



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



**BULETINI I PRONËSISË
INDUSTRIALE
(Patenta)**

Nr. 38/2020
Tiranë më, 28 Dhjetor 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....	131
Lapsed patents	
<i>Korrigjime (patenta të lëshuara)</i>	138
Corrections (grant)	

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 Gjelbër		CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman		KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore		CF
Chad/ Cadi	TD	
Chile / Kili	CL	
China / Kina		CN
Colombia / Kolumbia		CO
Comoros / Komoros		KM
Congo / Kongo		CG

Cook Islands / Ishujt Kuk	
Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'Invore / Bregu I Fildishte	CI
Croatia / Kroacia	HR
Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ
Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Giblartar / 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) **9585**

(97) EP3299446 / 06/05/2020

(96) 16761134.2 / 09/03/2016

(22) 03/08/2020

(21) AL/P/ 2020/497

(54) **PËRBËRJE DETERGJENT NË FORMËN E NJË TABLETE EFERVESHENTE**
18/12/2020

(30) 201530321 12/03/2015 ES

(71) Martí Coma, Lorena

Av. Diagonal 421 2º 2ª, 08008 Barcelona, ES

(72) CAPARRÓS CASCO, Jordi (Av. Diagonal 421 2º 2ª, 08008 Barcelona)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Nje perberje detergjente ne formen e nje tablete eferveshente qe perfshin:
 - a) nje surfactant anionik tip-alkilsulfat qe ka nje zinxhir C₈₋₁₈ alkil I degezuar ne formen e nje kripe natrium, kalium, amoniak, monoetanolamon, dietanolamon ose trietanolamon,
 - b) nje sistem eferveshent I formuar nga nje acid organik I tretshem ne uje dhe nje kripe inorganike te zgjedhur nga grupi qe formohet nga karbonat alkalin, nje bikarbonat alkalin, dhe perzierje te tyre,
 - c) nje agjent shperberes qe perfshin nje kombinim te niseshtese dhe karboksimetilcelulozes se natriumit, dhe
 - d) urea
2. Perberja sipas pretendimit 1, **karakterizuar ne ate qe** surfaktanti anionik eshte kripa natrium e nje alkilsulfati qe ka nje zinxhir C₁₂₋₁₄ alkil ose nje zinxhir linear C₁₂alkil.
3. Perberja sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar ne ate qe** permbajtja e surfaktantit anionik perfshihet midis 2% dhe 20% te peshes ne lidhje me peshen totale te komponenteve a) deri ne d).
4. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** acidi organik I tretshem ne ujeeshte acid citric anhidrik.
5. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** permbajtja e acidit organik te tretshem ne uje perfshihet midis 10% dhe 45% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d).
6. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** sistemi eferveshent perfshin nje perzierje te karbonatit te natriumit dhe bikarbonatit te natriumit.

7. Perberja sipas pretendimit 6, **karakterizuar ne ate qe** raporti I peshes se bikarbonatit te natriumit: me karbonatin e natriumit perfshihet midis 20:1 dhe 1:20.
8. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** permbajtja e kripes inorganike perfshihet midis 15% dhe 45% te peshes ne lidhje me peshen totale te komponenteve a) deri ne d).
9. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** sistemi eferveshent perfshin acid citrik anhidrik dhe nje perzierje te karbonatit te natriumit dhe bikarbonatit te natriumit.
10. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** permbajtja e agjentit shperberes perfshihet midis 5% dhe 25% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d).
11. Perberja sipas pretendimit 1, **karakterizuar ne ate qe** raporti i peshes se niseshtese: me karboksimetil celuloze natriumin perfshihet midis 10:1 dhe 1:10.
12. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate** qepermbajtja e urea perfshihet ndermjet 5% dhe 25% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d).
13. Perberja sipas pretendimit 1, **karakterizuar ne ate qe** permban kripen natrium te nje alkilsulfati qe ka nje zinxhir linear C12-14 alkil ose nje zinxhir linear C12alkil, sistemi eferveshent eshte formuar nga nje acid citric anhidrik dhe nje perzierje e karbonatit te natriumit dhe bikarbonatit te natriumit, agjenti shperberes eshte nje kombinim I niseshtese dhe karboksimetil celulozes se natriumit, dhe urea.
14. Perberja sipas pretendimit 13, **karakterizuar ne ate qe** permbajtja e surfaktantit anionik ndodhet ndermjet 4% dhe 10% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d), permbajtja e acidit organik te tretshem ne uje eshte ndermjet 15% dhe 35% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d), permbajtja e kripes inorganike ndodhet ndermjet 25% dhe 35% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d), raporti I peshes I bikarbonatit te natriumit : me karbonatin e natriumit ndodhet ndermjet 3:1 dhe 1:3, permbajtja e agjentit shperberes ndodhet midis 10% dhe 15% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d), raporti I peshes I niseshtese : me karboksimetil celulozen e natriumit ndodhet midis 3:1 dhe 1:1, dhe permbajtja e ureas ndodhet ndermjet 10% dhe 12% te peshes ne lidhje me peshen totale te perberesve a) deri ne d).
15. Perberja sipas secilit nga pretendimet e meparshme, **karakterizuar ne ate qe** permban te pakten nje perberes shtese te zgjedhur nga grupi qe perbehet nga surfaktante, ndertuesa, agjente alkaline, agjente zbardhues, aktivizues zbardhimi, polimere organike, agjente antiriperpunimi, agjente antigjelqerore, rregullues te shkumes, frenues te transferimit te ngjyres, agjente trashes, enzima, parfume, dhe perzierje te tyre.
16. Nje metode per prodhimin e perberjes se detergjentit ne formen e nje tablete eferveshente sipas secilit nga pretendimet 1 deri ne 15, **krakterizuar ne ate qe** permban hapat si me poshte:

- 1) Perzierjen e komponenteve te sistemit eferveshent, te formuar nga acid organik I tretshem ne uje dhe nje kripe inorganike te zgjedhur nga grupi qe formohet nga nje karbonat alkaline, nje bikarbonat alkaline, dhe perzierje te tyre,
- 2) Perzierjen e surfaktanteve anionike te llojit alkilsulfat qe ka nje zinxhir linear ose te degezuar C8-18 alkil ne formen e kripes natrium, kalium, amoniak, monoetanolamon, dietanolamon ose trietanolamon, me urea,
- 3) Shtimin e perzierjes se perftuar ne hapin 2) ne perzierjen e perftuar ne hapin 1),
- 4) Perzierjen e perberesve te sistemit shperberes qe perfshin nje kombinim te niseshtese me karboksimetil celuloze natriumi,
- 5) Shtimin e perzierjes se perftuar ne hapin 4) ne nje perzierje te perftuar ne hapin 2), dhe
- 6) Kompresimin e perzierjes pudrore te perftuar ne hapin 5).

17. Metoda sipas pretendimit 16, **karakterizuar ne ate qe** perberesit shtese jane shtuar ne perzierjen e perftuar ne hapin 5).

18. Metoda sipas pretendimit 17, **karakterizuar ne ate qe** nje perberes shtese ne forme te lengshme futet ne perzierjen ne forme te ngurte te perftuar ne hapin e meparshem 5) duke perdorur nje kombinim te silicit amorf te precipituar dhe niseshtese si transportues.

19. Perdorimi I perberjes detergjente ne formen e nje tablete eferveshente sipas secilit nga pretendimet 1 deri 15 per te prodhuar nje solucion detergjent ujqor.

20. Perdorimi sipas pretendimit 19 per prodhimin e nje solucioni ujqor detergjent per larjen e qelqurinave, per reduktimin e foortesise se ujqit, per laren e pjatave me dore dhe ne menyre automatike, per ti siguruar shkelqim pjatave automatikisht, per heqjen e indyres nga siperfaqet e forta, per pastrimin e siperfaqeve te forta, per dezinfektimin e siperfaqeve te forta, per larjen dhe zbutjen e rrobave, dhe per heqjen e gelqeres.

(11) **9583**

(97) EP3350223 / 17/06/2020

(96) 16774750.0 / 16/09/2016

(22) 18/08/2020

(21) AL/P/ 2020/539

(54) **ANTITRUPA QË LIDHEN NË MËNYRË SPECIFIKE ME TL1A**

18/12/2020

(30) 201562220442 P 18/09/2015 US

(71) Cephalon, Inc.

41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania 19355, US

(72) POULTON, Lynn, Dorothy (Level 2 37 Epping Road, Macquarie Park, NSW 2113); POLLARD, Matthew (60 Summerland Place, Pullenvale, Queensland 4069); DOYLE, Anthony, G. (Level 2 37 Epping Road, Macquarie Park, NSW 2113); COOKSEY, Bridget, Ann (Level 2 37 Epping Road, Macquarie Park, NSW 2113); PANDE, Vanya (Level 2 37 Epping Road, Macquarie Park, NSW 2113); CLARKE, Adam, William (Level 2 37 Epping Road, Macquarie Park, NSW 2113)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitруп rekombinant që lidhet në mënyrë specifike teligandi TNF-si 1A (TL1A) dhe përfshin një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 3 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide SEQ ID NO: 4.

2. Antitрупi rekombinant sipas pretendimit 1, ku antitрупi përfshin një rajon të qëndrueshëm të zinxhirit të rëndë IgG1 njerëzor, në mënyrë opsionale ku rajoni i qëndrueshëm i zinxhirit të rëndë IgG1 njerëzorpërfshin SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, ose SEQ ID NO: 66.

3. Antitрупi rekombinant sipas pretendimit 1,ku antitрупi përfshin një rajon të qëndrueshëm të zinxhirit të rëndë IgG4njerëzor, në mënyrë opsionale ku rajoni i qëndrueshëmIgG4 i zinxhirit të rëndë njerëzorpërfshin SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, ose SEQ ID NO: 69.

4. Antitрупi rekombinant sipas pretendimit 1, ku antitрупi përfshin një rajon të qëndrueshëm IgG2 të zinxhirit të rëndë njerëzor, në mënyrë opsionale ku rajoni i qëndrueshëm IgG2 i zinxhirit të rëndë njerëzor përfshin SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, ose SEQ ID NO: 71.

5.Antitрупi rekombinant sipas pretendimit 1, ku antitрупi përfshin një rajon të qëndrueshëm lamda të zinxhirit të lehtë njerëzor.

6. Antitrupi rekombinant sipas pretendimit 5, ku antitrupi rekombinant përfshin një zinxhir të lehtë që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 61.

7. Antitrupi rekombinant sipas pretendimit 2 ose 6, ku antitrupi rekombinant përfshin një zinxhir të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 60.

8. Një kompozim, që përfshin antitrupin rekombinant sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Antitrupi rekombinant sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7, për përdorim në trajtimin e një sëmundje të traktit respirator, astmës, COPD, sarkoidozës pulmonare, rinitit alergjik, fibrozës pulmonare, fibrozës cistike, një sëmundje gastrointestinale, sëmundjes inflamatore të zorrëve, kolitit, kolitit ulcerativ, ezofagjitit eozinofilik, një sëmundje gastrointestinale e shoqëruar me fibrozë cistike, sindromës së zorrës së irrituar, Sëmundjes së Crohn, artritis, artriti reumatoid, një sëmundje e lëkurës, dermatitit atopik, ekzemës ose sklerodermës.

10. Një antitrup rekombinant sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7, për përdorim në trajtimin e astmës.

11. Një metodë *in vitro* për zbulimin e TL1A (i) në sipërfaqen e qelizave mononukleare të gjakut periferik (PBMC), që përfshin kontaktimin e antitrupit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7 with PBMC-tëtë izoluar nga subjekti, zbulimin e antitrupit të lidhur me TL1A në sipërfaqen e PBMC-së dhe, në mënyrë opsionale, kuantifikimin e nivelit të TL1A në PBMC, (ii) në serumin e gjakut, që përfshin kontaktimin e antitrupit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7 me serumin e gjakut të përftuar nga subjekti, zbulimin e antitrupit të lidhur te TL1A në serum dhe, në mënyrë opsionale, kuantifikimin e nivelit të TL1A në serumin e gjakut ose (iii) në një kampion indesh të izoluar nga një subjekt, që përfshin kontaktimin e antitrupit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7 me indin e izoluar nga subjekti për të formuar një kompleks antitrupi TL1A, dhe zbulimin e kompleksit në ind.

12. Një qelizë e transformuar që shpreh antitrupin sipas çdonjërit prej pretendimeve.

13. Një polinukleotid që ka një sekuencë acidi nukleik që kodon antitrupin sipas pretendimit 1, që përfshin një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 3 dhe një sekuencë të dytë të acidit nukleik që kodon një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë të antitrupit që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 4.

(11) **9582**

(97) EP3191513 / 24/06/2020

(96) 15760590.8 / 28/08/2015

(22) 18/08/2020

(21) AL/P/ 2020/540

(54) **PËRDORIMI I RESLIZUMAB PËR TË TRAJTUAR ASTMËN EOSINOFILIKE TË MODERUAR DERI NË TË RËNDË**

18/12/2020

(30) 201462047248 P 08/09/2014 US; 201462091150 P 12/12/2014 US; 201562168007 P 29/05/2015 US and 201562191690 P 13/07/2015 US

(71) Cephalon, Inc.

41 Moores Road P.O. Box 4011, Frazer, PA 19355, US

(72) BRUSSELLE, Guy (Begonialaan 28, 9840 De Pinte); O'BRIEN, Christopher (110 Chinaberry Drive, Lafayette Hill, PA 19444); ZANGRILLI, James (1606 Chestnut Street Unit 2, Philadelphia, PA 19103); SHAH, Tushar (124 Hilcrest Road, Flemington, NJ 08022)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Reslizumab për përdorim në trajtimin e astmës eosinofilike, ku:

3mg/kg reslizumab është siguruar në mënyrë intravenoze një herë çdo 4 javë te një pacient së bashku me një agonist adrenoceptor që vepron gjatë beta 2 (LABA) dhe një kortikosteroid të inhaluar, kortikosteroidi i inhaluar që përfshin > 500 µg Flutikasone, > 440 µg Mometasone, > 800 µg Budesonide, > 320 µg Ciklesonide, > 400 µg Beklometasone, ose > 2000 µg Triamcinolone, pacienti i sipërpërmendur që ka nivele gjaku eosinofil të barabarta ose më të mëdha se 400/µl dhe, përpara përdorimit, simptomat e pacientit u kontrolluan në mënyrë jo adekuate me agonistin adrenoceptor të sipërpërmendur që vepron gjatë beta 2 (LABA) dhe kortikosteroid të inhaluar dhe

ku, në 12 muaj përpara përdorimit, pacienti ka të paktën një acarim të astmës që kërkon përdorim kortikosteroidi oral, intramuskular, ose intravenoz për më shumë se ose të barabartë me 3 ditë.

2. Reslizumabi për përdorim sipas pretendimit 1, ku kortikosteroidi i inhaluar është > 500 µg flutikasone.

(11) **9537**

(97) EP2935326 / 10/06/2020

(96) 13818637.4 / 20/12/2013

(22) 04/09/2020

(21) AL/P/ 2020/598

(54) **ANTITRUPAT ANTI-TAU HUMANE**

09/12/2020

(30) 201261745410 P 21/12/2012 US

(71) Biogen MA Inc. and Biogen International Neuroscience GmbH

225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US ;Neuhofstrasse 30, 6340 Baar, CH

(72) GRIMM, Jan (Burglistrasse 16, 8600 Dubendorf); CHEN, Feng (Breitensteinstrasse

84, 8037 Zurich); WEINREB, Paul, H. (18 Brundette Avenue, Andover, MA 01810);

GARBER, Ellen, A. (14 Donnell Street, Cambridge, MA 02138) ;MONTRASIO, Fabio

(Vogelneststrasse 7, 8834 Schindellegi)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitrup monoklonal anti-tau ose fragment tau-lidhës i tij, ku:

(a) rajoni i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë (VH) përfshin sekuencën e aminoacideve të përcaktuara në SEQ ID NO:48 dhe

rajoni i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë (VL) përfshin sekuencën e aminoacideve të përcaktuara në SEQ ID NO:49, ose

(b) VH përfshin sekuencën e aminoacideve të përcaktuara në SEQ ID NO:47 dhe VL përfshin sekuencën e aminoacideve të përcaktuara në SEQ ID NO:49.

2. Antitrupi anti-tau ose fragmenti tau-lidhës i tij i pretendimit 1, ku antitrupi anti-tau ose fragmenti tau-lidhës është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një Fab, një Fab', një F(ab')₂, një Fd, një Fv, një zinxhir i vetëm Fv (scFv), një antitrup i zinxhirit të vetëm, dhe një lidhje disulfide Fv (sdFv).

3. Antitrupi anti-tau ose fragmenti tau-lidhës i tij i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi anti-tau ose fragmenti tau-lidhës i tij përfshin polietilen glikol ose një etiketë të zbulueshme të zgjedhur nga grupi i përbërë prej një enzimë, një radioizotop, një përbërje fluoreshente, një përbërje kimilumineshente, një përbërje bioluminante dhe një metal i rëndë.

4. Një kompozim farmaceutik që përfshin antitrupin anti-tau ose fragmentin tau-lidhës të çdo njërit prej pretendimeve 1-3, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

5. Një polinukleotid i izoluar ose polinukleotide që përfshijnë një sekuencë nukleotide ose sekuencat nukleotide që kodojnë antitrupin anti-tau ose fragmentin tau-lidhës të tij të pretendimit 1 ose 2.

6. Polinukleotid ose polinuileotide të pretendimit 5, që përfshijnë sekuencën e acidit nukleik të përcaktuar në SEQ ID NO: 173 dhe SEQ ID NO: 174.

7. Një vektor shprehës ose vektorë që përfshijnë polinukleotid ose polinukleotide të pretendimit 5 ose 6.

8. Një qelizë e izoluar e pritjes që përfshin vektorin ose vektorët e shprehjes të pretendimit 7 ose polinukleotid ose polinukleotide të pretendimit 5 ose 6.

9. Një metodë për përgatitjen e një antitrupi anti-tau ose fragmentit tau-lidhës të tij, metoda që përfshijnë:

kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 8 në një kulturë qelizore, dhe izolimin e antitropave anti-tau ose fragmentin tau-lidhës nga kultura e qelizave.

10. Antitrupi anti-tau ose fragmenti tau-lidhës i çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 4 për përdorim në trajtimin e një tauopatie neurodegenerative në një subjekt human në nevojë të tij, preferohet ku tauopatia neurodegenerative është e zgjedhur nga grupi i përbërë nga sëmundja Alzheimer, skleroza laterale amyotrofike / kompleksi parldnsonism-dementia, dementia argjilofilike e kokrrizave, angiopatia amiloide tipike britanike, angiopatia cerebrale amiloide, degjenerimi cortikobasal, Sëmundja Creutzfeldt-Jakob, dementia pugilistic, tangles difuze neurofibrilare me kalcifikim, sindromi Doën, demenca frontotemporal, demenca frontotemporale me parldnsonizëm të lidhur me kromozomin 17, degjenerim lobar frontotemporal, sëmundja GerstmannStréiussler-Scheinker, sëmundja Hallervorden-Spatz, miozitë e trupit të përfshirjes, atrofia e shumëfishtë e sistemit, distrofia miotonike, sëmundja Niemann-Pick lloji C, sëmundja e neuronit motorik jo Guamanian me cirka neurofibrilare, sëmundja e Pick-it, parkinsonizmi postencefalitik, angiopatia amiloide cerebrale proteinike e mëparshme, gliozja prokursive subkortike, paralizmi progresiv supranuklear, skaniti subakfural Tangle vetëm demencë, demencë multi-infarkt dhe goditje ishemike.

11. Antitrupi anti-tau ose fragmenti tau-lidhës i çdo njërit prej pretendimeve 1-3 për përdorim në diagnostikimin in vivo të një tauopatie në një pacient human në nevojë të tij.

12. Një metodë in vitro për të diagnostikuar ose monitoruar përparimin e një tauopatie neurodegenerative, metodë që përfshin:

(a) matjen e nivelit të tau të modifikuar patologjikisht ose të grumbulluar në një kampion të marrë nga një subjekt human me antitropin anti-tau ose fragmentin tau-lidhës të tij të çdo njërit prej pretendimeve 1-3 nga imunohistokimia (IHC), dhe

(b) krahasimin e nivelit të tau të modifikuar ose të grumbulluar me një standard referencë që tregon nivelin e tau të modifikuar patologjikisht ose të grumbulluar në një ose më shumë subjekte kontrolli,

ku një ndryshim ose ngjashmëri ndërmjet nivelit të tau të modifikuar patologjikisht ose grumbulluar dhe standardi i referencës tregon që subjekti human ka një tauopati neurodegenerative.

(11) **9567**

(97) EP3563183 / 30/09/2020

(96) 18822009.9 / 26/11/2018

(22) 05/10/2020

(21) AL/P/ 2020/676

(54) **SHUFËR E ZBRAZËT JO-MAGNETIKE ME SONDË MAGNETIKE PËR DETEKTIMIN NËNUJOR TË MUNICIONEVE TË PASHPËRTHYERA**

15/12/2020

(30) 201700138461 30/11/2017 IT

(71) Sub Service Srl

Regione Morimonta pod. 29, 09095 Mogoro (OR), IT

(72) GARAU, Giulio (SUB SERVICE SRL Regione Morimentapod. 29, 09095 Mogoro (OR))

(74) Aleksandra Meçaj

Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tiranë, 100

(57)

1. Shufër jo-magnetike e zbrazët (100) që përmban:

- a. një konektor (102), të aftë që të lidhë shufrën me një zorrë uji me presion për të krijuar prurjen e ujit,
- b. një vrimë (101) në njërën prej majave të shufrës që ka për qëllim të penetrojë në shtratin e detit për të krijuar dalje të ujit,
- c. një veshje (106) brenda shufrës, veshja që formon, me sipërfaqen e brendshme të shufrës, një kanal nga lidhësi (102) në vrimë (101) brenda të cilit derdhet uji, dhe sipërfaqja e brendshme e veshjes që formon një zonë të brendshme të zbrazët (107),
- d. një sondë magnetike (108) e vendosur brenda zonës së brendshme të zbrazët (107),
- e. një magnetometër (109) i pajisur me një panel kontrolli të lidhur me sondën magnetike (108),

shufra e zbrazët jo-magnetike **karakterizohet në atë që:**

sonda magnetike (108) është e konfiguruar që të lëvizë përgjatë boshtit të shufrës së zbrazët dhe të kryejë një masë të fushës magnetike duke lëvizur brenda zbrazëtisë së shufrës.

2. Shufra e zbrazët sipas pretendimit 1, brenda së cilës materiali jo-magnetik është zgjedhur nga alumini, çeliku i pandryshkshëm austenitik, PVC.

3. Shufra e zbrazët sipas pretendimeve 1 ose 2, brenda së cilës sonda është një sondë me magnetometër me bobina detektimi induktues.

4. Sistem për detektimin e objekteve ferromagnetike, që përmban:

- i. shufrën e zbrazët (100) sipas pretendimeve 1-3,
- ii. një pompë (105);
- iii. një zorrë (104) për të lidhur pompën (105) në konektor (102).

5. Sistem sipas pretendimit 4, ku sonda (108) është lidhur me magnetometrën (109) nëpërmjet një kabëlli nënujor (110).

6. Sistem sipas pretendimeve 4 ose 5 ku pompa ka një prevalencë prej të paktën 3 barësh, preferueshëm të paktën 7 bar, në raport me presionin hidrostatik ose me presionin atmosferik kur është në tokë.

7. Sistem sipas pretendimeve 4-5, në të cilin shkalla e rrjedhjes së pompës gjatë funksionimit të sistemit është përfshirë midis 300 l/h dhe 3000 l/h.

8. Metodë për detektimin e municioneve të pashpërthyer në nëntokën detare, metodë që përmban:

- i. dhënien e sistemeve të pretendimeve 4-7;
- ii. penetrimin e shufrës së zbrazët jo-magnetike (100) në shtratin detar sipas një rrjete të paracaktuar;
- iii. përcaktimin me anë të magnetometrit (109) të pranisë së një municioni;

metoda përmban më tej hapin e:

- iv. kur municioni detektohet, zhvendosjen e sondës magnetike (108) të shufrës së zbrazët (100) lart dhe poshtë përgjatë bushtit të shufrës, për të përcaktuar thellësinë e varrosjes së municionit.

(11) **9566**

(97) EP3408170 / 08/07/2020

(96) 17706322.9 / 26/01/2017

(22) 05/10/2020

(21) AL/P/ 2020/677

(54) **PLATFORMË E THATË FOR NDËRTIMIN DHE/OSE CMONTIMIN E STRUKTURAVE DETARE**

15/12/2020

(30) 2016167 27/01/2016 NL

(71) Greendock Project Development B.V.

Hoofdweg 241, 9621 AJ Slochteren, NL

(72) VAN DER STOEL, Jan Marius (Hoofdweg 241, 9621 AJ Slochteren) ;MULDER,

Doekle Siebren ((Pattaya) La Royale Beach2104 335 Moo 1 NaTomtienSattahip, Chonburi 20260)

(74) Aleksandra Meçaj

Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tiranë, 100

(57)

1. Platformë e thatë për ndërtim dhe/ose cmontim të një strukture detare, që përmban një dysHEME thelbësisht horizontale (1) që është e pozicionuar nën nivelin më të lartë të paracaktuar (G2), muret anësore të plaformës (3, 4, 5) që shtrihen nga toka deri në nivelin më të lartë (G2), një akses i mbyllshëm (9) që parashikohet në murin anësor në fjalë (5) për të lëvizur strukturën detare në platformë, ku të paktën dy prej mureve anësore (3, 4, 5) janë të paktën pjesërisht të pjerrët, që kanë:

- një pedencë të butë; dhe
- një shtresë të padepërtueshme nga uji (3a), vecanërisht një shtresë të papërshkueshme nga uji nëntokësor;

brenda së cilës një sipërfaqe e sipërme e pjerrët e cdo muri muri anësor të paktën pjesërisht e pjerrës (3) përfshin një kënd (θ) me një plan horizontal që është më i vogël sesa rreth 45 gradë, vecanërisht më i vogël së rreth 30 gradë; ku muri anësor të paktën pjesërisht i pjerrët (3) të paktën përfshin një shtresë të parë të stabilizimit (3b) që shtrin më poshtë shtresën e përshkueshme nga uji (3a); dhe ku të paktën muri anësor të paktën pjesërisht i pjerrët (3) të paktën përfshin një shtresë të dytë stabilizimi (3c) që shtrihet mbi shtresën e papërshkueshme nga uji (3a).

2. Platformë sipas pretendimit 1, brenda së cilës të paktën dy mure anësore përballë në gjatësi të platformës (3) përfshijnë një pedencë të butë dhe një shtresë përkatëse të papërshkueshme nga uji (3a).

3. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku një sipërfaqe e sipërme të paktën pjesërisht e pjerrët e një muri anësor (3) përfshin një kënd (θ) me një plan horizontal që është më i vogël se 20 gradë, dhe vecanërisht një kënd që është më i gjerë se 1 gradë, për shembull një kënd në shkallën prej 15 në 20 gradë.

4. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku shtresa e parë stabilizuese është ose përfshin një shtresë rëre.

5. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku shtresa e dytë stabilizuese është bërë nga i njëjti material ose materiale si shtresa e parë stabilizuese.

6. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku sipërfaqja e sipërme e pjerrët e secilit prej mureve anësore të paktën pjesërisht të pjerrët (3) është përcaktuar nga një shtresë fiksuese, sipërfaqja e pjerrët në fjalë e secilit mur anësor pjesërisht të pjerrët (3) është përcaktuar nga një shtresë e stabilizuar që përfshin një ose më shumë gurë, elemente të ngjashëm me gurët, gurë të thyer.

7. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku shtresa e papërshkueshme nga uji (3a) është bërë nga një material fleksibël.

8. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku shtresa e papërshkueshme nga uji (3a) është një fletë e përshkueshme nga uji.

9. Platformë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku dyshemeja thelbësisht horizontale (1) është një dysheme e papërshkueshme nga uji, për shembull dysheme cimentoje, ku të paktën një shtresë e papërshkueshme nga uji (3a) është lidhur me dyshemenë (1) në një mënyrë të vazhdueshme të papërshkueshme nga uji, për shembull drejtpërdrejt ose jo drejtpërdrejt.

10. Platformë sipas cdonjerit prej pretendimeve të mëparshme, ku shtresa e papërshkueshme nga uji (3a) shtrihet gjithashtu në një nivel nën dyshtemenë horizontale (1).

11. Platformë sipas cdonjerit prej pretendimeve të mëparshme, ku të paktën një pjesë e platformës qëndron në një gjermim në tokë, ku preferueshëm gjermimi ka të paktën një faqe të sipërme thelbësisht të pjerrët për të përcaktuar faqen më të ulët të murit anësor përkatës të paktën pjesërisht të pjerrët; në të cilën niveli i sipërm (G2) i platformës është pozicionuar mbi nivelin e tokës (G1); dhe brenda së cilës muret anësore në fjalë të paktën pjesërisht të pjerrët (3) përfshijnë argjinaturat, argjinaturat preferueshëm kanë faqet e brendshme të platformës të pjerrëta.

12. Metoda për ndërtimin e një platforme të thatë për shembull platformë sipas cdonjerit prej pretendimeve të mëparshme, metoda që përfshin në rend arbitrar:

- dhënien e një dyshemeje thelbësisht horizontale (1);
- dhënien e mureve anësore (3, 4, 5);
- dhënien e aksesit të mbyllshëm (9) në murin anësor në fjalë (5), ku të paktën dy prej mureve anësore (3, 4, 5) janë ndërtuar që të kenë një pedencë të butë përgjatë zonës së pritjes në platformë të mjeteve detare, dhe janë parashikuar me një shtresë të papërshkueshme nga uji (3a); ku një sipërfaqe e sipërme e pjerrët e secilit mur anësor të paktën pjesërisht të pjerrët përfshin një kënd (θ) me një plan horizontal që është më i vogël se rreth 45 gradë; dhe ku muret anësore të paktën pjesërisht të pjerrëta përfshijnë të paktën një shtresë të parë stabilizuese (3b) që shtrihet nën shtresën e papërshkueshme nga uji (3a) dhe një shtresë të dytë stabilizuese (3c) që shtrihet mbi shtresën e papërshkueshme nga uji (3a).

13. Metoda sipas pretendimit 12, që përfshin:

- gjermimin e një zgavre të zonës pritëse të platformës, dhe në mënyrë opsionale dhënien e një shtrese bazë (13) në zgavrë;
- dhënien e të paktën një shtrese të papërshkueshme nga uji të mureve anësore përgjatë të paktën një pjesë të murit anësor të pjesës së poshtme të zgavrës ose shtresës bazë opsionale përkatëse;
- ndërtimin e pjesëve që mbeten të mureve anësore mbi shtresën përkatëse të papërshkueshme nga uji;
- dhënien e të paktën një seksioni në pjesën e poshtme të shtresës së papërshkueshme nga uji gjatë të paktën pjesës së poshtme të fundit të zgavrës ose shtresës bazë opsionale përkatëse; dhe
- ndërtimin e një dyshemeje thelbësisht horizontale (1) në nivel mbi seksionin e poshtëm të shtresës së papërshkueshme nga uji, preferueshëm me një shtresë bazë midis dyshemesë (1) dhe shtresës së papërshkueshme nga uji.

14. Metoda sipas cdonjerit prej pretendimeve 12-13, që përfshin:

ndërtimin e argjinaturave për të dhënë seksione më të larta të mureve anësore të paktën pjesërisht të pjerrëta.

15. Metoda sipas cdonjerit prej pretendimeve 12-14, që përfshin:

lidhjen e shtresës së papërshkueshme nga uji (3a) në një mënyrë të vazhdueshme dhe të papërshkueshme nga uji me strukturat bashkuese të platformës (1, 9, 11), për shembull nëpërmjet një lidhjeje të drejtëpërdrejtë të papërshkueshme nga uji ose një lidhjeje të ndërmjetme të papërshkueshme nga uji ose mjetet lundruese.

(11) **9546**

(97) EP3467988 / 16/09/2020

(96) 18184290.7 / 18/07/2018

(22) 05/10/2020

(21) AL/P/ 2020/678

(54) **PAJISJA E FURNIZIMIT ME ENERGJI TË DECENTRALIZUAR DHE PRITËSE E IT**

09/12/2020

(30) 102017122963 04/10/2017 DE

(71) WestfalenWIND IT GmbH & Co. KG

Vattmannstrasse 6, 33100 Paderborn, DE

(72) Schomaker, Gunnar (Erzbergerstraße 15, 33102 Paderborn); Dubberke, Frithjof (Husener Straße 4, 33098 Paderborn) ;Lackmann, Johannes (Dietrichstraße 100, 33104 Paderborn)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Pajisja e furnizimit me energji të decentralizuar dhe pritëse e IT përfshin

- një sistem të energjisë së erës (1, 31, 41) që ka një kullë të shtrirë vertikalisht (2), me një strehim makinerie të mbajtur në mënyrë të rrotullueshme të njëri fund i kullës (2) në një plan horizontal, me një gjenerator të fuqisë së erës i mbyllur nga strehimi i makinerisë, me një helikë që bashkëvepron me gjeneratorin e fuqisë së erës, me një linjë të furnizimit me energji (16, 23) që drejton nga gjeneratori i energjisë së erës tek një linjë e jashtme energjie (17, 24), dhe me një kontrollues të operacioneve (6),

- një nyje kompjuterike (3, 33, 43) e siguruar në kullën (2) e sistemit të energjisë së erës (1, 31, 41) dhe që ka të paktën një modul kompjuterik dhe të paktën një modul të ruajtjes së të dhënave, dhe një linjë e të dhënave (32, 34, 35) që drejton te pajisja dhe që shërben si një lidhje primare për aplikimin e qasjes në distancë të moduli kompjuterik dhe/ose moduli i ruajtjes së të dhënave i nyjes kompjuterike (3, 33, 43), si dhe moduli kompjuterik dhe moduli i ruajtjes së të dhënave i nyjes kompjuterike (3, 33, 43)

- që janë të lidhur në një rreth nëpërmjet një linje furnizimi me energji me kontroll të brendshëm (27) të gjeneratorit të fuqisë së erës i instalimit të energjisë së erës (1, 31, 41) në një mënyrë të tillë që energjia elektrike për operimin e nyjes kompjuterike (3, 33, 43) të jetë e furnizuar nga gjeneratori i energjisë së erës nëpërmjet linjës së furnizimit me energji me kontroll të brendshëm (27) dhe

- në anën tjetër janë të lidhur tek të paktën një burim tjetër i jashtëm i energjisë,

karakterizuar në atë që linja e të dhënave (32, 34, 35) që drejton te pajisja është vendosur si një lidhje primare gjithashtu për aplikimin e qasjes në distancë të kontrollit të operacioneve (6) i sistemit të energjisë së erës (1, 31, 41), lidhja primare për nyjen kompjuterike (3, 33, 43) është projektuar si një udhërrëfyes optik, pajisja ka, përveç lidhjes primare, një lidhje tjetër të të dhënave si një lidhje dytësore për modulin kompjuterik dhe modulin e ruajtjes së të dhënave të nyjes kompjuterike (3, 33, 43), dhe lidhja primare në një rreth anë dhe lidhja

dytësore në anën tjetër janë të lidhura tek dy linja kryesore të ndryshme të të dhënave (29, 30).

2. Pajisja sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** lidhja dytësore për nyjen kompjuterike (3, 33, 43) përfshin një ndërfaqe ajrore në mënyrë të preferuar të vendosur si një lidhje radioje (38, 39, 40, 42) dhe/ose si një ndërfaqe GSM dhe/ose si një ndërfaqe 5G.

3. Pajisja sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** përveç gjeneratorit të energjisë së erës dhe burimit të jashtëm të energjisë, një gjenerator emergjence i energjisë për furnizimin me energji të nyja kompjuterike (3, 33, 43) dhe/ose një ndërfaqe e lidhjes është vendosur për një gjenerator emergjence të energjisë.

4. Pajisja sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, **karakterizuar në atë që** një rrjet i jashtëm i shpërndarjes (17, 24) shërben si një burim tjetër energjie për nyjen kompjuterike (3, 33, 43) dhe nyja kompjuterike (3, 33, 43) është lidhur tek rrjeti i shpërndarjes (17, 24) nëpërmjet një linje të furnizimit me energji (16, 23).

5. Pajisja sipas pretendimit 4, **karakterizuar në atë që** dy linja të furnizimit me energji (16, 23) drejtojnë te nyja kompjuterike (3, 33, 43) dhe janë të lidhura tek i njëjti rrjet i shpërndarjes dhe gjithashtu është e preferueshme që të jenë të lidhura në dy rrjete të ndryshme të shpërndarjes (17, 24).

6. Pajisja sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** dy rrjetet e shpërndarjes (17, 24) janë të lidhura tek një rrjet identik transmetimi dhe gjithashtu është e preferueshme që të jenë të lidhura në dy rrjetet e ndryshëm të transmetimit (18, 25).

7. Pajisja sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **karakterizuar në atë që** një pajisje për furnizim të pandërprerë me energji (7) është vendosur për nyjen kompjuterike (3, 33, 43).

8. Pajisja sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, **karakterizuar në atë që** një pajisje e zakonshme ftohëse (10) është vendosur për kontrolluesin e operacioneve (6) të sistemit të energjisë së erës (1, 31, 41) dhe për nyjen kompjuterike (3, 33, 43).

(11) **9586**

(97) EP3455625 / 02/09/2020

(96) 17726208.6 / 10/05/2017

(22) 06/10/2020

(21) AL/P/ 2020/687

(54) **METODA PËR PARASHIKIMIN E DOBISË SË ANTIGJENËVE TË RINJ PËR IMUNOTERAPI**

18/12/2020

(30) PCT/EP2016/060897 13/05/2016 WO

(71) TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemeinnützige GmbH and BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE ;An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE

(72) SAHIN, Ugur (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); LÖWER, Martin (Franziska-Kessel-Straße 61, 55131 Mainz); VORMEHR, Mathias (Alexander-Diehl-Straße 10, 55130 Mainz); SCHRÖRS, Barbara (Kapellenstr. 34, 55124 Mainz) ;BOEGEL, Sebastian (Bergstraße 13, 67823 Obermoschel)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për parashikimin e dobisë së një antigjeni të ri të lidhur me kancerin ose epitopi të ri tij të saj që përfshin një ose më shumë modifikime amino acide specifike të kancerit për imunoterapi anti-kancer, metoda që përfshin konstatimin e shpërndarjes ose lokalizimit të antigjenit të ri që përfshin konstatimin në një bazë të dhënash kompjuterike nëse antigjeni i ri është lokalizuar ose i bollshëm në citozol dhe/ose brenda ekzozomeve *in vivo*, ku lokalizimi ose bollëku i antigjenit të ri ose një acidi nukleik që e kodon atë, ose një epitope të ri të antigjenit të ri në citozol dhe/ose brenda ekzozomeve *in vivo* tregon që antigjeni i ri ose epitopi i ri i tij është i dobishëm për imunoterapinë anti-kancer, ku procesimi dhe prezantimi i antigjenit të ri në rrugën MHC I rezulton në njohjen e komplekseve të formuara nga MHC I dhe epitopeve të reja të antigjenit të ri nga qelizat CD8+ T.

2. Metoda e pretendimit 1, ku një ose më shumë modifikime amino acide janë për shkak të mutacioneve somatike specifike të kancerit.

(11) **9565**

(97) EP3057993 / 12/08/2020

(96) 14853910.9 / 17/10/2014

(22) 15/10/2020

(21) AL/P/ 2020/706

(54) **METODA PËR TRAJTIMIN E GJENDJEVE TË SHOQËRUARA ME AKTIVIZIMIN E KOMPLEMENTIT ME VARËSI MASP-2**

15/12/2020

(30) 201361892283 P 17/10/2013 US and 201462020845 P 03/07/2014 US

(71) Omeros Corporation and University of Leicester

201 Elliott Avenue West, Seattle, WA 98119, US ;University Road, Leicester LE1 7RH, GB

(72) SCHWAEBLE, Hans-Wilhelm (University of CambridgeDepartment of Veterinary

MedicineMaddingley Road, Cambridge CB3 0ES); DEMOPULOS, Gregory, A. (4845

Forest Avenue SE, Mercer Island, WA 98040) ;DUDLER, Thomas (13410 NE 36th Street,

Bellevue, WA 98005)

(74) Aleksandra Meçaj

Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tiranë, 100

(57)

1. Agjent frenues MASP-2 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e mikroangiopatisë trombotike (TMA) që rezulton nga transplantimi, në të cilën transplantimi është një transplant me qelizë bazë hematopoietike, në të cilin sasia terapeutikisht efektive e agjentit frenues MASP-2 në një mbajtës farmaceutik administrohet tek një subjekt që vuan nga ose në rrezik për zhvillimin e një TMA si rezultat i transplantimit ku agjentifrenues MASP-2 është një antittrup monoklonal antiMASP-2, ose fragmenti i tij që lidhet në mënyrë specifike me një pjesë të SEK ID NO:6 dhe në mënyrë të zgjedhur frenon aktivitetin plotësues që varet nga MASP-2, në të cilin antitrupi monoklonal anti-MASP-2 ose fragmenti i tij, përmban një zonë variabël me zinxhir të rëndë të paraqitur si SEK ID NO:67 dhe një zonë variabël me zinxhir të lehtë të paraqitur si SEK ID NO:70.

2. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 1, në të cilin agjenti administrohet në lidhje me një frenues të plotësimit përfundimtar i cili frenon copëtimin e proteinës C5 plotësuese.

3. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 1, në të cilin agjenti frenues MASP-2 administrohet sistemikisht tek subjekti përpara se, gjatë, ose pas marrjes së transplantit me qelizë bazë hematopoietike alogjenike.

4. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 1, në të cilin antitrupi frenues monoklonal në fjalë MASP-2 ose fragmenti i tij është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga një antitrup rikombinant, një antitrup që ka pakësuar funksionin efektor dhe një antitrup kimerik.

5. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 1, në të cilin antitrupi frenues MASP-2 është një fragment antitrupi i zgjedhur nga grupi që përbëhet nga Fv, Fab, Fab', F(ab)₂ dhe F(ab')₂.

6. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 1, në të cilin antitrupi frenues MASP-2 është një molekulë me një zinxhir tek.

7. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 1, në të cilin antitrupi frenues MASP-2 është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga një molekulë IgG1, një molekulë IgG2 dhe IgG4.

8. Agjenti për përdorim sipas Pretendimit 7, në të cilin molekula IgG4 përmban një mutacion S228P.

(11) **9541**

(97) EP3426032 / 05/08/2020

(96) 17709075.0 / 07/03/2017

(22) 15/10/2020

(21) AL/P/ 2020/708

(54) **DERIVATËT KUINOLINE MIKROBIOCIDALE (TIO) KARBOKSAMIDE**

09/12/2020

(30) 16159707 10/03/2016 EP and 17154212 01/02/2017 EP

(71) Syngenta Participations AG

Rosentalstrasse 67, 4058 Basel, CH

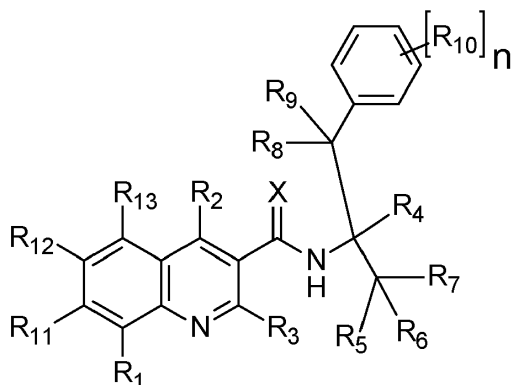
(72) WEISS, Matthias (Syngenta Crop Protection AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein);
BOU HAMDAN, Farhan (Syngenta Crop Protection AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein)
;QUARANTA, Laura (Syngenta Crop Protection AGSchaffhauserstrasse, 4332 Stein)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I):



(I)

ku

X është O ose S;

R₁ është hidrogjen, halogjen, metil, metoksi ose ciano;

R₂ dhe R₃ janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen ose metil;

R₄ është hidrogjen, ciano, C₁-C₄ alkil, ose C₃-C₄ cikloalkil, ku alkil dhe cikloalkil, mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, ciano, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi dhe C₁-C₃ alkiltio;

R₅ dhe R₆ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ alkoksi dhe C₁-C₄ alkiltio; ose

R₅ dhe R₆ së bashku me atomin e karbonit të i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson C=O, C=NOR_c, C₃-C₅ cikloalkil ose C₂-C₅ alkenil, ku cikloalkil dhe alkenil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, ciano, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi dhe C₁-C₃ alkiltio;

R₇ është hidrogjen, C₁-C₅ alkil, C₃-C₅ cikloalkil, C₂-C₅ alkenil, C₃-C₅ cikloalkenil, ose C₂-C₅ alkinil, ku alkil, cikloalkil, alkenil, alkinil, cikloalkenil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 4 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, ciano, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi, hidroksil dhe C₁-C₃ alkiltio;

R₈ dhe R₉ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, C₁-C₄ alkil dhe C₁-C₄ alkoksi; ose

R₈ dhe R₉ së bashku me atomin e karbonit të i cili ata janë bashkëngjitur përfaqësojnë C₃-C₅ cikloalkil, ku cikloalkil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, ciano, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi dhe C₁-C₃ alkiltio;

secili R₁₀ përfaqëson në mënyrë të pavarur halogjen, nitro, ciano, formil, C₁-C₅ alkil, C₂-C₅ alkenil, C₂-C₅ alkinil, C₃-C₆ cikloalkil, C₁-C₅ alkoksi, C₃-C₅ alkeniloksi, C₃-C₅ alkiniloksi, C₁-C₅ alkiltio, -C(=NOR_c)C₁-C₅ alkil, ose C₁-C₅ alkilkarbonil, ku alkil, cikloalkil, alkenil, alkinil, alkoksi, alkeniloksi, alkiniloksi dhe alkiltio mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 5 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi, ciano dhe C₁-C₃ alkiltio; n është 0, 1, 2, 3, 4 ose 5;

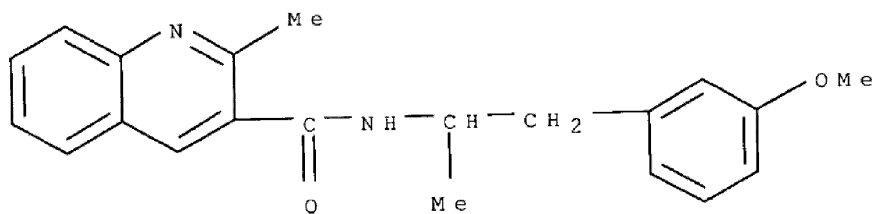
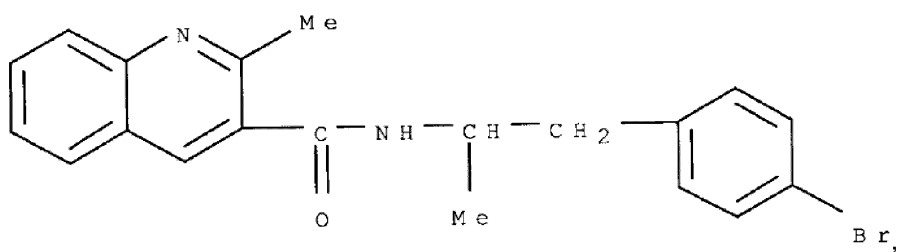
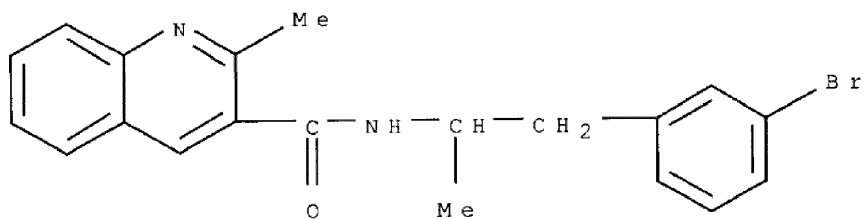
secili R_c është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C₁-C₄ alkil, C₂-C₄ alkenil, C₃-C₄ alkinil, C₃-C₄ cikloalkil(C₁-C₂)alkil dhe C₃-C₄ cikloalkil, ku grupet alkil, cikloalkil, alkenil dhe alkinil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen dhe ciano;

R₁₁ është hidrogjen, halogjen, metil, metoksi ose ciano;

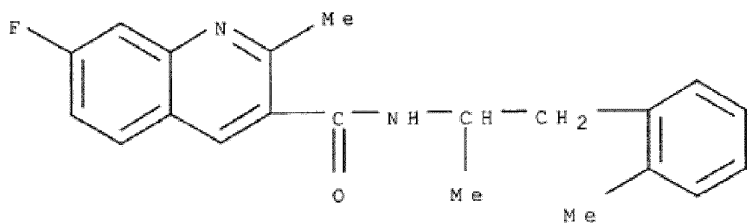
R₁₂ dhe R₁₃ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, metil, metoksi ose hidroksil;

dhe kripërat dhe/ose N-oxidet e tyre;

sigurohet që përbërja nuk është një prej përbërjeve të mëposhtme:



ose



2. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku R₁ është hidrogjen, fluoro, kloro, metil, ose ciano.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose 2 ku R_2 dhe R_3 janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen ose metil.

4. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2 ose 3 ku R_4 është hidrogjen, ciano, C_1 - C_3 alkil, ose ciklopropil, ku alkil dhe cikloalkil, mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, ciano, metil, metoksi dhe metiltio.

5. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3 ose 4 ku R_5 dhe R_6 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro, C_1 - C_2 alkil, C_1 - C_2 alkoksi dhe C_1 - C_2 alkiltio; ose R_5 dhe R_6 së bashku me atomin e karbonit të i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson $C=O$ ose ciklopropil, ku ciklopropil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 2 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, metil dhe ciano.

6. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3, 4, ose 5 ku R_7 është C_1 - C_4 alkil, C_3 - C_4 cikloalkil, C_2 - C_4 alkenil, ose C_2 - C_3 alkinil, ku alkil, cikloalkil, alkenil, alkinil, mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, ciano, metil, hidroksil dhe metiltio.

7. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5 ose 6 ku R_8 dhe R_9 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro, C_1 - C_2 alkil dhe C_1 - C_2 alkoksi; ose R_8 dhe R_9 së bashku me atomin e karbonit të i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson ciklopropil, ku ciklopropil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 2 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, ciano, dhe metil.

8. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6 ose 7 ku secili R_{10} përfaqëson në mënyrë të pavarur halogjen, ciano, C_1 - C_3 alkil, C_2 - C_3 alkenil, C_2 - C_3 alkinil, ciklopropil, metoksi, alliloksi, propargiloksi, ose C_1 - C_2 alkiltio, ku the alkil, ciklopropil, alkenil, alkinil, metoksi, alliloksi, propargiloksi dhe alkiltio mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, metil, dhe ciano; n është 0, 1, 2 ose 3.

9. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ose 8 ku R₁₁ është hidrogjen, fluoro, kloro, metil ose ciano; dhe R₁₂ dhe R₁₃ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro, metil dhe hidroksil.

10. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku X është O ose S; R₁ është hidrogjen, fluoro, kloro, metil, ose ciano; R₂ dhe R₃ janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen ose metil; R₄ është hidrogjen, ciano, C₁-C₃ alkil, ose ciklopropil, ku alkil dhe cikloalkil, mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, ciano, metil, metoksi, dhe metiltio; R₅ dhe R₆ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro, C₁-C₂ alkil, C₁-C₂ alkoksi dhe C₁-C₂ alkiltio; ose R₅ dhe R₆ së bashku me atomin e karbonit të i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson C=O ose ciklopropil, ku ciklopropil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 2 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, metil dhe ciano; R₇ është C₁-C₄ alkil, C₃-C₄ cikloalkil, C₂-C₄ alkenil, ose C₂-C₃ alkinil, ku alkil, cikloalkil, alkenil, alkinil, mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, ciano, metil, hidroksil dhe metiltio; R₈ dhe R₉ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro, C₁-C₂ alkil dhe C₁-C₂ alkoksi; ose R₈ dhe R₉ së bashku me atomin e karbonit të i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson ciklopropil, ku ciklopropil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 2 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, ciano, dhe metil; secili R₁₀ përfaqëson në mënyrë të pavarur halogjen, ciano, C₁-C₃ alkil, C₂-C₃ alkenil, C₂-C₃ alkinil, ciklopropil, metoksi, alliloksi, propargiloksi, ose C₁-C₂ alkiltio, ku alkil, ciklopropil, alkenil, alkinil, metoksi, alliloksi, propargiloksi dhe alkiltio mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, metil, dhe ciano; n është 0, 1, 2 ose 3; R₁₁ është hidrogjen, fluoro, kloro, metil ose ciano; dhe R₁₂ dhe R₁₃ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro, metil dhe hidroksil; ose një kripë ose N-oxid i tyre.

11. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku X është O ose S; R₁ është hidrogjen, fluoro, metil, ose ciano; R₂ është hidrogjen dhe R₃ është hidrogjen ose metil; ose R₂ është hidrogjen ose metil dhe R₃ është hidrogjen; R₄ është hidrogjen, ciano, metil ose etil, ku metil dhe etil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe metoksi; R₅ dhe R₆ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga

hidrogjen, fluoro, metil, metoksi dhe metiltio; ose R₅ dhe R₆ së bashku me atomin e karbonit te i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson ciklopropil; R₇ është C₁-C₄ alkil, C₃-C₄ cikloalkil, ose C₂-C₄ alkenil, ku alkil, cikloalkil dhe alkenil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro, hidroksil, ciano dhe metil; R₈ dhe R₉ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro dhe metil; ose R₈ dhe R₉ së bashku me atomin e karbonit te i cili ata janë bashkëngjitur përfaqëson ciklopropil; secili R₁₀ përfaqëson në mënyrë të pavarur fluoro, kloro, ciano, metil, ciklopropil, metoksi ose metiltio, ku metil, ciklopropil, metoksi dhe metiltio mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe kloro; n është 0, 1 ose 2; R₁₁ është hidrogjen, fluoro, metil ose kloro; dhe R₁₂ dhe R₁₃ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, fluoro dhe metil; ose një kripë ose N-oxid i tyre.

12. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku X është O ose S; R₁ është hidrogjen ose fluoro; R₂ dhe R₃ janë të dy hidrogjen; R₄ është metil ose etil (ku metil dhe etil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues fluoro); R₅ dhe R₆ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe fluoro; R₇ është metil, etil, n-propil, iso-propil, sek-butil, tert-butil, C₃-C₄ cikloalkil, ose C₂-C₄ alkenil, ku metil, etil, n-propil, iso-propil, sek-butil, tert-butil, cikloalkil dhe alkenil mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro, kloro dhe metil; R₈ dhe R₉ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen ose fluoro; secili R₁₀ përfaqëson në mënyrë të pavarur fluoro, kloro, ciano ose metil, ku metil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 zëvendësues fluoro; n është 0, 1 ose 2; dhe R₁₁ është hidrogjen ose fluoro; R₁₂ dhe R₁₃ janë të dy hidrogjen; ose një kripë ose N-oxid i tyre.

13. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ose 12 ku X është O.

14. Një përbërje sipas pretendimit 1 zgjedhur nga:

N-[1-benzil-1-metil-2-(1-metilciklopropil)etil]-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide
(përbërja E-47),

N-(1-benzil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-metil-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-61),

N-(1-benzil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-kloro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-60),

N-(1-benzil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-39),

N-(1-benzil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-7,8-difluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-102),

N-(1-benzil-1,3-dimetil-butil)-7,8-difluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-48),

N-(1-benzil-1,3-dimetil-but-3-enil)-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-35),

N-(1-benzil-1,3-dimetil-but-3-enil)-7,8-difluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-55),

8-fluoro-N-[1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-26),

8-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-1-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-propil]kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-99),

N-(1-benzil-3,3-difluoro-1-metil-butil)-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-50),

N-(1-benzil-3-fluoro-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-56),

N-(1-benzil-1,3,3-trimetil-butil)-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-34),

N-(1-benzil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-6),

N-(1-benzil-1,3-dimetil-butil)-8-metil-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-20),

N-(1-benzil-1,3-dimetil-butil)-8-kloro-kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-14) and

N-(1-benzil-1,3-dimetil-butil)kuinoline-3-karboksamide (përbërja E-13).

15. Një kompozim që përfshin një sasi efektive fungicidale prej një përbërje të formulës (I) siç përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve 1 - 13.

16. Një kompozim sipas pretendimit 15, ku kompozimi përfshin më tej të paktën një përbërës aktiv shtesë dhe/ose një diluent.

17. Një metodë e kundërshtimit, parandalimit ose kontrollimit të sëmundjeve fitopatogjenike të cilat përfshijnë aplikimin te një fitopatogjen, te lokusi i një fitopatogjeni, ose te një bimë e ndjeshme ndaj sulmit nga një fitopatogjen, ose te materiali i përhapjes së saj, një sasi efektive fungicidale të një përbërje të formulës (I) siç përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve 1 - 13 ose një kompozim që përfshin një sasi efektive fungicidale të një përbërje prej formulës (I) siç përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve 1 - 13.

(11) **9547**

(97) EP3380465 / 05/08/2020

(96) 16805218.1 / 24/11/2016

(22) 22/10/2020

(21) AL/P/ 2020/718

(54) **Derivativët piridine diamino**

09/12/2020

(30) 15196542 26/11/2015 EP

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

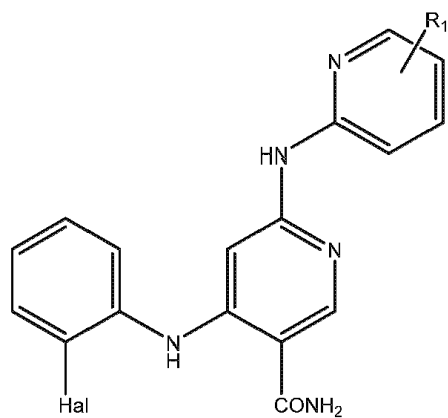
(72) THOMA, Gebhard (Novartis Pharma AG/Novartis Institutes for Biomed. Research, 4002 Basel)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;



(I)

ku,

R₁ është H ose C₁-C₆ alkil; dhe

Hal është halogjen.

2. Një përbërje e pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku Hal është kloro ose fluoro.
3. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku Hal është kloro.

4. Një përbërje e pretendimit 1, 2, ose 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R₁ është metil.
5. Një përbërje e pretendimit 1, 2, ose 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R₁ është hidrogjen.
6. Një përbërje e pretendimit 1, 2, 3, ose 4 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R₁ është metil në pozicionin 6 të unazës piridine të lidhur.
7. Një përbërje e pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, e cila është zgjedhur nga
4-((2-klorofenil)amino)-6-(piridin-2-ilamino)nicotinamide; dhe
4-((2-klorofenil)amino)-6-((6-metilpiridin-2-il)amino)nikotinamide.
8. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive terapeutike të një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 dhe një ose më shumë mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
9. Një kombinim që përfshin një sasi efektive terapeutike prej një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe një ose më shumë ko-agjentë aktivë në mënyrë terapeutike.
10. Një përbërje sipas çdonjërit prej formave 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, për përdorim si një modulator JAK.
11. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim si një medikament.
12. Një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e dermatitit atopik ose psoriazës.

(11) **9538**

(97) EP3219729 / 09/09/2020

(96) 17168574.6 / 05/07/2012

(22) 23/10/2020

(21) AL/P/ 2020/719

(54) **ANTITRUPI MONOKLONAL INTERLEUKIN-31**

09/12/2020

(30) 201161510268 P 21/07/2011 US

(71) Zoetis Services LLC

10 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054, US

(72) Bammert, Gary F. (Zoetis, VMRD333 Portage Street, Kalamazoo, MI 49007)

;Dunham, Steven A. (Zoetis, VMRD333 Portage Street, Kalamazoo, MI 49007)

(74) Gazmir ISAKAJ

Rruga "Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, AP 28, Tiranë, Shqiperi

(57)

1. Një antitруп i veçuar që specifikisht lidhet në IL-31 të familjes së maces, ku antitрупi në fjalë zvoglon, pengon ose neutralizon sinjalizimin e pSTAT të ndërmjetsuar nga IL-31 të familjes së maces në një analizë të bazuar në qelizë.

2. Antitрупi i pretendimit 1, ku antitрупi i përmendur është një antitруп monoklonal.

3. Antitрупi i pretendimit 2, ku antitрупi është kimerik.

4. Antitрупi i pretendimit 2, ku antitрупi është i familjes së maces.

5. Antitрупi i veçuar sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 4, ose pjesa që lidh antigjenin e tij që përfshin së paku një grup që përbëhet prej:

një zone përcaktuese plotësuese të vargut të rëndë të ndryshueshëm (V_H) (CDR)1 që ka sekuencën aminoacide YYDIN (SEQ ID NO: 1; 11E12-VH-CDR1), ose NYGMS (SEQ ID NO: 3; 34D03-VH-CDR1);

një CDR2 të vargut të rëndë të ndryshueshëm që ka sekuencë aminoacide WIFPGDGGTKYNETFKG (SEQ ID NO: 4; 11E12-VH-CDR2), ose TISYGGSYTYYPDNIKG (SEQ ID NO: 6; 34D03-VH-CDR2);

një CDR3 të vargut të rëndë të ndryshueshëm që ka sekuencë aminoacidi ARGGTSVIRDAMDY (SEQ ID NO: 7; 11E12-VH-CDR3), ose VRGYGYDTMDY (SEQ ID NO: 9; 34D03-VH-CDR3); dhe

një varianti të tyre që ka një ose më shumë zëvendësime konservative aminoacidi në të paktën një prej CDR1, CDR2, ose CDR3.

6. Antitrupi i veçuar sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 4, ose pjesa që lidh antigenin e tij që përfshin së paku një grup që përbëhet prej:

një vargu të lehtë të ndryshueshëm (V_L) që përfshin një zonë përcaktuese plotësuese (CDR) 1 që ka sekuenca aminoacidi RASESVDNYGISFMH (SEQ ID NO:10; 11E12-VL-CDR1), ose KASQSVSFAGTGLMH (SEQ ID NO: 12; 34D03-VL-CDR1);

një vargu të lehtë të ndryshueshëm CDR2 që ka sekuenca aminoacidi RASNLES (SEQ ID NO: 13; 11E12-VL-CDR2), ose RASNLEA (SEQ ID NO: 15; 34D03-VL-CDR2);

një vargu të lehtë të ndryshueshëm CDR3 që ka sekuenca aminoacidi QQSNKDPLT (SEQ ID NO: 16; 11E12-VL-CDR3), QQSREYPWT (SEQ ID NO: 18; 34D03-VL-CDR3);dhe

një variant të tyre që ka një ose më shumë zëvendësime konservative aminoacidinë të paktën një prej CDR1, CDR2, oseCDR3.

7. Antitrupi i pretendimit 6 që përfshin për më tepër një grup që përbëhet prej:

një zone përcaktuese plotësuese të vargut të rëndë të ndryshueshëm(CDR)1 që ka sekuenca aminoacidi YYDIN(SEQ ID NO: 1; 11E12-VH-CDR1), ose NYGMS (SEQ ID NO: 3; 34D03-VH-CDR1);

një vargu të rëndë të ndryshueshëm CDR2 që ka sekuenca aminoacidiWIFPGDGGTKYNETFKG (SEQ ID NO: 4; 11E12-VH-CDR2), ose TISYGGSYTYYPDNIKG (SEQ ID NO: 6; 34D03-VH-CDR2);

një vargu të rëndë të ndryshueshëmCDR3 që ka sekuenca aminoacidi ARGGTSVIRDAMDY (SEQ ID NO: 7; 11E12-VH-CDR3), ose VRGYGYDTMDY (SEQ ID NO: 9; 34D03-VH-CDR3); dhe

një variant të tyre që ka një ose më shumë zëvendësime konservative aminoacidi në të paktën një prej CDR1, CDR2, oseCDR3.

8. Antitrupi i pretendimit 7 që përfshin së paku një grup që përbëhet prej:

a) një vargutë lehtë të ndryshueshëm që përfshin

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGIP ARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYCQQSNKDPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 19; MU-11E12-VL),

DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCRASESVDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADDAGVYYCQQSNKDPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 20;
CAN-11E12-VL-cUn-FW2),

DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCRASESVDNYGISFMHWFQQKPGQSPQLLIYRASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADDAGVYYCQQSNKDPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 21;
CAN-11E12-VL-cUn-13),

DILLTQSPASLAVSLGQRAIISCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLEAGV
PTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSREYPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 24;
MU-34D03-VL),

EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQAPKLLIYRASNLEAGV
PSRFSGSGSGTDFSFTISSLEPEDVAVYYCQQSREYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 25;
CAN-34D03-VL-998-1), **ose**

EIQMTQSPSSLSASPGDRVTITCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGKVPKLLIYRASNLEAG
VPSRFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDAATYFCQQSREYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 71;
FEL-34D03-VL-021-1);

b) një vargutë rëndëTë ndryshueshëm që përfshin

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFKYYDINWVRQRPEQGLEWIGWIFPGDGGTKY
NETFKGKATLTTDKSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARGGTSVIRDAMDYWGQGTSVTVS
S (SEQ ID NO: 26; MU-11E12-VH),

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYTFKYYDINWVRQAPGAGLDWMGWIFPGDGGTK
YNETFKGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCARGGTSVIRDAMDYWGQGLTVTVS
S (SEQ ID NO: 27; CAN-11E12-VH-415-1),

EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFSFSNYGMSWVRQTPDKRLEWVATISYGGSYTY
PDNIKGRFTISRDNANTLYLQMSSLKSEDTAMYVCVRGYGYDTMDYWGQGTSVTVSS
(SEQ ID NO: 30; MU-34D03-VH),

EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLQWVATISYGGSYTY
YPDNIKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYVCVRGYGYDTMDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 31; CAN-34D03-VH-568-1), **ose**

DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCVASGFTYSNYGMSWVRQAPGKGLQWVATISYGGSYTY
YPDNIKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKTEDTATYYCVRGYGYDTMDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 73; FEL-34D03-VH-035-1) **dhe**

c) variante të tyre që kanë një ose më shumë zëvendësime konservative aminoacidi.

9. Një qelizëstrehuese që prodhon një antitруп sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 8.

10. Një acid nukleik i veçuar që kodon një antitруп siç përcaktohet në cilindo prej pretendimeve 1 deri në 8, që përfshin një sekuencë acidi nukleik që kodon së paku një grup që përbëhet prej:

një zone përcaktuese plotësuese të vargut të rëndë të ndryshueshëm(V_H) (CDR)1 që ka sekuencë aminoacidi YYDIN(SEQ ID NO: 1; 11E12-VH-CDR1), ose NYGMS (SEQ ID NO: 3; 34D03-VH-CDR1);

një vargu të rëndë të ndryshueshëm CDR2 që ka sekuencë aminoacidi WIFPGDGGTKYNETFKG (SEQ ID NO: 4; 11E12-VH-CDR2), ose TISYGGSYTYYPDNIKG (SEQ ID NO: 6; 34D03-VH-CDR2);

një vargu të rëndë të ndryshueshëm CDR3 që ka sekuencë aminoacidi ARGGTSVIRDAMDY (SEQ ID NO: 7; 11E12-VH-CDR3), ose VRGYGYDTMDY (SEQ ID NO: 9; 34D03-VH-CDR3); dhe

një varianti të tyre që ka një ose më shumë zëvendësime konservative aminoacidi në të paktën një prej CDR1, CDR2, ose CDR3, dhe për më tepër që përfshin një sekuencë acidi nukleik që kodon së paku një grup që përbëhet prej:

një vargu të lehtë të ndryshueshëm (V_L) që përfshin një(CDR)1 përcaktuese komplomentuese që ka sekuencë aminoacidi RASESVDNYGISFMH (SEQ ID NO: 10; 11E12-VL-CDR1), ose KASQSVSFAGTGLMH (SEQ ID NO: 12; 34D03-VL-CDR1);

një vargu të lehtë të ndryshueshëm CDR2 që ka sekuencë aminoacidi RASNLES (SEQ ID NO: 13; 11E12-VL-CDR2), ose RASNLEA (SEQ ID NO: 15; 34D03-VL-CDR2);

një vargu të lehtë të ndryshueshëm CDR3 që ka sekuencë aminoacidi QQSNKDPLT (SEQ ID NO: 16; 11E12-VL-CDR3), ose QQSREYPWT (SEQ ID NO: 18; 34D03-VL-CDR3); dhe

një varianti të tyre që ka një ose më shumë zëvendësime konservative aminoacidi në të paktën një prej CDR1, CDR2, ose CDR3.

11. Një vektor që përfshin acidin nukleik të pretendimit 10.

- 12.** Një metodë të prodhimit të një antitropi që përfshin kultivimin e qelizës strehuese të pretendimit 9 në kushte që rezultojnë në prodhimin e antitropit, dhe veçimin e antitropit nga qeliza strehuese ose mjedisi i kulturës të qelizës strehuese.
- 13.** Një metodë e zbulimit ose matjes të IL-31 në një kampion, metodë që përfshin:
- (a) inkubimin e një kampioni klinik ose biologjik që përmban IL-31 në prani të një antitropi sipas cilito prej pretendimeve 1 deri në 8; dhe
 - (b) zbulimin e antitropit i cili lidhet në IL-31 në kampion.
- 14.** Metoda e pretendimit 13, ku antitropi është i etiketuar në mënyrë të zbulueshme.
- 15.** Metoda e pretendimit 13, ku antitropi është i paetiketuar dhe përdoret në kombinim me një antitrop të dytë i cili është i etiketuar në mënyrë të zbulueshme.
- 16.** Një antitrop sipas cilito prej pretendimeve 1 deri në 8 që specifikisht lidhet në një zonë të IL-31 të familjes së maces që korrespondon me një zonë ndërmjet mbetjeve të aminoacidit 95 dhe 125 të sekuencës aminoacidit të familjes së qenit IL-31 prej SEQ ID NO: 32.

(11) **9539**

(97) EP3500564 / 07/10/2020

(96) 17761332.0 / 09/08/2017

(22) 23/10/2020

(21) AL/P/ 2020/720

(54) **INHIBITORËT E DIACILGLICEROL ACILTRANSFERASE 2**

09/12/2020

(30) 201662377137 P 19/08/2016 US

(71) Pfizer Inc.

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US

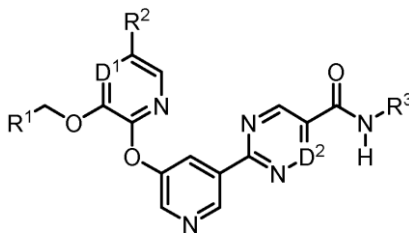
(72) LEE, Esther Cheng Yin (23 Westminster Street Apt. 2, SomervilleMA 02144); LI, Qifang (173 Dawley Drive, StoningtonCT 06378); CABRAL, Shawn (66 Latham Street, GrotonCT 06340); FUTATSUGI, Kentaro (12 Lee Road, SharonMA 02067); HUARD, Kim (34 Thatcher Street, MedfordMA 02155); BOEHM, Markus (6 Goose Lane, MansfieldMA 02048); DOWLING, Matthew S. (1 Pryus Court, Old LymeCT 06371); LONDREGAN, Allyn T. (26 Chapel Road, BarringtonRI 02806); POLIVKOVA, Jana (7 Pequot Avenue, MysticCT 06355); PRICE, David A. (66 Belknap Street, ConcordMA 01742)

(74) Gazmir ISAKAJ

Rruga "Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, AP 28, Tiranë, Shqiperi

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I)



(I)

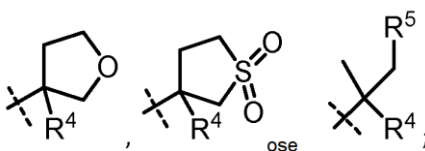
ku

D¹ dhe D² janë secila në mënyrë të pavarur N ose CH;

R¹ është H, ose (C₁-C₂)alkil zëvendësuar jodetyrimisht me një ose dy zëvendësues secili zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe (C₃-C₆)cikloalkil;

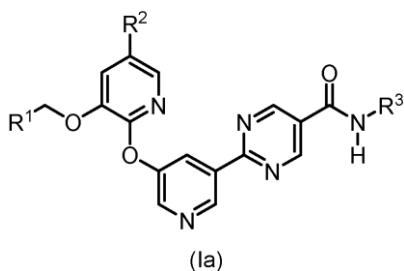
R² është H ose fluor;

R³ është,



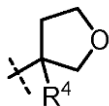
R⁴ është H, ciano, ose (C₁-C₄)alkil zëvendësuar jodetyrimisht me një ose dy zëvendësues secili zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OH dhe -S(O)₂R⁶; R⁵ është H ose -OH; dhe R⁶ është (C₁-C₄)alkil; ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme.

2. Përbërja e pretendimit 1 që ka Formulën (Ia)

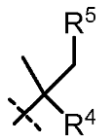


ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R³ është



4. Përbërja e pretendimit 1 ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R³ është



5. Përbërja e pretendimit 3 ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R¹ është metil.
6. Përbërja e pretendimit 4 ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R¹ është metil.
7. Përbërja e pretendimit 6 ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁴ është H, -CH₂OH, ose ciano.
8. Përbërja e pretendimit 1 e cila është:

(S)-2-(5-((3-Etoksi-5-fluoropiridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

N-(2-cianopropan-2-il)-2-(5-((3-etoksipiridin-2-il)oksi)piridin-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

2-(5-((3-etoksipiridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)pirimidine-5-karboksamid;

(S)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

(S)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

(R)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-il)pirimidine-5-karboksamid;

(S)-2-(5-((3-(2-fluoroetoksi)piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

3-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-triazine-6-karboksamid;

N-(1,3-dihidroksi-2-metilpropan-2-il)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

(S)-3-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,4-triazine-6-karboksamid;

N-(1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

(R)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid; ose

2-(5-((3-etoksi pirazin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)pirimidine-5-karboksamid;

ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme.

9. Përbërja e pretendimit 1 e cila është:

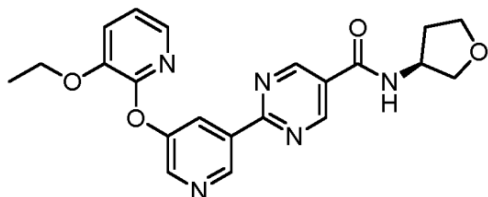
(R)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

(S)-2-(5-((3-etoksi piridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid; ose

(S)-2-(5-((3-etoksipiridin-2-il)oksi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroksimetil)tetrahydrofuran-3-il)pirimidine-5-karboksamid;

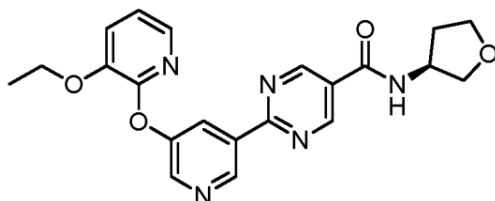
ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme.

10. Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën:



ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme.

11. Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën:



12. Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërje sipas pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të përbërjes në fjalë, i pranishëm në një sasi terapeutikisht efektive, në përzierje me së paku një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

13. Kompozimi i Pretendimit 12 që përmban për më tepër së paku një agjent farmaceutik shtesë të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej një agjenti antiinflamator, një agjenti anti-diabetik, dhe një agjenti që rregullon kolesterolin/lipidin.

14. Kompozimi i pretendimit 13 ku agjenti farmaceutik shtesë i përmendur është zgjedhur nga grupi që përbëhet prej një inhibitori të acetyl-CoA carboxylase- (ACC), një inhibitori të diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT-1), inhibitorëve të monoacylglycerol O-acyltransferase, një inhibitori të phosphodiesterase (PDE)-10, një aktivizuesi të AMPK, një sulfonilure, një meglitinide, një inhibitori të α -amylase, një inhibitori të α -glucoside hydrolase, një inhibitori të α -glucosidase, një agonisti të PPAR γ , një agonisti PPAR α/γ , një biguanide, një modulatori të peptide 1 si glukagon (GLP-1), liraglutide, albiglutide, exenatide, albiglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, një inhibitori të protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B), aktivizuesi të SIRT-1, një inhibitori të dipeptidyl peptidease IV (DPP-IV), një sekretuesi të insulinës, një inhibitori të oksidimit të acidit yndyror, një antagonist të A2, një inhibitori të c-jun amino-terminal kinase (JNK), aktivizuesve të glucokinase (GKa), insulinës, një imituesi të insulinës, një inhibitori të glycogen phosphorylase, një agonisti të receptorit VPAC2, inhibitorëve të SGLT2, një modulatori të receptorit të glucagon, modulatorëve të GPR119, derivatëve ose analogëve të FGF21, modulatorëve të receptorit të TGR5,

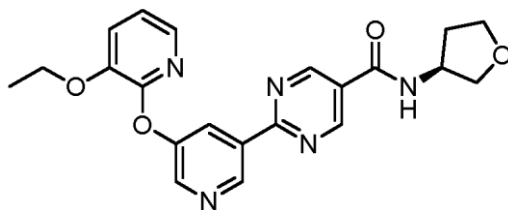
modulatorëve të receptorit të GPBAR1, agonistëve të GPR40, modulatorëve të GPR120, aktivizuesve të receptorit të afinitetit të lartë të acidit nikotik (HM74A), inhibitorëve të SGLT1, inhibitorëve ose modulatorëve të enzimave të karnitine palmitoyl transferase, inhibitorëve të fructose 1,6-diphosphatase, inhibitorëve të aldose reductase, inhibitorëve të receptorit mineralokortikoid, inhibitorëve të TORC2, inhibitorëve të CCR2 dhe/ose CCR5, inhibitorëve të izoformave PKC (p.sh. PKC α , PKC β , PKC γ inhibitorëve të sintetase të acidit yndyror, inhibitorëve të serine palmitoyl transferase, modulatorëve GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteinës 4 që lidh retinol, receptorit glukokortikoid, receptorit somatostatin, inhibitorëve ose modulatorëve të PDHK2 ose PDHK4, inhibitorëve të MAP4K4, modulatorëve të familjes IL1 duke përfshirë IL1beta, inhibitorëve të HMG-CoA reductase, inhibitorëve të squalene sintetase, fibratët, sekuestrantëve të acidit steroid, inhibitorëve të ACAT, inhibitorëve të MTP, inhibitorëve të lipooxygenase, inhibitorëve të absorbimit të kolesterolit, modulatorëve të PCSK9, inhibitorëve të proteinës cholesteryl ester transfer dhe modulatorëve të RXRalpha

15. Përbërja e Pretendimit 13 ku agjenti farmaceutik shitesësi përmendur është një inhibitor i acetyl-CoA karboxylase- (ACC).
16. Përbërja e Pretendimit 12 që përmban për më tepër së paku një agjent farmaceutik shitesësi të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej cysteamine ose një kripe prej saj farmaceutikisht të pranueshme, cystamine ose një kripe prej saj farmaceutikisht të pranueshme, një përbërje anti-oksident, lecitin, kompleks vitamin B, një përgatitje kripe biliare, një antagonist i receptorit Cannabinoid-1 (CB1), një agonisti të anasjelltët të receptorit të Cannabinoid-1 (CB1), një receptoritë peroxisome i aktivizuar nga proliferator) rregullator aktiviteti, një përbërje benzotiazepin ose benzotiepin, një konstrukt antisens të NRA për të penguar protein tyrosine phosphatase PTPRU, një piperidin e zëvendësuar e lidhur në heteroatom dhe derivatë të saj, njëderivatitë azaciklopentantë aftë në pengimin e stearyl-bashkëenzimës alfa delta-9 desaturase, përbërja e acilamid që ka sekretues ose induktues aktiviteti të adiponectin, një përbërje katërsore e amonit, acetat Glatiramer, proteina të pentraksin, një inhibitori HMG-CoA reductase, n-acetyl cysteine, përbërje e isoflavon, një antibiotiku makrolid, një inhibitori të galectin, një antitropi, ose ndonjë kombinimi prej tyre.
17. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose një kripe prej saj farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes në fjalë për përdorim si një medikament.
18. Një përbërje e pretendimit 1 ose një kripe farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes në fjalë për përdorim në një metodë për reduktimin e së paku një pike në ashpërsinë e sëmundjes të mëlçisë yndyrore joalkoolike ose sistemeve të vlerësimit të steatohepatitit joalkoolik, reduktimin e nivelit të shënjuesve serum të aktivitetit të steatohepatitit joalkoolik, reduktimin e aktivitetit të sëmundjes të steatohepatitit joalkoolik ose reduktimin në rrjedhojat mjeksore të steatohepatitit joalkoolik në njerëz.

19. Një përbërje e pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes në fjalë për përdorim në një metodë për trajtimin e mëlçisë së dhjamosur, sëmundjes së mëlçisë së dhjamosur joalkolike, steatohepatitit joalkolik, steatohepatitit joalkolik me fibrozë të mëlçisë, steatohepatitit joalkolik me cirrozë, ose steatohepatitit joalkolik me cirrozë dhe karcinomë hepatoqelizore në njerëz.
20. Një përbërje e pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes në fjalë për përdorim në një metodë për trajtimin e steatohepatitit joalkolik me fibrozë të mëlçisë në njerëz.
21. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes në fjalë për përdorim në një metodë për trajtimin e hiperlipidemisë, diabetit të Tipit I, diabetit melitus të Tipit II, diabetit idiopatik të Tipit I (Tipi Ib), diabetit autoimun latent në të rritur (LADA), diabetit të Tipit 2 me msymje të hershme (EOD), diabetit atipik me msymje në të ri (YOAD), diabetit me msymje maturimi tek të rinjtë (MODY), diabetit të lidhur me kequshqyerjen, diabetit gestacional, sëmundjes koronare të zemrës, goditjes ishemiike, restenozis pas angioplastis, sëmundjes vaskulare periferike, dhimbjes së vazhdueshme dhe të përhershme të këmbës, infarkt të miokardit, dislipidemisë, lipemis pas ngrënies, gjendjeve të tolerancës së dëmtuar të glukozës (IGT), gjendjeve të glukozës së plazmës së dëmtuar në agjërim, acidozës metabolike, ketozës, artritit, obezitetit, osteoporozës, hipertensionit, sinkopës kardiake kongjestive, hipertrofisë ventrikulare të majtë, sëmundjes arteriale periferike, retinopatisë diabetike, degjenerimit makular, kataraktit, nefropatisë diabetike, glomerulosklerozës, dështimit renal kronik, neuropatisë diabetike, sindromës metabolike, sindromës X, sindromës parametruale, angina pectoris, trombozës, aterosklerozës, sulmeve ishemiike kalimtare, apopleksis, restenozës vaskulare, hiperglicemis, hiperinsulinemis, hipertrigliceridemis, rezistencës të insulinës, glukosemetabolizmit të dëmtuar, mosfunksionimit erektil, çrregullimeve të lëkurës dhe indit lidhës, ulçerave të këmbës dhe kolitit ulçerativ, mosfunksionimit endotelial dhe pajtueshmërisë vaskulare të dëmtuar, hiper apo B lipoproteinemis, sëmundjes së Alzheimer, skizofrenis, njohjes së dëmtuar, sëmundjes inflamatorë të zorrëve, kolitit ulçerativ, sëmundjes së Crohn, dhesindromës së zorrës së irritueshme, steatohepatitit jo-alkolik (NASH), ose sëmundjes së mëlçisë së dhjamosur jo-alkolike (NAFLD), nënjerëz.
22. Dy kompozime farmaceutik të ndarë që përmbajnë
- (i) një kompozim të parë sipas pretendimit 12; dhe
 - (ii) një kompozim të dytë që përfshin së paku një agjent farmaceutik shtesë të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej një agjenti antiinflamator, një agjenti anti-diabet, dhenjë agjenti që rregullon kolesterolin/lipidin dhe së paku një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- për përdorim në një metodë për trajtimin e mëlçisë së dhjamosur, sëmundjes së mëlçisë së dhjamosur joalkolike, steatohepatitit joalkolik, steatohepatitit joalkolik

me fibrozë të mëlçisë, steatohepatitit joalkolik me cirrozë, ose steatohepatitit joalkolik me cirrozë dhe karcinomë hepatoqelizore në njerëz.

23. Dy kompozime farmaceutik të ndarë për përdorim në një metodë siç pretendohet në pretendimin 22ku kompozimi i parë i përmendur dhe kompozimi i dytë i përmendur administrohen njëkohëshëm.
24. Dy kompozime farmaceutik të ndarë për përdorim në një metodë siç pretendohet në pretendimin 22ku kompozimi i parë i përmendur dhe kompozimi i dytë i përmendur administrohen në mënyrë sekuenciale sipas çdo rendi.
25. Një përbërje për përdorim siç pretendohet në pretendimin 18 ku metoda zvoglon hipertensioin portal, aftësin sintetike të proteinave hepatiche, hiperbilirubinemin, ose encefalopatin.
26. Një kristal që përmban përbërjen e pretendimit 1 që ka strukturën:



ose një kripë prej saj farmaceutikisht të pranueshme.

27. Kristali i pretendimit 26 që ka një model difraksioni të rrezeve X në pluhur që përfshin vlerat 2-theta të (rrezatimi i CuK α , gjatësi e valës 1. 54056 Å) 5.3 ± 0.2 , 7.7 ± 0.2 , dhe 15.4 ± 0.2 .
28. Kristali i pretendimit 26 që ka një model difraksioni të rrezeve X në pluhur që përfshin vlerat 2-theta të (rrezatimi i CuK α , gjatësi e valës. 54056Å) 6.5 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , dhe 13.6 ± 0.2 .

(11) **9549**

(97) EP3027209 / 02/09/2020

(96) 14750421.1 / 30/07/2014

(22) 27/10/2020

(21) AL/P/ 2020/728

(54) **ANTITRUPAT E ANTI-AKTIVINËS A DHE PËRDORIMET E TYRE**

09/12/2020

(30) 201361859926 P 30/07/2013 US; 201361864036 P 09/08/2013 US; 201361911834 P 04/12/2013 US and 201361913885 P 09/12/2013 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) MURPHY, Andrew J. (10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520);

YANCOPOULOS, George D. (1519 Baptist Church Road, Yorktown Heights, NY 10598);

GROMADA, Jesper (62 Boulder Ridge Road, Scarsdale, NY 10583); LATRES, Esther (123 Sullivan Street Apt. 3, New York, NY 10012); MORTON, Lori C. (35 Mill River Road, Chappaqua, NY 10514)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitруп i izoluar ose një fragment antigjen-lidhës i tij që lidh në mënyrë specifike Aktivinën A me një konstante ekuilibri të shpërbërjes (KD) më të vogël se 5 pM, në mënyrë opsionale me KD më të vogël se 4 pM, sipas matjeve nga një test rezonance plazmonike në sipërfaqe në temperaturë 25°C, ku antitрупi ose fragmenti antigjen-lidhës përmban: domene HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, që kanë sekuencat aminoacide me SEQ ID NR: 164-166-168-148-150-152, përkatësisht.

2. Një antitруп i izoluar ose një fragment antigjen-lidhës i tij sipas pretendimit 1, ku antitрупi ose fragmenti antigjen-lidhës përmban: (a) një HCVR që ka një sekuencë aminoacide me SEQ ID NR: 162; dhe (b) një LCVR që ka një sekuencë aminoacide me SEQ ID NR: 146.

3. Një përbërje farmaceutike që përmban një antitруп ose një fragment antigjen-lidhës të pretendimit 1 ose 2, dhe një bartës ose hollues farmaceutikisht të pranueshëm.

4. Përbërja farmaceutike e pretendimit 3, që përfshin më tej një antagonist GDF8, ku në mënyrë opsionale antagonisti GDF8 është përzgjedhur nga grupi që përmban një proteinë të kombinuar frenuese të GDF8, një antitруп anti-GDF8 dhe një fragment antigjen-lidhës të një antitрупi anti-GDF8.

5. Një antitруп ose një fragment antigjen-lidhës i tij sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4 për përdorim në trajtimin, parandalimin ose përmirësimin e një sëmundjeje ose të një çrregullimi të karakterizuar nga rënia e masës ose forcës muskulore, ku sëmundja ose çrregullimi i karakterizuar nga rënia e masës ose forcës muskulore është përzgjedhur nga grupi i përbërë nga sarkopenia, kaheksia, dëmtimi i muskujve, humbja muskulore/atrofia, kanceri, obeziteti, diabeti, artriti, skleroza e

shumëfishtë, distrofia muskulore, skleroza laterale amiotrofike, sëmundja e Parkinsonit, osteoporoza, osteoartriti, osteopenia dhe një sindromë metabolike.

(11) **9550**

(97) EP3533787 / 30/09/2020

(96) 17864813.5 / 27/10/2017

(22) 27/10/2020

(21) AL/P/ 2020/729

(54) **PËRBËRJE PIRIDONI SI INHIBUES C-MET**

09/12/2020

(30) 201610954377 27/10/2016 CN

(71) Fujian Cosunter Pharmaceutical Co., Ltd.

Fuyuan Industrial Zone Dongyuan Town Zherong County, Ningde, Fujian 355300, CN

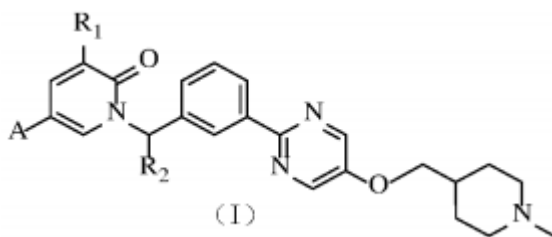
(72) LI, Jian (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); CHEN, Shuhui (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); LI, Gang (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); XU, Xiongbin (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); DING, Charles Z. (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); HU, Lihong (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); HU, Guoping (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); CHI, Zhigang (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131); WANG, Kun (288 Futezhong Road Pudong New Area, Shanghai 200131)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e përfaqësuar nga formula (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme,



R₁ është zgjedhur nga H ose F;

R₂ është zgjedhur nga H ose CH₃;

ndërsa R₂ nuk është H, konfigurimi i atomit karbon i lidhur te R₂ është R ose S;

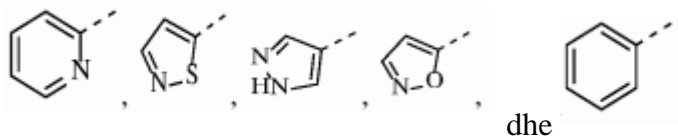
A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej fenil, piridil, pirazolil, isoksazolil, isotiazolil dhe tiazolil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2 ose 3 R₃;

R₃ është zgjedhur nga CN, halogjen, C(=O)NH₂, ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ heteroalkil, dhe C₃₋₆ cikloalkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2 ose 3 R₀;

R_0 është zgjedhur nga F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{1-3} alkil dhe C_{1-3} heteroalkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2 ose 3 R' ;

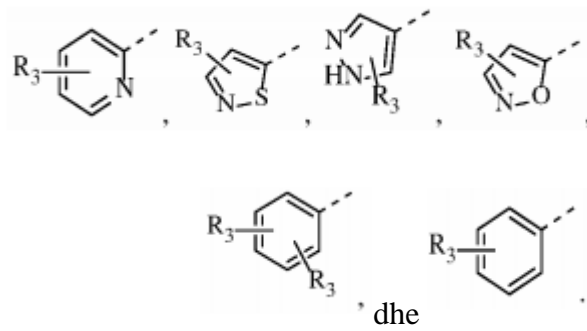
R' është zgjedhur nga F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 ose CH_2F ; "hetero" në C_{1-3} heteroalkil ose C_{1-6} heteroalkil është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -O-, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'$ -, - $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -, - NR' -, dhe -NH-; në ndonjërin prej rasteve të mësipërme, numri i heteroatomit ose i grupit heteroatomik është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga 1, 2 ose 3.

2. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1, ku, R_0 është zgjedhur nga F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2CH_2 , $(\text{NH}_2)_2\text{CH}$, CH_3O , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_3OCH_2 , CH_3NH ose $(\text{CH}_3)_2\text{N}$.
3. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1 ose 2, ku, R_1 është H.
4. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1 ose 2, ku, R_1 është F.
5. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1 ose 2, ku, R_2 është H.
6. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1 ose 2, ku, R_2 është CH_3 .
7. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 6, ku, konfigurimi i atomit karbon i lidhur te R_2 është R.
8. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 6, ku, konfigurimi i atomit karbon i lidhur te R_2 është S.
9. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1 ose 2, ku, R_3 është zgjedhur nga CN, halogjen, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_{1-3} alkil dhe C_{1-3} heteroalkil, secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2 ose 3 R_0 .
10. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 9, ku, R_3 është zgjedhur nga CN, F, Cl, Br, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3O ose $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.
11. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 1 ose 2, ku, A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

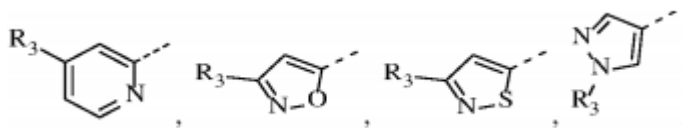


secili prej tyre është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2 ose 3 R_3 .

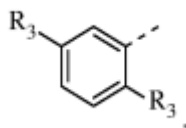
12. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 11, ku, A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej



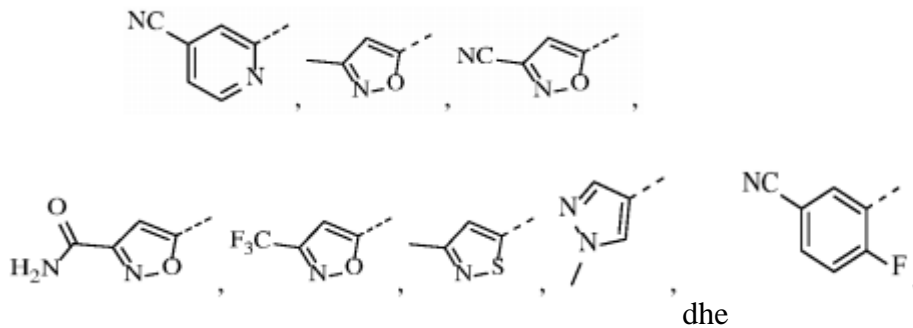
13. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 12, ku, A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej



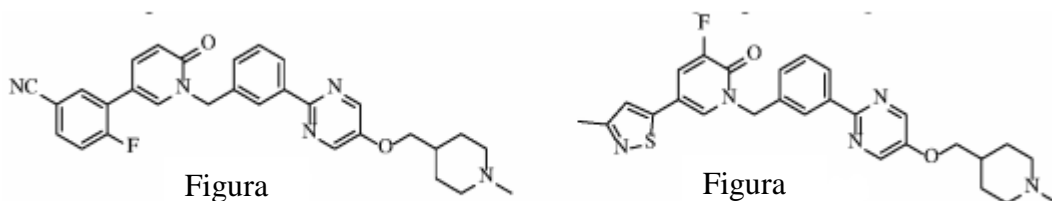
dhe

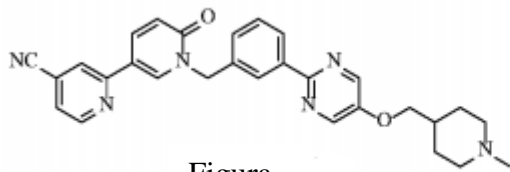


14. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme siç përcaktohet në pretendimin 10 ose 13, ku, A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

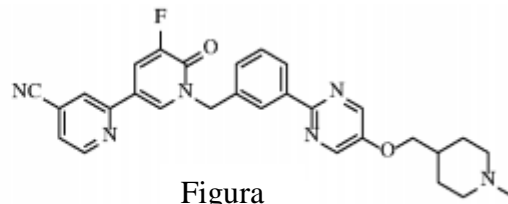


15. Përbërja siç përcaktohet në pretendimin 1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

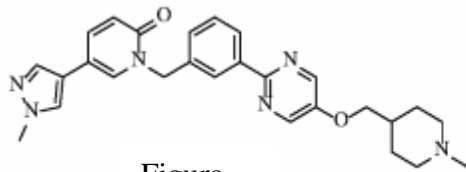




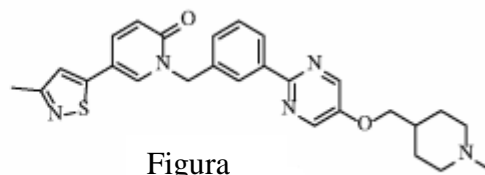
Figura



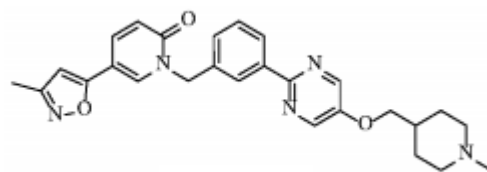
Figura



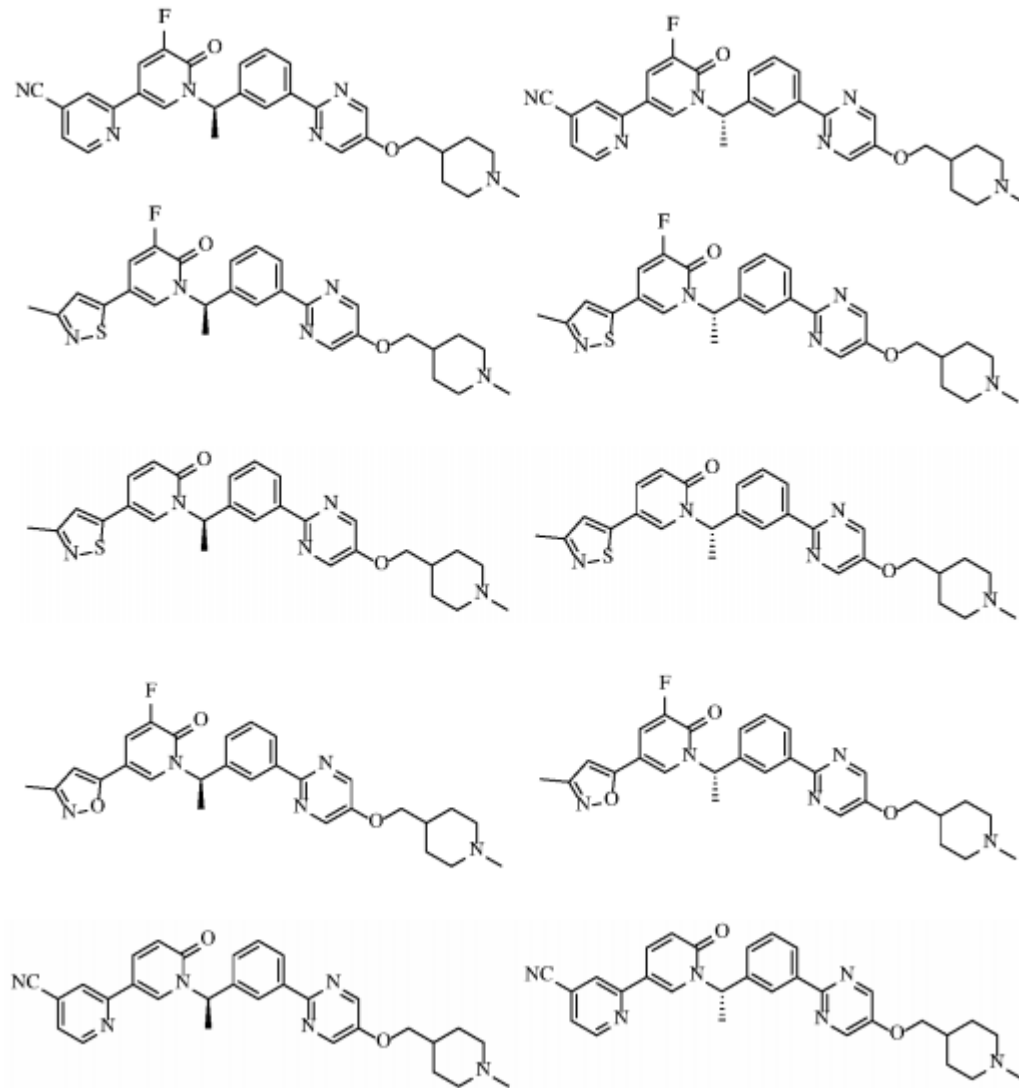
Figura



Figura



Figura



16. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi terapeutikisht efektive të përbërjes ose kripës farmaceutikisht të pranueshme të tij siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1-15, si edhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

17. Përdorimi i përbërjes ose kripës farmaceutikisht të pranueshme të saj siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1-15, ose kompozimi farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 16 në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e tumorit.

(11) **9587**

(97) EP3125871 / 21/10/2020

(96) 14717411.4 / 31/03/2014

(22) 29/10/2020

(21) AL/P/ 2020/738

(54) **PËRGATITJA E MIKROSFERAVE PLGA TË NGARKUARA ME PEPTIDE ME KARAKTERISTIKAT E LIRIMIT TË KONTROLLUAR**

18/12/2020

(30)

(71) Pharmathen S.A.

6, Dervenakion Str., 15351 Pallini Attikis, GR

(72) KARAVAS, Evangelos (6, Dervenakion Str., 153 51 Pallini Attikis); KOUTRIS, Efthymios (6, Dervenakion Str., 153 51 Pallini Attikis); PAPANIKOLAOU, Georgia (6, Dervenakion Str., 153 51 Pallini Attikis); MINIOTI, Katerina (6, Dervenakion Str., 153 51 Pallini Attikis); CHAITIDOU, Sotiria (6, Dervenakion Str., 153 51 Pallini Attikis); MANTOURLIAS, Theofanis (6, Dervenakion Str., 153 51 Pallini Attikis)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një proces për përgatitjen e mikrosferave polimer poli (D, L-laktid-co-glikolid) të acetatit të oktreotidit, që përfshin:

- a. tretjen e acetatit të oktreotidit në të paktën një tretës organik të përzier në ujë, dhe opsionalisht që përmban edhe ujë, për të formuar një fazë uji;
- b. formimin e një emulsioni vaj-në-ujë ose ujë-në-vaj-ujë në një fazë të përshtatshme vaji që përfshin një tretësirë organike të polimeri poli (D, L laktid-co-glikolid), tretësira nuk është e përzier me fazën e ujit ku tretësira organike e sipërpërmendur e polimerit poli (D, L laktid-co-glikolid) është ftohur në 5 ° C ose më poshtë;
- c. avullimin e të paktën një tretësi organik të përdorur në hapin (a) nga emulsioni për të formuar mikrosferat duke kontrolluar temperaturën gjatë hapit të avullimit dhe duke rritur temperaturën gjatë hapit të avullimit me një shpejtësi prej 0,1 °C/min deri në 1 °C/min;

ku karakteristikat in-vivo dhe in-vitro të çlirimit të acetatit të oktreotidit nga mikrosferat kontrollohen duke zgjedhur shkallën e rritjes së temperaturës gjatë hapit të avullimit.

2. Një proces sipas pretendimit 1, ku tretësi organik është metanol dhe uji shtohet.

3. Një proces sipas pretendimit 1, ku polimeri poli (D, L laktid-co-glikolid) tretet në diklorometan.

4. Një proces sipas pretendimit 1, ku avullimi në hapin (c) fillon mbi 15 ° C dhe gjatë hapit të avullimit temperatura e emulsionit ngrihet në mbi 35 °C.

5. Një proces sipas pretendimit 1, ku temperatura ngrihet për një periudhë prej 20 minutash deri në 3 orë.

6. Një proces sipas pretendimit 5, ku tharja e mëtejshme vazhdon për një periudhë të zgjatur pas periudhës së rritjes së temperaturës.

(11) **9568**

(97) EP2935329 / 16/09/2020

(96) 13814812.7 / 18/12/2013

(22) 09/11/2020

(21) AL/P/ 2020/746

(54) **ANTITRUPA QË LIDHEN ME LIGANDIN 1 TË VDEKJES SË PROGRAMUAR TË NJERIUT (PD-L1)**

15/12/2020

(30) 201261745386 P 21/12/2012 US

(71) Merck Sharp & Dohme Corp.

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US

(72) PIERCE, Robert, H. (712 Bryant Street 5, San Francisco, California 94107);

BOURNE, Patricia (901 S. California Avenue, Palo Alto, California 94304); LIANG,

Linda (901 S. California Avenue, Palo Alto, California 94304) ;BIGLER, Michael (901 S.

California Avenue, Palo Alto, California 94304)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një antitруп i izoluar ose fragment antigjen lidhës që lidhet specifikisht me PD-L1 ku:

(a) rajoni i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë është SEQ ID NO:13 dhe rajoni i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë është SEQ ID NO:20; ose

(b) rajoni i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë është SEQ ID NO:25 dhe rajoni i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë është SEQ ID NO:32, ku X në SEQ ID NO:32 është Q ose pE.

2. Antitрупi i izoluar ose fragmenti antigjen lidhës sipas pretendimit 1, ku X në SEQ ID NO:32 është Q.

3. Një acid nukleik i izoluar që kodon rajonet e ndryshueshme të antitрупit ose të fragmentit antigjen lidhës sipas pretendimit 1, ku X në SEQ ID NO:32 është Q.

4. Acidi nukleik i izoluar sipas pretendimit 3, që është një vektor shprehës.

5. Një qelizë bujtëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 4.

6. Një metodë për analizën e kampionit të indit që merret nga një njeri për shprehjen e PD-L1, ku metoda përfshin:

(a) vënien në kontakt të kampionit të indit me një reagent lidhës të PD-L1 në kushte që lejojnë lidhje specifike të reagentit lidhës të PD-L1 me PD-L1 e njeriut, ku reagenti lidhës përmban antitрупin ose fragmentin antigjen lidhës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 2,

(b) heqjen e reagentit lidhës të PD-L1 të palidhur, dhe

(c) zbulimin e pranisë ose të mungesës së lidhjes së agjentit lidhës të PD-L1.

7. Metoda sipas pretendimit 6, që përfshin edhe quantifikimin e shkallës së lidhjes së reagentit lidhës.

8. Një kit që përmban antitrupin e izoluar ose fragmentin antigjen lidhës të tij sipas cilitdo prej pretendimeve 1 ose 2 dhe një komplet reagentësh për zbulimin e një kompleksi të antitrupit ose fragmentit antigjen lidhës të lidhur me PD-L1 e njeriut.

9. Kiti sipas pretendimit 8, ku antitrupi ose fragmenti antigjen lidhës përmban SEQ ID NO: 13 dhe SEQ ID NO:20, ose përmban SEQ ID NO:25 dhe SEQ ID NO:32, ku X në SEQ ID NO:32 është Q.

(11) **9569**

(97) EP3313845 / 12/08/2020

(96) 16738322.3 / 28/06/2016

(22) 09/11/2020

(21) AL/P/ 2020/747

(54) **KONJUGATË TË ANTITRUPAVE TË PROJEKTUAR ME CISTEINË**
15/12/2020

(30) 201562186254 P 29/06/2015 US and 201662338245 P 18/05/2016 US

(71) ImmunoGen, Inc.

830 Winter Street, Waltham, MA 02451, US

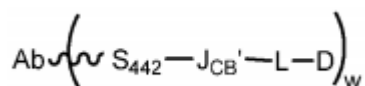
(72) MILLER, Michael Louis (4 Maymont Drive, Framingham, MA 01701); YODER, Nicholas C. (81 Toxteth Street Unit 2, Brookline, MA 02446) ;BAI, Chen (231 Broadway, Arlington, MA 02474)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

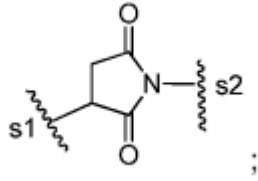
1. Një konjugat i agjentit antitrup-citotoksik i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Ab është një antitrup që ka një mbetje cisteine te pozicioni numerik EU/OU 442 i një zinxhiri të rëndë të antitrupit, dhe është i lidhur në mënyrë kovalente te një pjesë lidhëse J_{CB'} përmes grupit tiol S₄₄₂ të mbetjes së cisteinës;

J_{CB'} është

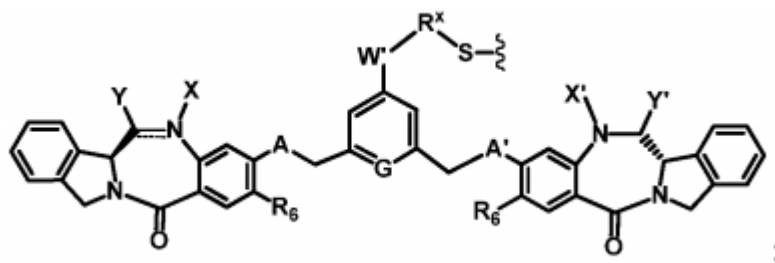
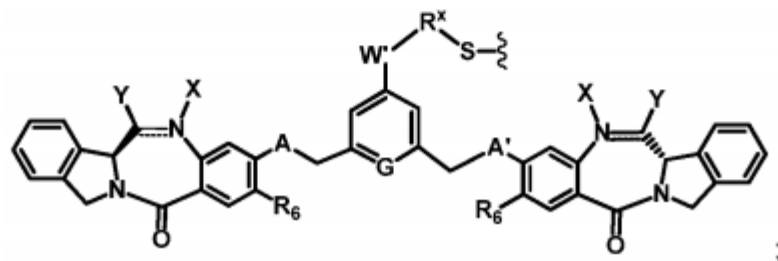
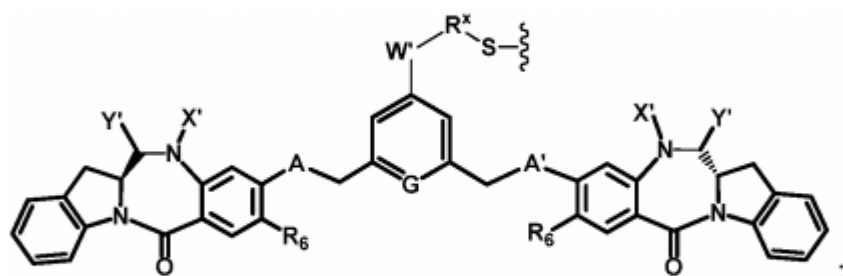
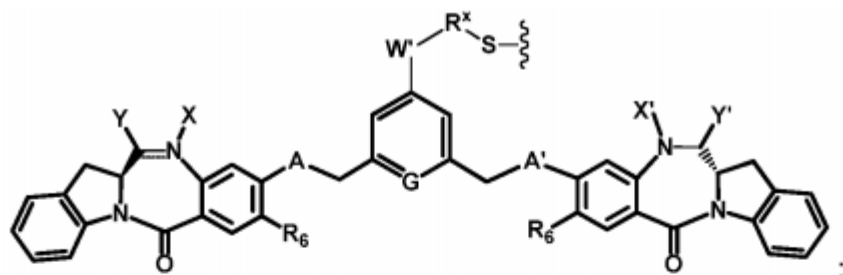
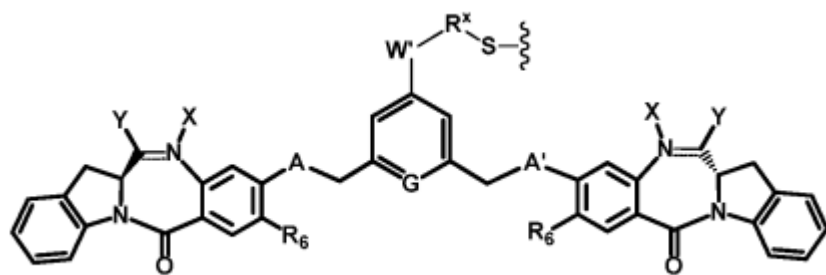


ku s1 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të mbetja e cisteinës, dhe s2 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të grupi L;

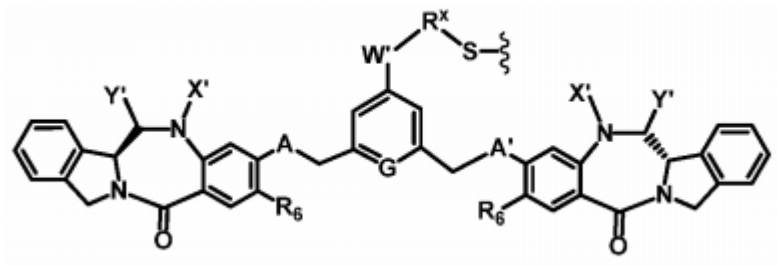
D është një agjent citotoksik i lidhur në mënyrë kovalente të një ndërlidhës L që është i lidhur në mënyrë kovalente të J_{CB'}; dhe,

w është 1 ose 2; opsionalisht mbetja e cisteinës të pozicioni 442 është në mënyrë rekombinuuese futur në Ab e sipërpërmendur; ku:

(i) D është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



ose



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe, X mungon dhe Y është -H, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X është zgjedhur nga -H, ose një grup mbrojtës aminik; dhe Y është zgjedhur nga -OR, -OCOR', -SR, -NR'R'', -SO₃M, -SO₂M ose -OSO₃M, ku M është -H ose një kation;

R është -H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni ose një grup PEG -(CH₂CH₂O)_n-R^c, ku n është një numër i plotë nga 1 deri në 24, dhe R^c është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni;

R' dhe R'' janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -H, -OH, -OR, -NRR^g, -COR, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një aril opsionalisht të zëvendësuar që ka nga 6 deri në 18 atome karboni, një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që ka 1 deri në 6 heteroatome të zgjedhur nga O, S, N dhe P, një grup PEG -(CH₂CH₂O)_n-R^c, dhe R^g është -H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni ose një grup PEG -(CH₂CH₂O)_n-R^c;

X' është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, një alkil, alkenil ose alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, fenil, dhe një grup amine-mbrojtës;

Y' është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, një grup okso, një alkil, alkenil ose alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni;

A dhe A' janë të zgjedhur nga -O- dhe -S-;

W' mungon, ose i zgjedhur nga -O-, -N(R^e)-, -N(R^e)-C(=O)-, -N(C(=O)R^e)-, -S- ose -CH₂-S-, -CH₂NR^e-;

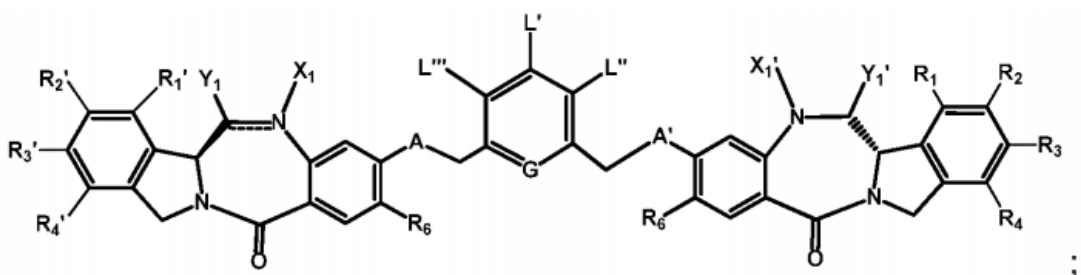
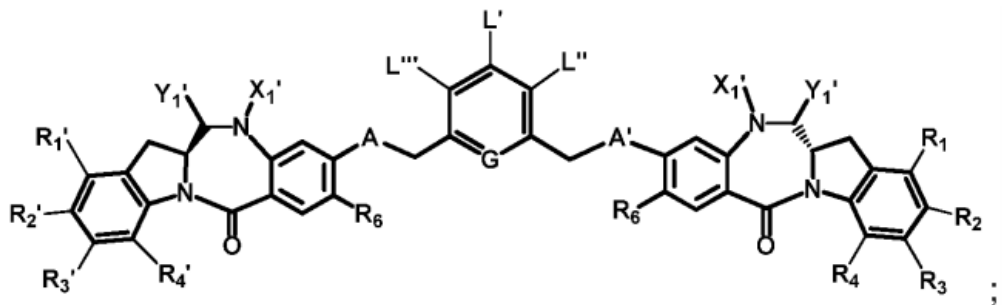
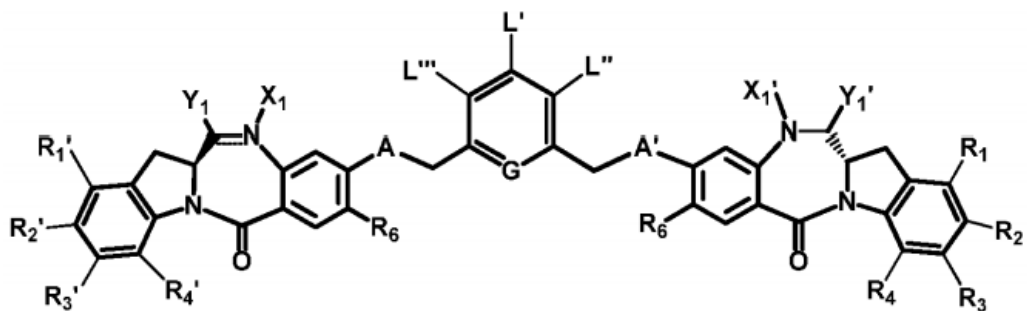
R^s mungon ose i zgjedhur nga një alkil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni;

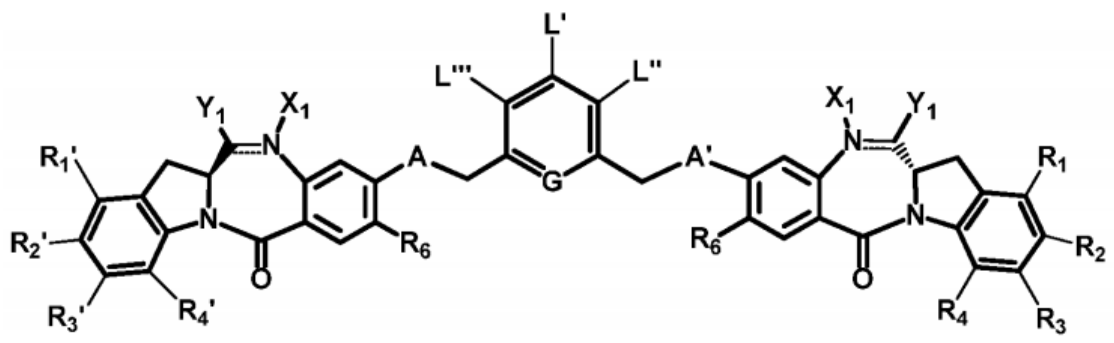
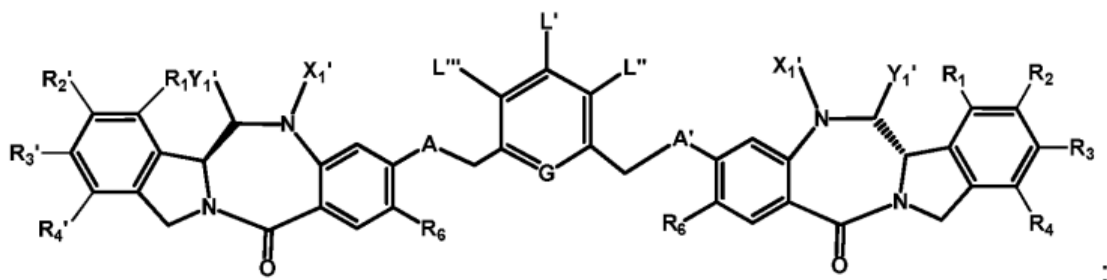
R^e është -H, një alkil, alkenil ose alkinil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni ose -(CH₂-CH₂-O)_n-R^k, ku R^k është një -H, një alkil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 6 atome karboni, opsionalisht që mban një grup aminik sekondar (*p.sh.*, -NHR¹⁰¹) ose aminik terciar (-NR¹⁰¹R¹⁰²) ose një heterocikël me 5- ose 6-elementë që përmban azot, ku R¹⁰¹ dhe R¹⁰² janë secili në mënyrë të pavarur një alkil, alkenil ose alkinil linear, të degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni;

G është zgjedhur nga -CH- ose -N-; dhe

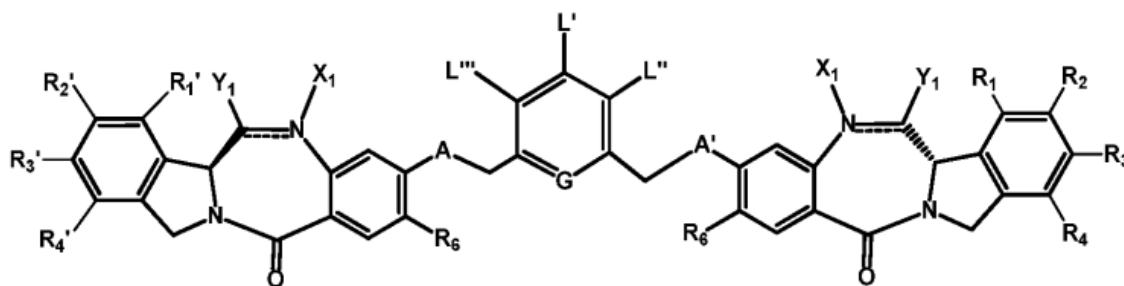
R₆ është -H, -R, -OR, -SR, -NR'R", -NO₂, ose halogjen; ose

(ii) D është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



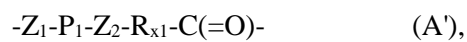


ose

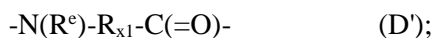


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

një prej L', L'', dhe L''' është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose



dhe dy të tjerët janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, halogjen, guanidinium $[-NH(C=NH)NH_2]$, -OR, -NR'R", -NO₂, -NR'COR", -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NR'R", ciano, një azido, -COR', -OCOR', dhe -OCONR'R";

një prej Z₁ dhe Z₂ është -C(=O)-, dhe tjetri është -NR₅-;

P₁ është një mbetje amino acide ose një peptid që përmban ndërmjet 2 deri në 20 mbetje amino acide;

R_{x1} është një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni;

R^c është -H, një alkil, alkenil ose alkinil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni ose $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$, ku R^k është një -H, një alkil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 6 atome karboni, opsionalisht që mban një grup aminik sekondar (p.sh., -NHR¹⁰¹) ose grup aminik terciar (-NR¹⁰¹R¹⁰²) ose një heterocikël me 5- ose 6-elementë që përmban azot, ku R¹⁰¹ dhe R¹⁰² janë secili në mënyrë të pavarur një alkil, alkenil ose alkinil linear, të degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni;

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe X₁ mungon dhe Y₁ është -H, ose një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X₁ është -H ose një pjesë amine mbrojtëse; dhe Y₁ është një grup largues i zgjedhur nga -OR, -OCOR', -OCOOR', -OCONR'R", -NR'R", -NR'COR", -NR'NR'R", një heterocikël me 5- ose 6- elementë opsionalisht i zëvendësuar që përmban azot, një guanidinium i përfaqësuar nga -NR'(C=NH)NR'R", një amino acid, ose një peptid i përfaqësuar nga -NRCOP', -SR, -SOR', halogjen, ciano, azido, -OSO₃H (ose një kripë e tij), sulfite (-SO₃H ose -SO₂H ose një kripë e tij), metabisulfite (H₂S₂O₅ ose një kripë e tij), mono-, di-, tri-, dhe tetra-tiofosfat (PO₃SH₃, PO₂S₂H₂, POS₃H₂, PS₄H₂ ose një kripë e tij), tio fosfat ester (RⁱO)₂PS(ORⁱ), RⁱS-, RⁱSO, RⁱSO₂, RⁱSO₃, tiosulfat (HS₂O₃ ose një kripë e tij), ditionite (HS₂O₄ ose kripë e tij), fosforoditioat (P(=S)(OR^k)(S)(OH) ose një kripë e tij), acid hidroksamik (R^kC(=O)NOH ose një kripë e tij), dhe formaldehid

sulfoksilat (HOCH_2SO_2 ose një kripë e tij) ose një përzierje e tyre, ku R^i është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 10 atome karboni dhe është zëvendësuar me të paktën një zëvendësues të zgjedhur nga $-\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, dhe $-\text{PO}_3\text{H}$; R^i mund të zëvendësohet më tej opsionalisht me një zëvendësues për një alkil të përshkruar këtu; R^j është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 6 atome karboni; R^k është një alkil, alkenil ose alkinil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni, aril, heterociklil ose heteroaril;

P' është një mbetje amino acide ose një peptid që përmban ndërmjet 2 deri në 20 mbetje amino acide,

R , për çdo rast, është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-\text{H}$, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$, një aril opsionalisht të zëvendësuar që ka 6 deri në 18 atome karboni, një unazë me 5- deri në 18-elementë opsionalisht e zëvendësuar që përmban një ose më shumë heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga azoti, oksigjeni, dhe sulfuri, ose një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që përmban 1 deri në 6 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga O, S, N dhe P;

R' dhe R'' janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{COR}$, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$, dhe një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që ka 1 deri në 6 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga O, S, N dhe P;

R^c është $-\text{H}$ ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni;

n është një numër i plotë nga 1 deri në 24;

X_1' është zgjedhur nga $-\text{H}$, një grup amine-mbrojtës, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$, një aril opsionalisht të zëvendësuar që ka 6 deri në 18 atome karboni, një unazë me 5- deri në 18-elementë opsionalisht e zëvendësuar që përmban një ose më shumë heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga azoti, oksigjeni, dhe sulfuri, dhe një unazë heterociklike

me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që përmban 1 deri në 6 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga O, S, N dhe P;

Y_1' është zgjedhur nga -H, një grup okso, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një aril me 6- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar, një unazë me 5- deri në 18- elementë opsionalisht e zëvendësuar që përmban një ose më shumë heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga azoti, oksigjeni, dhe sulfuri, një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që ka 1 deri në 6 heteroatome;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_1', R_2', R_3'$ dhe R_4' janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, halogjen, guanidinium $[-NH(C=NH)NH_2]$, -OR, -NR'R'', -NO₂, -NCO, -NR'COR'', -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃-H, -OSO₃H, -SO₂NR'R'', ciano, një azido, -COR', -OCOR', dhe -OCONR'R'';

R_6 është -H, -R, -OR, -SR, -NR'R'', -NO₂, ose halogjen;

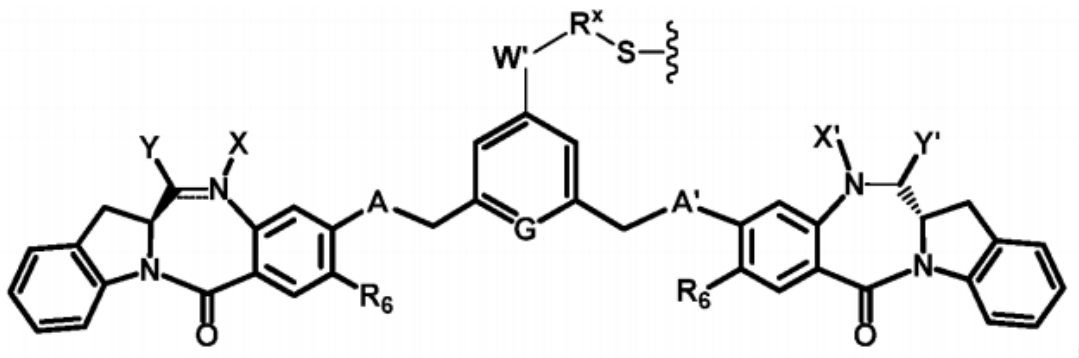
G është -CH- ose -N-;

A dhe A' janë të njëjtë ose të ndryshëm, dhe janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -O-, okso (-C(=O)-), -CRR'O-, -CRR'-, -S-, -CRR'S-, -NR₅ dhe -CRR'N(R₅)-; dhe

R_5 për çdo rast është në mënyrë të pavarur -H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 10 atome karboni.

2. Konjugati i pretendimit 1, ku:

- (i) D është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe, X mungon dhe Y është -H, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X është -H, dhe Y është -OH ose -SO₃M;

M është -H ose një kation farmaceutikisht i pranueshëm i tij;

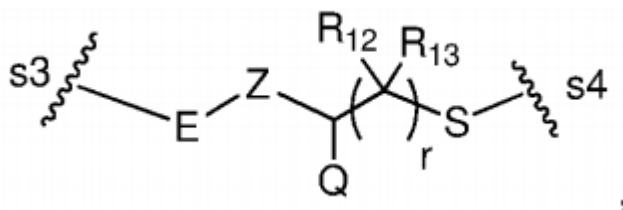
X' dhe Y' janë të dy -H;

A dhe A' janë të dy -O-;

R₆ është -OMe; dhe

R^x është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 6 atome karboni; dhe

(ii) -L- është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



ku:

s3 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të J_{CB}', dhe s4 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të D;

E është $-(CR_{10}R_{11})_q-$, cikloalkil, ose cikloalkilalkil;

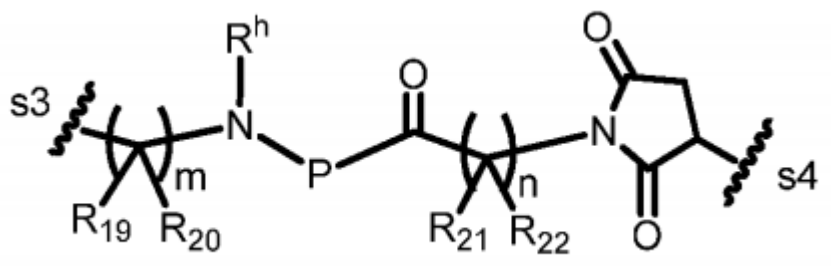
Z mungon, $-SO_2NR_9-$, $-NR_9SO_2-$, $-C(=O)-NR_9-$, $-NR_9-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-NR_9-(CH_2CH_2O)_p-$, $-NR_9-C(=O)-(CH_2CH_2O)_p-$, $-(OCH_2CH_2)_p-C(=O)NR_9-$, ose $-(OCH_2CH_2)_p-NR_9-C(=O)-$;

p është një numër i plotë nga 1 deri në 24;

Q është H, një zëvendësues i ngarkuar, ose një grup i jonizueshëm;

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , dhe R_{13} , për çdo rast, janë në mënyrë të pavarur H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar; dhe,

q dhe r, për çdo rast, janë në mënyrë të pavarur një numër i plotë ndërmjet 0 dhe 10; ose -L- është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



ku:

s3 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të J_{CB}' , dhe s4 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të D;

R_{19} deri në R_{22} , për çdo rast, janë në mënyrë të pavarur H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar;

m dhe n janë secili në mënyrë të pavarur një numër i plotë ndërmjet 0 dhe 10;

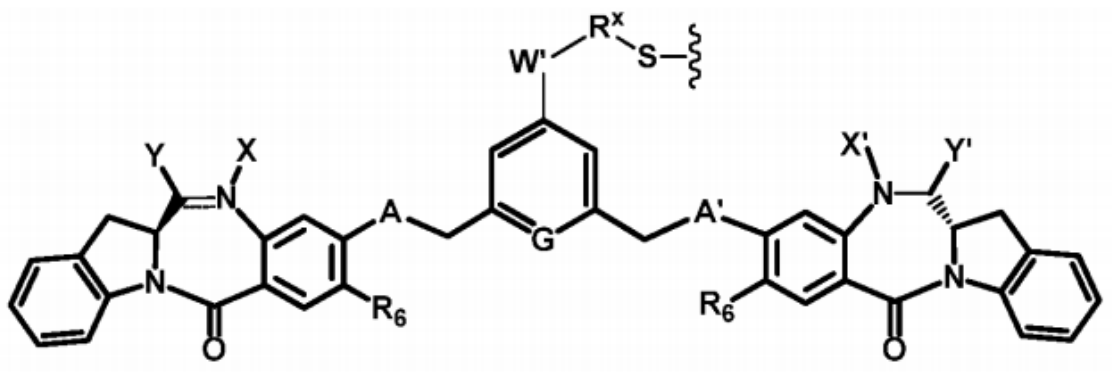
R^h është H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar;

P është një alkilen opsionalisht i zëvendësuar, $-(CH_2-CH_2-O)_j-$ (ku atomi i oksigjenit është i lidhur te grupi $-(C=O)-$ i lidhur te P), një mbetje amino acide ose një peptid që përmban 2 deri në 20 mbetje amino acide; dhe

j është një numër i plotë nga 1 deri në 24.

3. Konjugati i pretendimit 1, ku:

(i) D është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe, X mungon dhe Y është -H, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X është -H, dhe Y është -OH ose -SO₃M; M është -H ose një kation farmaceutikisht i pranueshëm i tij;

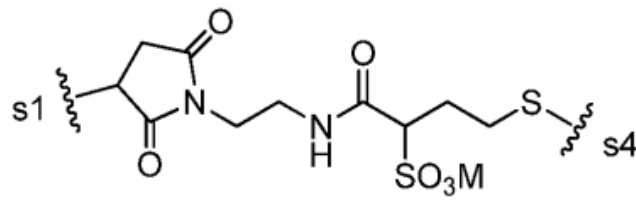
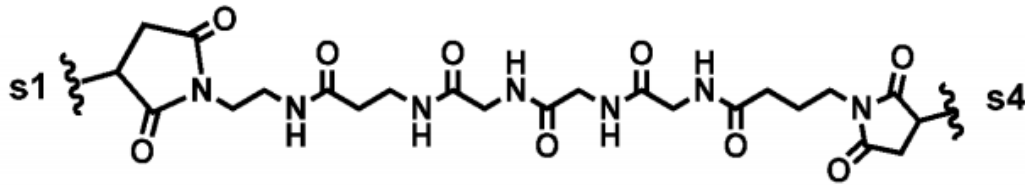
X' dhe Y' janë të dy -H;

A dhe A' janë të dy -O-;

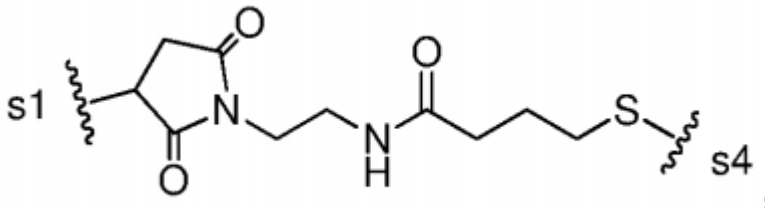
R₆ është -OMe; dhe

R^x është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 6 atome karboni; dhe

(ii) -J_{CB}'-L- është e përfaqësuar nga çdo njëra prej formulave strukturore të mëposhtme:



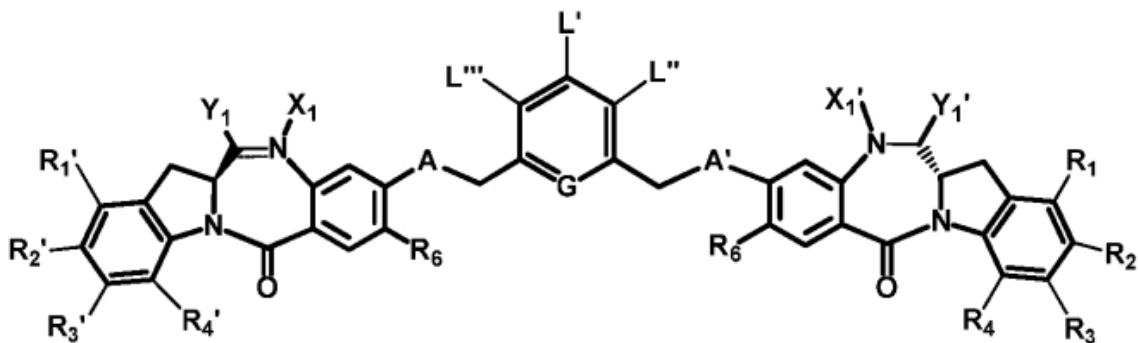
dhe



ku M është H⁺ ose një kation farmaceutikisht i pranueshëm i tij.

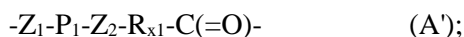
4. Konjugati i pretendimit 1, ku:

(i) D është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

L' është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



L'' dhe L''' janë të dy -H;

një prej Z₁ dhe Z₂ është -C(=O)-, dhe tjetri është -NR₅-;

P₁ është një peptid që përmban ndërmjet 2 deri në 5 mbetje amino acide;

R_{x1} është një alkil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 6 atome karboni opsionalisht të zëvendësuar me halogjen, -OH, -SO₃H, (C₁-C₃)alkil, (C₁-C₃)alkoksi, halo(C₁-C₃)alkil, ose një zëvendësues i ngarkuar ose një grup i jonizueshëm Q;

Q është -SO₃H ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe X₁ mungon dhe Y₁ është -H, ose një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X₁ është -H ose një pjesë amine mbrojtëse; dhe Y₁ është zgjedhur nga -OR, -OCOR', -SR, -NR'R'', një heterocikël me 5- ose 6- elementë opsionalisht i zëvendësuar që përmban azot, -SO₃M, -SO₂M, dhe -OSO₃M, ku M është H⁺ ose një kation farmaceutikisht i pranueshëm i tij;

R, R', dhe R'' janë secili në mënyrë të pavarur -H ose (C₁-C₃)alkil;

X₁' është -H, -OH, ose Me;

Y₁' është -H ose okso;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' dhe R₄' janë në mënyrë të pavarur -H, halogjen, -NO₂, -OH, (C₁-C₃)alkil, halo(C₁-C₃)alkil, ose (C₁-C₃)alkoksi;

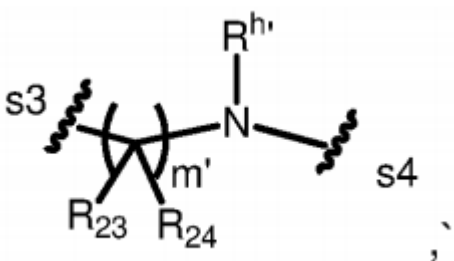
R₆ është -H, -R, -OR, -SR, -NR'R'', -NO₂, ose halogjen;

G është -CH- ose -N-;

A dhe A' janë të njëjtë ose të ndryshëm, dhe janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -O- dhe -S-; dhe

R₅ është -H ose (C₁-C₃)alkil; dhe

(ii)-L- është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



ku:

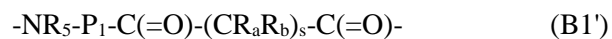
s₃ është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të J_{CB}', dhe s₄ është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të D;

R₂₃ dhe R₂₄, për çdo rast, janë në mënyrë të pavarur H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar;

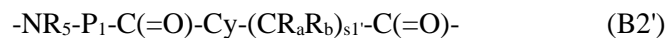
m' është një numër i plotë ndërmjet 0 dhe 10; dhe

R^h është H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar.

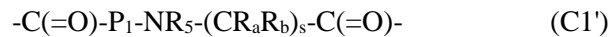
5. Konjugati i pretendimit 4, ku L' është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



;

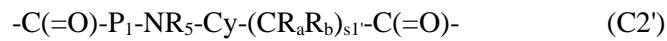


;



,

ose



ku:

R_a dhe R_b , për çdo rast, janë secili në mënyrë të pavarur -H, (C₁-C₃)alkil ose një zëvendësues i ngarkuar ose një grup i jonizueshëm Q;
s është një numër i plotë nga 1 deri në 6;
s1' është 0 ose një numër i plotë nga 1 deri në 6; dhe
Cy është një alkil ciklik që ka 5 ose 6 atome karboni në unazë opsionalisht të zëvendësuar me halogjen, -OH, (C₁-C₃)alkil, (C₁-C₃)alkoksi, ose halo(C₁-C₃)alkil.

6. Konjugati i pretendimit 4 ose 5, ku:

L' është e përfaqësuar nga formula (B1');

P₁ është Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe-N⁹-tosil-Arg, Phe-N⁹-nitro-Arg, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Leu-Ala-Leu, Ile-Ala-Leu, Val-Ala-Val, Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO: 14), β-Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO: 15), Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO: 16), Val-Arg, Arg-Val, Arg-Arg, Val-D-Cit, Val-D-Lys, Val-D-Arg, D-Val-Cit, D-Val-Lys, D-Val-Arg, D-Val-D-Cit, D-Val-D-Lys, D-Val-D-Arg, D-Arg-D-Arg, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala, D-Ala-D-Ala, Ala-Met, ose Met-Ala;

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe, X₁ mungon dhe Y₁ është -H; dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X₁ është -H, dhe Y₁ është -OH ose -SO₃M;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' dhe R₄' janë të gjithë -H;

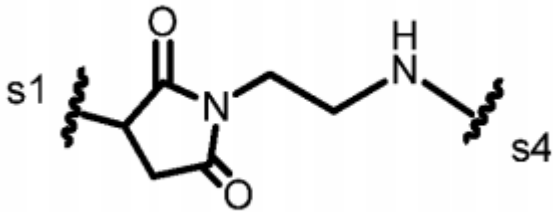
R₆ është -OMe;

X₁' dhe Y₁' janë të dy -H;

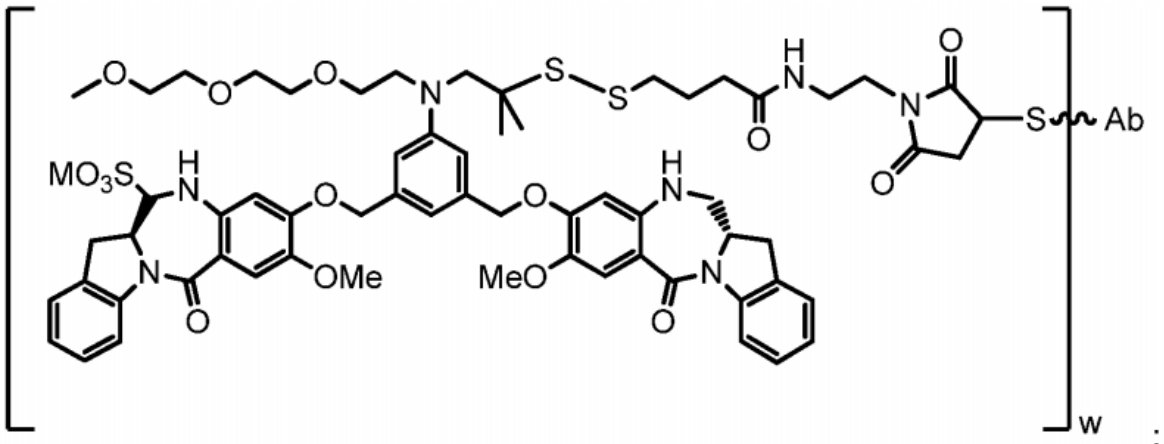
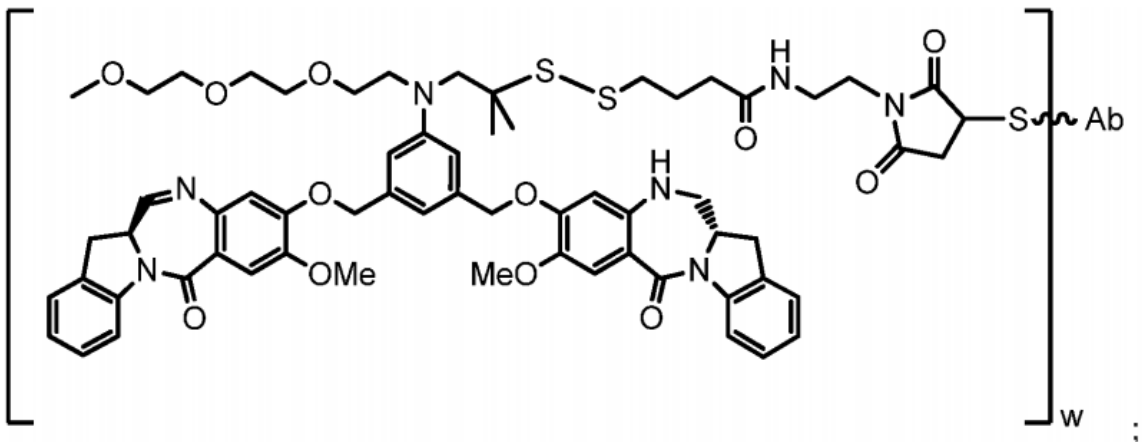
A dhe A' janë -O-; dhe

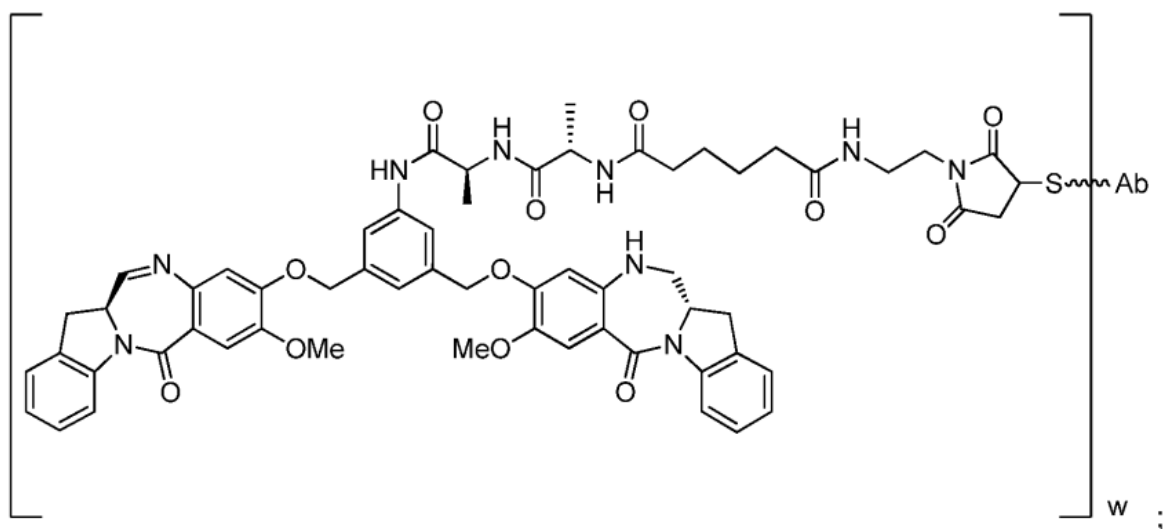
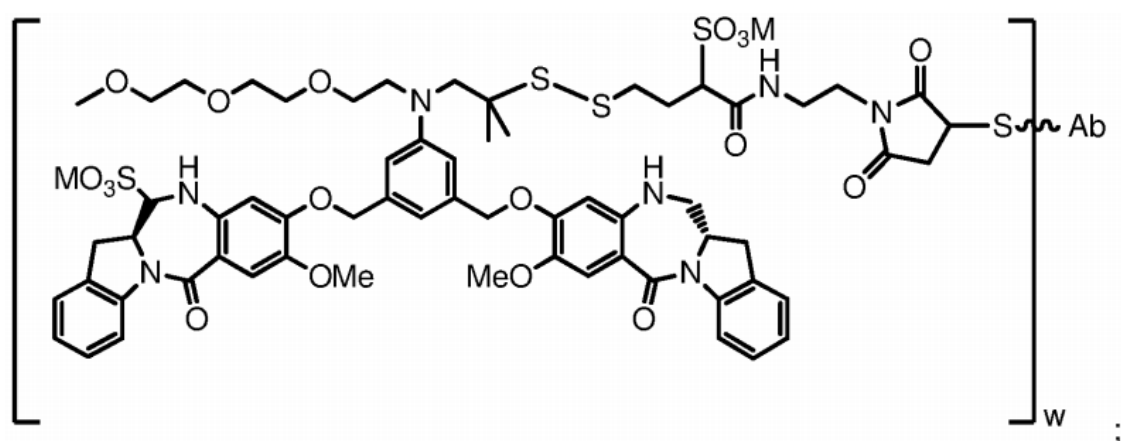
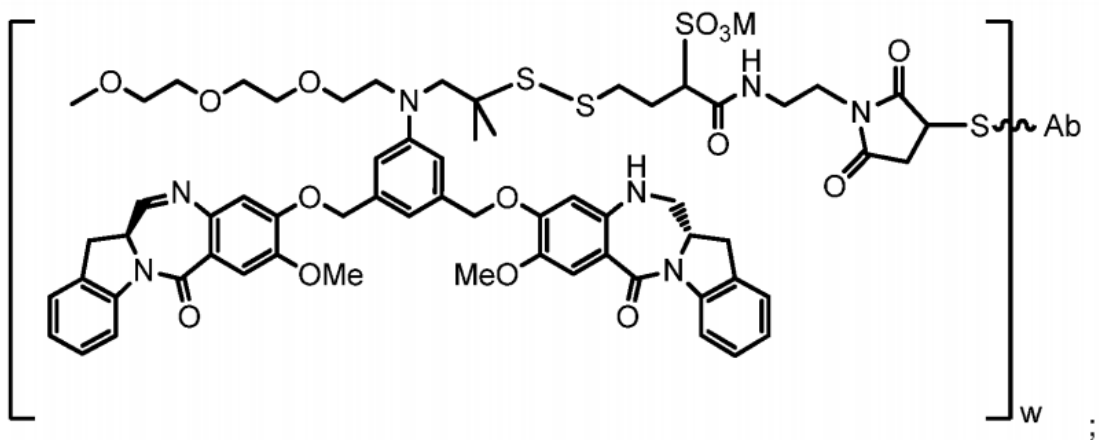
M është H^+ , Na^+ ose K^+ .

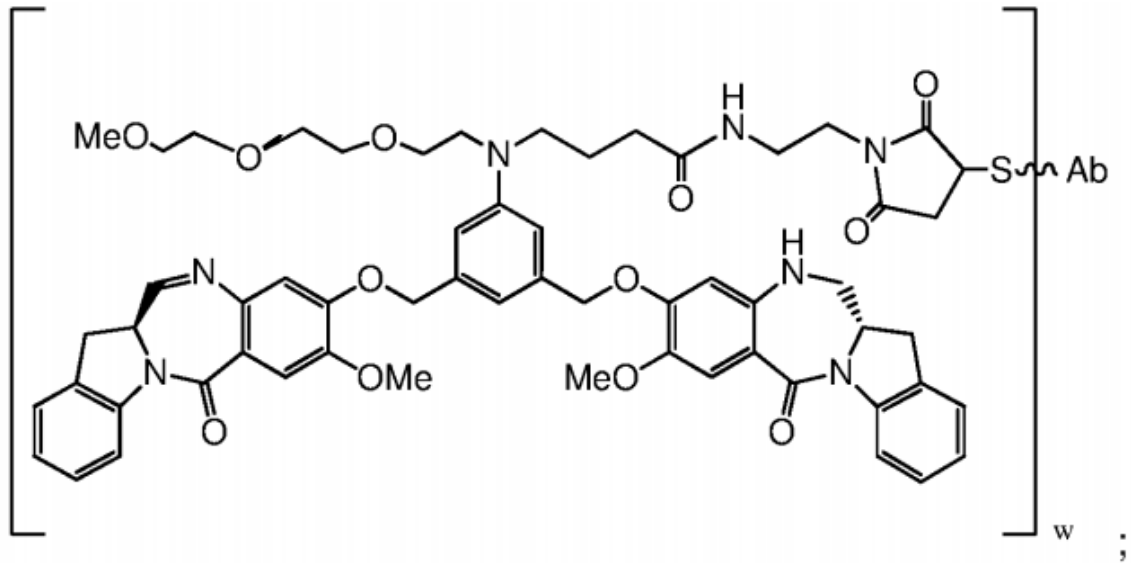
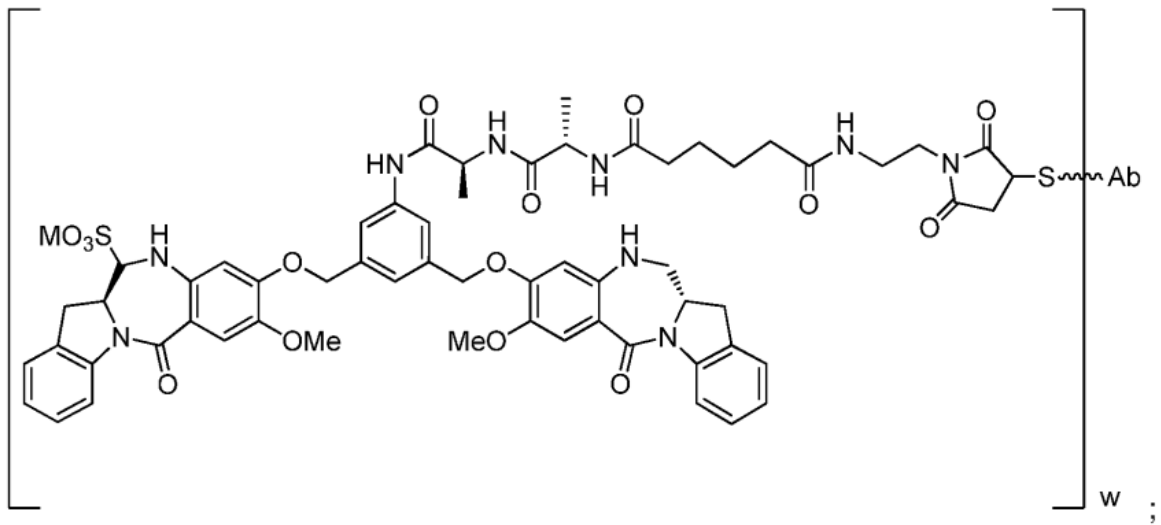
7. Konjugati i çdo njërit prej pretendimeve 4-6, ku $-J_{CB'-L}$ - është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:

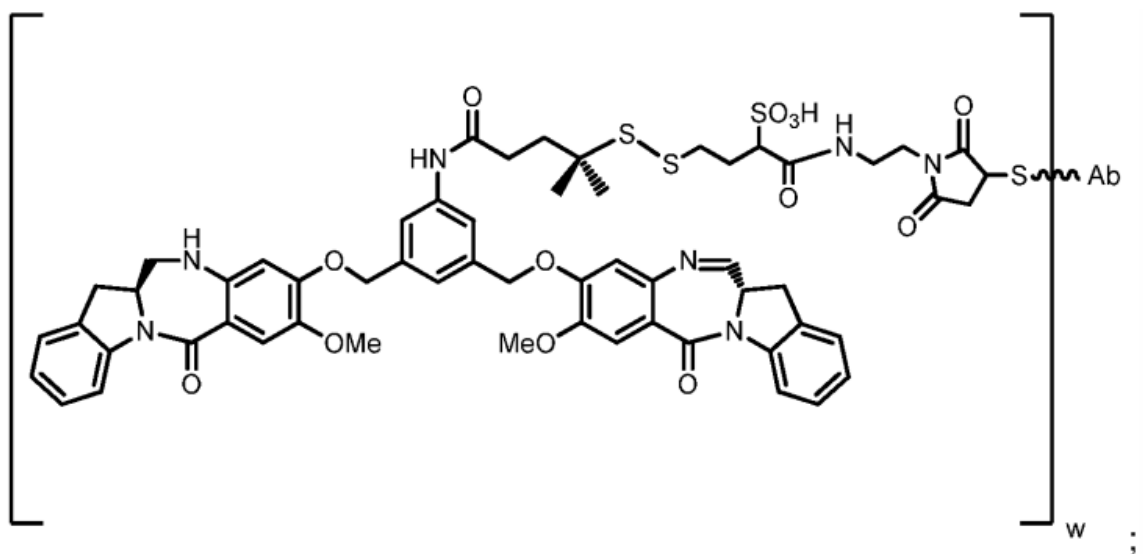
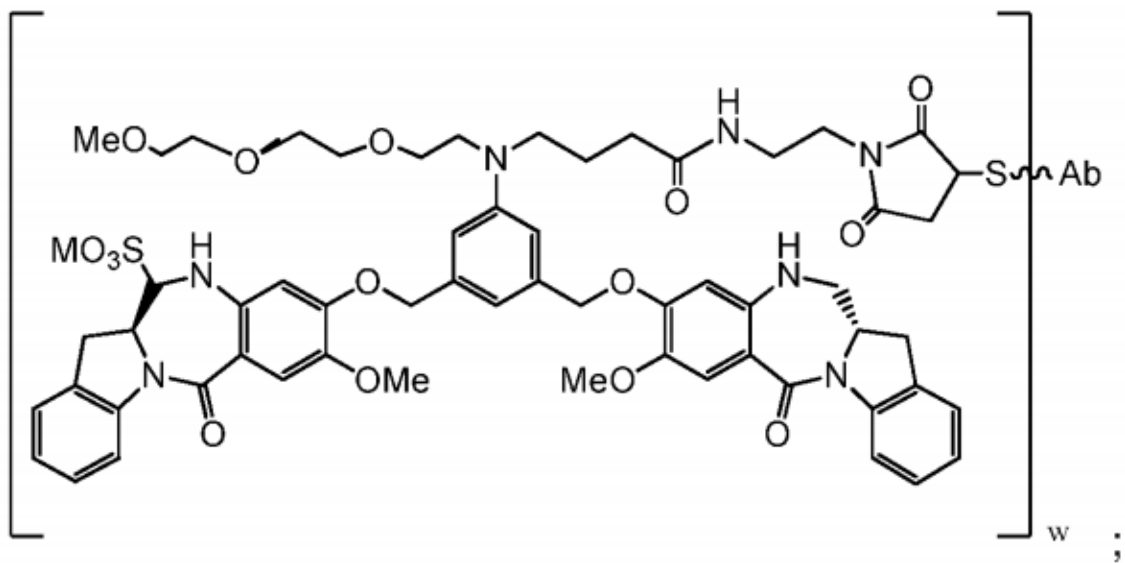


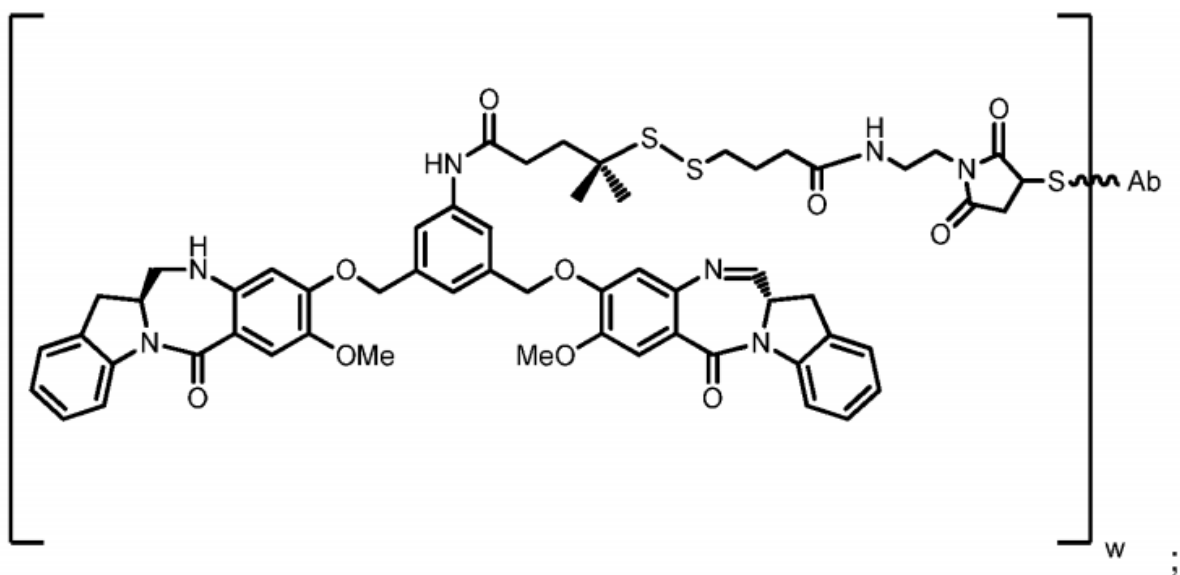
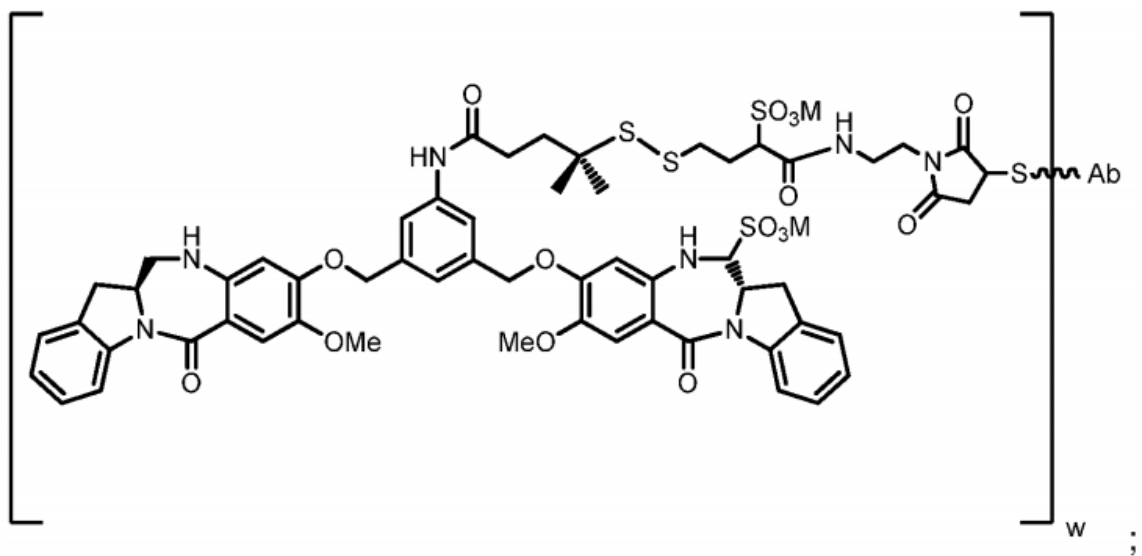
8. Konjugati i pretendimit 1, ku konjugati është i përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



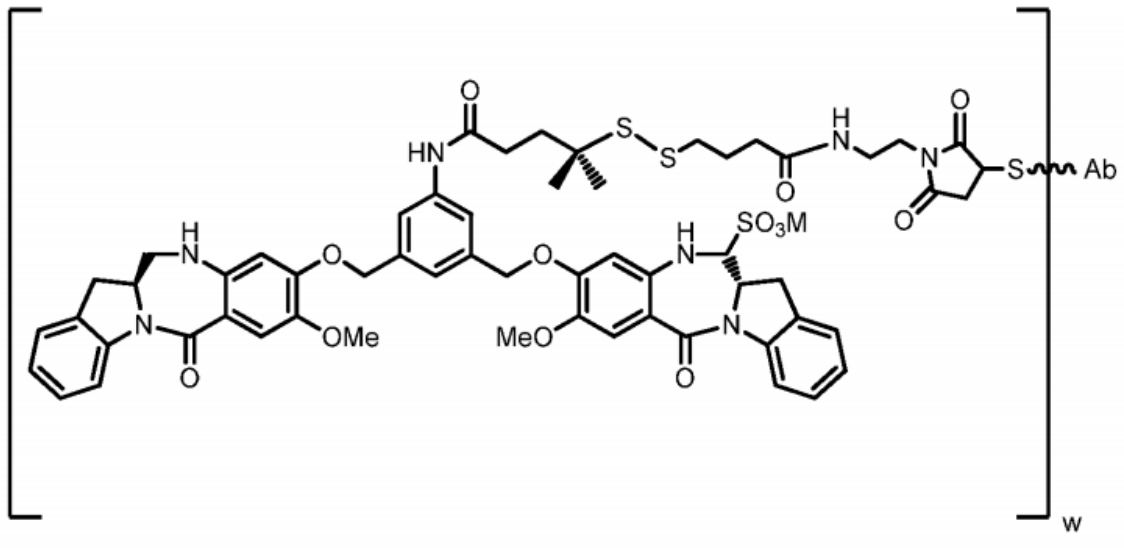






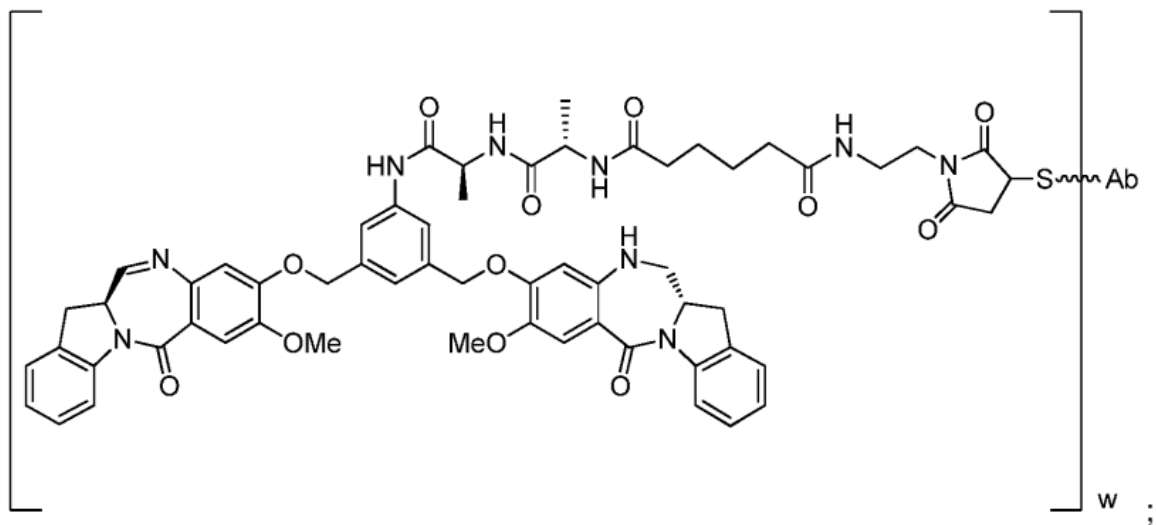


ose

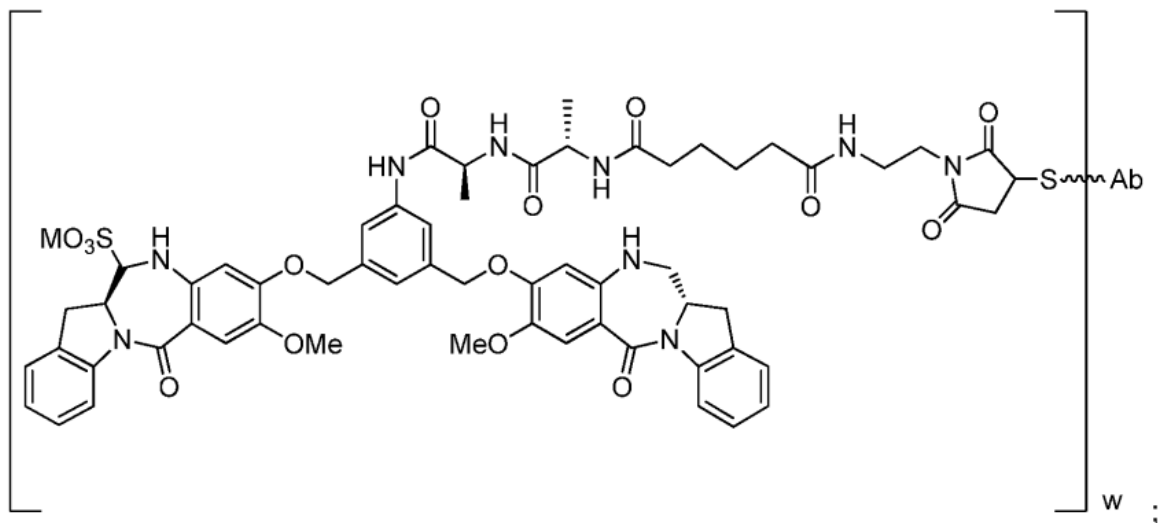


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku Ab është një antitруп; dhe M është H⁺ ose një kation farmaceutikisht i pranueshëm i tij.

9. Konjugati i pretendimit 8, ku konjugati është i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose



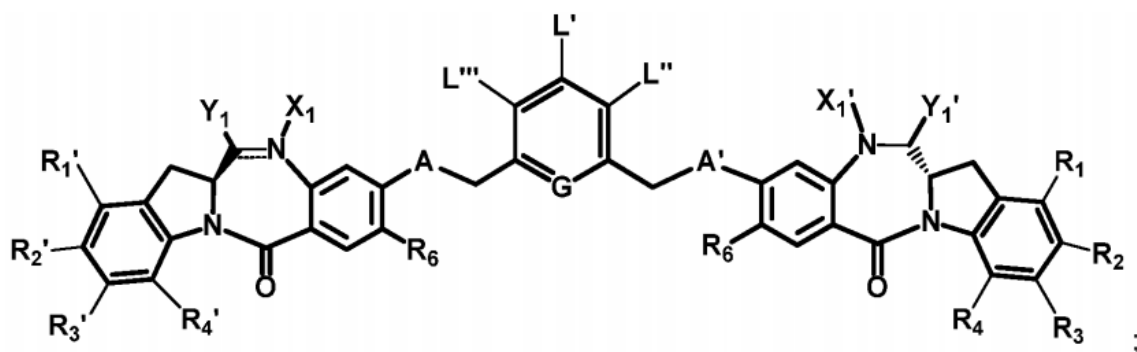
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

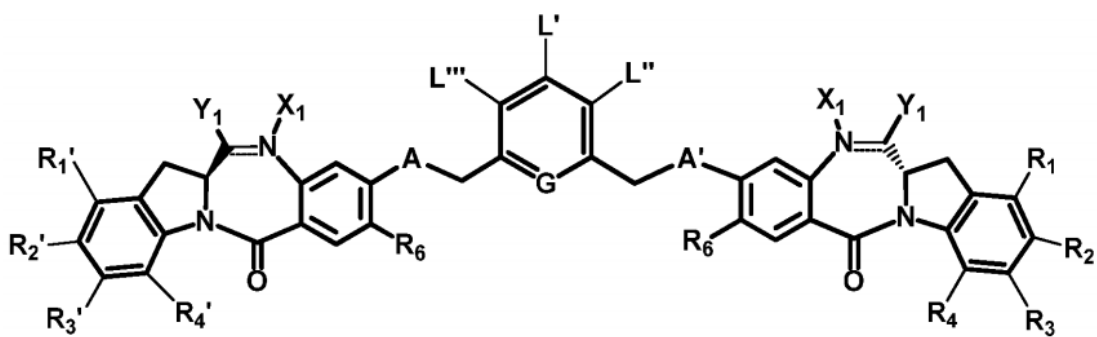
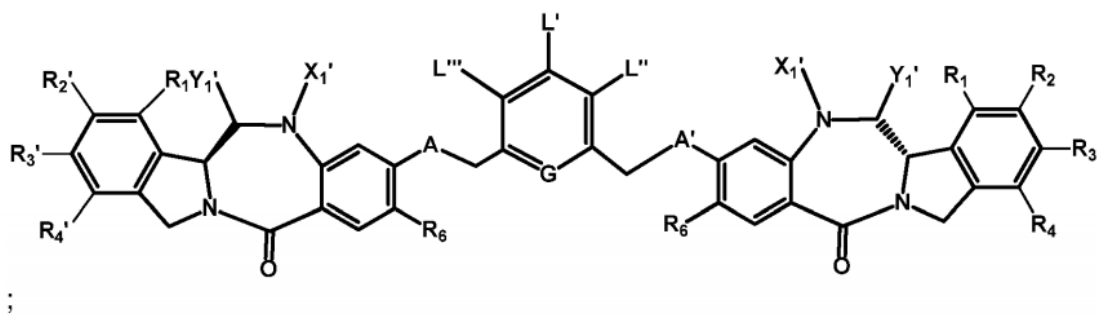
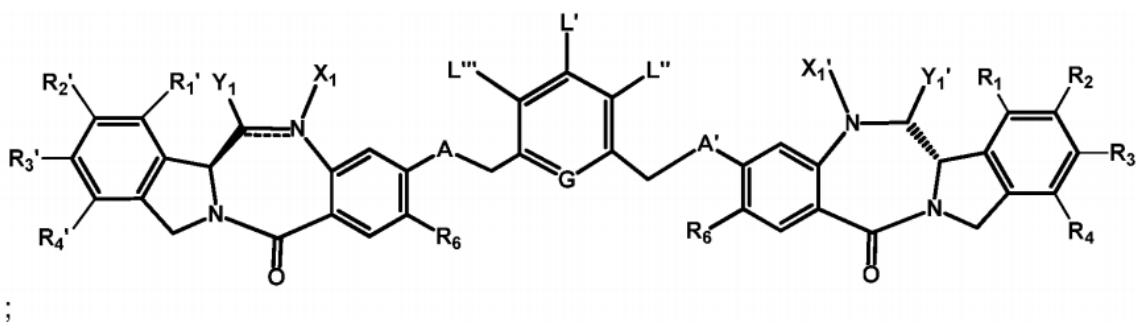
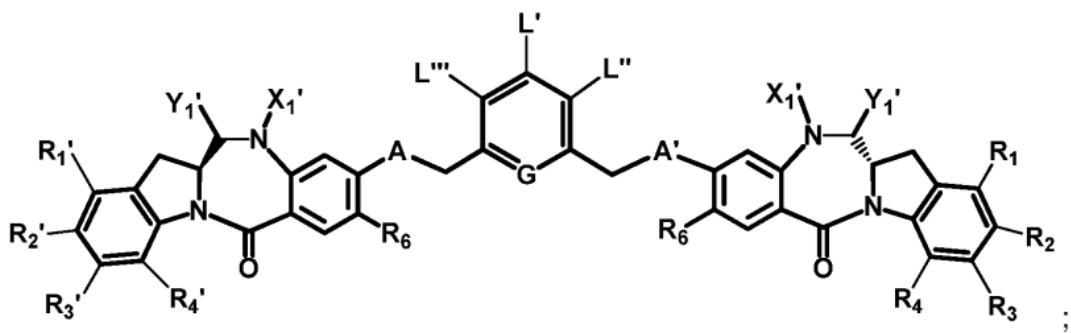
10. Një përbërje e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:

D-L-J_{CB},

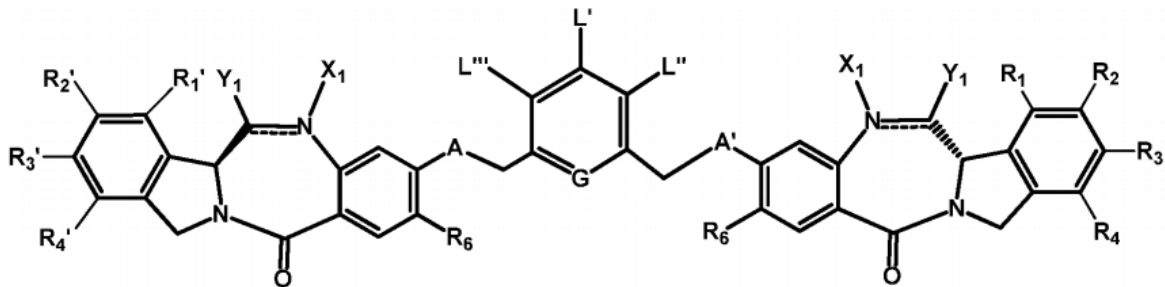
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

D është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



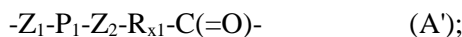


;ose



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

një prej L', L'', dhe L''' është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



dhe dy të tjerët janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, halogjen, guanidinium $[-NH(C=NH)NH_2]$, -OR, -NR'R'', -NO₂, -NR'COR'', -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NR'R'', ciano, një azido, -COR', -OCOR', dhe -OCONR'R'';

një prej Z₁ dhe Z₂ është -C(=O)-, dhe tjetri është -NR₅-;

P₁ është një mbetje amino acide ose një peptid që përmban ndërmjet 2 deri në 20 mbetje amino acide;

R_{x1} është një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni;

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe X₁ mungon dhe Y₁ është -H, ose një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X₁ është -H ose një pjesë amine mbrojtëse; dhe Y₁ është një grup largues i zgjedhur nga -OR, -OCOR', -OCOOR', -OCONR'R'', -NR'R'', -NR'COR'', -NR'NR'R'', një heterocikël me 5- ose 6- elementë opsionalisht i zëvendësuar që përmban azot, një guanidinium i përfaqësuar nga -NR'(C=NH)NR'R'', një amino acid, ose një peptid i përfaqësuar nga -NRCOP', -SR, -SOR', halogjen, ciano, azido, -OSO₃H (or një kripë e tij), sulfite (-SO₃H ose -SO₂H ose një kripë e tij), metabisulfite (H₂S₂O₅ ose një kripë e tij), mono-, di-, tri-, dhe tetra-tiofosfat (PO₃SH₃, PO₂S₂H₂, POS₃H₂, PS₄H₂ ose një kripë e tij), tio fosfat ester (RⁱO)₂PS(ORⁱ), RⁱS-, RⁱSO,

R^iSO_2 , R^iSO_3 , tiosulfat (HS_2O_3 ose një kripë e tij), ditionite (HS_2O_4 ose kripë e tij), fosforoditioat ($P(=S)(OR^k)(S)(OH)$ ose një kripë e tij), acid hidroksamik ($R^kC(=O)NOH$ ose një kripë e tij), dhe formaldehid sulfoksilat ($HOCH_2SO_2^-$ ose një kripë e tij) ose një përzierje e tyre, ku R^i është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 10 atome karboni dhe është zëvendësuar me të paktën një zëvendësues të zgjedhur nga $-N(R^j)_2$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, dhe $-PO_3H$; R^i mund të zëvendësohet më tej opsionalisht me një zëvendësues për një alkil të përshkruar këtu; R^j është një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 6 atome karboni; R^k është një alkil, alkenil ose alkinil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 10 atome karboni, aril, heterociklik ose heteroaril;

P' është një mbetje amino acide ose një peptid që përmban ndërmjet 2 deri në 20 mbetje amino acide,

R , për çdo rast, është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej-H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, një aril opsionalisht të zëvendësuar që ka 6 deri në 18 atome karboni, një unazë me 5- deri në 18-elementë opsionalisht e zëvendësuar që përmban një ose më shumë heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga azoti, oksigjeni, dhe sulfuri, ose një unazë heterociklike me 3- deri në 18-elementë opsionalisht të zëvendësuar që përmban 1 deri në 6 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga O, S, N dhe P;

R' dhe R'' janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -H, -OH, -OR, -NHR, -NR₂, -COR, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, dhe një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që ka 1 deri në 6 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga O, S, N dhe P;

R^c është -H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni;

n është një numër i plotë nga 1 deri në 24;

X_1 ' është zgjedhur nga -H, një grup amine-mbrojtës, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, një aril opsionalisht të zëvendësuar që ka 6 deri në 18 atome karboni, një unazë me 5- deri në 18-elementë opsionalisht e zëvendësuar që përmban një ose më shumë heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga azoti, oksigjeni, dhe sulfuri, dhe një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që përmban 1 deri në 6 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga O, S, N dhe P;

Y_1' është zgjedhur nga -H, një grup okso, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një aril me 6-deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar, një unazë me 5- deri në 18-elementë opsionalisht e zëvendësuar që përmban një ose më shumë heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga azoti, oksigjeni, dhe sulfuri, një unazë heterociklike me 3- deri në 18- elementë opsionalisht të zëvendësuar që ka 1 deri në 6 heteroatome;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_1', R_2', R_3'$ dhe R_4' janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, një alkil, alkenil ose alkinil opsionalisht i zëvendësuar linear, i degëzuar ose ciklik që ka nga 1 deri në 10 atome karboni, një njësi polietilen glikol $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$, halogjen, guanidinium $[-NH(C=NH)NH_2]$, -OR, -NR'R", -NO₂, -NCO, -NR'COR", -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NR'R", ciano, një azido, -COR', -OCOR', dhe -OCONR'R";

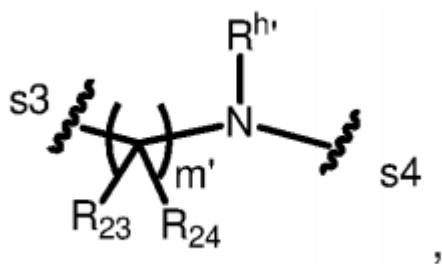
R_6 është -H, -R, -OR, -SR, -NR'R", -NO₂, ose halogjen;

G është -CH- ose -N-;

A dhe A' janë të njëjtë ose të ndryshëm, dhe janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -O-, okso (-C(=O)-), -CRR'O-, -CRR'-, -S-, -CRR'S-, -NR₅ dhe -CRR'N(R₅)-; dhe

R_5 për çdo rast është në mënyrë të pavarur -H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 10 atome karboni;

-L- është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



ku:

s3 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të J_{CB}

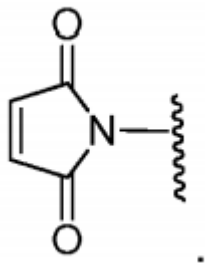
dhe s4 është vendi i lidhur në mënyrë kovalente të D;

R_{23} dhe R_{24} , për çdo rast, janë në mënyrë të pavarur H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar;

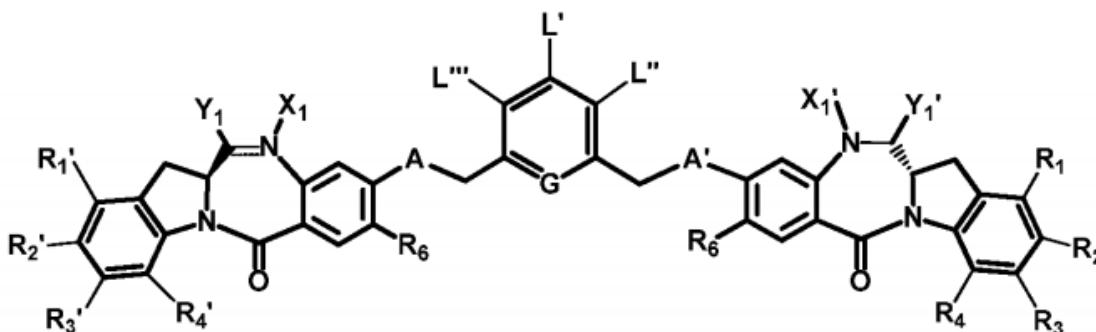
m' është një numër i plotë ndërmjet 0 dhe 10;

R^h është H ose një alkil opsionalisht i zëvendësuar; dhe

J_{CB} është

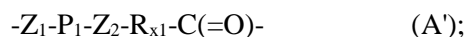


11. Përbërja e pretendimit 10, ku përbërja është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

L' është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



L'' dhe L''' janë të dy -H;

një prej Z₁ dhe Z₂ është -C(=O)-, dhe tjetri është -NR₅-, ku R₅ është -H ose (C₁-C₃)alkil;

P₁ është një peptid që përmban ndërmjet 2 deri në 5 mbetje amino acide;

R_{x1} është një alkil linear, i degëzuar ose ciklik që ka 1 deri në 6 atome karboni opsionalisht të zëvendësuar me halogjen, -OH, -SO₃H, (C₁-C₃)alkil, (C₁-C₃)alkoksi, halo(C₁-C₃)alkil, ose një zëvendësues i ngarkuar ose një grup i jonizueshëm Q;

Q është -SO₃H ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose një lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe X_1 mungon dhe Y_1 është -H, ose një alkil linear ose i degëzuar që ka 1 deri në 4 atome karboni, dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X_1 është -H ose një pjesë amine mbrojtëse; dhe Y_1 është një grup largues i zgjedhur nga -OR, -OCOR', -SR, -NR'R", një heterocikël me 5- ose 6- elementë opsionalisht i zëvendësuar që përmban azot, -SO₃M, -SO₂M, dhe -OSO₃M, ku M është H⁺ ose një kation farmaceutikisht i pranueshëm i tij;

R, R', dhe R" janë secili në mënyrë të pavarur -H ose (C₁-C₃)alkil;

X' është -H, -OH, ose Me;

Y' është -H ose okso;

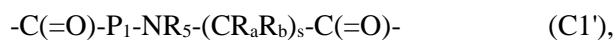
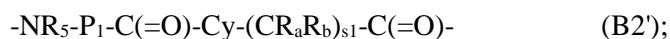
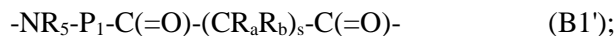
R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' dhe R₄' janë në mënyrë të pavarur -H, halogjen, -NO₂, -OH, (C₁-C₃)alkil, halo(C₁-C₃)alkil, ose (C₁-C₃)alkoksi;

A dhe A' janë të njëjtë ose të ndryshëm, dhe janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga -O- dhe -S-;

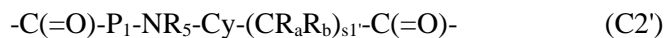
G është zgjedhur nga -CH- ose -N-;

R₆ është -H, -R, -OR, -SR, -NR'R", -NO₂, ose halogjen.

12. Përbërja e pretendimit 11, ku L' është e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose



ku:

R_a dhe R_b, për çdo rast, janë secili në mënyrë të pavarur -H, (C₁-C₃)alkil ose një zëvendësues i ngarkuar ose një grup i jonizueshëm Q;

s është një numër i plotë nga 1 deri në 6;

s1' është 0 ose një numër i plotë nga 1 deri në 6; dhe

Cy është një alkil ciklik që ka 5 ose 6 atome karboni në unazë opsionalisht të zëvendësuar me halogjen, -OH, (C₁-C₃)alkil, (C₁-C₃)alkoksi, ose halo(C₁-C₃)alkil.

13. Përbërja e pretendimit 12, ku përbërja është e përfaqësuar nga formula (B1'), ku:

P₁ është Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe-N⁹-tosil-Arg, Phe-N⁹-nitro-Arg, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Leu-Ala-Leu, Ile-Ala-Leu, Val-Ala-Val, Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO: 14), β-Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO: 15), Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO: 16), Val-Arg, Arg-Val, Arg-Arg, Val-D-Cit, Val-D-Lys, Val-D-Arg, D-Val-Cit, D-Val-Lys, D-Val-Arg, D-Val-D-Cit, D-Val-D-Lys, D-Val-D-Arg, D-Arg-D-Arg, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala, D-Ala-D-Ala, Ala-Met, ose Met-Ala;

vija dyfishe \equiv ndërmjet N dhe C përfaqëson një lidhje njëfishe ose lidhje dyfishe, me kusht që kur ajo është një lidhje dyfishe, X₁ mungon dhe Y₁ është -H; dhe kur ajo është një lidhje njëfishe, X₁ është -H, dhe Y₁ është -OH ose -SO₃M;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' dhe R₄' janë të gjithë -H;

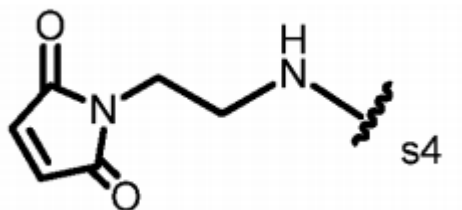
R₆ është -OMe;

X₁' dhe Y₁' janë të dy -H;

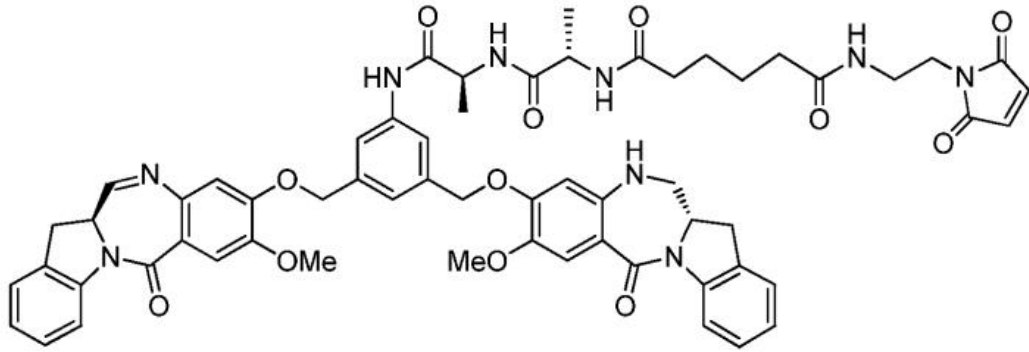
A dhe A' janë -O-;

M është H⁺, Na⁺ ose K⁺; dhe

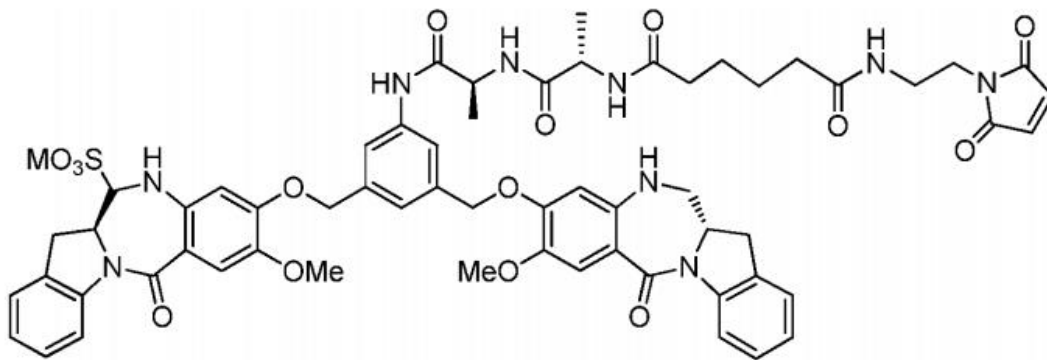
-L-J_{CB} është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



14. Përbërja e pretendimit 10, ku përbërja është e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



ose



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

15. Një kompozim farmaceutik që përfshin konjugatin e çdo njërit prej pretendimeve 1-9 dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm.

16. Një konjugat siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1-9 për përdorim në trajtimin e një sëmundje.

17. Një konjugat siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1-9 për përdorim në një metodë të frenimit të rritjes jonormale të qelizave ose trajtimin e një çrregullimi shumues në një gjitar, që përfshin administrimin te gjitari i sipërpërmendur një sasi terapeutikisht efektive të konjugatit, dhe, opsionalisht, një agjent të dytë terapeutik, opsionalisht ku:

- (i) metoda është për trajtimin e kancerit;
- (ii) metoda është për trajtimin e një kanceri hematologjik ose një tumor të ngurtë;
- (iii) metoda është për trajtimin e një tumori të ngurtë të zgjedhur nga melanoma, kanceri i mushkërive (*p.sh.*, jo kancer i mushkërive me qeliza të vogla), kanceri i vezoreve, kanceri endometrial, kanceri peritoneal, kanceri i pankreasit, kanceri i gjirit, kanceri i prostatës, dhe kanceri i qafës së mitrës; ose
- (iv) metoda është për trajtimin e një kanceri hematologjik të zgjedhur nga leuçemia (*p.sh.*, leuçemia akute mieloide (AML), leuçemia akute limfoblastike (ALL), leuçemia limfoblastike akute B (B-ALL), leuçemia mielogjene kronike (CML), leuçemia limfocitike kronike (CLL)) dhe limfoma.

(11) **9570**

(97) EP3293186 / 23/09/2020

(96) 17189935.4 / 29/07/2015

(22) 09/11/2020

(21) AL/P/ 2020/748

(54) **PIRIMIDONET SI FRENUES TË FAKTORIT KSIA**

15/12/2020

(30) 201462058316 P 01/10/2014 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, US

(72) EWING, William R. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); YANG, Wu (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); CORTE, James R. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); WANG, Yufeng (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); FANG, Tianan (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); ORWAT, Michael J. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); PINTO, Donald J.P. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); SMITH II, Leon M. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); DE LUCCA, Indawati (9 Hunters Ridge Dr, Pennington, New Jersey 08534);

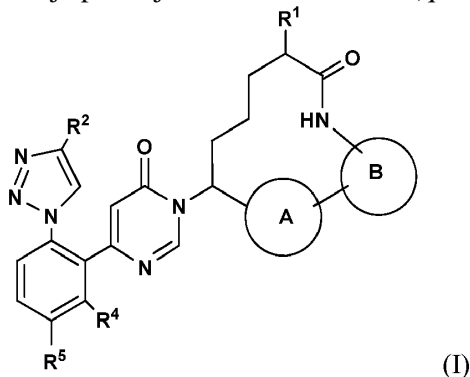
DILGER, Andrew K. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); PABBISETTY, Kumar Balashanmuga (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); ZHU, Yeheng (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534); WEXLER, Ruth R. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534)

(74) Fatos DEGA

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

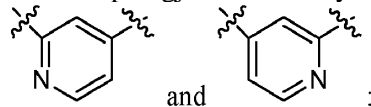
(57)

1. Një përbërje farmaceutike orale (që merret nga goja), që përmban një përbërës me Formulë (I):

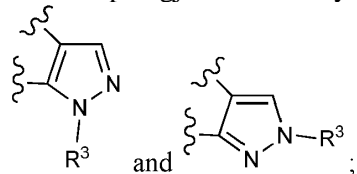


ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose solvat i tij, ku:

unaza A përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga



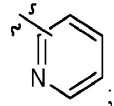
unaza B përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga



R^1 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C_{1-4} alkil;

R^2 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga F, Cl, CF_3 , CHF_2 , dhe COOH;

R^3 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , dhe



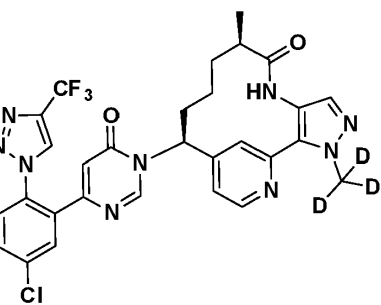
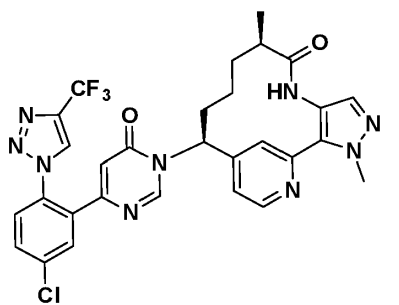
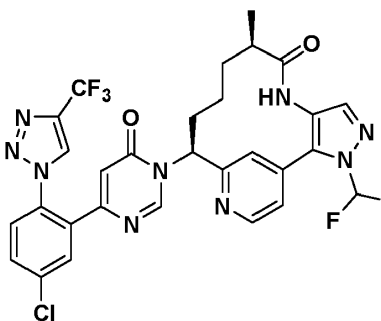
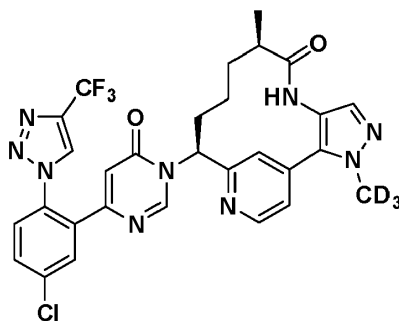
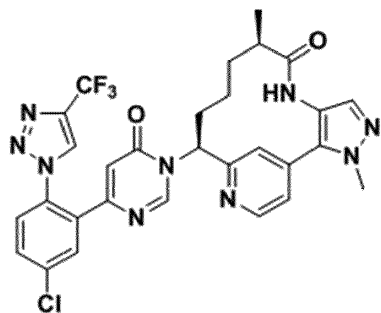
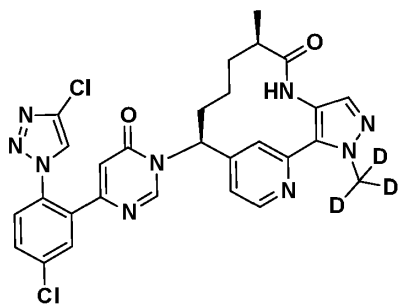
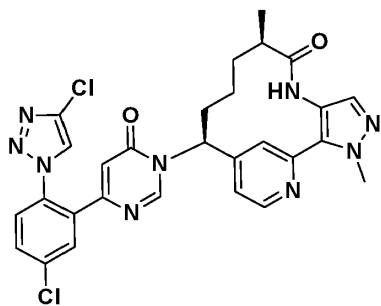
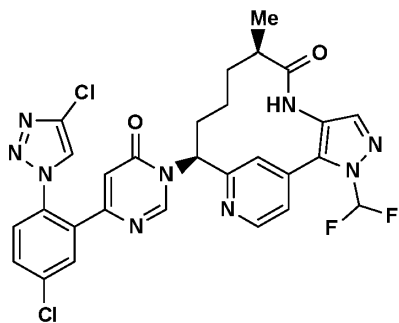
R^4 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe F; dhe

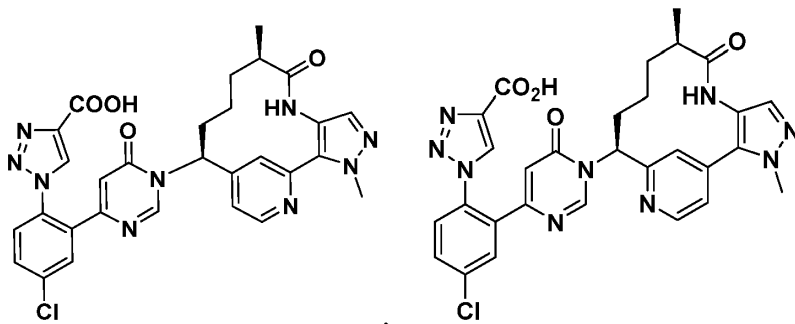
R^5 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, F, Cl, CH_3 , dhe OCH_3 ;

dhe një bartës (transportues) ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm.

2. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 1, ku R^2 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga F, Cl, CF_3 , dhe CHF_2 .

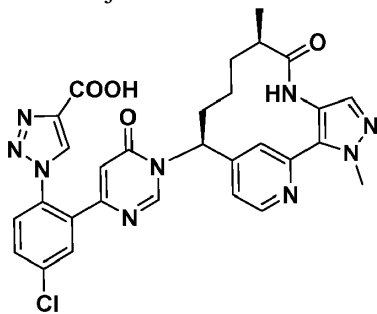
3. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 1, ku përbërësi sipas Formulës (I) përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:





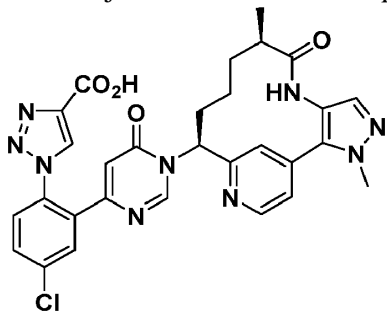
ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose solvat i tij.

4. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 1, ku përbërësi sipas Formulës (I) ka strukturën:



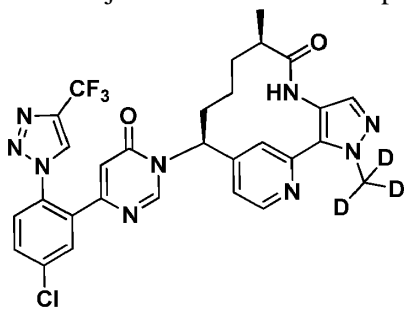
ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose solvat i tij.

5. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 1, ku përbërësi sipas Formulës (I) ka strukturën:



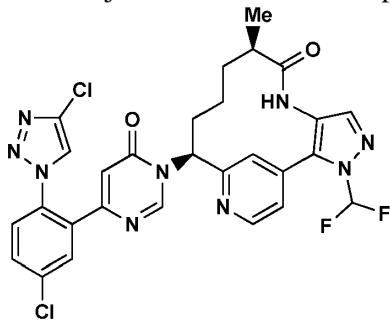
ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose solvat i tij.

6. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 1, ku përbërësi sipas Formulës (I) ka strukturën:



ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose solvat i tij.

7. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 1, ku përbërësi sipas Formulës (I) ka strukturën:



ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose solvat i tij.

8. Përbërja farmaceutike orale sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 7 në formën e tabletave, kapsulave, hapjeve, pluhurit, kokrave, eliksirit, tretësirave, suspensave, shirupeve ose emulsioneve.

9. Përbërja farmaceutike orale sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 8, që përmban edhe një ose më shumë agjentë terapeutikë të tjerë të përzgjedhur nga një agjent anti-arritmik, një agjent anti-hipertensiv, një agjent anti-koagulant, një agjent anti- pllakëzor, një agjent frenues i trombinës, një agjent trombolitik, një agjent fibrinolitik, një bllokues i kanalit të kalciumit, një bllokues i kanalit të kaliumit, një agjent i uljes së kolesterolit/lipidideve, ose një kombinim i tyre.

10. Përbërja farmaceutike orale sipas pretendimit 9, ku një, ose më shumë agjentë terapeutikë, është një agjent anti- pllakëzor ose një kombinim i tyre.

11. Një përbërje farmaceutike orale sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10 për përdorim si ilaç.

12. Një përbërje farmaceutike orale sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10 për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik.

13. Një përbërje farmaceutike orale sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 8, për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik në kombinim me një agjent anti- pllakëzor, me dozë ditore nga rreth 0.01 deri në rreth 300 miligramë nga përbërësi (I) dhe nga rreth 50 deri në rreth 150 miligramë nga agjenti anti- pllakëzor, për kilogram peshë të pacientit.

14. Një përbërje farmaceutike orale për përdorim sipas pretendimit 12, ku çrregullimi tromboembolik përzgjidhet nga çrregullimet tromboembolike kardiovaskulare arteriale, çrregullimet tromboembolike kardiovaskulare venoze, dhe çrregullimet tromboembolike në dhomat e zemrës ose në qarkullimin periferik.

15. Një përbërje farmaceutike orale për përdorim sipas pretendimit 12, ku çrregullimi tromboembolik përzgjidhet nga angina e paqëndrueshme, një sindrom koronar akut, fibrilacioni atrial, infarkti miokardial, ataku ishemik kalimtar, goditja (stroke), ateroskleroza, sëmundja arteriale okluzive periferike, tromboza venoze, tromboza e venës së thellë, tromboflebiti, embolizmi arterial, tromboza arteriale koronare, tromboza arteriale cerebrale, embolizmi cerebral, embolizmi i veshkës, embolizmi pulmonar, dhe tromboza që rezulton nga implantet, pajisjet ose procedurat mjekësore, në të cilat gjaku ekspozhet te një sipërfaqe artificiale që nxit trombozën.

(11) **9571**

(97) EP3036256 / 28/10/2020

(96) 14761460.6 / 18/08/2014

(22) 13/11/2020

(21) AL/P/ 2020/758

(54) **MODULIMI I IMUNITETIT TUMORAL**

15/12/2020

(30) 201361867976 P 20/08/2013 US

(71) Merck Sharp & Dohme Corp.

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US

(72) GU, Danling (901 S. California Avenue, Palo Alto, California 94304) ;BEEBE, Amy M. (901 S. California Avenue, Palo Alto, California 94304)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një kombinim i një antagonisti PD-1 që është një antittrup ose fragment antigjen lidhës i tij që lidhet me PD-1 dhe një agonisti GITR që është një antittrup ose fragment antigjen lidhës i tij që lidhet me GITR për përdorim në një metodë mjekimi të një tumori në një pacient, ku antagonisti PD-1 dhe agonisti GITR administrohen njëkohësisht ose njëri pas tjetrit.

2. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku

a. antagonisti PD-1 është MK3475; dhe

b. agonisti GITR është një antittrup ose fragment antigjen lidhës i tij që lidhet me GITR që përmban një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 82

dhe

një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 81.

3. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 2, ku agonisti GITR është një antittrup.

4. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 2, ku antitrupi agonist GITR është i humanizuar.

5. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku antagonisti PD-1 është MK-3475.

6. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 2, ku agonisti GITR është një antittrup që përmban: një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 82, ku aminoacidi 31 është Q dhe aminoacidi 57 është Q; dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë imunoglobulin që përmban një sekuencë aminoacide që është sekuenca aminoacide e përcaktuar në SEQ ID NO: 81.

7. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku antagonisti PD-1 dhe agonisti GITR administrohen njëkohësisht ose njëri pas tjetrit të paktën një herë.

8. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku antagonisti PD-1 dhe agonisti GITR administrohen njëkohësisht ose njëri pas tjetrit të paktën 2 herë.

9. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku tumori është një tumor në stad të avancuar.

10. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 9, ku tumori në stad të avancuar përzgjidhet nga grupi i përbërë nga kanceri i qelizave skuamoze, kanceri i mushkërive me qeliza të vogla, i mushkërive me qeliza jo të vogla, kanceri gastrointestinal, kanceri i pankreasit, glioblastoma, glioma, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i vezoreve, kanceri i mëlçisë, karcinoma hepatike, hepatoma, kanceri i fshikëzës së urinës, kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri kolorektal, karcinoma endometriale, mieloma, mieloma e shumëfishtë, karcinoma e gjëndrës së pështymës, kanceri i veshkave, karcinoma e qelizave renale, tumoret e Wilms, karcinoma e qelizave bazale, melanoma, kanceri i prostatës, kanceri i vulvës, kanceri i tiroides, kanceri i testikujve dhe kanceri i ezofagut.

11. Një antittrup bispecifik ose fragment antigjen lidhës i tij për përdorim në mjekimin e një tumori në një pacient, që përmban një krah të parë që lidhet me PD-1 ose PD-L1 dhe antagonizon aktivitetin e PD-1 që është një fragment antigjen lidhës i MK-3475, dhe një krah të dytë që lidhet me GITR dhe agonizon aktivitetin e GITR që është një fragment antigjen lidhës që përmban një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 82 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 81.

12. Antitrupi bispecifik ose fragmenti antigjen lidhës i tij për përdorim sipas pretendimit 13, ku krahu i dytë ka:

- a) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 81; dhe
- b) një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 82, ku aminoacidi 31 është Q dhe aminoacidi 57 është Q.

13. Antitrupi bispecifik ose fragmenti antigjen lidhës i tij për përdorim sipas pretendimit 12, ku tumori është një tumor në stad të avancuar.

14. Antitrupi bispecifik ose fragmenti antigjen lidhës i tij për përdorim sipas pretendimit 16, ku tumori në stad të avancuar përzgjidhet nga grupi i përbërë nga kanceri i qelizave skuamoze, kanceri i mushkërive me qeliza të vogla, i mushkërive me qeliza jo të vogla, kanceri gastrointestinal, kanceri i pankreasit, glioblastoma, glioma, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i vezoreve, kanceri i mëlçisë, karcinoma hepatike, hepatoma, kanceri i fshikëzës së urinës, kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri kolorektal, karcinoma endometriale, mieloma, mieloma e shumëfishtë, karcinoma e gjëndrës së pështymës, kanceri i veshkave, karcinoma e qelizave renale, tumoret e Wilms, karcinoma e qelizave bazale, melanoma, kanceri i prostatës, kanceri i vulvës, kanceri i tiroides, kanceri i testikujve dhe kanceri i ezofagut.

15. Një kombinim farmaceutik që përmban një antagonist PD-1 dhe një agonist GITR, ku:

- a) antagonist PD-1 është MK-3475, dhe
- b) agonisti GITR është një antittrup që përmban:
zinxhirin e lehtë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 82; dhe
zinxhirin e rëndë imunoglobulin që përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 81.

16. Kombinimi farmaceutik sipas pretendimit 15, ku zinxhiri i lehtë imunoglobulin përmban sekuencën aminoacide të përcaktuar në SEQ ID NO: 82, ku aminoacidi 31 është Q dhe aminoacidi 57 është Q.

17. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku antagonisti PD-1 është BMS-936558.

(11) **9572**

(97) EP3283500 / 11/11/2020

(96) 16777291.2 / 07/04/2016

(22) 13/11/2020

(21) AL/P/ 2020/759

(54) **PËRBËRJE DHE METODA PËR KORRIGJIMIN E DISTROFISË MUSKULARE TË GJYMTYRËVE TË TIPIT 2C DUKE PËRDORUR KËRCIMIN E EKZONEVE**

15/12/2020

(30) 201562144712 P 08/04/2015 US

(71) The University of Chicago and Northwestern University

5801 South Ellis Avenue, Chicago, IL 60637, US ;633 Clark Street, Evanston, IL 60208, US

(72) MCNALLY, Elizabeth (611 Fair Oaks Avenue, Oak Park, IL 60302) ;WYATT,

Eugene (743 West Wellington Avenue, Chicago, IL 60657)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një oligonukleotid antisens i izoluar (AON) i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga oligonukleotide që kanë sekuencë siç përcaktohet në SEQ ID NOs: 4-9, 11, 12, 14-29, dhe 31-34, ku oligonukleotidi antisens hibridizon konkretisht te një rajon objektiv (target) egzoni i një sarkoglikanit γ të RNA.

2. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 1, ku oligonukleotidi nuk mund të formojë një substrat RNase H.

3. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, që përmban një skelet oligonukleotid të modifikuar që përmban një pjesë të modifikuar të zëvendësuar me sheqer.

4. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 3, ku pjesa e modifikuar është një Morfolino.

5. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4, ku skeleti oligonukleotid i modifikuar përmban të paktën një lidhje internukleotide të modifikuar.

6. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 3, ku pjesa e modifikuar është një modifikim triciklo-DNA (tc-DNA).

- 7.** Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 5, ku lidhja internukleotide e modifikuar përmban një fosfat të modifikuar të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga një metil fosfonat, një metil fosforotioat, një fosforomorfolidat, një fosforopiperazidat dhe një fosforoamidat.
- 8.** Oligonukleotidi antisens sipas cilitdo prej pretendimeve 3-7, ku oligonukleotidi është një 2'-O-metil-oligoribonukleotid.
- 9.** Oligonukleotidi antisens sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ku oligonukleotidi përmban një acid nukleik peptidik.
- 10.** Oligonukleotidi antisens sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ku oligonukleotidi lidhet kimikisht me një ose më shumë konjugate që rrisin aktivitetin, shpërndarjen qelizore ose marrjen qelizore të oligonukleotidit antisens.
- 11.** Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 10, ku oligonukleotidi lidhet kimikisht me një molekulë të polietilen glikolit.
- 12.** Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 10 ose pretendimit 11, ku konjugati është një peptid që rrit marrjen qelizore, ku peptidi përzgjidhet nga grupi i përbërë nga një sinjal lokalizimi bërthamor (NLS), një proteinë HIV-1 TAT, një peptid që përmban një domen integrinlidhës, një oligolizinë, një proteinë e fibrës së adenovirusit dhe një peptid që përmban një domen të endocitozës së ndërmjetësuar nga receptori (RME).
- 13.** Një përbërje farmaceutike, që përmban oligonukleotidin antisens sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12 dhe një bufer fiziologjikisht të pajtueshëm.
- 14.** Oligonukleotidi antisens sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 13, për përdorim në nxitjen e kërcimit egzon (exon-skipping) të një sarkoglikani gamma të RNA në një qelizë, ku jodetyrimisht qeliza është qelizë muskulare humane, dhe ku jodetyrimisht qeliza muskulare humane është në një pacient që ka distrofi muskulare.
- 15.** Oligonukleotidi antisens ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 14, ku distrofia muskulare është Distrofi Muskulare e Gjymtyrëve (Limb Girdle Muscular Dystrophy) e tipit 2C (LGMD2C).
- 16.** Oligonukleotidi antisens sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 13, për përdorim në pakësimin, frenimin, ose përmirësimin e Distrofisë Muskulare të Gjymtyrëve të tipit 2C (LGMD2C) në një pacient në nevojë për të, ku te pacienti duhet të administrohet një sasi terapeutikisht e efektshme e oligonukleotidit antisens ose e përbërjes, që çon në pakësimin e LGMD2C, në frenimin e përkeqësimit të patologjisë distrofike, ose në përmirësimin e funksionit të muskulit.
- 17.** Oligonukleotidi antisens ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 16, ku përmirësimi përfshin përmirësimin e funksionit të muskulit kardiak, përmirësimin e fuqisë

së muskullit të frymëmarrjes, përmirësimin e qëndrueshmërisë motorike, ose përmirësimin e fuqisë së krahëve.

18. Një përbërje farmaceutike, që përmban një bufer fiziologjikisht të pajtueshëm dhe dy ose më shumë oligonukleotide antisens që kanë sekuençë siç përcaktohet në SEQ ID NOs: 4-9, 11, 12, 14-29, ose 31-34.

(11) **9597**

(97) EP3495367 / 30/09/2020

(96) 18198112.7 / 12/06/2013

(22) 13/11/2020

(21) AL/P/ 2020/760

(54) **KOMPONIME TRICIKLIKE TË ZËVENDËSUARA SI FRENUESA FGFR**

21/12/2020

(30) 201261659245 P 13/06/2012 US; 201261691463 P 21/08/2012 US; 201261740012 P 20/12/2012 US and 201361774841 P 08/03/2013 US

(71) Incyte Holdings Corporation

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US

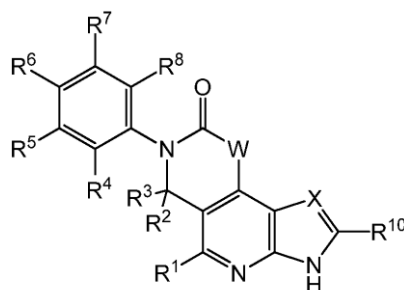
(72) YAO, Wenqing (45 Magnolia Way, Chadds Ford, PA 19317); ZHUO, Jincong (17 Forwood Drive, Garnet Valley, PA 19060); XU, Meizhong (8 Fritze Court, Hockessin, DE 19707); ZHANG, Colin (309 Daniel Drive, Ambler, PA 19002); HE, Chunhong (40 Magnolia Way, Chadds Ford, PA 19317); QIAN, Ding-Quan (10 Donald Preston Drive, Newark, DE 19702); WU, Liangxing (3708 Eastview Lane, Wilmington, DE 19082); SUN, Yaping (610 Sunflower Circle, Hockessin, DE 19707) ;LU, Liang (605 Sunflower Circle, Hockessin, DE 19707)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim për tu përdorur në trajtimin e një sëmundjeje fibrotike,ku komponimi ka Formulën II:



II

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

W është NR⁹;

X është CR¹⁵ ose N;

R¹ është H, NR^AR^B, halo, ose C₁₋₃ alkil;

R² dhe R³ janë secili në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga H, CN, C(O)NR^cR^d, dhe C₁₋₇ alkil, ku i përmenduri C₁₋₇ alkil është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, OR^a, CN, NR^cR^d, dhe C(O)NR^cR^d;

ose R² dhe R³ sëbashku me atomin e karbonit tek i cilia ta janë bashkuar formojnë një unazë cikloalkili 3-7 elementëshe pse një unazë heterocikloalkili 4-7 elementëshe, secili opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, CN, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, dhe NR^cC(O)OR^a;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, dhe R⁸ janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga H, halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, dhe S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, dhe heterocikloalkil 4-10 elementësh janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, dhe S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R⁹ është H, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alkil, C₃₋₁₀ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)-C₁₋₄alkil, ose (heterocikloalkil 4-10 elementësh)-C₁₋₄ alkil, ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₂₋₆

alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alkil, C₃₋₁₀ cikloalkil-C₁₋₄ alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)-C₁₋₄ alkil, dhe (heterocikloalkil 4-10 elementësh)-C₁₋₄ alkil janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga R^{9a};

secili R^{9a} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga Cy¹, halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, R^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, dhe S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, dhe C₂₋₆ alkinil janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, or 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga Cy¹, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, dhe S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R¹⁰ është përzgjedhur nga halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, dhe S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, dhe heterocikloalkil 4-10 elementësh janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur ngam R^{10a};

R¹⁵ është përzgjedhur nga H, halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, dhe S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, dhe heterocikloalkil 4-10 elementësh janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga R^{10a}; secili R^{10a} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga Cy², halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, dhe S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, dhe C₂₋₆ alkinil janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3

zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^3S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, dhe $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A dhe R^B janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, C_{1-4} haloalkil, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, dhe (heterocikloalkil 4-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, ku të përmendurit C_{1-4} alkil, C_{2-4} alkenil, C_{2-4} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, dhe (heterocikloalkil 4-10 elementësh)- C_{1-4} alkil janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil)amino, C_{1-4} haloalkil, dhe C_{1-4} haloalkoksi;

Cy^1 dhe Cy^2 janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, dhe heterocikloalkil 4-10 elementësh, secili prej tyre i përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 3-10 elementësh, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, dhe $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; ku të përmendurit C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, dhe heterocikloalkil 4-10 elementësh janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{cc}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, dhe $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

secili R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , dhe R^{d5} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-6} alkil, C_{1-4} haloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, dhe (heterocikloalkil 4-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, ku të përmendurit C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, dhe (heterocikloalkil 4-10 elementësh)- C_{1-4} alkil janë

secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, dhe S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

ose secili R^c dhe R^d sëbashku me atomin N tek i cili ata janë bashkuar formojnë një grup heterociklil 4-, 5- 6-, ose 7-elementësh opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur nga mënyrë të pavarur nga C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, heterocikloalkil 4-7 elementësh, C₆₋₁₀ aril, heteroaril 5-6 elementësh, C₁₋₆ haloalkil, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, dhe S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, heterocikloalkil 4-7 elementësh, C₆₋₁₀ aril, dhe heteroaril 5-6 elementësh janë opsionalisht të zëvendësuar nga 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, dhe S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

ose secili R^{c1} dhe R^{d1} sëbashku me atomin N tek i cili ata janë bashkuar formojnë një grup heterociklil 4-, 5- 6-, ose 7-elementësh opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur nga mënyrë të pavarur nga C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, heterocikloalkil 4-7 elementësh, C₆₋₁₀ aril, heteroaril 5-6 elementësh, C₁₋₆ haloalkil, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, dhe S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, ku të përmendurit C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, heterocikloalkil 4-7 elementësh, C₆₋₁₀ aril, dhe heteroaril 5-6 elementësh janë opsionalisht të zëvendësuar nga 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, dhe S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

ose secili R^{c2} dhe R^{d2} sëbashku me atomin N tek i cili ata janë bashkuar formojnë një grup heterociklil 4-, 5- 6-, ose 7-elementësh opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur nga mënyrë të pavarur nga C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, heterocikloalkil 4-7 elementësh, C₆₋₁₀ aril dhe heteroaril 5-6 elementësh, C₁₋₆ haloalkil, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, dhe S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

secila R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , dhe R^{d6} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, C_{1-4} haloalkil, C_{2-4} alkenil, dhe C_{2-4} alkinil, ku të përmendurit C_{1-4} alkil, C_{2-4} alkenil, dhe C_{2-4} alkinil, janë secili opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil)amino, C_{1-4} haloalkil, dhe C_{1-4} haloalkoksi;

ose secili R^{c6} dhe R^{d6} sëbashku me atomin N tek i cili ata janë bashkuar formojnë një grup heterocikloalkil 4-, 5-, 6-, ose 7-elementësh opsionalisht të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil)amino, C_{1-4} haloalkil, dhe C_{1-4} haloalkoksi; dhe

secili R^{e6} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, dhe CN.

2. Komponimi për përdorimin e pretendimit 1, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:-

a) R^9 është H, C_{1-6} alkil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, ose (heterocikloalkil 4-10 elementësh)- C_{1-4} alkil, ku të përmendurit C_{1-6} alkil, C_{6-10} aril, C_{3-10} cikloalkil, heteroaril 5-10 elementësh, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil, (heteroaril 5-10 elementësh)-

C_{1-4} alkil, dhe (heterocikloalkil 4-10 elementësh)- C_{1-4} alkil janë secili opsionalisht i zëvendësuar me R^{9a} ; ose

b) R^9 është H, C_{1-6} alkil, C_{3-10} cikloalkil, heterocikloalkil 4-10 elementësh, C_{6-10} aril- C_{1-4} alkil, ose C_{3-10} cikloalkil- C_{1-4} alkil; ose

c) R^9 është C_{1-6} alkil: ose

d) R^9 është metil.

3. Komponimi për përdorimin e pretendimit 1 ose 2, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku secili R^1 , R^2 , dhe R^3 është H.

4. Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:-

a) R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , dhe R^8 janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga H, halo, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, CN, dhe OR^{a1} ; ose

b) R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , dhe R^8 janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga H, halo, dhe metoksi; ose

c) R^5 dhe R^7 janë të dy metoksi dhe R^4 , R^6 , dhe R^8 janë përzgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga H dhe halo; ose

d) R^4 është halo, R^5 është metoksi, R^6 është H, R^7 është metoksi, dhe R^8 është halo.

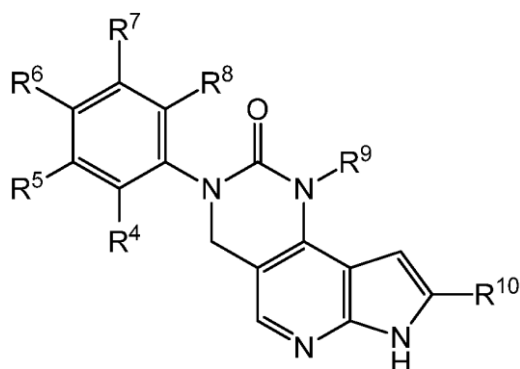
5. Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:-

- a) X është CR¹⁵; ose
- b) X është CH.

6. Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R¹⁵ është H ose heteroaril 5-10 elementësh opsionalisht të zëvendësuar nga C₁₋₆ alkil.

7. Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ku R¹⁰ është C₁₋₆ alkil opsionalisht të zëvendësuar me heterocikloalkil 4-7 elementësh ku heterocikloalkili 4-7 elementësh i përmendur është përzgjedhur nga morfolinil, piperazinil, piperidinil, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, dhe azetidini, dhe ku i përmenduri heterocikloalkil 4-7 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, NR^{c5}R^{d5}, dhe NR^{c5}C(O)R^{b5}.

8. Komponimi për përdorimin e pretendimit 1, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, që ka Formulën IIa:



IIa.

9. Komponimi për përdorimin e pretendimit 8, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁴ është halo, R⁵ është metoksi, R⁶ është H, R⁷ është metoksi, dhe R⁸ është halo.

10. Komponimi për përdorimin e pretendimit 8 ose 9, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku R⁹ është C₁₋₆ alkil.

11. Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 8 deri në 10, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme ku R¹⁰ është C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar me heterocikloalkil 4-7 elementësh ku i përmenduri heterocikloalkil 4-7 elementësh është përzgjedhur nga morfolinil, piperazinil, piperidinil,

pirrolidinil, tetrahidrofuranil, dhe azetidini, dhe ku i përmenduri heterocikloalkil 4-7 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar nga 1, 2, ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, NR^{c5}R^{d5}, dhe NR^{c5}C(O)R^{b5}.

12. Komponimi për përdorimin e pretendimit 1, i përzgjedhur nga:

- (a) 3-(3,5-Dimetoksifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-N,1-dimetil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-8-[1-(2-hidroksietil)-1H-pirazol-4-il]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karbonitril;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-1-metil-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-1-metil-8-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-N,N,1-trimetil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-8-[(3-hidroksiazetidin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-8-[(3-hidroksipirrolidin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(3,5-Dimetoksifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-N,1-dimetil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-N,N,1-trimetil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(3-hidroksiazetidin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Kloro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
N-Ciklopropil-3-(2-fluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(3-hidroksiazetidin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

1-[[3-(2-Fluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]karbonitril]pirrolidin-3-karbonitril;
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(3-hidroksipiperidin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoksifenil)-N,N,1-trimetil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoksifenil)-N,N,1-trimetil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-karboksamid;
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej të lartpërmendurve;
ose

b) përzgjedhur nga:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-il)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilkarbonil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej të lartpërmendurve; ose

c) përzgjedhur nga:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-hidroksipiperidin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

8-(2-azetidin-1-iletil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
8-[3-(4-Ciklopropilpiperazin-1-il)propil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]karbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej të lartpërmendurve; ose

d) e përzgjedhur nga:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperazin-1-il)propannitril;
1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidin-4-karbonitril;
(3 S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidin-3-karbonitril;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[[3S]-tetrahydrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2-Kloro-6-fluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[2-(3-metoksiasetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-hidroksietil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

1-Ciklobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

1-Ciklobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

1-Ciklopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

1-Ciklopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

1-Ciklopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-[(2-metoksipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]azetidin-3-karbonitril;
(3R)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-2-okso-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidin-3-karbonitril;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-(2-hidroksietil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-[(2-oksopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloksi)metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-hidroksietil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-iletel)piperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-iletel)piperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 1-{2-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-2-okso-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]etil}azetidinë-3-karbonitril;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one; dhe
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one;
 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej të lartpërmendurave.

13. Komponimi për përdorimin e pretendimit 1 i cili është 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pyrimidin-2-one, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
14. Komponimi për përdorimin e pretendimit 1 i cili është 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-8-[(4-ethylpiperazin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

- 15.** Komponimi për përdorimin e pretendimit 1 i cili është 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
- 16.** Komponimi për përdorimin e pretendimit 1 i cili është 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletill)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
- 17.** Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1-16, ku një simptomë sëmundjeje ose çrregullim i sëmundjes fibrotike të përmendur shoqërohet me fibrozë.
- 18.** Komponimi për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1-16, ku sëmundja fibrotike e përmendur është përzgjedhur nga cirroza e mëlçisë, glomerulonefriti, fibroza pulmonare, fibroza sistemike, artriti reumatoid, dhe shërimi i plagës.

(11) **9573**

(97) EP3289884 / 26/08/2020

(96) 17189148.4 / 04/09/2017

(22) 16/11/2020

(21) AL/P/ 2020/766

(54) **PËRBËRËS USHQIMOR ME BAZË PRODUKTET E QUMSHTIT DHE MËNYRA E PRODHIMIT TË SAJ**

15/12/2020

(30) 1658221 05/09/2016 FR

(71) SAVENCIA SA

42, rue Rieussec, 78220 Viroflay, FR

(72) DA SILVA BOUCHER, Anne-Claire (3 impasse de la Ferme, 78125 ORCEMONT)

;MESTDAGH-ROMAN, Olesea (29 rue de la Biche, 28100 DREUX)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla", pallati "Dilo" , shkalla 5, apt.25, Tirane

(57)

1. Përbërësi ushqimor me bazë qumështi përbëhet prej:

- 15 deri 80% nga pesha e yndyrës së qumështit krahasuar me peshën totale të përbërësit;

në rast kur cilësia e synuar e përbërësit me bazë qumështi është e brishtëdhe në temperaturën e dhomëshkrin në gojë, kurba e lëngëzimit të yndyrës së ngrutë të qumështit përcaktohet si më poshtë:

Temperatura (°C)	4	10	15	20	25	30	35
diapazoni i raportit të yndyrnave të ngurta (%)	65-95	55-95	50-90	35-75	15-50	0-20	0-10

në rast kur cilësia e synuar e përbërësit me bazë qumështi është ajo e përhapjes, kurba e lëngëzimit të yndyrës së

ngrutë të qumështit përcaktohet si më poshtë:

Temperature (°C)	4	10	15	20	25	30	35
diapazoni i raportit të yndyrnave të ngurta (%)	0-30	0-20	0-15	0-10	0-5	0-1	0-1

- 5 deri 45% nga pesha e proteinave të qumështit krahasuar me peshën totale të përbërësit;

- 25 deri 80% nga pesha e karbohidrateve të qumështit krahasuar me peshën totale të përbërësit;

- sipas dëshirës deri në 1% nga pesha e të paktën njëemulsifikuesi krahasuar me totalin e përbërësit ushqimor

me me bazë qumështi për të cilin po flasim;

përbërësi ushqimor me bazë qumështi në fjalë është i tillë që:

- permban një ekstrakt të thatë në më shumë se 93% të peshës krahasuar me peshën totale të përbërësit, dhe
- e ka madhësinë e grimcës të tillë që Mie diametri D [4.3] është midis 5 dhe 25µm.

2. Përbërësi ushqimor me bazë qumështi sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** yndyra e qumështit në fjalë ka një përmbajtje në masë të triglicerides (TG) si më poshtë vijon;

Familja e Triglicerideve (TG)	Cilësia në brishtësi g/100g MG	Cilësia në përhapje g/100g MG
C36	2-7	8-11
C38	1-18	10-18
C48	5-25	6-10
C50	1-30	5-12
C52	5-25	9-13

dhe njëpërmbajtje në masë të acidit yndyror si më poshtë:

Acidet yndyrore (numbri i atomeve të karbonit)	C4	C6	C14	C16	C18	C18-1
Cilësia në brishtësi g/100g MG	0.2-5	0.2-3	7-11	28-40	8-17	10-30
Cilësia në përhapje g/100g MG	2.5-4.5	1.5-3.5	10-15	20-35	6-11	25-40

3. Përbërësi ushqimor me bazë qumështi sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizohet në atë që** proteinat e qumështit në fjalë janë të përzgjedhura nga qumështi pluhur i pa skremuar, qumështi pluhur i skremuar, proteinë e koncentruar e qumështit, hirrë, ultrafiltrim i qumështit të depërtuar dhe **në atë që** raporti serum kazeinë/protein është midis 90/10 dhe 10/90.
4. Përbërësi ushqimor me bazë qumështi sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizohet në atë që** karbohidratet e qumështit janë të përzgjedhura nga ato që ndodhen te qumështi pluhur i pa skremuar, qumështi pluhur i skremuar, hirra, laktoza e purifikuar, laktoza e hidrolizuar, glukozja dhe glaktoza.
5. Mënyra e prodhimit të njëpërbërësi ushqimor me bazë qumështi sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, përfshin hapat si më poshtë:
- a. shkrirja e yndyrës së qumështit në fjalë në temperaturë midis 40°C dhe 80°C;
 - b. përzjerja në një brumatriçe ose në një enë përzjerjeje të yndyrës së shkrirë të qumështit me pluhurat që përmbajnë proteinat e qumështit dhe karbohidratet e qumështit në temperaturë midis 40 and 80°C nga 1 deri në 10 minuta;
 - c. bluarjen e përzjerjes të përfitur në hapin b) derisa madhësia e grimcës që fitohet të jetë e tillë që diametri D [4.3] i përzjerjes, pas bluarjes, është midis 5 dhe 25µm;
 - d. emulsifikimi në një tas ose brumatriçe të materialit të bluar të marrë në hapin c) në temperaturë midis 40 dhe 80°C nga 1 deri në 5 orë;

- e. sipas dëshirës, përfshirja e emulsifikatorëve dhe e një sasive të yndyrës sëshkrirë të qumështit midis 0 dhe 30% nga pesha totale e përzjerjes;
- f. emulsifikimi, në një tas ose brumatriçe e përzjerjes së përfituar në hapat e mësipërm në temperaturë midis 40 dhe 80°C dhe për një kohëmidis 12 dhe 18 orë.

6. Përdorimi i përbërjes ushqimore me bazë qumështi sipas cilitdo prej pretendimeve nga 1 në 4 për përgatitjen e një produkti ushqimor të përgatitur.
7. Produkti ushqimor i përgatitur që përbëhet nga përzjerja ushqimore me bazë qumështi sipas cilitdo prej pretendimeve nga 1 në 4, dhe të paktën me një përbërës/ingredient të zgjedhur nga ngjyruesit, aromatizuesit, mineralet e dobishme, yndyratë tretshme dhe vitaminatë tretshme në ujë, fibra dietike dhe fermentues dhe/ose të paktën një ushqim i zgjedhur nga frutat e thata, fruta të sheqerosura, arra, drithëra të fryrë, drithëra petë, drithëra dhe fara të qërruara, ushqim tjetër që ka aktivitet në ujë [water activity (Aw)] më të ulët sesa ose të barabartë me 0.87.
8. Produkti ushqimor i përgatitur sipas pretendimit 7, **karakterizohet në atë që** ai përbën nga 15% deri në 95% përbërësin ushqimor me bazë qumështi për të cilin po flasim.

(11) **9588**

(97) EP3220909 / 02/09/2020

(96) 15861189.7 / 01/05/2015

(22) 16/11/2020

(21) AL/P/ 2020/767

(54) **BUPROPIONI PËR MODULIMIN E NIVELEVE PLAZMATIKE TË MEDIKAMENTIT TË DEKSTROMETORFANIT**

18/12/2020

(30) 201414550618 21/11/2014 US; 201414554947 26/11/2014 US; 201414554988 26/11/2014 US; 201414555085 26/11/2014 US; 201514602177 21/01/2015 US; 201514604397 23/01/2015 US; 201514617624 09/02/2015 US and 201514628062 20/02/2015 US

(71) Antecip Bioventures II LLC

630 Fifth Avenue, Suite 2000, New York, NY 10111, US

(72) TABUTEAU, Herriot (630 Fifth Avenue Suite 2000, New York, NY 10111)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Bupropioni për përdorim në një metodë të rritjes së niveleve plazmatike të dekstrometorfanit në një qenie njerëzore i cili është një metabolizues i gjerë i dekstrometorfanit dhe ka nevojë për trajtim me dekstrometorfan, ku përdorimi përfshin bashkë administrimin e bupropionit me dekstrometorfan te qenia njerëzore çdo ditë për të paktën tetë ditë rresht, dhe ku, në ditën e tetë që bupropioni është bashkë administruar me dekstrometorfan, AUC₀₋₁₂ e dekstrometorfanit është të paktën 400 ng·hr/mL.

2. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 1, ku në ditën e tetë që bupropioni është bashkë administruar me dekstrometorfan, C_{max} i dekstrometorfanit është të paktën 10 ng/mL.

3. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku në ditën e tetë që bupropioni është bashkë administruar me deksstrometorfan, AUC₀₋₁₂ i deksstrometorfanit është të paktën 700 ng·hr/mL.
4. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku 100 mg deri në 200 mg i deksstrometorfanit është administruar për ditë.
5. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku 60 mg deri në 100 mg i deksstrometorfanit është administruar për ditë.
6. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku 100 mg deri në 200 mg i bupropionit është administruar për ditë.
7. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku 200 mg deri në 300 mg i bupropionit është administruar për ditë.
8. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku bupropioni është administruar në një sasi që rezulton në një përqëndrim plazmatik të deksstrometorfanit në qenien njerëzore në ditën e tetë që është të paktën 10 herë përqëndrimi plazmatik në ditën e tetë të së njëjtës sasi të deksstrometorfanit të administruar pa bupropion për tetë ditë rresht.
9. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku bupropioni është bashkë administruar me deksstrometorfan për përdorim në trajtimin e dhimbjes ose një çrregullimi neurologjik.
10. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 9, ku dhimbja përfshin dhimbje postoperative, dhimbje kanceri, dhimbje artritike, dhimbje lumbosakrale, dhimbje muskuloskeletore, dhimbje qendrore e sklerozës së shumëfishtë, dhimbje nociceptive, ose dhimbje neuropatike.
11. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 9, ku çrregullimi neurologjik është një çrregullim afektiv, një çrregullim psikiatrik, një çrregullim i funksionit cerebral, një çrregullim i lëvizjes, një demencë, një sëmundje neuroni motorik, një sëmundje neurodegjeneruese, një çrregullim krize, ose një dhimbje koke.
12. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 9, ku çrregullimi neurologjik është depresioni.
13. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 9, ku çrregullimi neurologjik është shqetësimi në sëmundjen Alzheimer.
14. Bupropioni për përdorimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku bupropioni është bashkë administruar me deksstrometorfan në një formë të vetme dozimi.
15. Bupropioni për përdorimin sipas pretendimit 14, ku forma e vetme e dozimit është një formë e ngurtë dozimi.

(11) **9589**

(97) EP3452485 / 09/09/2020

(96) 17721137.2 / 02/05/2017

(22) 16/11/2020

(21) AL/P/ 2020/769

(54) **FRENUESIT ARGINAZË DHE APLIKIMET TERAPEUTIKE TË TYRE**

18/12/2020

(30) 41706616 04/05/2016 PL; 201662331550 P 04/05/2016 US and 201762444669 P 10/01/2017 US

(71) Oncoarendi Therapeutics SA

Zwirki i Wigury 101, 02-089 Warszawa, PL

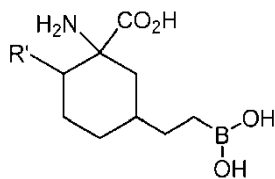
(72) GOLEBIEWSKI, Adam (96 Windsor Court, MadisonConnecticut 06 443); BOREK, Bartlomiej (Mysliwska 17 m. 20, 93-519 Lodz); BLASZCZYK, Roman (Pienista 41c m. 29, 94-109 Lodz); NOWICKA, Julita (Srebrzynska 3B, 95-070 Wola Grzymkowa); BRZEZINSKA, Joanna (Rysia 14 m. 2, 91-503 Lodz); GZIK, Anna (Spoldzielcza 16, 99-220 Wartkowice); DZIEGIELEWSKI, Marek (Wyszynskiego 59 m. 16, 94-047 Lodz); JEDRZEJCZAK, Karol

(Mielczarskiego 4 m. 23, 91-067 Lodz); MATYSZEWSKI, Krzysztof (Mochnackiego 9/13 m. 37, 93-160 Lodz); OLCZAK, Jacek (Golebia 1/3 m. 66, 90-340 Lodz)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një përbërje e përfaqësuar nga Formula (Ib):



(Ib)

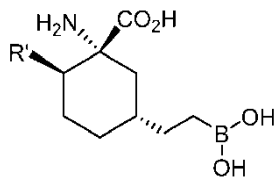
ku:

R' është -OH, (C₁-C₈)alkil, ose -NH₂, ku alkil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me -NR^dR^e ose heterociklil që ka nga 3 deri në 7 atome elementë unazorë;

ku R^d dhe R^e janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen, (C₁-C₆)alkil i drejtë ose i degëzuar, zëvendësuar në mënyrë opsionale (C₃-C₁₄)aril(C₁-C₆)alkilene- ose zëvendësuar në mënyrë opsionale (C₃-C₁₄)aril,

ose një tautomer, stereoizomer, racemate, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, tretës, ose polimorf i saj.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, që ka strukturën e Formulës (Ib-1):



(Ib-1).

3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku R' është -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂NHC(CH₃)₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -CH₂-pirrolidinil, -CH₂-piperidinil, -CH₂-(7-azabicyklo[2.2.1]heptil), -CH₂-morfolinil, -CH₂NCH₃Bn, -CH₂-(4,4-dimetilpiperidinil), -CH₂-izoindolinil, -CH₂-(4-klorofenil-piperidinil), -CH₂-tetrahydroizokuinolinil, -CH₂N(CH₃)Ph, -CH₂N(CH₃)(4-CH₃OC₆H₄) ose -CH₂N(CH₃)(diklorobenzil).

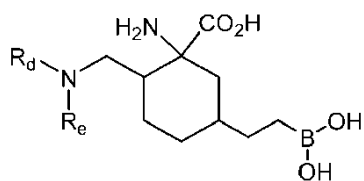
4. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

R' është (C₁-C₄)alkil i zëvendësuar me -NR^dR^e ose një heterociklil që ka nga 5 deri në 6 atome elementë unazorë;

ku R^d dhe R^e janë secili në mënyrë të pavarur H ose (C₁-C₆)alkil i drejtë, ose i degëzuar.

/

5. Përbërja sipas pretendimit 1, që ka strukturën e Formulës (Ic):



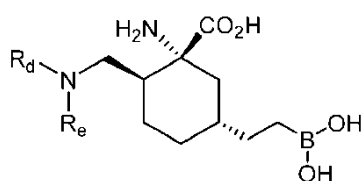
(Ic)

ku

R^d dhe R^e janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, (C_1 - C_6)alkil i drejtë ose i degëzuar,

ose R^d dhe R^e kombinohen me atomin nitrogen te i cili ato janë bashkëngjitur për të formuar një heterociklil që ka nga 5 deri në 6 atome elementë unazorë.

6. Përbërja sipas pretendimit 5, që ka strukturën e Formulës (Ic-1):



(Ic-1).

7. Përbërja sipas pretendimit 5, ku

$-N(R^d)(R^e)$ është $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-NCH_3Bn$, $-N(CH_3)(4-CH_3OC_6H_4)$, $-N(CH_3)(diklorobenzil)$ ose $-N(CH_3)Ph$,

ose R^d dhe R^e kombinohen me atomin nitrogen te i cili ato janë bashkëngjitur për të formuar azetidinin, pirrolidinil, piperidinil, (7-azabiciklo[2.2.1]heptil), morfolinil, (4,4-dimetilpiperidinil), izoindolinil, (4-klorofenil-piperidinil) ose tetrahidroizokuinolinil.

8. Përbërja sipas pretendimit 5, ku

$-N(R^d)(R^e)$ është $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $N(CH_2CH_3)_2$ ose $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$,

ose R^d dhe R^e kombinohen me atomin nitrogen te i cili ato janë bashkëngjitur për të formuar pirrolidinil, piperidinil ose (7-azabiciklo[2.2.1]heptil).

9. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:

- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(morfolinometyl)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-2-((benzil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-klorofenil)piperidin-1-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diklorobenzil)(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(izoindolin-2-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((izopropil(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroizokuinolin-2(1*H*)-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-methoksiphenil)(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(phenil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)cikloheksane-1-acid karboksilik;
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik; ose
- 1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një stereoizomer, një tautomer, ose një tretës i saj.

10. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(morfolinometil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

1-amino-2-((benzil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

1-amino-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-klorofenil)piperidin-1-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diklorobenzil)(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(izoindolin-2-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((izopropil(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyklo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroizokuinolin-2(1*H*)-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-methoksiphenil)(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(phenil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik;

(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksaneacid karboksilik;

(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik;

1,2-diamino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroksimetil)cikloheksaneacid karboksilik;

1-amino-3-(2-boronoetil)-5-(dimetilamino)cikloheksane-1-acid karboksilik;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;

or

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një stereozomer, një tautomer, ose një tretës i saj.

11. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik
hidroklorur;

rac-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik
hidroklorur;

rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik hidroklorur;

rac-(2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik hidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(morfolinometil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

1-amino-2-((benzil(metil)amino)metil)-5-(2-boronoetil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

1-amino-2-(aminometil)-5-(2-boronoetil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((4-(4-klorofenil)pipendin-1-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((3,4-diklorobenzil)(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(izoindolin-2-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dietilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((izopropil(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyklo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((3,4-dihidroizokuinolin-2(1*H*)-il)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(((4-methoksiphenil)(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metil(phenil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(1-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksaneacid karboksilik;

(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

1,2-diamino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(hidroksimetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(dimetilamino)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur; or

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik dihidroklorur

ose një tretës i tyre.

12. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((izopropil(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciklopentane-1-acid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksaneacid karboksilik;
1,2-diamino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik; ose
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
ose një stereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, dhe/ose një tretës i saj.

13. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((izopropil(metil)amino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)cikloheksane-1-acid karboksilik;
1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciklopentane-1-acid karboksilik;

1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciklopentane-1-acid karboksilik;
(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksaneacid karboksilik;
1,2-diamino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik;
rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;
rac-(1*S*,2*R*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;
rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;
rac-(2*S*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik;
rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid
karboksilik dihidroklorur;
rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid
karboksilik dihidroklorur;
rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid
karboksilik dihidroklorur; ose
1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, dhe/ose një tretës i tyre.

14. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksaneacid karboksilik
dihidroklorur;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((izopropil(metil)amino)metil)cikloheksaneacid
karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((*tert*-butilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik
dihidroklorur;
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(7-azabiciklo[2.2.1]heptan-7-ilmetil)-1-amino-5-(2-
boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((metilamino)metil)cikloheksaneacid karboksilik
dihidroklorur;
(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(dimetilamino)etil)cikloheksaneacid karboksilik
dihidroklorur;
rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid
karboksilik dihidroklorur;
(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik
dihidroklorur;

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((etil(metil)amino)metil)cikloheksane-1-acid
 karboksilik;

1-amino-2-(aminometil)-4-(2-boronoetil)ciklopentane-1-acid karboksilik dihidroklorur;

1-amino-4-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)ciklopentane-1-acid karboksilik;

(5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)cikloheksaneacid karboksilik;

1,2-diamino-5-(2-boronoetil)cikloheksaneacid karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik
 hidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik
 hidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik
 hidroklorur;

rac-(2*S*,5*R*)-1-Amino-5-(2-boronoetil)-2-hidroksicikloheksane-1-acid karboksilik
 hidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid
 karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid
 karboksilik dihidroklorur;

rac-(1*R*,2*R*,5*R*)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-((dimetilamino)metil)cikloheksane-1-acid
 karboksilik dihidroklorur; ose

1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)cikloheksane-1-acid karboksilik
 ose një tretës i tyre.

15. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës të saj; dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

16. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje ose gjendje të zgjedhur nga grupi i përbërë prej çrregullimeve kardiovaskulare, çrregullimeve seksuale, çrregullimeve të shërimit të plagës, çrregullimeve gastrointestinale, çrregullimeve autoimune, çrregullimeve imune, infeksioneve, çrregullimeve pulmonare, çrregullimeve hemolitike, dhe kancereve.

17. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, për përdorim sipas pretendimit 16, ku çrregullimi autoimun është zgjedhur nga grupi i përbërë prej encefalomielitit, sklezorës së shumëfishtë, sindromës anti-fosfolipid 1, anemisë hemolitike autoimune, poliradikuloneuropatisë demielinizuese kronike inflamatore, dermatitit herpetiformis, dermatomiozitet, miastenisë gravis, pemfigusiit, artritet reumatoid, sindromës së personit të ngurtë, diabetit të tipit 1, spondilitit ankilozues, hemoglobinurisë së natës paroksizmale (PNH), hemoglobinurisë së ftohtë paroksizmale, anemisë së rëndë hemolitike autoimune idiopatike, dhe sindromës së Goodpasture.

18. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme. ose tretës i saj, për përdorim sipas pretendimit 16, ku çrregullimi pulmonar zgjidhet nga grupi i përbërë prej fibrozës së mushkërive e shkaktuar kimikisht, fibrozës pulmonare idiopatike, fibrozës cistike, sëmundjes pulmonare obstruktive kronike (COPD), dhe astmës.

19. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, për përdorim sipas pretendimit 16, ku çrregullimi pulmonar është hipertension pulmonar.

20. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretës i saj, për përdorim sipas pretendimit 16, ku çrregullimi hemolitik është sëmundja e qelizës drapër.

21. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretës i saj, për përdorim sipas pretendimit 16, ku kanceri është zgjedhur nga grupi i përbërë prej kancerit gastrik, kancerit të kryqëzimit gastroezofageal, kancerit kolorektal, kancerit të pankreasit, kancerit të mëlçisë, kancerit të gjirit, karcinomës së qelizave jo të vogla të mushkërisë, karcinomës së qelizave renale, karcinomës së prostatës, mielomës së shumëfishtë, leuçemisë akute dhe kronike, qelizës T, qelizës B dhe limfomave të qelizës NK, neuroblastomës, glioblastomës, astrocitomës, karcinomës qelizore skuamoze të kokës dhe qafës, dhe melanomës.

22. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, për përdorim sipas pretendimit 16, ku kanceri është leuçemia kronike limfocitike, leuçemia akute limfoblastike, leuçemia kronike mielogjene, leuçemia akute mieloide, karcinoma adrenokortikale, kanceri anal, kanceri i shtojcës, tumori atipik teratoid/rabdoid, karcinoma e qelizës bazale, kanceri i tubit biliar, kanceri i fshikëzës, kanceri i kockave, tumori i trurit, tumori i trurit dhe palcës kurrizore, glioma e trungut të trurit, tumori atipik teratoid/rabdoid i sistemit nervor qendror, tumoret embrionale të sistemit nervor qendror, kanceri i gjirit, tumoret bronkiale, limfoma burkitt,

tumori karcinoid, karcinoma e të panjohurës primare, kanceri i sistemit nervor qëndror, kanceri i qafës së mitrës, kanceret e fëmijërisë, kordoma, çrregullime kronike mieloproliferative, kanceri i zorrës së trashë, kraniofaringioma, limfoma e lëkurës e qelizës T, karcinoma duktale in situ, tumoret embrionale, kanceri endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, kanceri i ezofagut, estesioneuoblastoma, sarkoma e egër, tumori ekstrakranial i qelizave germinale, kanceri i kanalit biliar ekstrahepatik, kanceri i syrit, histiocitoma fibroze e kancerit, kanceri i fshikëzës së tëmthit, kanceri i gastritit, tumori karcinoid gastrointestinal, tumoret stromale gastrointestinale, tumori i qelizave germinale, tumori i qelizave germinale jashtekraniale, tumor i qelizave germinale ekstragonadale, tumori i qelizave germinale të vezoreve, tumori trofoblastik gestacional, glioma, leucemia e qelizave të flokëve, kanceri i kokës dhe qafës, kanceri i zemrës, kanceri hepatocelular, histiocitoza, kanceri i qelizave langerhans, limfoma hodgkin, kanceri hipofaringeal, melanoma intraokulare, tumoret e qelizave ishull, sarkoma kaposi, kanceri i veshkave, histiocitoza e qelizave langerhans, kanceri i laringut, kanceri i buzës dhe zgavrës me gojë, karcinoma lobulare in situ, limfoma, limfoma e lidhur me ndihmat, makroglobulinemia, kanceri i gjirit mashkullor, medulloblastoma, medulloepitelioma, karcinoma e qelizës merkel, mesotelioma malinje, kanceri skuamoz metastatik me fillim të fshehtë, karcinoma e traktit mesatar që përfshin gjenin e arrave, kancerin e gojës, sindromën e neoplazisë endokrine të shumëfishtë, neoplazmën e qelizave plazmatike, mukozën fungoide, mielomën, çrregullimin kronik të mieloproliferativës, kanceri i zgavrës së hundës, kanceri i sinusit paranazal, kanceri nazofaringeal, limfoma jo-hodgkin, kanceri oral, kanceri i zgavrës së gojës, kanceri i buzëve, kanceri orofaringeal, osteosarkoma, kanceri i vezoreve, papillomatoza, paraganglioma, kanceri i sinusit paranazal, kanceri i zgavrës së hundës, kanceri paratiroide, kanceri i penisit, kanceri i faringut, feokromocitoma, tumoret parenkimale pineale të diferencimit të ndërmjetëm, pineoblastoma, tumori i hipofizës, neoplazma e qelizave plazmatike, blastoma pleuropulmonare, limfoma e sistemit nervor qendror primar, kanceri i rektumit, kanceri i qelizave renale, kanceri i legenit renal, kanceri i ureterit, kanceri i qelizave kalimtare, retinoblastoma, rabdomiosarkoma, kanceri i gjëndrës së pështymës, sarkoma, sindroma sezari, kanceri i lëkurës, kanceri i qelizave të vogla të mushkërisë, kanceri i zorrës së hollë, sarkoma e indeve të buta, karcinoma e qelizave skuamoze, kanceri skuamoz i qafës me fillim të fshehtë, kanceri i stomaku, tumore neuroektodermale primitive supratentoriale, kanceri i testikujve, kanceri i fytit, timoma, karcinoma timike, kanceri i tiroides, kanceri i qelizave kalimtare të legenit renal dhe uretrës, tumori trofoblastik gestacional, kanceri primar i panjohur, kanceri i pazakontë i fëmijërisë, kanceri i uretrës, kanceri i mitrës, sarkoma e mitrës, makroglobulinemia Waldenstrom, ose tumori wilms.

PATENTA TË SKADUARA PËR MOSPAGESËN E RIPËRTËRITJES

(11) **1349**

(97) EP1338542 / 24/11/2004

(96) 03075501 / 21/02/2003

(21) AL/P/ 2004/1349

(22) 28/12/2004

(54) INSTALIMI DHE METODA PER PRODHIMIN SELEKTIV TE GRUMBUJVE ME SHTYPSHKRIME

(73) PTT POST HOLDING B.V.

PRINSES BEATRIXLAAN 23 2595 AK'S-GRAVENHAGE, NL

(74) Rajmonda KARAPICI

Rr."Muhamet GJOLLESHA", Pall1, Shk..2, Ap.5 Tiranë

(11) **3114**

(97) EP1313482 / 29/04/2009

(96) 01970612.6 / 29/08/2001

(21) AL/P/ 2009/3117

(22) 28/07/2009

(54) PERBERJE FARMACEUTIKE DHE METODA PER TRAJTIMIN E HYPOGONADISM

(73) BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL, and UNIMED PHARMACEUTICALS, LLC.

2-8 rue Julien Vesque L-2668 Luxembourg, LU ;901 Sawyer Road, 30062 Marietta, Georgia, US

(74) Fatos DEGA

P.O. Box - 2420, Tirana

(11) **3095**

(97) EP1704154 / 06/05/2009

(96) 04806777.1 / 30/12/2004

(21) AL/P/ 2009/3123

(22) 03/08/2009

(54) IDENO [2,1-A]IDENE DHE ISOINDOL [2,1-A]INDOLE E RE

(73) Suven Life Sciences Limited

Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills Hyderabad 500 034 (Andra Pradesh), IN

(74) Krenar LOLOCI

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **3562**

(97) EP1953320 / 22/09/2010

(96) 08101146.2 / 31/01/2008

(21) AL/P/ 2010/3592

(22) 21/12/2010

(54) PAISJE QE PERDORET PER TE HAPUR DHE MBYLLUR DRITARET VASISTAS;

(73) I.QUATTRO S.R.L.

Viale del Lavoro 3-60030 SAN MARCELLO (AN), IT

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(11) **4649**

(97) EP2465780 / 05/06/2013

(96) 10382338.1 / 16/12/2010

(21) AL/P/ 2013/211

(22) 14/08/2013

(54) Impiant I lëvizshëm që dorëzon, përzjen dhe paketon.

(73) Inversiones HIKI6, S.L.

C/ Cardenal Belluga, parc. 24/23, Y 24/22
30169 San Ginés Murcia , ES

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **4867**

(97) EP2542535 / 07/05/2014

(96) 11710423.2 / 01/03/2011

(21) AL/P/ 2014/238

(22) 05/08/2014

(54) Forma kristaline për kripën natrium 5- amino- 2,3- dihidroftalazinë- 1,4- dion, preparate farmaceutike që e përmbajnë atë dhe metodë për prodhimin e këtyre formave

(73) MetrioPharm AG

Bleicherweg 45
8002 Zürich / CH , CH

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(11) **4942**

(97) EP1856055 / 01/10/2014

(96) 06708289.1 / 15/02/2006

(21) AL/P/ 2014/356

(22) 07/11/2014

(54) ANILIDE TË ACIDIT KARBOKSILIK PIRAZOLE, METODA PËR PRODHIMIN E TYRE DHE AGJENTËT QË PËRMBAJNË ATO PËR KONTROLLIMIN E KËRPUDHAVE PATOGJENIKE

(73) BASF SE

67056 Ludwigshafen / DE
, DE

(74) Krenar LOLOCI

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **5802**

(97) EP2667851 / 18/05/2016

(96) 12700406.7 / 18/01/2012

(21) AL/P/ 2016/272

(22) 06/06/2016

(54) FORMULIME TË TESTOSTERONE

(73) Ferring BV

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

(11) **6474**

(97) EP2793878 / 01/02/2017

(96) 12812987.1 / 21/12/2012

(21) AL/P/ 2017/135

(22) 03/03/2017

/

(54) KOMBINIM I (3S, 3S') 4, 4'- DISULFANEDILBIS (3-AMINO BUTANE 1-SULFONIK ACID) DHE NJË AGJENT I DYTË ANTIHIPERAKTIV

(73) Quantum Genomics; INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale); Centre National de la Recherche Scientifique and College de France

Tour Montparnasse, 33 avenue du Maine, 75015 Paris , FR; 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR; 3, rue Michel-Ange, 75016 Paris , FR ;11, Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, FR

(74) Krenar Loloçi

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **6767**

(97) EP2819664 / 31/05/2017

(96) 13706548.8 / 28/02/2013

(21) AL/P/ 2017/436

(22) 25/07/2017

(54) KOMPOZIME TË REJA PËR TRAJTIMIN E SKLEROZËS LATERALE AMIOTROFIKE

(73) Pharnext

11 Rue des Peupliers
92130 Issy-les-Moulineaux / FR, FR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2 Tirane

(11) **6737**

(97) EP3104616 / 30/08/2017

(96) 16180225.1 / 08/07/2011

(21) AL/P/ 2017/521

(22) 31/08/2017

(54) APARATI PËR DEKODIMIN E ENTROPISË TË KOEFICIENTËVE TË TRANSFORMIMIT

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si, Gyeonggi-do 16677 / KR, KR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/2, Kati 1 Tirane

(11) **7038**

(97) EP2817407 / 06/09/2017

(96) 13716415.8 / 21/02/2013

(21) AL/P/ 2017/732

(22) 24/11/2017

(54) OLIGONUKLEOTIDE PER PERSHTATJEN E SHPREHJES SE GENIT DHE
PERDORIMI I TYRE

(73)

Biogenera

S.p.A.

Via Marconi, 46 40046 Porretta Terme (Bologna) , IT

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **7630**

(97) EP2493508 / 18/07/2018

(96) 10768983.8 / 27/10/2010

(21) AL/P/ 2018/554

(22) 20/08/2018

(54) KOMPOZIME FARMACEUTIKE TRANSDERMALE QË PËRFSHIJNË AGJENTË
AKTIVË

(73) Besins Healthcare Luxembourg SARL

2-8 rue Julien Vesque, 2668 Luxembourg, LU

(74) Krenar LOLOCI

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **7961**

(97) EP2858991 / 08/08/2018

(96) 13779943.3 / 09/05/2013

(21) AL/P/ 2018/757

(22) 06/11/2018

(54) MODULATORËT E TRANSPORTIT NUKLEAR DHE PËRDORIMET E TYRE

(73) Biogen MA Inc.

225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US

(74) Krenar LOLOCI

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **7936**

(97) EP2553517 / 14/11/2018

(96) 11712057.6 / 29/03/2011

(21) AL/P/ 2018/794

(22) 19/11/2018

(54) METODË PËR PRODHIMIN E NJË IMAZHI TRE-DIMENSIONAL NË BAZË TË RROTULLIMEVE TË LLOGARITURA TË IMAZHIT

(73) Morpho B.V.

Oudeweg 32, 2031 CC Haarlem, NL

(74) Krenar LOLOCI

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

KORRIGJIME (PATENTA TË LËSHUARA)

(11) **9137**

(97) EP3103453 / 01/04/2020

(96) 15746276.3 / 03/02/2015

(22) 17/04/2020

(21) AL/P/ 2020/248

(54) **PËRBËRJE MEDICINALE QË PËRFSHIN PËRBËRËSIN KARBOKSIMIDE HETEROCIKLIKE DIAMINO SI NJË INGREDIENT AKTIV**

15/06/2020

(30) 2014019226 04/02/2014 JP

(71) Astellas Pharma Inc.

5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

(72) EGUCHI, Tomohiro (c/o Astellas Pharma Inc., 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411); MORI, Masamichi (c/o Astellas Pharma Inc., 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411); YAMAKI, Yoko (c/o Astellas Pharma Inc., 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

(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)

(11) **9411**

(97) EP3209647 / 03/06/2020

(96) 15787846.3 / 21/10/2015

(22) 24/08/2020

(21) AL/P/ 2020/557

(54) **FORMA KRISTALORE TË 5-KLORO-N4-[-2(DIMETILFOSFORIL)FENIL]-N2-{2-METOKSI-4-[4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL) PIPERIDIN-1-IL]PIRIMIDINË-2,4-DIAMINË**

08/10/2020

(30) 201462066849 P 21/10/2014 US

(71) ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, US

(72) ROZAMUS, Leonard, W. (1 Stouffer Circle, Andover, MA 01810); SHARMA, Pradeep (25 Fletcher Road, Westford, MA 01886)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)