT

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5483**

( 97 ) EP2027943 / 09/09/2015

( 96 ) 07425495.4 / 31/07/2007

( 21 ) AL/P/ 2015/448

( 22 ) 02/11/2015

( 54 ) Metodë industriale për transformimin dhe riciklimin e drejtpërdrejtë të mbetjeve  
me përmbajtje asbesti me anë të temperaturës, duke përdorur një furrë tunel

( 73 ) Zanatto, Ivano  
Via Dell'Artigianato 10 Ferno  
(Varese) / IT, IT

( 74 ) Fatos Dega

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

( 11 ) **5438**

( 97 ) EP2611738 / 30/09/2015

( 96 ) 11741467.2 / 10/08/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/456

( 22 ) 09/11/2015

( 54 ) SISTEM INJEKTIMI SUSPENSIONI I CACO3 TË MIKRONIZUAR PËR  
RIMINERALIZIMIN E UJIT TË SHKRIPËZUAR DHE TË UJIT TË ËMBËL

( 73 ) Omya International AG

Baslerstrasse 42, 4665 Oftringen / CH , CH

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

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

( 11 ) **5448**

( 97 ) EP2601847 / 26/08/2015

( 96 ) 12193029.1 / 16/11/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/463

( 22 ) 11/11/2015

( 54 ) Një komponim nutraceutik për trajtimin e mbipeshës

( 73 ) ROTTAPHARM S.P.A.

Galleria Unione 5, 20122 Milano / IT , IT

( 74 ) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

( 11 ) **5484**

( 97 ) EP2692664 / 19/08/2015

( 96 ) 12720302.4 / 30/03/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/473

( 22 ) 17/11/2015

( 54 ) Kapsulë me element veprimi, metoda dhe pajisja për trajtimin e kapsulës

( 73 ) Novadelta-Comércio e Industria de Cafés, S.A.

Avenida Infante D. Henrique, 151, A 1900-264 Lisboa , PT

( 74 ) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

( 11 ) **5519**

( 97 ) EP2424546 / 28/10/2015

( 96 ) 10770402.5 / 30/04/2010

( 21 ) AL/P/ 2015/474

( 22 ) 18/11/2015

( 54 ) Metodë e reduktimit të presionit intraokular tek njerëzit

( 73 ) Inotek Pharmaceuticals Corporation  
91 Hartwell Avenue Second  
Floor  
Lexington, MA 02421 / US , US

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5512**

( 97 ) EP2743046 / 23/09/2015

( 96 ) 13185664.3 / 24/09/2013

( 21 ) AL/P/ 2015/476

( 22 ) 20/11/2015

( 54 ) Sistem(pajisje) ndarës porcionesh për fetat e bukës

( 73 ) Georg Hartmann Maschinenbau GmbH  
Schwalbenweg 24 33129 Delbrück , DE

( 74 ) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

( 11 ) **5520**

( 97 ) EP2625175 / 18/11/2015

( 96 ) 11771312.3 / 29/09/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/477

( 22 ) 20/11/2015

( 54 ) FORMË KRISTALORE E (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-DIKLOROPIRIDIN-4-IL)ETOKSI)-1H-INDAZOL-3-IL)VINIL)-1H-PIAZOL-1-IL)ETANOLIT DHE PËRDORIMI I SAJ SI FRENUES FGFR (RECEPTORI I FAKTORIT TË RRITJES FIBROBLAST)

( 73 ) Eli Lilly and Company  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285 / US , US

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

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

( 11 ) **5525**

( 97 ) EP2167121 / 02/09/2015

( 96 ) 08761319.6 / 24/06/2008

( 21 ) AL/P/ 2015/479

( 22 ) 20/11/2015

( 54 ) Vaksinë që përfshin bashkime polisakaride kapsulare të pneumonisë streptokok

( 73 ) GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut, 89  
1330 Rixensart / BE

, BE

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5480**

( 97 ) EP2160190 / 04/11/2015

( 96 ) 08760508.5 / 04/06/2008

( 21 ) AL/P/ 2015/483

( 22 ) 25/11/2015

( 54 ) Derivatet 5beta, 14beta-androstanë të përdorshme për trajtimin e sëmundjeve për shkak të fibrozës së organeve

( 73 ) SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

Viale Shakespeare, 47, 0144 Rome / IT  
, IT

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5526**

( 97 ) EP2271360 / 23/09/2015

( 96 ) 09732491.7 / 16/04/2009

( 21 ) AL/P/ 2015/484

( 22 ) 25/11/2015

( 54 ) Vaksinë

( 73 ) GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut, 89  
1330 Rixensart / BE

, BE

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë



( 11 ) **5482**

( 97 ) EP2547679 / 04/11/2015

( 96 ) 11713083.1 / 11/03/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/488

( 22 ) 26/11/2015

( 54 ) Derivatet 2,3-dihidro-1h-inden-1-il-2,7-diazaspiro[3.6]nonane dhe përdorimi i tyre si antagonistë ose inverse-agonistët e receptorit Ghrelin

( 73 ) Pfizer Inc.

235 East 42nd Street  
New York, NY 10017 / US

( 74 ) Eno DODBIBA..

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

( 11 ) **5571**

( 97 ) EP2556171 / 02/09/2015

( 96 ) 11766613.1 / 05/04/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/491

( 22 ) 27/11/2015

( 54 ) Analiza biologjike me kodim hapësinor

( 73 ) Prognosys Biosciences, Inc.

505 Coast Blvd. South  
La Jolla, CA 92037 / US

( 74 ) Fatos DEGA.

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

**KORIGJIME (GRANT)**

( 11 ) **9287**

( 97 ) EP3339303 / 24/06/2020

( 96 ) 17206218.4 / 05/12/2013

( 22 ) 22/07/2020

( 21 ) AL/P/ 2020/469

( 54 ) **LAKTAMËT E BASHKUAR TË ARIL DHE HETEROARIL**

15/08/2020

( 30 ) 201261740596 P 21/12/2012 US

( 71 ) Pfizer Inc.

235 East 42nd Street  
New York, NY 10017 / US, US

( 72 ) NINKOVIC, Sacha (8902 Nottingham Place

La Jolla, CA California 92037 / US); MCALPINE, Indrawan James (7190 Calabria Court  
Unit C

San Diego, CA California 92122 / US); KUNG, Pei-Pei (5504 Shannon Ridge Lane

San Diego, CA California 92130 / US); EDWARDS, Martin Paul (c/o Pfizer Inc.

10555 Science Center Drive

San Diego, CA California 92121 / US); KUMPF, Robert Arnold (3280 Avenida Anacapa

Carlsbad, CA California 92009 / US); RUI, Eugene Yuanjin (11254 Caminito Corriente

San Diego, CA California 92128 / US); SUTTON, Scott Channing (11660 Weatherwood Place

San Diego, CA California 92131 / US); TATLOCK, John Howard (10220 Camino San Thomas

San Diego, CA California 92127 / US); WYTHES, Martin James (c/o Pfizer Inc.

10555 Science Center Drive

San Diego, CA California 92121 / US); ZEHNDER, Luke Raymond (4653 Rainier Avenue

San Diego, CA California 92120 / US)

( 74 ) Gazmir ISAKAJ

Rr."Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, Ap 28, Tiranë

( 57 )