



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 30/2021
Tiranë më, 11 Tetor 2021

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Korrigjime(grant).....	148
Correction	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

Afghanistan / Afganistani	AF
Albania / Shqipëria	AL
Algeria / Algjeria	DZ
Angola / Anguila	AI
Antigua and Barbuda / Antigua dhe Barbud	AG
Argentina / Argjentina	AR
Aruba / Aruba	AW
Australia / Australia	AU
Austria / Austria	AT
Bahamas / Bahamas	BS
Bahrain / Bahrein	BH
Bangladesh / Bangladeshi	BD
Barbados / Barbados	BB
Belarus / Bjellorusia	BY
Belgium / Belgjika	BE
Belize / Belice	BZ
Benin / Benin	BJ
Bermuda / Bermuda	BM
Bhutan / Bhutan	BT
Bolivia / Bolivia	BO
Bosnia Herzegovina / Bosnja Hercegovina	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 Gjëlber	CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman	KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore	CF
Chad/ Cadi	TD
Chile / Kili	CL
China / Kina	CN
Colombia / Kolumbia	CO
Comoros / Komoros	KM
Congo / Kongo	CG
Cook Islands / Ishujt Kuk	
Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'Ivoire / Bregu I Fildishte	CI
Croatia / Kroacia	HR
Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ

Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Gibllartar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	GR
Grenada / Granada	GD
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	ID
Iran / Irani	IR
Iraq / Iraku	IQ
Ireland / Irlanda	IE
Israel / Israeli	IL
Italy / Italia	IT
Jamaica / Xhamaika	JM
Japan / Japonia	JP
Jordan / Jordania	JO
Kazakhstan / Kazakistani	KZ
Kenya / Kenia	KE
Kiribati / Kiribati	KI
Korea / Korea	KR
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) **10336**

(97) EP3467233 / 17/06/2020

(96) 18202881.1 / 07/12/2015

(22) 04/09/2020

(21) AL/P/ 2020/596

(54) **PANEL I DYSHEMES ME NJE SISTEM BLOKIMI MEKANIK**

04/10/2021

(30) 14196822 08/12/2014 EP

(71) I4F LICENSING NV

Oude Watertorenstraat 25, 3930 Hamont-Achel, BE

(72) HANNIG, Hans-Jürgen (Eidechsenweg 8, 51427 Bergisch Gladbach)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Panelet(1, 4, 5) që përmbajnë një anë të sipërme paneli (1a) dhe një panel në anë të poshtme (1b) dhe që përmban të paktën katër panele tëiferente që janë vendosur në të kundërt me njëra tjetrën në model çift, duke patur profile mbajtëse suplementare të cilat janë dhënë në model në çift të panelit tëiferent dhe I cilipërshtatet së bashku në mënyrë që panelet identike janë të fiksuara në mënyrë teknjër të jetri, kutë paktën njëngapanelet e profilit mbajtëse të I pajisur me profile grepi, specifiku sht me një grep marrës (6) të panelit tëiferent dhe me një grep bllokues (7) në panelin tëiferent të kundërt, kugrepimarrës (6) kanjë skaj marrës (8) direct drejt anës së sipërme të panelit (1a) dhe një ulluk marrës (9) I hapur drejt anës së sipërme të panelit, dhe grep bllokues (7) është I pajisur me një skaj bllokues (10) I cili është drejtuar direkt tek paneli I poshtëm (1b) dhe me një ulluk bllokues (11) I cili është I hapur drejt panelit të poshtëm (1b), kuska j marrës ((8) kanjë anë të brendshme i cili shikon drejt ullukut marrës (9), dhe ana e brendshme e përmendurshërbensinjesipërfaqe bllokimi e ulët (12), dhe në një mënyrë të përshtatur tek kjo, skaj bllokues (10) kanjë anë të brendshme I cili shikon drejt ullukut bllokues (11), dhe ana e brendshme e përmendurshërbensinjesipërfaqe bllokuese e sipërme korresponduese (13), me kusht që të dy jasipërfaqe bllokuese e poshtme (12) dhe sipërfaqe bllokuese e sipërme (13) janë secilirelativisht të prirur tek pingulja (L) tek ana e sipërme e panelit (1a) në mënyrë që, në gjëndjen e bllokimit, sipërfaqe bllokuese e poshtme dhe sipërfaqe bllokuese e sipërme e përmendur janë të orientuar paralelisht tek njëra tjetra dhe mund të bëjnë kontakt, kuprirja s sipërfaqe së bllokimit (12, 13) është e zgjedhur në mënyrë që vektori normal (N_{12}) në lidhje me sipërfaqe bllokuese të poshtme (12) kryqëzon panelin e poshtëm (1a) tek vektori normal (N_{13}) në lidhje me sipërfaqe bllokuese të sipërme (13) kryqëzon pjesën e poshtme të panelit (1b), kunjë pikë angazhimindalimi e poshtme (14) është dhënë e cilapërmban një mënyrë ndalimitë pare (15, 15a) I cili është rregulluar tek një anë e jashtme (8a) të skajit marrës (8),

dhepikaangazhimitndalimittës (8), dhepikaangazhimitndalimittëposhtme (14) përmbannjëmënyrëndalimintëdytë (16, 16a) I cilikorrespondontekmënyrandalimittë pare tëpërmendur dhe I ciliështë I rregulluar nënjëkrah I ullukuttëzhytur (11a) e ullukuttëbllokuar (11), **tëkarakterizuarnëatëqë**tëpaktënnjëseksion I pjesshëm (8b) e anëssësipërme I skajit marrës (8)veprontatposhtënmënyrëtëpërrëtnëdrejtimtëanëssëjashtme (8a) tëskajit (8), kutëpaktënnjëseksion I pjesshëm (11b) I bazëssëullukuttëullukutbllokues (11) është I përshtaturnëmodelplotësuestekpërrësia e seksionittëpjesshëm (8b) tëanëssësipërmetëskajit marrës (8) kutrupi I panelit (1, 4, 5) është I përbërëpjësërishttëpaktënnëgakoridepolivinil (PVC), kunjëplastifikuesështëdhënënenjëvargnga ≥ 0 wt.% deri ≤ 20 wt.%, dheku, nëtrup, karbonkalciumi(shkumës) ështëdhënënenjëvargnga ≥ 30 wt.% deri ≤ 70 wt.%.

2. PanelisipasPretendimit 1, **tëkarakterizuarnëatëqë**mënyrandalimittëparëtë pikes angazhuesendaluesetëposhtme (14) kanjëprojeksionndalues (15), dhenëatëkumënyrandalues e dytë e pikes angazhuesendaluesetëposhtme (14) kanjërëniendalimi (16) tëpërshtaturtekprojeksionindaluestëpërmendur.
3. PanelisipasPretendimit 1, **tëkarakterizuarnëatëqë**mënyrandalimittëparëtë pikes angazhuesendaluesetëposhtme (14)kanjërëniendalimi (15a), dhenëatëkumënyrandalimittëdytëtë pikes angazhuesendalimitëposhtme (14) kanjëprojeksionndalimi (16a) tëpërshtaturtekrënia e ndalimittëpërmendur .
4. PanelisipasnjëPretendimit 1deri 3, **tëkarakterizuarnëatëqë**mënyrandalimi e sipërme (20) ështëdhënë I cilikanjëmënyrëtë pare ndaslimi (21, 21a) teknjëanë e jashtme (10b) tëskajitbllokues (10), dhenjëmënyrëtëdytëndalimi (22, 22a) qëkorrespondtekmënyrae ndalimittë pare tëpërmendurështëdhënëteknjëkrah I ullukuttëzhytur (9b) tëullukutmarrës (9).
5. PanelisipasPretendimit4, **tëkarakterizuarnëatëqë**mënyrandalimittëparëtë pikes angazhuesetëndalimittësipërm (20)kanjëprojeksionndalimi (21), dhenëatëkumënyrandalimittëdytëtë pikes angazhuesetëndalimittësipërm (20) kanjërëniendalimi (21a) tëpërshtaturtekprojeksionindalues I përmendur.
6. PanelisipasPretendimit4, **tëkarakterizuarnëatëqë**mënyrandalimittëparëtë pikes angazhuesetëndalimittësipërm (20)kanjërëniendalimi (21a), dhenëatëkumënyrandalimittëdytëtë pikes angazhimitëndalimittësipërm (20) kanjëprojeksionndalimi (22a) tëpërshtaturtekrëniandalimittëpërmendur.

7. PanelisipasnjëngaPretendimet 1deri 6, **tëkarakterizuarnëatëq**ëtëpaktënnjëngahapësirat e lira (23,24) ështëdhënëndërmjetpjesësëposhtme (10a) tëskajitbllokues (10) dhebazësëullukutb(9a) tëullukutmarrës (9).
8. PanelisipasnjëngaPretendimet 1deri 7, **tëkarakterizuarnëatëq**ë, nëgjëndje e bllokuar, njëboshllëkështëdhënëndërmjetanëssëjashtme (8a) tëskajitmarrës (8) dhekrahttëullukut (11a) tëullukuttëbllokuar (11).
9. PanelisipasnjëngaPretendimet 1deri 8, **tëkarakterizuarnëatëq**ëpjesa e poshtme (10a)tëskajitbllokues (10) bënkontakttëpaktënnërajonet me bazën e ullukut (9a) tëullukutmarrës (9) nëgjëndjenbllokuese.
10. PanelisipasnjëngaPretendimet 1deri 9, **tëkarakterizuarnëatëq**ëskajimarrëskanjëkalimtekana e brendshmetëullukutmarrës (9), **dhenëatëk**ukalimiështëdhënë me njëlakim (17).

(11) **10337**

(97) EP3497085 / 22/07/2020

(96) 17746149.8 / 07/08/2017

(22) 12/10/2020

(21) AL/P/ 2020/695

(54) **SULFONAMIDE SI GPR40- DHE GPR120-AGONISTE**

04/10/2021

(30) 16183294 09/08/2016 EP

(71) Dompé farmaceutici S.p.A.

Via S. Martino Della Battaglia 12, 20122 Milan, IT

(72) BECCARI, Andrea (c/o Dompé Farmaceutici S.p.A. Via Campo di Pile S.N.C., I-67100 L'Aquila);

ARAMINI, Andrea (c/o Dompé Farmaceutici S.p.A. Via Campo di Pile S.N.C., I-67100 L'Aquila);

BIANCHINI, Gianluca (c/o Dompé Farmaceutici S.p.A. Via Campo di Pile S.N.C., I-67100 L'Aquila);

DE PIZZOL, Maria (c/o Dompé Farmaceutici S.p.A. Via Santa Lucia 6, I-20122 Milano); SIRICO, Anna

(c/o Dompé Farmaceutici S.p.A. Via Pietro Castellino 111, I-80131 Napoli); ZIPPOLI, Mara (c/o Dompé

Farmaceutici S.p.A. Via Pietro Castellino 111, I-80131 Napoli) ;LIBERATI, Chiara Rossana Maria (viale

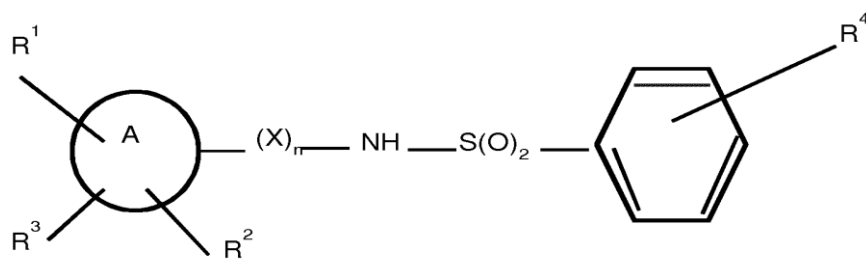
Caprilli 23, I-20148 Milano)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërës i formulës (I):



(I)

dhe kripërat e pranueshme farmaceutike e tyre,
ku:

A është një mbetje mono ose di-karboksilik, opsionalisht pjesërisht ose totalisht e pangopur, që përmban atome karboni dhe opsionalisht një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga N, S ose O;

R^1 , R^2 , R^3 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përmban -H, -halogjen, $-CF_3$, -CN, $-CH_2CN$, -OMe, $-OCF_3$, -OH, fenil, -OPh, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2OMe$, $-OCH_2CN$ – NO_2 , $-NR'R''$, linear ose të degëzuar C_1-C_6 alkil, $-O(CH_2)_p-S(O)_2Me$ dhe një unazë heterocikël pesë-anëtarëshe;

ku R' dhe R'' janë në mënyrë të pavarur -H ose C_1-C_4 alkil;

ku fenil dhe unaza heterocikël pesë-anëtarësh janë në mënyrë të pavarur të zëvendësuar ose të pazëvendësuar me një grup që përmban linear ose të degëzuar C_1-C_4 alkil, halogjen, -OMe dhe -OH;

p është 1 deri 4;

X është $-CH_2$ ose $-C(O)$;

n është 0, 1 ose 2;

R^4 është $-Y-C(O)OH$, ku Y është një zinxhir i drejtë C_4-C_{18} hidrokarbon, i ngopur ose i pangopur, në mënyrë të preferuar që kanë nga 6 deri 10 atome karboni;

R^4 është në pozicion meta ose para tek unaza aromatike;

ku A është fenil, n është 0, Y është një C_4 hidrokarbon, të paktën një nga R^1 , R^2 , R^3 e përmendur nuk është hidrogjen;

ku A është fenil, n është 0, Y është një C_4 hidrokarbon, R^1 dhe R^2 janë hidrogjen, R^3 nuk është Cl në pozicionin para tek unaza aromatike.

2. Një përbërës sipas pretendimit 1, ku A është fenil, naftil, bifenil ose një unazë heterocikël pesë anëtarëshe e ngopur ose e pangopur që ka atome pesë unazore ku atomet 1, 2, 3 ose 4 unazash janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga N, O dhe S.

3. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 2, ku unazë heterocikël pesë-anëtarësh është zgjedhur nga grupi që përmban tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oksazolil, pirazolil, isotiazolil, isoksazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oksadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-oksadiazolil, dhe benzimidazole, opsionalisht pjesërisht të ngopur.

4. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 3, ku R^1 , R^2 , R^3 janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi që përmban, -H, -halogjen, -CF₃, -OMe, -OH, fenil, -OPh, -OCH₂Ph, -OCH₂OMe, -OCH₂CN - NO₂, -NH₂, -NMe₂, linear ose të degëzuar C₁-C₆ alkil dhe -O(CH₂)_p-S(O)₂Me.

5. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 4, ku n është 0 ose 1.

6. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 5, ku R⁴ është në pozicionin meta tek unaza aromatike.

7. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 6 të zgjedhur nga:

- 7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (1);
- 7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (2);
- 7-(3-(N-(4-isopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (3);
- 7-(3-(N-(4-chloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (4);
- 7-(3-(N-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (5);
- 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (6);
- 7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (7);
- 7-(3-(N-(4-metoksi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (8);
- 7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (9);
- 7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (10);
- 6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}heksanoik acid (11);
- 7-(3-(N-(3,5-dimetil-1H-pyrazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (12);
- 7-(3-(N-(2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (13);
- 7-(3-(N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (14);
- 7-(3-(N-(4,5-dimetiloksazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (15);
- 7-(3-(N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (16);
- 7-(3-(N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (17);
- 7-(3-(N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (18);
- 7-(3-(N-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (19);
- 7-(3-(N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (20);
- 7-(3-(N-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (21);
- 7-(3-(N-(3-fenilisotiazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (22);
- 7-{3-[(5-hidroksinaftalen-1-il)sulfamoil]fenil}heptanoik acid (23);
- 7-{3-[(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)sulfamoil]fenil}heptanoik acid (24);
- 7-{4-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}heptanoik acid (25);
- 7-(3-(N-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (26);
- 7-(3-(N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (27);
- 7-(3-(N-(4-metil-4,5-dihidrooksazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (28);
- 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (29);
- 7-(3-(N-(3-fenilisotiazol-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (30);
- 7-(3-(N-(4-hidroksi-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (31);
- 7-(3-(N-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (32);
- 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoksifenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (33);

7-(3-(N-(4-(benziloksi)-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (34);

7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(3(metilsulfonyl)propoksi)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (35).

8. Një përbërës sipas pretendimit 7 të zgjedhur nga:

7-(3-(N-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (1);

7-(3-(N-(2,4,6-trimetilbenzil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (2);

7-(3-(N-(4-isopropil-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (3);

7-(3-(N-(4-kloro-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (4);

7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (6);

7-(3-(N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (7);

7-(3-(N-(6-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (9);

7-(3-(N-(5-fluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (10);

6-{3-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfamoil]fenil}heksanoik acid (11);

7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-fenoksifenil)sulfamoil)fenil)heptanoik acid (33).

9. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 8, për përdorim si një medicament.

10. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 9, në frenimin dhe/ose trajtimin e një sëmundje ose crregullimi të moduluar nga GPR120 dhe/ose GPR40.

11. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 10, ku sëmundja e përmendur ose crregullimi është zgjedhur nga diabetet, në mënyrë të preferuar lloji i diabeteve 2, toleranca glukozës orale të dëmtuar, rezistenca ndaj insulinës, obezitetet, crregullime të lidhura me obezitetin, sindroma metabolike, dislipidemia, LDL e ngritur, trigliceride të ngritura, inflamacioni i induktuar nga obeziteti, crregullime kardiovaskulare nga osteoporosis dhe obezitetit.

12. Një kompozim farmaceutik që përmban si ingredient aktivë të paktën një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 8 në kombinim me ekzipientët e pranueshëm psikologjikisht.

13. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 12, i përshtatur për t'u administruar në mënyrë intravenoze, intraperitoneale, inhalacionit, në rrugë orale ose lokale.

14. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 12 ose 13, në formën e një lëngu ose të ngurt, në mënyrë të preferuar në formën e kapsulës, tabletës, tabletave të veshura, shurup, pudër, grimca, krem, locione, spraj ose vajra.

15. Një përbërës i formulës (I), ku A është fenil R^1 , R^2 dhe R^3 janë hidrogjen, n është 0, dhe R^4 është $-(CH_2)_4-C(O)OH$ për përdorim në frenimin dhe/ose trajtimin e një sëmundje ose crregullimi të moduluar nga GPR120 dhe/ose GPR40.

16. Një përbërës i formulës (I), ku A është fenil R^1 dhe R^2 janë hidrogjen, R^3 është Cl në pozicion para tek unaza aromatik, n është 0, dhe R^4 është $-(CH_2)_4-C(O)OH$ për përdorim në frenimin dhe/ose trajtimin e një sëmundje ose crregullimi të moduluar nga GPR120 dhe/ose GPR40.

17. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 15 ose 16, ku sëmundja ose crregullimet në fjalë është zgjedhur nga diabetet (në vecanti 2 lloje diabetesh), toleranca glukozës orale e dëmtuar, rezistenca insulinës, obezitet, crregullime në lidhje me obezitetin, sindroma metabolike, dislipidemia, LDL e ngritur trigliceride të ngritura, inflamacion i induktuar nga obeziteti, crregullime kardiovaskulare në lidhje me obezitetin dhe osteoporosis.

(11) **10366**

(97) EP3450656 / 04/11/2020

(96) 18000338.6 / 10/04/2018

(22) 25/01/2021

(21) AL/P/ 2021/52

(54) **Muri i pishinës qe ka nje kanal per kullim**

07/10/2021

(30) 201734051 U 28/08/2017 CZ

(71) BERNDORF BÄDERBAU, s.r.o.

Bystrice 1312, 739 95 Bystrice Nad Olsi, CZ

(72) Cieslar, Rudolf (Milíkov 132, 739 81 Milíkov u Jabl?nkova)

(74) Eno DODBIBA

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(57)

1. Një paret i një pishine ka një kanal kullues, ku paret anësor (2) i pishinës dhe kanali i kullimit (10) formohen nga një copë e vetme materiali, karakterizuar nga fakti që paret i pjerrët (4) i kanalit të kullimit (10), i cili është i lidhur me paretin anësor (2) të pishinës, lidhet drejtpërdrejt në skajin e tejmbushjes (3) së pishinës me një lakim të vetëm, ku paret i pjerrët i kanalit të kullimit (10) formon një kënd me paretin anësor të pishinës prej të paktën 20 gradësh.
2. Paret i pishinës sipas pretendimit 1, karakterizuar nga fakti që një paret i dytë vertikal i largët (26) i kanalit të kullimit (10) ngjitet me një pjesë horizontale (11) të kanalit të kullimit (10) duke formuar suportin e dytë për një rrjetë(14), dhe përfundon në një skaj horizontal (12) që ka një shtrëngim vertikal (27).
3. Paretii pishinës sipas pretendimit 1, karakterizuar nga fakti që paret i parë vertikal (9) i kanalit të kullimit (10) është i pajisur me një pjesë horizontale (11) për bashkimin e rrjetës (14) te kanali i kullimit (10).
4. Paret i pishinës sipas pretendimit 3, karakterizohet nga fakti që rrjeta (14) mbështetet nga një element i vazhdueshëm horizontal (29) i cili është i lidhur me një brinjë horizontale (28).

5. Pareti i pishinës sipas pretendimit 1, karakterizohet nga fakti që pareti i pjerrët (4) i kanalit të kullimit (10) është i pajisur me një suport të parë (5) për lidhjen e rrejtës (14) të kanalit të kullimit (10).
6. Pareti i pishinës sipas pretendimit 1, karakterizohet nga fakti që pareti anësor (2) i pishinës dhe pareti i parë vertikal (9) i kanalit të kullimit (10) janë të lidhura me të paktën një brinjë horizontale (28).

(11) **10368**

(97) EP3148588 / 23/06/2021

(96) 15733860.9 / 29/05/2015

(22) 25/06/2021

(21) AL/P/ 2021/481

(54) **N,N-BIS-2-MERKAPTOETIL IZOFTALAMIDI PËR MJEKIMIN E SËMUNDJES SË PARKINSONIT**

07/10/2021

(30) 201409662 30/05/2014 GB

(71) EmeraMed Limited

Trinity House Charleston Road Ranelagh, Dublin 6, IE

(72) HALEY, Boyd Eugene (119 Burnside Drive, Nicholasville, Kentucky 40356) ;KLINGBERG, Ragnar Axel Theodor (Brantingsgatan 50, 2tr, 115 35 Stockholm)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. N,N-bis-2-merkaptetil izoftalamidi, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e sëmundjes së Parkinson-it.

2. Një përbërës për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti është duke marrë gjithashtu terapi që përfshin administrimin e një përbërësi (ingredienti) aktiv të përzgjedhur nga levodopa (jodetyrimisht bashkë me një frenues të dekarboksilazës së dopaminës), një agonist dopamine, një frenues MAO-B, amantadina ose një përbërës antikolinergjik.

3. Një përbërës për përdorim sipas Pretendimit 1 ose Pretendimit 2, ku mjekimi është mjekim terapeutik ose qetësues (paliativ) i një pacienti human që vuan nga sëmundja e Parkinson-it.

4. Një përbërës për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku mjekimi lehtëson një ose më shumë simptoma të sëmundjes së Parkinson-it te një pacient që vuan prej saj.

5. Një përbërës për përdorim sipas Pretendimit 4, ku simptomat përfshijnë Parkinsonizmin.

(11) **10323**

(97) EP3041507 / 30/06/2021

(96) 14852746.8 / 26/08/2014

(22) 15/07/2021

(21) AL/P/ 2021/523

(54) **ACIDE NUKLEIKE KODOJNË ANTITRUPAT NJERËZORE TE SIALIL-LEWIS A**

30/09/2021

(30) 201361870137 P 26/08/2013 US

(71) BioNTech Research and Development, Inc.

228 E 45th Street, St. 9e, New York, NY 10017, US

(72) SAWADA, Ritsuko (11535 Sorrento Valley Road Suite 400, San Diego, CA 92121); SUN, Shu-Man (11535 Sorrento Valley Road Suite 400, San Diego, CA 92121); SCHOLZ, Wolfgang (11535 Sorrento Valley Road Suite 400, San Diego, CA 92121)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitrup i izoluar që lidhet te Sialil-Lewis^a dhe nxit aktivitetin ADCC ose CDC, antitrupi i përmendur që përfshin një fushë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë (VH) dhe një fushë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë (VL), ku fusha VH e përmendur dhe fusha VL e përmendur në mënyrë respektive përfshijnë një sekuencë amino acide të mbetjeve 20-142 të SEQ ID NO: 2 dhe mbetjeve 20-130 të SEQ ID NO: 4.

2. Një polinukleotid i izoluar që kodon një zinxhir të rëndë të antitrupit, ku zinxhiri i rëndë i antitrupit i përmendur përshin një fushë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë (VH) që ka një sekuencë amino acide të mbetjeve 20-142 të SEQ ID NO: 2; dhe një polinukleotid të izoluar që kodon një zinxhir të lehtë të antitrupit, ku zinxhiri i lehtë i antitrupit i përmendur përfshin një fushë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë (VL) që ka një sekuencë amino acide të mbetjeve 20-130 të SEQ ID NO: 4, ku antitrupi që përfshin zinxhirin e rëndë të antitrupit të përmendur dhe zinxhirin e lehtë të antitrupit të përmendur lidhet te Sialil-Lewis^a dhe nxit aktivitetin ADCC ose CDC.

3. Polinukleotidi i izoluar i pretendimit 2, ku sekuenca e amino acidit e fushës VH e përmendur kodohet nga sekuenca e acidit nukleik e mbetjeve 58-426 të SEQ ID NO: 1.

4. Polinukleotidi i izoluar i pretendimit 2, ku sekuenca e amino acidit e fushës VL e përmendur kodohet nga sekuenca e acidit nukleik e mbetjeve 58-390 të SEQ ID NO: 3.

5. Antitrupi i izoluar i pretendimit 1, ku antitrupi i përmendur është një antitrup njerëzor, në mënyrë të preferuar një izotip IgG ose IgM, ku antitrupi IgG i përmendur është në mënyrë të preferuar një nënklasë IgG 1.

6. Një kompozim farmaceutik që përfshin antitrupin e pretendimit 1 ose 5 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

7. Një kompozim farmaceutik që përfshin antitrupin e pretendimit 1 ose 5 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje që përfshin administrimin e një sasive efektive në mënyrë terapeutike të kompozimit të përmendur farmaceutik te një subjekt në nevojë të tij.

8. Kompozimi farmaceutik për përdorimin e pretendimit 7, ku sëmundja e përmendur është kancer ose formacioni tumorigen, ku qelizat e kancerit të përmendur ose tumorit të përmendur shprehin sLe^a; ose ku kanceri ose tumori i përmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një tumorigen të traktit gastrointestinal, kancerit të zorrës së trashë, adenokarcinomës kolorektale, kancerit metastatik të zorrës së trashë, kancerit kolorektal, kancerit pankreatik, adenokarcinomës pankreatike, karcinomës së qelizës së vogël të mushkërisë, adenokarcinomës së fshikëzës së urinës, kancerit të vezores të unazës me vulë, kancerit të vezores, karcinomës metastatike, adenokarcinomës së stomakut, adenokarcinomës së ezofagut, adenokarcinomës së fytyrës, adenokarcinomës së traktit urogenital dhe adenokarcinomës së gjirit.

9. Kompozimi farmaceutik për përdorimin e pretendimit 7, ku kompozimi i përmendur farmaceutik është përshtatur për administrimin e njëkohshëm ose të njëpasnjëshëm të një agjenti të dytë terapeutik, në mënyrë të preferuar agjenti i dytë terapeutik është një agjent kemoterapeutik ose një agjent imunoterapeutik.

10. Kompozimi farmaceutik për përdorimin e pretendimit 9, ku agjenti i dytë terapeutik është një taksol.

(11) **10324**

(97) EP3505807 / 28/04/2021

(96) 18248069.9 / 27/12/2018

(22) 15/07/2021

(21) AL/P/ 2021/525

(54) **INSTALIM HIDRAULIK PËR NJË SISTEM NGROHJE ME MJETE KUNDËR NGRIRJES**
30/09/2021

(30) 1763411 29/12/2017 FR

(71) Société Industrielle de Chauffage (SIC)

Rue des Fondateurs, 59660 Merville, FR

(72) SAISSET, Luc (16, Rue de la Reynière, 38460 Villemoirieu); CLEMENT, Jean-Francis (38, Rue Guyonnet, 85000 La Roche-sur-Yon); FONTBONNE, Erwan (1043 chemin de la Milonière, 69670 VAUGNERAY); ANTOINE, Emmanuel (14, allée du Commonwealth, 59270 BAILLEUL)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një instalim hidraulik i ngrohjes që përfshin:

- të paktën një përbërës (10; 136a) që përmban ujë ose në të cilin uji qarkullon, të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur të jetë i vendosur në një zonë e cila mund të jetë e ekspozuar ndaj ngrirjes dhe e cila është mbi tokë ose e rregulluar në zonën kriotike të tokës,

- të paktën një sistem sigurie (137) që funksionon nga një furnizim me energji elektrike dhe i cili është konfiguruar që të shkaktohet dhe për këtë arsye të parandalojë ngrirjen e ujit në të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur kur temperatura e zonës së sipërpërmendur është nën një prag të parë të temperaturës së paracaktuar,

karakterizuar në atë që të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur (10; 136a) është të paktën në mënyrë të pjesshme i rrethuar nga një material i ndryshimit të fazës (14) që ka një temperaturë ngurtësimi më të lartë se ajo e ujit të përmbajtur në të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur në mënyrë që të vonojë ngrirjen e ujit në të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur, në njërin anë, kur temperatura e zonës së sipërpërmendur është nën një prag të dytë të temperaturës së paracaktuar e cila është më e madhe se temperatura e ngurtësimit të ujit dhe më e vogël ose e barabartë me temperaturën e ngurtësimit të materialit të ndryshimit të fazës të sipërpërmendur, dhe në anën tjetër, kur sistemi i sigurisë ka dështuar dhe kur instalimi është ndalur ose ka dështuar.

2. Instalimi sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** përmban të paktën një shtresë izoluese termike (15) e cila rregullohet midis materialit të ndryshimit të fazës dhe mjedisit të ambientit të zonës në të cilën të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur është instaluar.

3. Instalimi sipas pretendimit 2, **karakterizuar në atë që** të paktën njëra shtresë izoluese termike e sipërpërmendur (15) ka një trashësi e cila është më e vogël se trashësia e shtresës izoluese termike që do të ishte e nevojshme në mungesë të materialit të ndryshimit të fazës.
4. Instalimi sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** trashësia e montimit të formuar nga materiali i ndryshimit të fazës dhe të paktën njëra shtresë izoluese termike e sipërpërmendur varet në veçanti nga kohëzgjatja e mbrojtjes nga ngrirja, temperatura e ujit para se sistemi i sigurisë të dështojë kur kushtet për shfaqjen e ngrirjes plotësohen dhe temperatura e zonës së ekspozuar ndaj ngrirjes në të cilën të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur ndodhet.
5. Instalimi sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur i instalimit të ngrohjes është zgjedhur midis një tubi ose një pjese tubi (136a), një ene, një shkëmbyesi ngrohtësie (50), një valvule, një filtri, një trupi ngrohës, një pompe, një rezerve zgjerimi.
6. Instalimi sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur i instalimit të ngrohjes është një shkëmbyesi ngrohtësie (50) i zhytur në një rezervë (56) që përmban materialin e ndryshimit të fazës (58) dhe e cila është e rrethuar nga të paktën një shtresë izoluese termike opsionale (62).
7. Instalimi sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** materiali i ndryshimit të fazës (24) është brenda një ene (26) e cila të paktën pjesërisht rrethon të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur (20) dhe të paktën një shtresë izoluese termike opsionale (25) rrethon enën e sipërpërmendur.
8. Instalimi sipas pretendimit 7, **karakterizuar në atë që** ena është një qese fleksibël (26) e rregulluar rreth të paktën njërit përbërës të sipërpërmendur.
9. Instalimi sipas pretendimit 7 ose 8, **karakterizuar në atë që** të paktën njëra shtresë izoluese termike e sipërpërmendur formon një guaskë të ngurtë (28a, 28b) rreth enës.
10. Instalimi sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur (40) është një tub dhe ena (44) që rrethon tubin formon një kanal të dyfishtë me këtë të fundit.

11. Instalimi sipas pretendimit 10, **karakterizuar në atë që** kanali i dyfishtë përfshin një mur të parë cilindrik (40) që përmban ujin dhe një mur të dytë koncentrik (44) të lidhur me murin e parë me brinjë radiale (46a-c) e cila kufizon segmentet unazore midis atyre që përmbajnë materialin e ndryshimit të fazës.

12. Instalimi sipas pretendimit 10 ose 11, **karakterizuar në atë që** kanali i dyfishtë prodhohet nga nxjerrja.

13. Instalimi sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** materiali i ndryshimit të fazës është një vaj sintetik ose një parafinë që ka një temperaturë ngurtësimi midis 2 dhe 10°C.

14. Një metodë funksionimi e një instalimi hidraulik të ngrohjes që përfshin:

- të paktën një përbërës (10; 136a) që përmban ujë ose në të cilin uji qarkullon, të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur të jetë i vendosur në një zonë e cila mund të jetë e ekspozuar ndaj ngrirjes dhe e cila është mbi tokë ose e rregulluar në zonën kriotike të tokës, të paktën njëri përbërës i sipërpërmendur (10; 136a) të jetë i rrethuar të paktën pjesërisht nga një material i ndryshimit të fazës (14) që ka një temperaturë ngurtësimi më të lartë se ajo e ujit të përmbajtur në të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur,

- të paktën një sistem sigurie (137) që funksionon nga një furnizim me energji elektrike dhe i cili është konfiguruar që të shkaktohet dhe për këtë arsye të parandalojë ngrirjen e ujit në të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur kur temperatura e zonës së sipërpërmendur është nën një prag të parë të temperaturës së paracaktuar,

sipas metodës, kur të paktën njëri sistem i sigurisë i sipërpërmendur dështon dhe instalimi është ndalur ose ka dështuar dhe kur temperatura e zonës së sipërpërmendur bie për t'u bërë më e ulët se pragu i dytë i temperaturës së paracaktuar e cila është më e madhe se temperatura e ngurtësimit të ujit dhe më e vogël ose e barabartë me temperaturën e ngurtësimit të materialit të ndryshimit të fazës, materiali i ndryshimit të fazës i sipërpërmendur ngurtësohet dhe energjia e çliruar nga ky ndryshim i gjendjes bën të mundur shtyrjen e ngrirjes së ujit në të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur për një kohëzgjatje e cila varet nga materiali i ndryshimit të fazës dhe trashësia e tij.

15. Metoda sipas pretendimit 14, **karakterizuar në atë që**, kur temperatura e zonës së sipërpërmendur rritet përtej temperaturës së ngurtësimit të materialit të ndryshimit të fazës, materiali i ndryshimit të fazës i sipërpërmendur lëngëzohet dhe kështu bëhet përsëri funksional dhe për këtë arsye edhe një herë në gjendje të mbrojtë të paktën njërin përbërës të sipërpërmendur kundër ngrirjes.

(11) **10328**

(97) EP2882442 / 09/06/2021

(96) 13751007.9 / 08/08/2013

(22) 19/07/2021

(21) AL/P/ 2021/529

(54) **METODA TË TRAJTIMIT TË KANCERIT DUKE PËRDORUR 3-(4-((4-(MORFOLINOMETIL)BENZIL)OKSI)-1-OKSOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDIN-2,6-DION**
01/10/2021

(30) 201261681447 P 09/08/2012 US and 201261722727 P 05/11/2012 US

(71) Celgene Corporation

86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, US

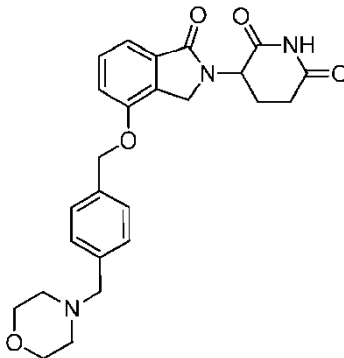
(72) SCHAFER, Peter, H. (237 Monroe Avenue, Belle Mead, NJ 08502) ;GANDHI, Anita (37 Stirling Road, Bernardsville, NJ 07924)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje për përdorim në një metodë të trajtimit ose menaxhimit të kancerit në një pacient në nevojë të një trajtimi ose menaxhimi të tillë, ku përbërja është 3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-dion e strukturës së mëposhtme:



ose një enantiomer ose përzierje e enantiomerëve të saj, ose një kripë, tretës, hidrat, bashkë-kristal, klatrat ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj, dhe ku kanceri është mielomë ose limfomë.

2. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku kanceri është limfoma e Hodgkin, limfoma e jo-Hodgkin, limfoma lëkurore e qelizave T, limfoma lëkurore e qelizave B, limfoma e përhapur e madhe e qelizave B, limfoma folikulare me shkallë të ulët, makroglobulinemia e Waldenstrom, mieloma që digjet, ose mieloma indolente.

3. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku kanceri është mielomë e shumëfishhtë.

- 4.** Përbërja për përdorime çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kanceri është i rikthyer ose refraktar; në mënyrë opsionale ku kanceri është rezistent ndaj ilaçeve.
- 5.** Përbërja për përdorim e pretendimit 3, ku mieloma e shumëfishtë është mielomë e shumëfishtë e rikthyer ose refraktare me funksion të dëmtuar të veshkave.
- 6.** Përbërja për përdorim e pretendimit 3, ku mieloma e shumëfishtë është rezistente ndaj ilaçeve për lenalidomidin.
- 7.** Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku metoda përfshin administrimin e përbërjes së sipërpërmendur tek pacientët me mielomë të shumëfishtë para, gjatë, ose pas transplantimit të qelizave progenitore të gjakut periferik autolog; ose ku metoda përfshin administrimin e përbërjes së sipërpërmendur tek pacientët me mielomë të shumëfishtë të rikthyer pas transplantimit të qelizave burimore.
- 8.** Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku metoda më tej përfshin administrimin e një sasive terapeutikisht efektive të një ose më shumë agjentëve aktiv shtesë, në mënyrë opsionale agjenti aktiv shtesë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një agjenti alkilues, një analogu adenozin, një glukokortikoid, një frenues i kinazës, një frenues SYK, një frenues PDE3, një frenues PDE7, doksorubicin, klorambucil, vincristine, bendamustin, forskolin dhe rituximab; në mënyrë të preferueshme ku agjenti aktiv shtesë është rituximab.
- 9.** Përbërja për përdorim e pretendimit 8, ku agjenti aktiv shtesë është deksametazon.
- 10.** Përbërja për përdorim e pretendimit 9, ku metoda përfshin administrimin e përbërjes së sipërpërmendur në kombinim me deksametazonin tek pacientët me mielomë të shumëfishtë të rikthyer ose refraktare.
- 11.** Përbërja për përdorim e pretendimit 9, ku metoda përfshin administrimin e përbërjes së sipërpërmendur në kombinim me deksametazonin si terapi shpëtimi për rrezik të ulët pas transplantimit tek pacientët me mielomë të shumëfishtë; ose ku metoda përfshin administrimin e përbërjes së sipërpërmendur në kombinim me deksametazonin si terapi mirëmbajtëse tek pacientët me mielomë të shumëfishtë pas transplantimit të palcës kockore autologe.

12. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku 3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoisindolin-2-il)piperidin-2,6-dion, ose një enantiomer ose përzierje e enantiomerëve të saj, ose një kripë, tretës, hidrat, bashkë-kristal, klatrat ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj, administrohet në një sasi prej nga rreth 0.1 deri në rreth 100 mg në ditë, në mënyre ospionale në një sasi prej rreth 0.1 deri në rreth 5 mg në ditë, ose në një sasi prej rreth 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 50, ose 100 mg në ditë, ose ku përbërja administrohet në mënyrë orale, ose administrohet në një kapsulë ose tabletë, në mënyrë të preferueshme në 10 mg ose 25 mg të një kapsule.

13. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku përbërja administrohet për 21 ditë pasuar nga shtatë ditë pushim në një cikël 28 ditësh.

14. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku përbërja është (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoisindolin-2-il)piperidin-2,6-dion.

15. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku përbërja është hidroklorid (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoisindolin-2-il)piperidin-2,6-dion.

(11) **10327**

(97) EP2919766 / 26/05/2021

(96) 13798840.8 / 14/11/2013

(22) 21/07/2021

(21) AL/P/ 2021/530

(54) **FORMA TË DOZIMIT ME LËSHIM TË QËNDRUESHËM TË RUXOLITINIB-it**

01/10/2021

(30) 201261726893 P 15/11/2012 US and 201361769408 P 26/02/2013 US

(71) Incyte Holdings Corporation

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

(72) WILLIAMS, William V. (620 South Eagle Road, Havertown, Pennsylvania 19083); PARIKH,

Bhavnish (120 Portmarnock Drive Avondale, Avondale, Pennsylvania 19311); YELESWARAM,

Krishnaswamy (136 Harrogate Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350); NI, Yong (106 Brookside

Avenue, Wilmington, Delaware 19805); ERICKSON-VIITANEN, Susan (1138 Country Club Road, West

Chester, Pennsylvania 19382)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një formë e dozimit oral me lëshim të qëndrueshëm përmban të paktën një përbërës aktiv i cili është ruxolitinibi, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, dhe të paktën një formues matrice me lëshim të qëndrueshëm i cili është hidroksipropil metilceluloza, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, është i pranishëm në formën e dozimit në fjalë në një sasi nga rreth 10 në rreth 60 mg në një bazë të lirë, dhe ku hidroksipropil metilceluloza në fjalë ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi deri në 30% të peshës;

ku administrimi i formës së dozës në fjalë te njeriu rezulton në një raport të mesatares së arritjes në kulm të përqëndrimit plazmatik (C_{max}) në mesataren e përqëndrimit plazmatik për 12 orë (C_{12h}) të ruxolitinibit nga 2 në 7, dhe një gjysmë-jeta mesatare ($t_{1/2}$) nga rreth 3.5 orë në rreth 11 orë.

2. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 10 mg në bazë të lirë.
3. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 12.5 mg në bazë të lirë.
4. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 20 mg në bazë të lirë.
5. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 25 mg në bazë të lirë.
6. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 30 mg në bazë të lirë.
7. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 37,5 mg në bazë të lirë.
8. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 40 mg në bazë të lirë.
9. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 50 mg në bazë të lirë.
10. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1, ku ruxolitinibi në fjalë, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 60 mg në bazë të lirë.
11. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 10, ku përbërja aktive në fjalë është fosfat ruxolitinibi.
12. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 11, ku administrimi i formës së dozimit në fjalë te një njeri rezulton në:
 - (a) një mesatare të arritjes në kulm të përqëndrimit plazmatik (C_{max}) të ruxolitinibit në rreth 700 nM ose më pak;
 - (b) një mesatare të arritjes në kulm të përqëndrimit plazmatik (C_{max}) të ruxolitinibit nga rreth 200 në rreth 700 nM; ose

- (c) një mesatare të arritjes në kulm të përqëndrimit plazmatik (C_{max}) të ruxolitinibit nga rreth 300 në rreth 400 nM.
13. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 12, ku administrimi i formës së dozimit në fjalë të një njeri rezulton në:
- (a) një kohë mesatare të arritjes në kulm të përqëndrimit plazmatik (T_{max}) të ruxolitinibit për rreth 1.5 orë ose më shumë; ose
 - (b) një kohë mesatare të arritjes në kulm të përqëndrimit plazmatik (T_{max}) të ruxolitinibit prej rreth 1.5 orë në rreth 5 orë.
14. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 13, ku administrimi i formës së dozimit në fjalë të një njeri rezulton në një gjysmë-jeta mesatare ($t_{1/2}$) prej rreth 4 orë në rreth 8 orë.
15. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 14, ku administrimi i një dozë të vetme të formës së dozimit në fjalë të një njeri rezulton në:
- (a) bio-disponueshmëria mesatare ($AUC_{0-\infty}$) e ruxolitinibit nga rreth 3000 në rreth 4000 nM*h; ose
 - (b) bio-disponueshmëria mesatare ($AUC_{0-\infty}$) e ruxolitinibit nga rreth 3100 në rreth 3800 nM*h.
16. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 15 përbëhet nga 10% në rreth 30% të peshës nga hidrokisipropil metilcelulosa.
17. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 16 e cila është në formën e një tablete ose kapsule.
18. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 17, përmban 25 mg ruxolitinib në bazë të lirë ku administrimi të një pacient rezulton në një nivle mesatar të ruxolitinibit në plazmë nga rreth 75 në rreth 500 nM për të paktën rreth 8 orë.
19. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 18, ku administrimi të një pacient rezulton në:
- (a) një nivle mesatar të ruxolitinibit në plazmë nga rreth 75 në rreth 500 nM për të paktën rreth 8 orë; ose
 - (b) një nivle mesatar të ruxolitinibit në plazmë nga rreth 75 në rreth 500 nM për të paktën rreth 12 orë.
20. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve 1 dhe nga 11 në 19, përmban 25 mg fosfat ruxolitinibi në bazë të lirë, ku administrimi i formës së dozimit në fjalë të një pacient për të paktën 16 javë rezulton në një rënie mesatare të numrit mesatar bazë të trombociteve në jo më shumë se rreth $100 \times 10^9/L$.
21. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 20 ku administrimi i formës së dozimit në fjalë të një pacient për të paktën 16 javë rezulton në:
- (a) një rënie mesatare të numrit mesatar bazë të trombociteve në jo më shumë se rreth $80 \times 10^9/L$.
 - (b) një rënie mesatare të numrit mesatar bazë të trombociteve në jo më shumë se rreth $60 \times 10^9/L$; ose
 - (c) një rënie mesatare të numrit mesatar bazë të trombociteve në jo më shumë se rreth $40 \times 10^9/L$.

22. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve 1 dhe nga 11 në 21, përmban 25 mg fosfat ruxolitinibi në bazë të lirë, ku administrimi i formës së dozimit në fjalë te një pacient për të paktën 16 javë rezulton në një rënie mesatare të hemoglobinës mesatare në jo më shumë se rreth 15 g/L.
23. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 22 ku administrimi i formës së dozimit në fjalë te një pacient për të paktën 16 javë rezulton në:
- (a) një rënie mesatare të hemoglobinës mesatare në jo më shumë se rreth 10 g/L;
 - (b) një rënie mesatare të hemoglobinës mesatare në jo më shumë se rreth 8 g/L; ose
 - (c) një rënie mesatare të hemoglobinës mesatare në jo më shumë se rreth 6 g/L.
24. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 23, përmban (1) fosfat ruxolitinibi, (2) mikrokristalin celuloza, (3) hidroksipropil metilcelulosa, (4) monohidrat laktozi, (5) dioksid silici koloidal, (6) stearat magnezi, dhe (7) acid stearik.
25. Forma e dozimit me lëshim të përqëndruar sipas pretendimit 1 përbëhet nga të paktën një përbërës aktiv i cili është fosfat ruxolitinibi, dhe prej rreth 10% në rreth 30% të peshës nga hidroksipropil metilcelulosa, ku fosfat ruxolitinibi në fjalë ndodhet në formën e dozimit në fjalë në një sasi prej rreth 10 në rreth 60 mg në bazë të lirë.
26. Një formë dozimi e ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 25 për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje të lidhur me aktivitetin JAK, ku sëmundja në fjalë është përzgjedhur nga një sëmundje autoimune, çrregullim i lëkurës, refuzimi i allograftit, grafti ndaj sëmundjes së nikoqirit, skleroza multiple, artriti reumatoid, artriti juvenil, diabeti tip I, lupusi, sëmundja inflamatore e zorrëve, sëmundja e Crohn, miastenia gravis, nefropatitët e imunoglobulinës, miokarditi, çrregullimi autoimun i tiroides, një sëmundje virale, Virusi Epstein Barr (EBV), Hepatiti B, Hepatiti C, HIV, HTLV 1, Virusi Varicella-Zoster (VZV), Virusi Njerëzor i Papillomës (HPV), kanceri, një çrregullim mieloproliferativ, një sëmundje inflamatore, një sëmundje inflamatore e syrit, iritis, uveiti, skleriti, konjuktiviti, një sëmundje inflamatore e traktit respirator, një sëmundje inflamatore e traktit të sipërm respirator, një sëmundje inflamatore e traktit të poshtëm respirator, një miopati inflamatore, miokarditi, riperfuzioni ishemic ose një çrregullim i lidhur me një ngjarje ishemike, anoreksi ose kaheksi që rezulton nga ose shoqërohet me kancer, lodhje që rezulton ose shoqërohet me kancer, një sëmundje e resorbimit të kockave, dhe sindromën e aktivizimit të qelizave të mastit.
27. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 26, ku sëmundja autoimune në fjalë është:
- (a) çrregullimi bulloz i lëkurës; ose
 - (b) çrregullimi bulloz i lëkurës ku çrregullimi bulloz i lëkurës në fjalë është pemfigus vulgaris (PV) ose pemfigoid bulloz (BP).
28. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 26, ku çrregullimi i lëkurës në fjalë është:
- (a) dermatiti atopik, psoriaza, ndjeshmëria e lëkurës, acarimi i lëkurës, skuqja e lëkurës, dermatiti i kontaktit ose ndjeshmëri alergjike e kontaktit; ose
 - (b) psoriaza.

29. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 28, ku çrregullimi mieloproliferativ (MPD) në fjalë është policitemia vera (PV), trombocitemia thelbësore (ET), mielofibroza primare (PMF), mielofibroza post-policitemia vera (post PV-MF), mielofibroza trombocitemike post-thelbësore (post ET-MF), leuçemia mielogjene kronike (CML), leuçemia mielomonocitike kronike (CMML), sindroma hiperozinofile (HES), ose sëmundja sistemike e qelizave të mastit (SMCD).
30. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 29, ku sëmundja në fjalë është mielofibroza primare (PMF), mielofibroza post-policitemia vera (post PV-MF), mielofibroza trombocitemike post-thelbësore (post ET-MF), policitemia vera (PV), ose trombocitemia thelbësore (ET).
31. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 29, ku sëmundja në fjalë është mielofibroza primare (PMF), mielofibroza post-policitemia vera (post PV-MF), ose mielofibroza trombocitemike post-thelbësore (post ET-MF).
32. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 26, ku kanceri në fjalë është një kancer solid, mieloma, kanceri i prostatës, kanceri veshkave, kanceri hepatic, kanceri i gjirit, kanceri i mushkërive, kanceri i tiroides, sarkoma e Kaposi-t, sëmundja Castleman, kanceri i pankreasit, kanceri hematologjik, limfoma, leuçemia, mieloma e shumëfishtë, kanceri i lëkurës, limfoma e qelizave-T të lëkurës ose limfoma e qelizave-B të lëkurës.
33. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 26, sëmundja e resorbimit të kockave në fjalë është osteoporoza, osteoartriti, resorbimi i kockave i shoqëruar me çekuilibrim hormonal, resorbimi i kockave i shoqëruar me terapi hormonale, resorbimi i kockave i shoqëruar me sëmundje autoimune, ose resorbimi i kockave i shoqëruar me kancer.
34. Forma e dozimit për përdorim sipas pretendimit 26, ku forma e dozimit oral në fjalë administrohet një herë në ditë.

(11) **10329**

(97) EP3380467 / 07/07/2021

(96) 16801246.6 / 25/11/2016

(22) 21/07/2021

(21) AL/P/ 2021/534

(54) **INDOLE HETEROCIKLIKE PËR PËRDORIM NË INFEKSIONIN E VIRUSIT INFLUENZA**

01/10/2021

(30) 15196811 27/11/2015 EP

(71) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company
Barnahely Ringaskiddy, Co Cork, IE

(72) COOYMANS, Ludwig Paul (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse);
JONCKERS, Tim Hugo Maria (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse);

RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340

Beerse); EMBRECHTS, Werner Constant Johan (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340

Beerse); MC GOWAN, David Craig (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse);

BUYCK, Christophe Francis Robert Nestor (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340

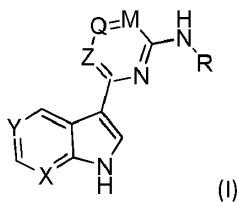
Beerse); BALEMANS, Wendy Mia Albert (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340

Beerse); GUILLEMONT, Jérôme Émile Georges (c/o Janssen-Cilag 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003,
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)

1. Një përbërje e formulës (I)



një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj, ku

X është N dhe Y është N; ose

X është C i zëvendësuar nga -F dhe Y është C i zëvendësuar nga -F, -Cl, -CH₃, ose -CN;

Z është N, Q është zgjedhur nga -C-CH₃, -C-COOH ose -C-CF₃, dhe M është CF ku R₁ është në mënyrë të pavarur zgjedhur nga hidrogjen,

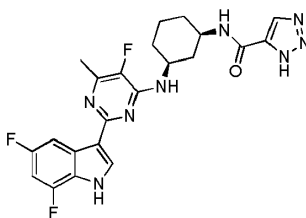
halogjen, ciano, okso, alkil, hidroksil, amino; ose

Z është N, Q është N dhe M është CH; ose

Z është C, Q është N dhe M është CH; dhe

R është C₃₋₈ cikloalkil i zëvendësuar nga acid karboksilik, ose -NH-C(O)-C₃₋₆ heterocikël opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkil ose -COOH.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1 që ka formulën strukturore

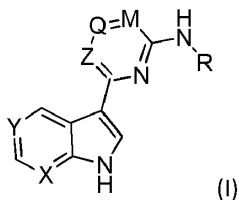


3. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) ose një formë stereo- izomerike, një kripë farmaceutikisht të pranueshme, solvat ose polimorf të saj sipas pretendimit 1 bashkë me një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm, hollues ose mbartës.

4. Një përbërje e formulës (I) ose një formë stereo- izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj sipas pretendimit 1 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 3 për përdorim si një medikament.

5. Një përbërje e formulës (I) ose një formë stereo- izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj sipas pretendimit 1 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 3 për përdorim në trajtimin e influenzës.

6. Një përbërje e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme (I)



një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj, ku

X është N dhe Y është N; ose

X është C i zëvendësuar nga -F dhe Y është C i zëvendësuar nga -F, -Cl, -CH₃, ose -CN;

Z është N, Q është zgjedhur nga -C-CH₃, -C-COOH ose -C-CF₃, dhe M është CF ku R₁ është në mënyrë të pavarur zgjedhur nga hidrogjen,

halogjen, ciano, okso, alkil, hidroksil, amino ; ose

Z është N, Q është N dhe M është CH; ose

Z është C, Q është N dhe M është CH; dhe

R është C₃₋₈ cikloalkil i zëvendësuar nga acid karboksilik, ose -NH-C(O)-C₃₋₆ heterocikël opsionalisht i zëvendësuar nga C₁₋₆ alkil ose -COOH

për përdorim në frenimin e replikimit të virusit(eve) influenza në një mostër biologjike ose pacient.

7. Përbërja për përdorim e pretendimit 6 më tej që përfshin bashkë-administrimin e një agjenti terapeutik shtesë.

8. Përbërja për përdorim e pretendimit 7 ku agjenti terapeutik shtesë është zgjedhur nga një agjent antiviral ose vakcina e influenzës, ose të dyja.

(11) **10330**

(97) EP2812457 / 05/05/2021

(96) 12798776.6 / 12/12/2012

(22) 21/07/2021

(21) AL/P/ 2021/536

(54) **MËNYRË PËR TË PRODHUAR NJË TEL ME CELIK INOKS JOMAGNETIK DHE NJË VESHJE TELI PËR KABLLO ENERGJIE**

01/10/2021

(30) 12154046 06/02/2012 EP

(71) NV Bekaert SA

Bekaertstraat 2, 8550 Zwevegem, BE

(72) VERHOEVEN, Flip (Brugstraat 180, B-9880 Aalter); HEJCMAN, David (PT Bekaert Southern WireJalan Surya Utama Kavling I-14Kota Industri Suryacipta, Telukjambe - Karawang 41361Jama Barat); LAGAE, Geert (Collegelaan 51, B-8530 Harelbeke) ;GOGOLA, Peter (Slobody 17, 94701 Hurbanovo)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një proces për një galvanizim të nxehtë të një teli çeliku inoks jomagnetik për kabllo e energjisë për nëndetëse për transmetimin e energjisë elektrike që përfshin hapat:

(a) zgrasatimin e telit në një banjo zgrasatuese;

(b) shpëlarjen e telit;

(c) aktivizimin e sipërfaqes së telit nëpërmjet cdo ose më shumë prej rashinimit, reduktimit atmosferik dhe pastrimit me plasmë;

(d) elektroplatinimin e telit me nikel, ose elektroplatinimi i telit me zink dhe/ose aliazh zinku, ose transferimi i telit në një banjë të nxehtë zinku dhe/ose banjë aliazh zinku nën mbrojtjen e atmosferës inerte dhe/ose reduktimit para veshje të mëpasme zinku dhe/ose aliazh zinku të formohet mbi të në mënyrë të tillë që sipërfaqja e telit të formojë një ngjitje të mirë me një shtresë të formuar të mëpasme të zinkut dhe/ose aliazhit të zinkut, ku shtresa e nikelit e elektroplatinuar ka një peshë shtrese prej 20-60 g/m² dhe shtresa e elektrogalvanizuar ka një peshë shtrese prej 10-50 g/m²;

(e) zhytjen e telit në banjën e zinkut dhe/ose banjën e aliazhit të zinkut për të formuar një shtresë zinku dhe/ose aliazh zinku mbi të, ku trashësia e veshjes së galvanizuar varion nga 20 g/m² në 600 g/m²; dhe

(f) ftohjen e telit.

2. Një proces për një galvanizim në zhytje të nxehtë të një teli çeliku inoks sipas pretendimit 1, ku në hapin (c) kur sipërfaqja e telit aktivizohet me rashinim, ajo më tej përfshin një hap fluksimi pas rashinimit.

3. Një proces për një galvanizim në zhytje të nxehtë të një tel çeliku inoks sipas pretendimit 1, ku në hapin (c) kur sipërfaqja e telit aktivizohet nga reduktimi atmosferik, tela nxehet në një temperaturë që varion midis 400°C deri 900°C.

4. Përdorimi i një tel çeliku inoks jomagnetik si një veshje teli për një kabllo trefazor të nëndetëses për transmetimin e energjisë elektrike,

- ku teli çelik inoks jomagnetik i përmendur është mbështjellë rreth të paktën një pjese të kabllos të energjisë të përmendur,

- ku teli çelik inoks jomagnetik i përmendur ka një shtresë të zinkut dhe /ose aliazh zinku të zhytur në sipërfaqe të telit çelik inoks jomagnetik, trashësia e veshjes së galvanizuar varion nga 20 g/m² në 600 g/m²; dhe

- ku një shtresë e ndërmjetme e nikelit të electroplatinuar është e pranishme midis telit çelik inoks jomagnetik dhe veshjes së zinkut të nxehtë dhe/ose aliazhit të zinkut, ose sipërfaqja e përmendur e telit jomagnetik të çelikut inoks është trajtuar nga një para-trajtim i elektroplatinimit me zink dhe/ose aliazh zinku, ku shtresa e nikelit e elektroplatinuar ka një peshë shtrese prej 20-60 g/m² dhe shtresa e elektrogalvanizuar ka një peshë shtrese prej 10-50 g/m², ose sipërfaqja e përmendur e çelikut inoks jomagnetik trajtohet nga një para-trajtim i mbajtjes në atmosferë inerte dhe/ose reduktuese përpara se të formohet veshja rezistente ndaj korrozionit, e tillë që teli çelik inoks jomagnetikë formon një ngjitje të mirë me veshjen e zinkut të nxehtë dhe/ose aliazh zinku.

5. Përdorimi i një teli çeliku inoks jomagnetik si në pretendimin 4, ku tela çelik inoks jomagnetik i përmendur ka një diametër të rrumbullakët që varion nga 1.0 mm në 10.0 mm.

6. Përdorimi i një teli çeliku inoks jomagnetik si në pretendimin 4 ose 5, ku kablloja e energjisë së përmendur është një kablo me tension të lartë më shumë se 110 kV.

7. Përdorimi i një teli çeliku inoks jomagnetik si në cdonjërin prej pretendimeve 4 deri 6, ku kablloja e energjisë së përmendur ka të paktën një shtresë veshjeje unazore të bërë nga teli i çelikut inoks jomagnetik i përmendur.

(11) **10331**

(97) EP3324951 / 26/05/2021

(96) 16739518.5 / 19/07/2016

(22) 22/07/2021

(21) AL/P/ 2021/538

(54) **LËNG TERAPEUTIK PERITONEAL**

01/10/2021

(30) 15177544 20/07/2015 EP

(71) Opterion Health AG

Spichermatt 7, 6365 Kehrsiten, CH

(72) GRENTZMANN, Guido (Gussau 37, 22359 Hamburg)

(74) Krenar LOLOÇI

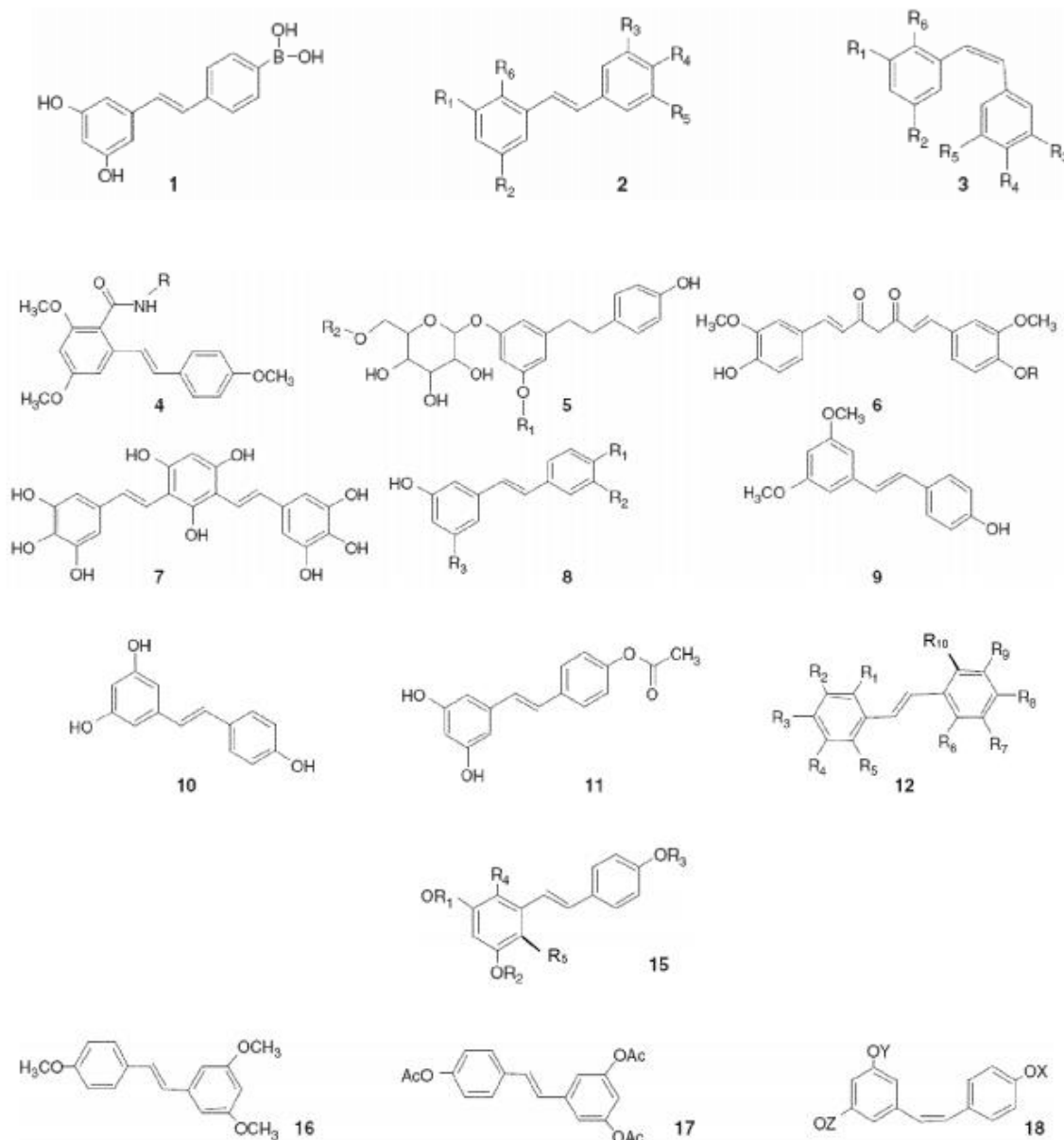
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

1. Lëngu terapeutik peritoneal që përfshin një ose më shumë prej një agjenti që rrit biokompatibilitetin (BCA) që është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një përbërje polifenolike, një kripte të një përbërje polifenolike, ose një glikozid të një përbërje polifenolike, për përdorim si një lëng dialize peritoneale, ose as një lëng terapeutik peritoneal me citotoksicitet të ulur në qelizat mezoteliale peritoneale të njeriut.

2. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 1, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin është zgjedhur nga grupi i stilbenoideve, acideve fenolike, dhe flavonoideve.

3. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas njërit prej pretendimeve 1 ose 2, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin është resveratrol, një derivat i resveratrolit, dihidro-resveratrol, piceid, piceatanol, pterostilbene, piceid glukozid, acid kafeik, luteolin, ose delphinidin, ku derivati i resveratrolit është zgjedhur nga përbërjet e mëposhtme 1-12, 15, 16, 17, 18:

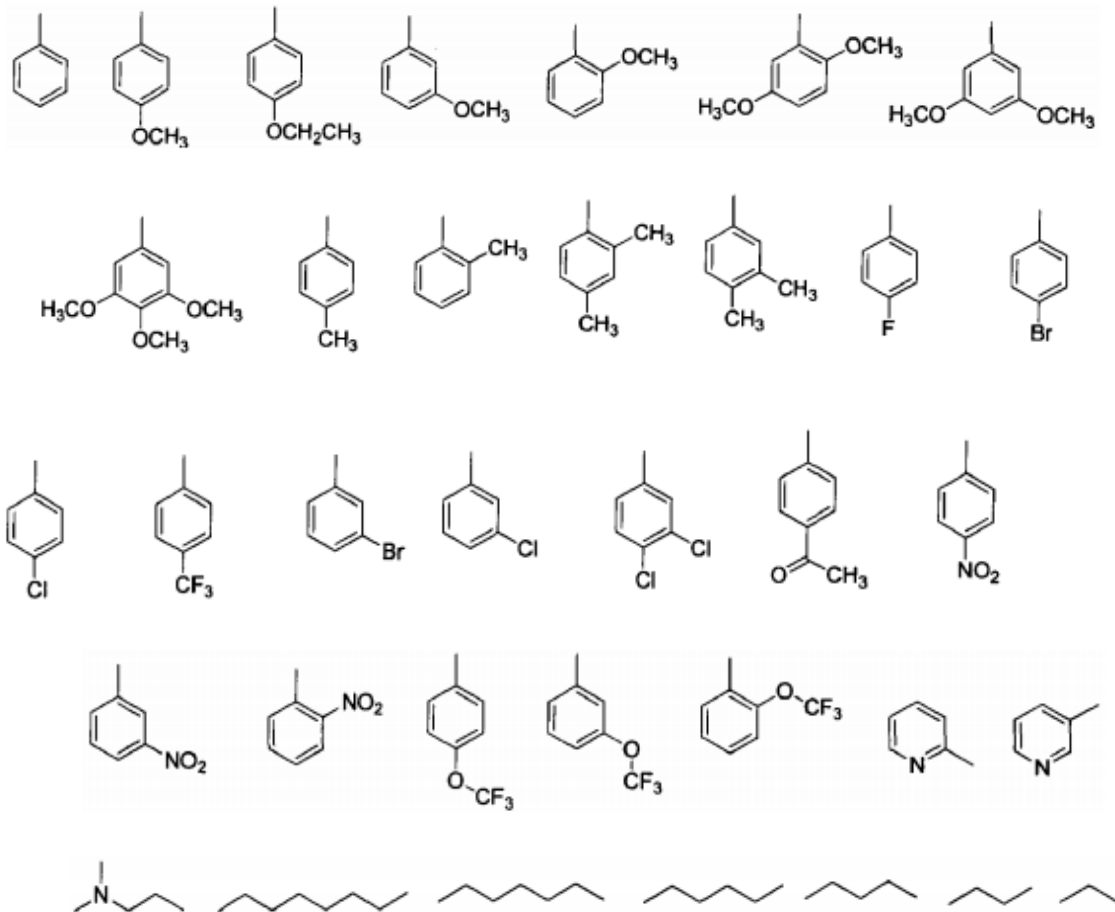


ku në përbërjen 2 dhe përbërjen 3

R1 = R2 = R4 = OH, R3 = R5 = R6 = H; ose

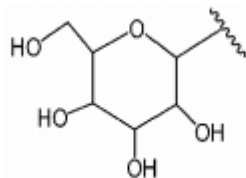
R1 = R2 = R4 = OCH3, R3 = R5 = R6 = H; ose
 R1 = R2 = R4 = OCH3, R3 = R5 = H; R6 = OH; ose
 R1 = R2 = R3 = R5 = OCH3, R4 = R6 = H; ose
 R1 = R2 = R3 = R5 = OCH3, R4 = H, R6 = OH; ose
 R1 = R2 = R3 = R4 = OCH3, R5 = R6 = H; ose
 R1 = R2 = R3 = R4 = OCH3, R5 = H, R6 = OH.

ku në përbërjen 4 R është një prej pjesëve të mëposhtme:

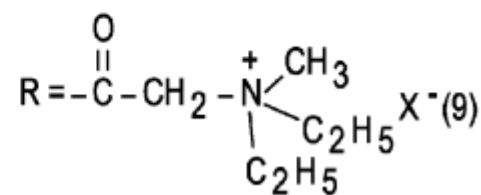
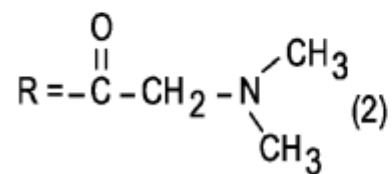
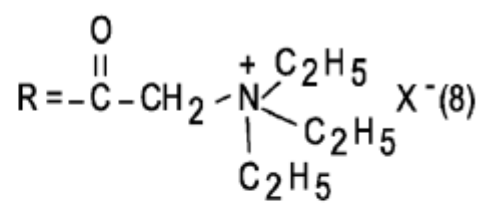
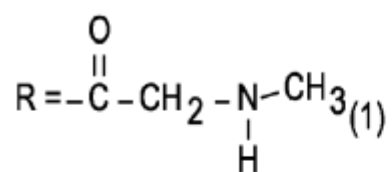


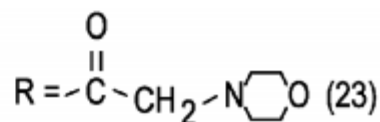
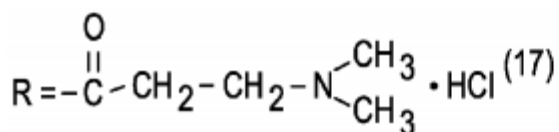
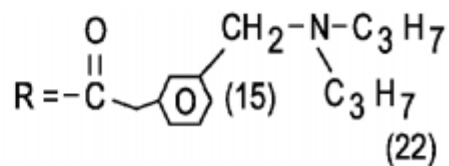
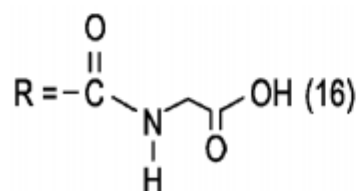
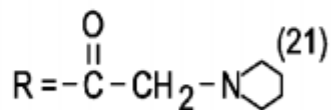
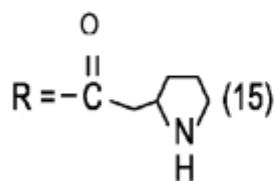
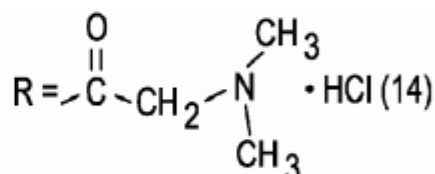
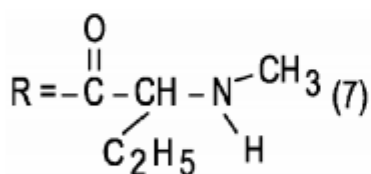
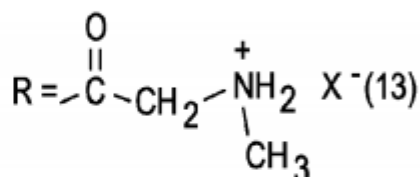
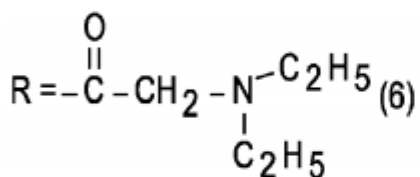
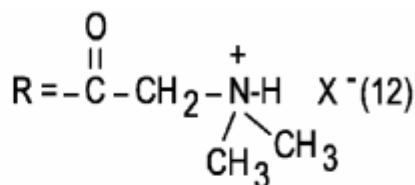
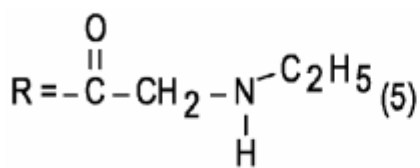
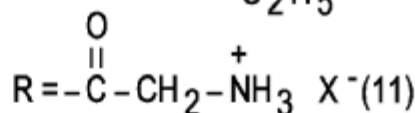
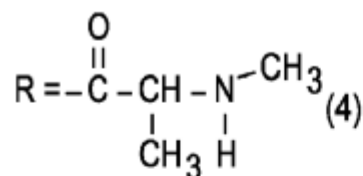
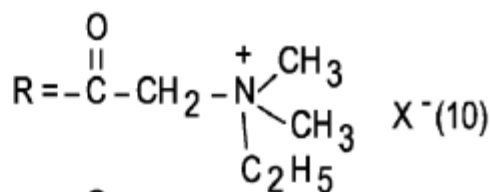
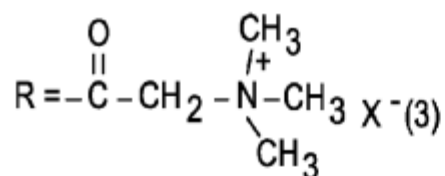
ku në përbërjen 5

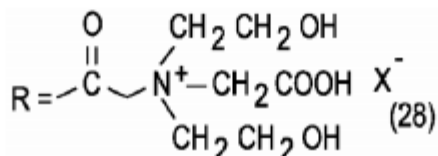
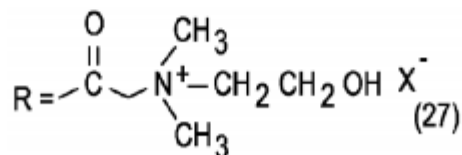
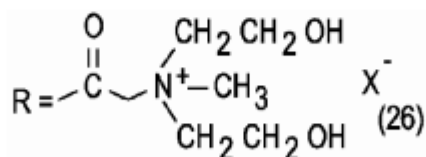
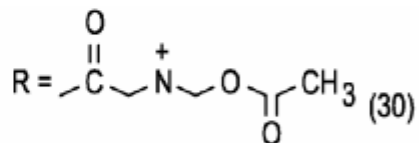
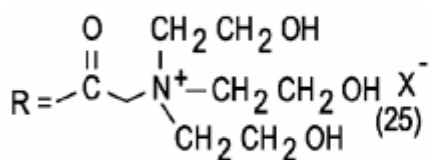
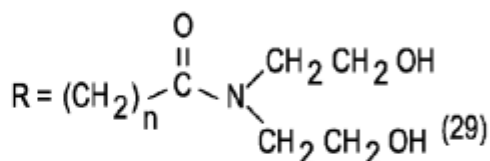
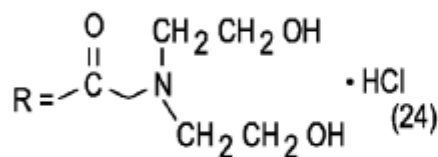
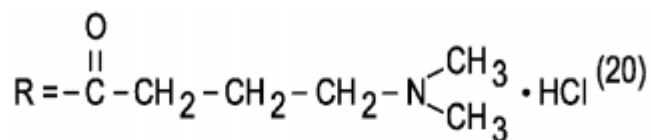
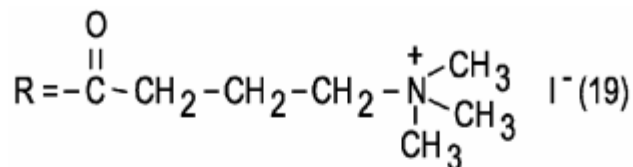
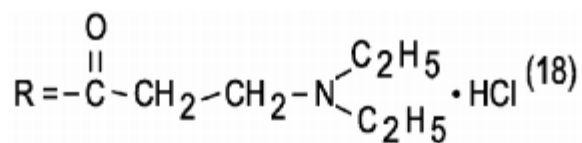
R1 është hidrogjen ose një grup i formulës



R2 është hidrogjen ose formon bashkë me oksigjenin te i cili është lidhur një grup acil (-OCO-R3), ku R3 është një C1-C22 grup alkil ose një C2-C22 grup alkenil, ku, nëse R2 është hidrogjen R1 formon një grup të formulës së treguar më sipër, ku në përbërjen 6, R është një prej pjesëve të mëposhtme:







ku X- është një anion i lirë i tretshëm,

ku në përbërjen 8

R1 = OCH3, R2 = OH, R3 = O-Glukozë; ose

R1 = OCH3, R2 = H, R3 = O-Glukozë; ose

R1 = OCH3, R2 = OH, R3 = OH; ose

R1 = OCH3, R2 = H, R3 = OH; ose

R1 = OH, R2 = OH, R3 = O-Glukozë; ose

R1 = OH, R2 = OH, R3 = OH;

ku në përbërjen 12 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, dhe R10 janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, hidroksil, hidrokarbil, hidrokarbil i zëvendësuar, hidrokarbiloksi, hidrokarbiloksi i zëvendësuar, dhe sulfoksi; me kusht që të paktën një prej grupeve R është një hidroksil ose grup hidroksil i zëvendësuar; dhe me kusht që nëse përbërja 12 është monomerike, atëherë përbërja 12 është ndryshe nga resveratoli,

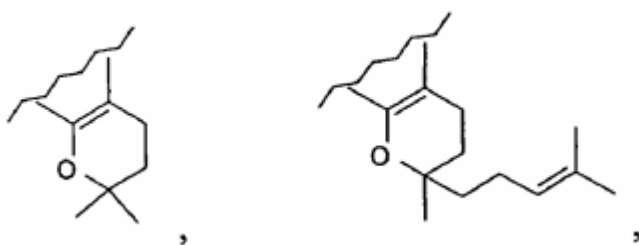
ku në përbërjen 15

R1, R2 dhe R3, në mënyrë të pavarur nga njëri tjetri, përfaqësojnë H ose (C1-C3)alkil; R4 dhe R5 janë identike ose të ndryshme dhe përfaqësojnë hidrogjen, linear ose të degëzuar (C1-C5)alkil,

një grup prenil -CH₂-CH=C(CH₃)₂,

një grup geranil -CH₂-CH=C(CH₃)(CH₂)₂CH=C(CH₃)₂

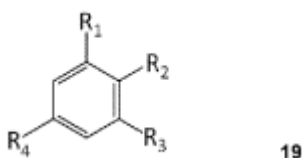
ose R4 dhe R1, dhe në mënyrë të pavarur R5 dhe R2, bashkë me atomet që ata janë lidhur te, formojnë një prej grupeve të mëposhtme:



me dispozitat që R4 dhe R5 nuk janë të dyja hidrogjen dhe që kur R1=R2=R3=H, R4 dhe R5 nuk janë një grup prenil dhe hidrogjen, respektivisht,

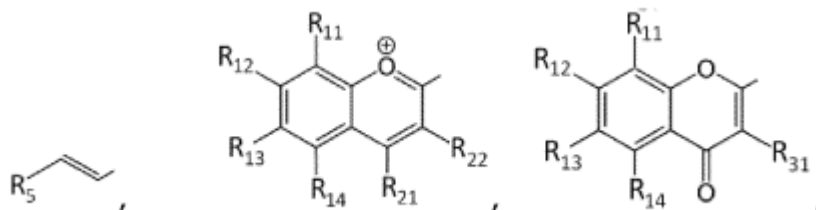
ku në përbërjen 18 X, Y, dhe Z janë ose hidrogjen ose një grup mbrojtës, me kusht që të paktën një prej X, Y, dhe Z është grupi mbrojtës

4. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas njërës prej pretendimeve 1-2, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin është një përbërje e formulës 19:

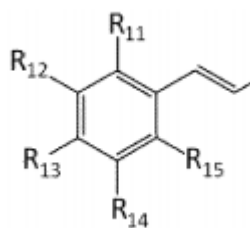


ku në përbërjen 19

R4 është zgjedhur nga një prej grupeve të mëposhtme



ose



ku R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 dhe R31 janë në mënyrë të pavarur nga njëri tjetri të zgjedhur nga

-H, -OH, -O-R_{Alk}, -CHO, -COR_{Alk}, -COOH, -COO-R_{Alk}, -CO-NH-C_nH_{2n}-COOH, -CO-NH-C_nH_{2n}-COO-, -CN, -Cl, -Br, -I, -NO₂,

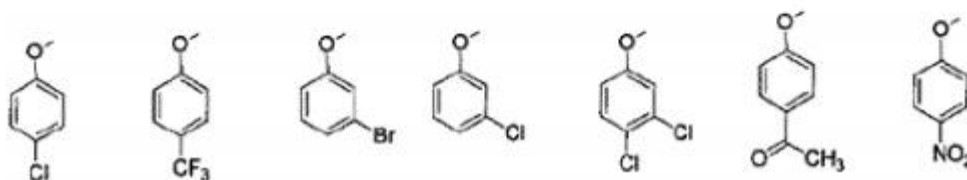
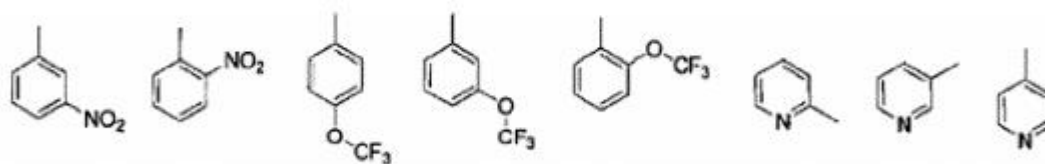
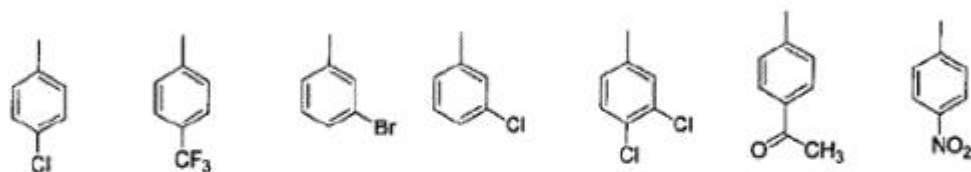
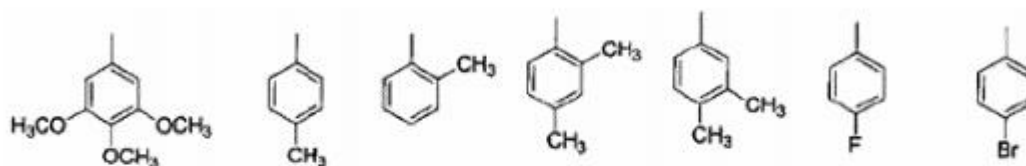
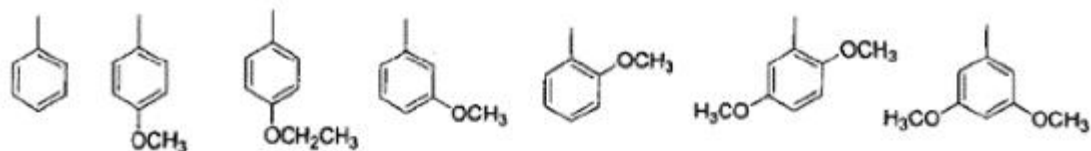
-C_nH_{2n}CN, -C_nH_{2n}-Cl, -C_nH_{2n}-Br, -C_nH_{2n}-I, -C_nH_{2n}-NO₂,

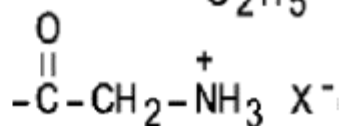
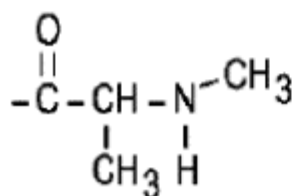
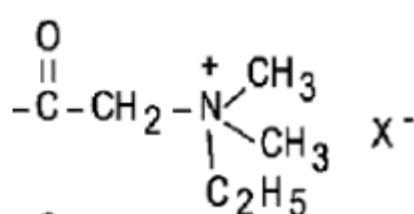
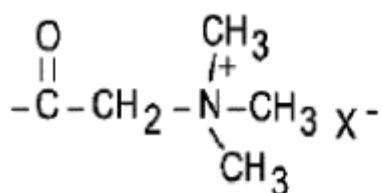
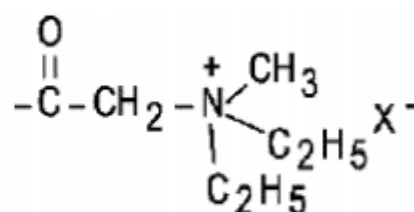
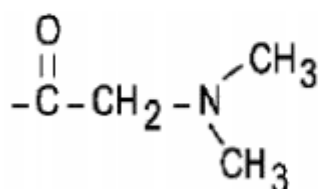
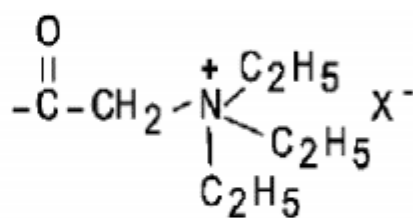
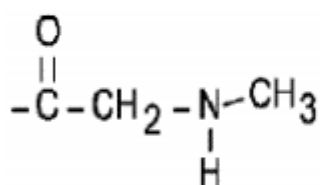
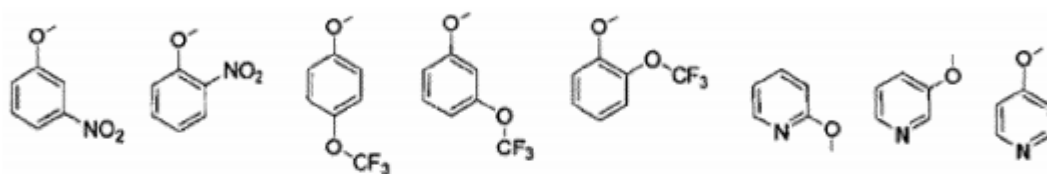
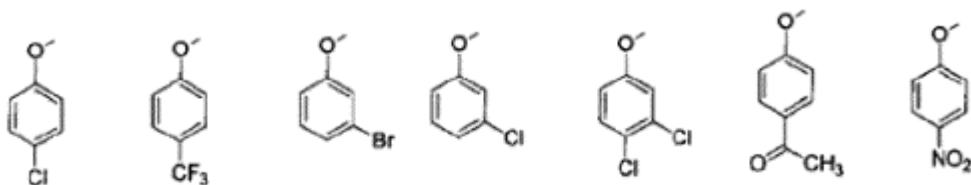
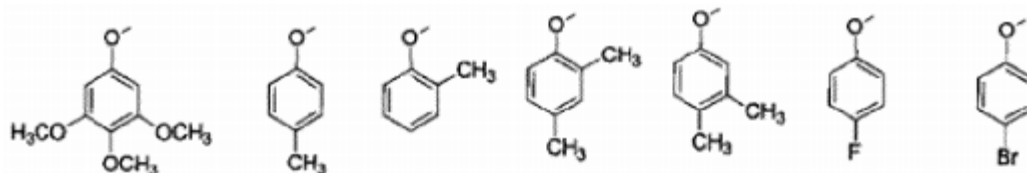
-O-PO₃²⁻, -O-PO₃H⁻, -O-PO₃H₂, -NH₂, -NHR_{Alk}, -NR_{Alk1}R_{Alk2}, -N⁺H₃, -N⁺H₂R_{Alk}, -N⁺HR_{Alk1}R_{Alk2}, -N⁺R_{Alk1}R_{Alk2}R_{Alk3},

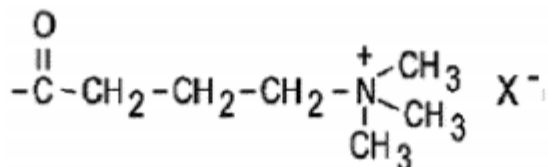
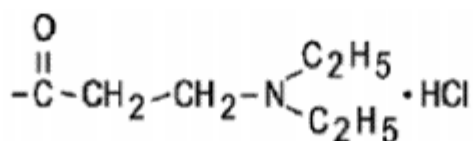
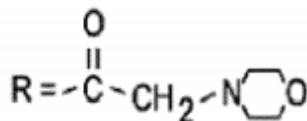
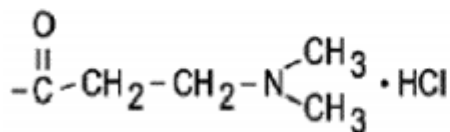
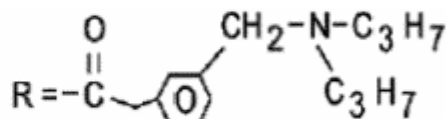
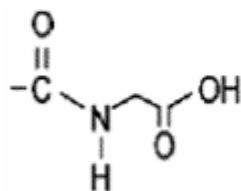
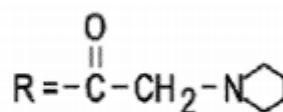
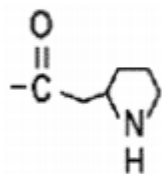
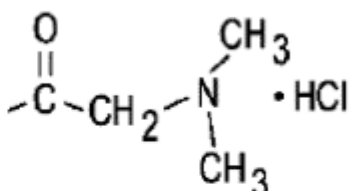
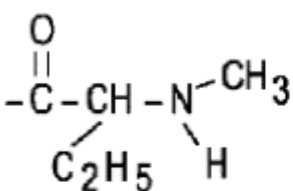
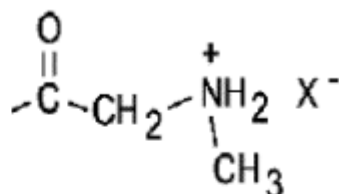
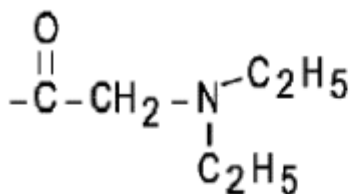
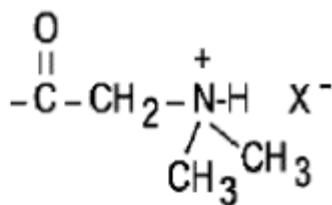
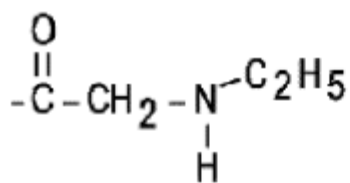
-CN, -B(OH)₂, -OCHO, -O-COR_{Alk}, -OCF₃, -O-CN, -OCH₂CN,

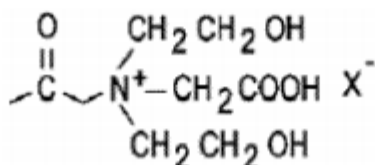
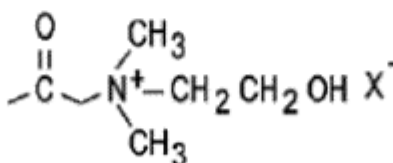
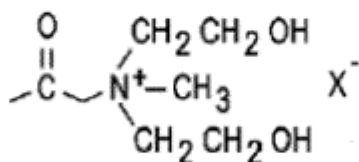
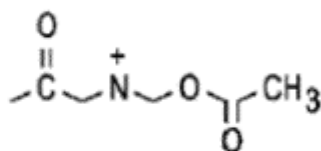
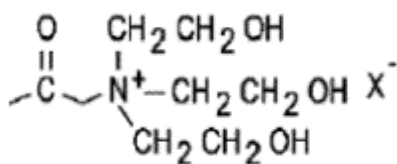
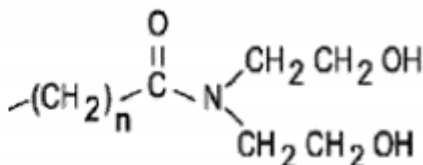
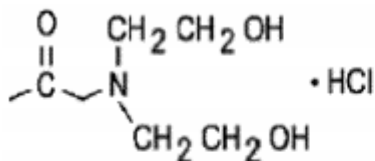
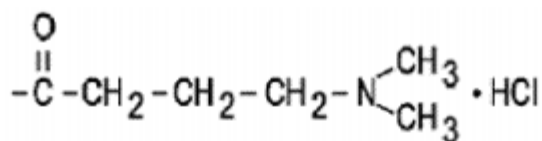
ku R_{Alk}, R_{Alk1}, R_{Alk2}, dhe R_{Alk3} janë mbetje alkil të cilat janë në mënyrë të pavarur të zgjedhura nga njëra tjetra, në mënyrë të preferuar CH₃, C₂H₅, C₃H₇ ose C₄H₉,

ku in C_nH_{2n} n është një numër i plotë, dhe C_nH_{2n} në mënyrë të preferuar është CH₂, C₂H₄, C₃H₆, C₄H₈; ose ku R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 dhe R31 janë, në mënyrë të pavarur nga njëra tjetra, një prej pjesëve të mëposhtme:









ku X- është një anion i lirë i tretshëm,

ose ku R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ ose R₁₅ janë një mbetje mono ose oligo sakaride, me dispozitën që

të paktën dy prej R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ dhe R₁₅ janë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga -OH, -O-R_{Alk}, -OCOR_{Alk}, -OCF₃, -O-CN, dhe -OCHO.

5. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: epsilon-viniferin, pallidol, trans-diptoindonesin B, hopeafenol, oksiresveratrol, ose 4'-metoksi-(E)-resveratrol 3-Orutinoside, acideve fenolike të tillë si acid gallik, acid ellagik, acid vanillik; propil gallate, acid protokatekuik, acid p-kumarik, danielone, acid siringik, acid salicilik, acid gentisik, acid p-hidroksi benzoik, acid rosmarinik, rosmanol, acid kuinik, acid sinapik, epi-isorosmanol, E-anetol, acid 3,4-dimetoksinamik, acid ferulik; diterpeve fenolike të tilla si karnosol dhe acid karnosik; kumarina të tillë si kumarinë, ombelliferon, herniarine, eskuledol, skopoletol, skopanone, fraksetol dhe glukozidet e tyre të tillë si 7-O-glukozil-ombelliferone, 6-O-glukozil-eskuletol, 7-O-glukozileskuletol, 7-O-Glukozil-6-metoksikumarinë, dihidroksiisokumarina të tilla si 6-metoksimellein, si dhe preniloksikumarina të tilla si

7-geraniloksi kumarinë, 7-metoksi-6-(3-metil-2-butenil)-kumarinë, 7-metoksi-8-(3-metil-2-butenil)-kumarinë; naftokinone të tillë si 1,2-naftokinon, 1,4-Naftokinon, 2,6-Naftokinon, alkannin, heksahidroksi-1,4-naftalenedione, juglone, lapakol, lawsone, menatetrenone, 2-metoksi-1,4-naftokinon, nigrosprin B, 2,3,5,7-tetrahidroksi-1,4-naftalenedione, menadione, 5,8-Dihidroksi-1,4-naftokinon dhe dihidroksinoftokinone të tjerë, atovakuon; flavonoide: antoksantina që inkludojnë flavonole të tilla si quercetin, kemperol, miricetin, fisetin, galangin, isorhamnetin, pakipodol, ramnazin piranoflavonole dhe furanoflavonole, flavone të tilla si apigenin, dhe tangeritin, flavonoide që inkludojnë flavanone të tilla si hesperetin dhe naringenin, eriodiktoil, homoeriodiktoil dhe sakuranetin, flavanonole të tilla si taksifolin, dihidrolkuercitin dhe dihidrokemperol, flavane të tilla si flavan-3-ol (që inkludojnë Katekinë, Gallokatekinë, katekinë 3'-gallate, gallokatekinë 3-gallate, epikatekinë, epigallokatekinë, epikatekinë 3-gallate, Epigallokatekinë 3-gallate, teaflavin, teaflavin-3-gallate, teaflavin-3,3'-digallate, tearubigin, proaantocianidina, flavan-4-ol dhe flavan-3,4-diol; antocianidina të tilla si cianidin, malvidin, pelargonidin, peonidin, petunidin, cianin-3-rutinoside dhe delfinidin-3-rutinoside; isoflavonoide që inkludojnë isoflavone të tilla si genistein, glicitein dhe daidzein, më tej që inkludojnë isoflavane, isoflavene, koumestane dhe pterokarpane stilbenoide që inkludojnë stilbene dhe aglikone të tilla si piceatanol, pinosilvin, pterostilbene, ose një përzjerje e dy ose më shumë e tyre.

6. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin është tretur përmes pegilimit me Polietilenglikol (PEG) ose Metoksi-Polietilenglikol (mPEG).

7. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, ku një ose më shumë agjentët që rritin biokompatibilitetin është/janë të pranishëm në një përqëndrim prej 0.001 mg/L deri në 5g/L.

8. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, ku një ose më shumë agjentët që rritin biokompatibilitetin është/janë të pranishëm në një përqëndrim prej 0.05 deri në 20 µMol/L.

9. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, më tej që përfshin Glukozë si agjent osmotik.

10. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 9, ku përqëndrimi i glukozë është 0.5 deri në 20% nga pesha.

11. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin një ose më shumë prej një përbërësi të cilët është zgjedhur nga të mëposhtmit: jone alkaline metalike, jone alkaline metalike të tokës, një agjent osmotik, dhe/ose një tretësirë tamponike e pH.

12. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin natrium, në mënyrë të preferuar në një sasi prej 90 deri në 150 mEq/L.

13. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin kalium, në mënyrë të preferuar në një sasi prej deri në 5 mEq/L.

14. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin kalcium, në mënyrë të preferuar në një sasi prej deri në 6 mEq/L.

15. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin magnez, në mënyrë të preferuar në një sasi prej deri në 4 mEq/L.

16. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin një ose më shumë prej një sakaridi, ku sakaridi është fruktozë, një disakarid, një oligosakarid, një polisakarid, ose çdo përzjerje e tyre.

17. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 16, ku disakaridi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej sukrozë, gentiobiulozë, laminaribiozë, gentiobiozë, rutinulozë, ksilobiozë, trehalozë, β,β-trehalozë, α,β-trehalozë, laktulozë, soforozë, laktozë, cellobiozë, kitobiozë, maltozë, kojibiozë, nigerozë, isomaltozë, turanozë, maltulozë, isomaltulozë, manobiozë, melibiozë, melibiulose, dhe rutinozë.

18. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 16, ku oligosakaridi është një produkt i hidrolizës së një prej shumë të mëposhtmeve: niseshte, amilozë, amilopektinë, fruktan, glukan, galaktan, manan, celulozë, gomë arabike, amilozë, glikogjen, dekstran, hemicelulozë, arabinoksilozë, dhe pektinë.

19. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 16, ku oligo-sakaridi është një alfa-glukan me një shkallë të polimerizimit prej 3 ose më lart.

20. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 16, ku sakaridi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej isomaltotriozë, nigerotriozë, maltotriozë, melezitozë, maltotriulozë, rafinozë, kestoze, maltodekstrin, dekstrina, heparin, Dekstran, glikogjen, pullulan, niseshte, amilozë, amilopektinë, icodekstrinë, dhe përzierje të tyre.

21. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 16, ku sakaridi ka një peshë molekulare në intervalin prej 90D - 50 kD, 90D deri në 1.5 kD, ose 1.5kD deri në 50kD.

22. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas pretendimit 16, ku një ose më shumë prej një sakaridi është i pranishëm në një total përqëndrimi prej ≥ 0.02 % nga pesha (200mg/L), ≥ 0.75 % nga pesha, ose ≥ 2.4 % nga pesha.

23. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme për përdorim për uljen e shprehjes së Faktorit të Rritjes Endoteliale Vaskulare në peritoneum.

24. Lëngu terapeutik peritoneal për përdorim sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mësipërme për përdorim si lëng terapeutik peritoneal, ku terapia peritoneale është zgjedhur nga ushqimi peritoneal, detoksifikimi peritoneal në rast të mosfunksionimit të mëlçisë ose abuzimit me ilaçe, trajtimi i kancerit peritoneal primar dhe sekondar, trajtimi i infeksioneve peritoneale, trajtimi i peritonitis, trajtimi peritoneal pre- ose post-operativ, dhe administrimi peritoneal i trajtimeve sistemike.

25. Mbajtësi ose kutia e lëngut terapeutik peritoneal që përfshin të paktën një ndarje që përmban lëng, ku lëngu i të paktën një ndarje përmban një agjent që rrit biokompatibilitetin për përdorim siç përmendet në një prej pretendimeve 1 deri në 24, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin është tretur.

26. Mbajtësi ose kutia e lëngut terapeutik peritoneal që përfshin të paktën dy ndarje, ku të paktën një ndarje përmban një agjent që rrit biokompatibilitetin për përdorim siç përmendet në një prej pretendimeve 1 deri në 24, ku agjenti që rrit biokompatibilitetin mund të jetë në formë të tretur ose mund të jetë tretur nga kontakti me një lëng nga një prej ndarjeve të tjera, në mënyrë të preferuar pak para aplikimit.

27. Mbajtësi ose kutia e lëngut terapeutik peritoneal sipas njërit prej pretendimeve 25 ose 26 për përdorim në dializën peritoneale.

(11) **10332**

(97) EP3377094 / 28/04/2021

(96) 16797930.1 / 17/11/2016

(22) 23/07/2021

(21) AL/P/ 2021/539

(54) **BAKTERET E DOBËSUARA TË VIRULENCËS PËR TRAJTIMIN E TUMOREVE SOLIDE MALINJE**

01/10/2021

(30) 15195490 19/11/2015 EP

(71) Universität Basel

Petersgraben 35, 4001 Basel, CH

(72) ITTIG, Simon (Zehntenfreistrasse 32, 4103 Bottmingen); AMSTUTZ, Marlise (Wittlingerstr. 140, 4058 Basel); KASPER, Christoph (Ruttigerweg 4, 4600Olten) ;CORNELIS, Guy R. (Rue Jassogne 5, 5332 Crupet)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një shtamë bakteriale Gram-negative e dobësuar së virulencës së rekombinuar të transformuar me një vektor që përfshin në drejtimin 5' deri 3':

një promotor;

një sekuncë të parë DNA që kodon një sinjal shpërndarjeje nga një proteinë efektuese bakteriale,

në mënyrë operuese të lidhur me promotorin në fjalë;

një sekuencë e dytë DNA që kodon një proteinë heterologe të zhytur në kornizën e 3' në fund të sekuencës së parë DNA të përmendur, për përdorim në një metodë të trajtimit të një tumori solid malinj në një subjekt, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është një shtamë *Yersinia* deficente në prodhimin e siderofore dhe grumbullon në tumorin solid malinj, metodën që përfshin bashkë-administrimin në subjekt të shtamës bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar në fjalë me një siderofore, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është administruar në një sasi që është e mjaftueshme për të trajtuar subjektin.

2. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas pretendimit 1, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është deficente në prodhimin e të paktën një proteine efektuese bakteriale e cila është virulente ndaj qelizave eukariotike.

3. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas pretendimit 1, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është deficente në prodhimin e të gjitha proteinave efektuese bakteriale, të cilat janë virulente ndaj qelizave eukariotike.

4. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas pretendimit 1, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është një mutant i shtamës *Yersinia* në të cilën të gjitha gjenet efektuese koduese, të cilat kodojnë proteinat efektuese bakteriale të cilat janë virulente ndaj qelizave eukariotike janë mutuar në mënyrë të tillë që *Yersinia* rezultuese nuk prodhon më asnjë proteinë efektuese bakteriale funksionale të cilat janë virulente ndaj qelizave eukariotike.

5. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas pretendimit 4, ku shtama mutante *Yersinia* është *Y enterocolitica* dhe sinjali shpërndarës nga një proteinë efektuese bakteriale është sinjali shpërndarës nga një proteinë efektuese bakteriale T3SS ku sinjali shpërndarës nga proteina efektuese bakteriale T3SS përfshin aminoacidet N-terminal 138 të proteinës efektuese *Y. enterocolitica* YopE.

6. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas secilit prej pretendimeve 1-5, ku proteina heterologe është zgjedhur nga grupi i përbërë nga proteinat e përfshira në apoptosis ose rregullatorët apoptosis, rregullatorët e ciklit të qelizës, proteinave të përsëritura të ankininës, proteinave të sinjalizimit qelizor, proteinave raportuese, faktorëve të transkriptimit, proteazës, GTPaza të vogla, proteinave të lidhura me GPCR, konstruksioneve të bashkimit nanotrup dhe nanotrupave, efektorëve bakterial T3SS, efektorëve bakterial T4SS dhe proteinave virale.

7. Një shtamë bakteriale Gram-negative e dobësuar së virulencës së rekombinuar, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar së virulencës është një shtamë *Yersinia* deficente në prodhimin e një siderofore, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është deficente në prodhimin e të paktën një proteine efektuese bakteriale e cila është virulente ndaj qelizave eukariotike ose është deficente në prodhimin e të paktën një proteine bakteriale e cila është pjesë e një makinerie sistem sekretimi, për përdorim në një metodë të trajtimit të një tumori solid malinj në një subjekt, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar grumbullon në tumorin solid malinj, metodën që përfshin bashkë-administrimin në subjekt të shtamës bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar në fjalë me një siderofore, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar është administruar në një sasi që është e mjaftueshme për të trajtuar subjektin.

8. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas pretendimit 7, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për është deficente në prodhimin e të gjitha proteinave efektuese të cilat janë virulente ndaj qelizave eukariotike dhe shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për shpreh një enzimë konvertuese pro-medikament.

9. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas secilit prej pretendimeve 1-8, ku rreth 10^5 deri në rreth 10^9 bakterie të shtamës bakteriale Gram-negative të dobësuar të virulencës së rekombinuar administrohet në subjekt.

10. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas secilit prej pretendimeve 1-9, ku shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar administrohet në subjekt sipas një regjim dozimi i përbërë nga një dozë e vetme cdo 2-20 ditë brenda një periudhe prej rreth 20-60 ditë.

11. Shtama bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar për përdorim sipas secilit prej pretendimeve 1-10, ku numërimi i baktereve të shtamës bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar në organe ku nuk ka tumor solid malinj janë nën kufirin e zbulimit pas të paktën katër ditësh nga administrimi i fundit të shtamës bakteriale Gram-negative e dobësuar e virulencës së rekombinuar te subjekti.

(11) **10333**

(97) EP3528235 / 28/04/2021

(96) 19157222.1 / 14/02/2019

(22) 23/07/2021

(21) AL/P/ 2021/541

(54) **PAJISJE ADAPTOR DHE METODA PËR RREGULLIMIN E NJË MBARTËSI INFORMACIONI NË NJË SHINË MBËSHTETËSE TË SIGURUAR ME DY PAJISJE MBAJTËSE**

01/10/2021

(30) 102018103755 20/02/2018 DE

(71) Lidl Stiftung & Co. KG

Stiftsbergstr. 1, 74172 Neckarsulm, DE

(72) Scheidtmann, Philipp (Stiftsbergstraße 1, 74172 Neckarsulm) ;Witsch, Rouven (Stiftsbergstraße 1, 74172 Neckarsulm)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje adaptor (1) për fiksimin e një mbartësi informacioni (2) në një shinë mbështetëse (3) të siguruar me dy mjete mbajtëse (4, 5), ku pajisja adaptor (1) përmban një këmbë të parë (6) dhe një këmbë të dytë (7), secila prej të cilave mbështetet në një prej dy mjeteve mbajtëse (4, 5), ku këmba e parë (6) dhe këmba e dytë (7) janë të lidhura me njëra-tjetrën përmes një nyje (8), ku në një gjendje montimi të pajisjes adaptor (1), në të cilin mbartësi i informacionit (2) nuk është i lidhur me pajisjen adaptor (1), këmba e parë dhe e dytë (6, 7) janë lirisht të kthyeshme rreth nyjes (8), dhe ku në një gjendje bllokimi të pajisjes adaptor (1), në të cilin mbartësi i informacionit (2) është i lidhur me pajisjen adaptor (1), nyja (8) mund të bllokohet,

karakterizuar në atë që

këmba e parë(6) përmban një mjet të parë të lidhjes (9) për lidhjen e mbartësit të informacionit (2) me këmbën e parë (6), dhe këmba e dytë (7) përmban një mjet të dytë të lidhjes (10) për lidhjen e mbartësit të informacionit (2) me këmbën e dytë (7) në mënyrë të tillë që në gjendjen e bllokimit mbartësi i informacionit (2) të jetë i lidhur me këmbën e parë dhe të dytë (6, 7) përmes mjetit të parë dhe te dytë të lidhjes (9, 10) dhe nyja (8) mund të bllokohet nga vetë mbartësi i informacionit (2).

2. Pajisja adaptor (1) sipas Pretendimit 1,

karakterizuar në atë që

mjeti i parë i lidhjes (9) dhe mjeti i dytë i lidhjes (10) janë të dizenuara në mënyrë identike.

3. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej Pretendimeve 1 ose 2,

karakterizuar në atë që

një lidhje shulës mund të vendoset midis mbartësit të informacionit (2) dhe këmbës së parë (6) ose këmbës së dytë (7) me anë të mjetit të parë të lidhjes dhe/ose të mjetit të dytë të lidhjes.

4. Pajisja adaptor (1) sipas Pretendimit 3,

karakterizuar në atë që

mjeti i parë i lidhjes dhe/ose mjeti i dytë i lidhjes përmban të paktën dy gishta shulës me gropa shulëse, midis të cilave mbartësi i informacionit (2) angazhohet.

5. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

një lidhje rrëshqitëse mund të vendoset midis mbartësit të informacionit (2) dhe këmbës së parë (6) ose këmbës së dytë (7) me anë të mjetit të parë të lidhjes dhe/ose të mjetit të dytë të lidhjes.

6. Pajisja adaptor (1) sipas Pretendimit 5,

karakterizuar në atë që

mjeti i parë i lidhjes dhe/ose mjeti i dytë i lidhjes përmban të paktën dy gishta udhëzues (9, 10) me gropa udhëzuese (11, 12), midis të cilave mbartësi i informacionit (2) mund të futet.

7. Pajisja adaptor (1) sipas Pretendimit 6 në kombinim me Pretendimin 4,

karakterizuar në atë që

gishtat udhëzues (9, 10) me gropat udhëzuese (11, 12) janë gjithashtu gishtat shulës me gropat shulëse.

8. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej Pretendimeve 4, 6 ose 7,

karakterizuar në atë që

të paktën një sustë e sheshtë (13) secila formohet në këmbën e parë (6) dhe në këmbën e dytë (7), me ndihmën e të cilave mbartësi i informacionit (2) mund të shtypet pa lojë kundër gropave të bllokimit ose kundër gropave udhëzuese (11, 12).

9. Pajisja adaptor (1) sipas Pretendimit 8,

karakterizuar në atë që

susta e sheshtë (13) në secilin rast është një rrjet material i lakuar i këmbës së parë (6) dhe i këmbës së dytë (7).

10. Pajisja adaptor (1) sipas Pretendimit 8 ose 9,

karakterizuar në atë që

susta e sheshtë (13) ndodhet midis gishtave shulës ose midis gishtave udhëzues (9, 10).

11. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

këmba e dytë (7) përmban një projektion ndalimi (14) si një ndalesë për mbartësin e informacionit (2).

12. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

këmba e parë (6) dhe/ose këmba e dytë (7) përmban një projektion hapësire (15, 16) i cili, si një mjet pozicionimi, shërben për të pozicionuar mbartësin e informacionit (2) në gjendjen e bllokimit në thelb paralel me avionin që shtrihet nga këmba e parë dhe nga këmba e dytë(6, 7).

13. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

këmba e parë (6) dhe/ose këmba e dytë (7) është rrafshuar në skajin e saj mbajtës (17, 18) drejtuar kundër nga nyja (8), në mënyrë për të lehtësuar futjen në mjetet mbajtëse (4, 5) të shinës së mbështetjes (3) të dizenuara si brazda mbajtëse.

14. Pajisja adaptor (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

nyja (8) është një menteshë filmike.

15. Një metodë për fiksimin e një mbartësi të informacionit (2) në një shinë mbështetëse (3) të siguar me dy mjete mbajtëse (4, 5) duke përdorur një pajisje adaptor (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku metoda përfshin hapat e mëposhtëm:

- kthimin e këmbës së parë (6) në lidhje me këmbën e dytë (7) rreth nyjes (8) për të marrë në këtë mënyrë një pajisje adaptor të përkulur (1), në të cilën nyja (8) është e përthyer në mënyrë të tillë që

skajet mbajtëse (17, 18) të këmbës së parë (6) dhe të këmbës së dytë (7) drejtuar kundër nga nyja (8) zënë një distancë nga njëri-tjetri, e cila është më e vogël se një distancë të cilën dy mjetet mbajtëse (4, 5) të shinës së mbështetjes (3) shfaqin në lidhje me njëra-tjetrën,

- futjen e pajisjes adaptor të përkulur (1) në shinën e mbështetjes (3),
- kthimin e këmbës së parë (6) në lidhje me këmbën e dytë (7) rreth nyjes (8), për të marrë një pajisje adaptor të shtrirë (1) në shinën e mbështetjes (3), në të cilën nyja (8) shtihet dhe një kënd prej thelbësisht 180° formohet midis këmbës së parë (6) dhe këmbës së dytë (7), dhe
- lidhjen e mbartësit të informacionit (2) me të dyja mjetin e parë të lidhjes (9) të këmbës së parë (6) si dhe me mjetin e dytë të lidhjes (10) të këmbës së dytë (7) në mënyrë të tillë që si rezultat nyja (8) e pajisjes adaptor të shtrirë (1) bllokohet, dhe skajet mbajtëse (17, 18) të këmbës së parë (6) dhe të këmbës së dytë (7) mbahen në një lidhje mbajtëse me dy mjetet mbajtëse (4, 5) të shinës së mbështetjes (3).

(11) **10347**

(97) EP3736270 / 05/05/2021

(96) 20183402.5 / 13/09/2018

(22) 26/07/2021

(21) AL/P/ 2021/542

(54) **MODULATORËT E PROTEINËS RREGULLATORE TË PËRCJELLJES TRANSMEMBRANORE TË FIBROZËS CISTIKE DHE METODAT E PËRDORIMIT**

05/10/2021

(30) 201762558430 P 14/09/2017 US and 201762608846 P 21/12/2017 US

(71) Galapagos N.V. and AbbVie Overseas S.à r.l.

Generaal de Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen, BE ;26 Boulevard Royal, 2449 Luxembourg, LU

(72) KYM, Philip R. (1002 Gracewood Avenue, Libertyville, IL 60048); BOGDAN, Andrew (2526

Jackson Avenue, No. 25 Evanston, Evanston, IL 60201); VAN DER PLAS, Steven Emiel (Galapagos NV,

Generaal de Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen); WANG, Xueqing (Pharmacyclics LLC, 955 East Arques

Avenue, Sunnyvale, IL 94085); SEARLE, Xenia B. (38 North Alleghany Road, Grayslake, IL 60030);

LIU, Bo (4529 West Tucker Lane, Waukegan, IL 60085); YEUNG, Ming C. (34422 North Tanageray

Drive, Grayslake, IL 60030); COUTY, Sylvain (Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230

Romainville); DESROY, Nicolas (Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville);

GFESSER, Gregory A. (110 Timber Lane, Lindenhurst, IL 60046); HOUSSEMAN, Christopher Gaëtan

(Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville); MAI, Thi Thu Trang (Galapagos

SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville); MALAGU, Karine Fabienne (Charles

Laboratories, Chesterford Research Park, Saffron Walden, Cambridgeshire CB10 1XL); MERAYO

MERAYO, Nuria (Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville); PICOLET,

Olivier Laurent (Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville); PIZZONERO,

Mathieu Rafaël (Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville); ALTENBACH,

Robert J (7405 North Oketo Avenue, Chicago, IL 60631)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. 1-{5-ciklopropil-2-[(propan-2-il)oksi]piridin-3-il}-N-(2-metilkuinoline-5-sulfonil)ciklopropan-1-karboksamid, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.
2. Një përbërje sipas pretendimit 1, e cila është 1-{5-ciklopropil-2-[(propan-2-il)oksi]piridin-3-il}-N-(2-metilkuinoline-5-sulfonil)ciklopropan-1-karboksamid.

(11) **10335**

(97) EP3592734 / 19/05/2021

(96) 18710011.0 / 06/03/2018

(22) 26/07/2021

(21) AL/P/ 2021/543

(54) **KRIPË AMINE E ACIDIT KARBOKSILIK (1R,3S)-3-(5-CIANO-4-FENIL-1,3-TIAZOL-2-ILKARBAMOIL)CIKLOPENTANE**

01/10/2021

(30) 17382114 06/03/2017 EP

(71) Palbiofarma, S.L.

Tecnocampus Mataró, 3 Avenida Ernest Lluch, 32 Planta 4, oficina 1, 08302 Mataró-Barcelona, ES

(72) CAMACHO GÓMEZ, Juan (Tecnocampus Mataró 3Avenida Ernest Lluch 32Planta 4, Oficina 1., E-08302 Mataró, Barcelona) ;CASTRO PALOMINO LARIA, Julio (Tecnocampus Mataró 3Avenida Ernest Lluch 32Planta 4, Oficina 1., E-08302 Mataró, Barcelona)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Kripa trometamine e acidit karboksilik (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilkarbamoil)ciklopentane.

2. Kripa sipas pretendimit 1 ku trometamine dhe acidi karboksilik (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilkarbamoil)ciklopentane janë në një raport molar 1:1.

3. Kripa sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2 karakterizuar në qënien në një formë kristaline që ka një model difraksion pluhur X-rreze që përfshin $2\theta^\circ$ arrin në 8.7, 18.0, 18.4, 21.7 dhe $26.1 \pm 0.20 2\theta^\circ$.

4. Kripa sipas pretendimit 3 përfshin më tej $2\theta^\circ$ arrin në modelin e difraksionit pluhur X-rreze në 12.3, 13.0, 13.4, 16.3, 16.8, 17.3, 19.5, 20.9, 23.8 dhe $24.6 \pm 0.20 2\theta^\circ$.

5. Procesi për përgatitjen e kripës trometamine sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, që përfshin: a) përzjerjen e acidit karboksilik (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilkarbamoil)ciklopentane dhe trometamine në praninë e holluesi, dhe b) izolimi i kripës trometamine të acidit karboksilik (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilkarbamoil) ciklopentane të përfutur në hapin a).

6. Procesi sipas pretendimit 5, ku përzjerja e hapit a) është nxehur në një temperaturë refluksi të holluesit.

7. Procesi sipas pretendimit 5 ose 6, ku holluesi është zgjedhur nga grupi i përbërë nga nga alkanole, hidrokarbure alifatike, hidrokarbure aromatike, etere, ketone, estere, diklorometan, kloroform, dimetilsulfoksid, acetonitril, uje dhe perzierjet e tyre.

8. Procesi sipas pretendimit 7, ku holluesi zgjidhet nga izopropanoli, propanoli, etanoli, metanoli, butanoli, tert-butanoli, izobutanoli dhe përzjerjet e tyre.

9. Produkti i kombinuar që përfshin kripën sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 dhe një ose më shumë agjentë terapeutikë të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga frenues të enzimës konvertuese të angiotenzinës, antagonistë të receptorit të angiotenzinës, statina, beta-blokues, antagonistë të kalciumit dhe diuretikë.

10. Përbërja farmaceutike që përfshin kripën sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 ose produktin e kombinuar sipas pretendimit 9 dhe një ndihmës të pranueshëm farmaceutikisht.

11. Kripa sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, produkti i kombinuar sipas pretendimit 9 ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 10, për përdorim si një medikament.

12. Kripa sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, produkti i kombinuar sipas pretendimit 9 ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 10 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjes së njohur për përmirësimin nga antagonizmi i receptorëve të adenozinës A₁ ku sëmundja e njohur për përmirësimin nga antagonizmi i receptorëve adenozinë A₁ zgjidhet nga grupi i përbërë nga hipertensioni, mosfunksionimi i zemrës, ishemia, aritmia supraventrikulare, mosfunksionimi akut i veshkave, dëmtimi i reperfusionit miokardiak, astma, reaksione alergjike përfshirë rinitin dhe urtikarinë, skleroderminë dhe sëmundjet autoimune.

13. Kripa, produkti i kombinuar ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 12, ku sëmundja e njohur për përmirësimin nga antagonizmi i receptorëve të adenozinës A₁ zgjidhet nga grupi i përbërë nga mosfunksionimi i zemrës, mosfunksionimi akut i veshkave, astma, hipertensioni arterial dhe hipotensioni intradialitik.

(11) **10338**

(97) EP3641593 / 28/04/2021

(96) 18739961.3 / 18/06/2018

(22) 26/07/2021

(21) AL/P/ 2021/544

(54) **DOLLAP ME KANATE TË TËRHEQSHËM DHE MEKANIZMI PËRKATËS I TËRHEQJES**

04/10/2021

(30) 201700069780 22/06/2017 IT

(71) INOXA SRL

Via dell'Industria 28, 60020 Polverigi (AN), IT

(72) TROMBETTONI, Roberto (Via San Giovanni, 51, 60020 Polverigi (AN)) ;SILVI, Emanuele (Via Jan Palach, 31, 60033 Chiaravalle (AN))

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një mekanizëm lëvizjeje për lëvizjen e kanateve (9) që mund të tërhiqen prej dollapit (1), që përmban: një pjesë fikse (21), që mban mentesha fikse (22, 23) për një rrotullim rreth linjës vertikale (V); një krah i parë (5) dhe një krah i dytë (6), që mbahen nga pjesa fikse (21), në stil konsol, brenda një hapësire mbajtjeje (2) dhe, në rrotullim rreth linjës vertikale (V), krahu i parë (5) dhe krahu i dytë të përmendur (6) mbajnë gjithashtu një kanatë të lidhur (9) në një gjendje rrotulluese me një lëvizje rrotulluese prej të paktën një linje vertikale (V); të paktën krahu i dytë (6) të krahëve të përmendur është pajisur me dy segmentë komponentë (10, 11), që konvergojnë në nivelin e xhuntos së artikulimit (12); dhe mjete kontrolli dhe drejtimi (13) për koordinimin e lëvizjes së krahut të parë (5) dhe krahut të dytë të përmendur (6) që janë projektuar që të lejojnë kanatin e përmendur (9) që të translatohet përgjatë një trajktoreje me orientim variabël të pozicionimit të tij, në një mënyrë të tillë që të lejojë kanatin (9) të kalojë lirisht nëpërmjet hapjes së aksesit (3) të dollapit (1); mekanizmi (4) është **i karakterizuar në atë që** mjetet e përmendur të kontrollit dhe drejtimit (13) përmbajnë një rrëshqitës (14) dhe një pistë (16) që ka një formë substancialisht me dredha, që përmban tre harqe (16a, 16b, 16c) të kthyer në drejtime të ndryshme në raport me njëri-tjetrin, në raport me të cilin rrëshqitësi i përmendur (14) është i lëvizshëm, rrëshqitësi i përmendur (14) dhe pista e përmendur (16) bëhen bashkë, të ciftuar në mënyrë konstante njëri me tjetrin dhe të pozicionuar në mënyrë operacionale ndërmjet krahut të parë (5) dhe krahut të dytë të përmendur (6).

2. Mekanizmi sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** rrëshqitësi i përmendur (14) mbahet nga struktura e xhuntos së artikulimit (12) dhe pista e përmendur (16) mbahet nga krahu i parë i përmendur (5).
3. Mekanizmi sipas pretendimit 2, **karakterizuar në atë që** pista e përmendur (16) është e pajisur me skaje të mbyllur (18, 19), që formojnë skajet e goditjes së lëvizjes së rrëshqitësit (14) në raport me pistën (16), ku tranzicioni kryhet ndërmjet lëvizjes së daljes dhe lëvizjes së kthimit dhe e kundërta, të kanatit (9) nëpërmjet hapjes së aksesit (3) të dollapit (1).
4. Mekanizmi sipas një prej pretendimeve 1 deri 3, **karakterizuar në atë që** është bërë në formën e një bashkimi të paramontuar që mund të hyjë si tërësi brenda dollapit (1).
5. Një dollap me një hapësirë mbajtjeje (2), kanate (9) që ndodhen në hapësirën e mbajtjes (2), një hapje aksesit (3) drejt hapësirës së mbajtjes (2) dhe një mekanizëm zhvendosjeje (4) sipas pretendimit 1, pjesa fikse e përmendur (21) është e lidhur një anë (7) të dollapit për të zhvendosur kanatet (9) nëpërmjet hapjes së përmendur (3).
6. Një dollap sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** pista e përmendur (16) është e pajisur me skaje të mbyllur (18, 19), që formojnë skaje të goditjes të lëvizjes së lidhur të rrëshqitësit të përmendur (14) dhe të pistës së përmendur (16).
7. Dollapi sipas pretendimit 5 ose 6, **karakterizuar në atë që** harqet e përmendur (16a, 16b, 16c) kanë gjatësi të ndryshme.
8. Dollapi sipas pretendimeve 5 deri 7, **karakterizuar në atë që** harqet e përmendur (16a, 16b, 16c) kanë kurbia që mund të variojnë nga njëri-tjetri.
9. Dollapi sipas një prej pretendimeve 5 deri 8, që përmban të paktën një kanat të tërheqshëm të përmendur (9), **karakterizuar në atë që** kanati i përmendur (9) është i pajisur me një strukturë me dy lobe (9a, 9b) me një kontur me dredha dhe mikstlineare, ku një prej skajeve ka një formë me shumë anë (9f, 9g) me të paktën dy shtrirje të drejta.

(11) **10339**

(97) EP3543449 / 02/06/2021

(96) 19163568.9 / 18/03/2019

(22) 26/07/2021

(21) AL/P/ 2021/547

(54) **SET DERE RRESHQITËSE ME KURSIM ENERGJIE**

04/10/2021

(30) 20180100122 19/03/2018 GR and 20180100260 18/06/2018 GR

(71) SEU PLASTICS ONE MAN L.L.C.

2 Arch Makariou str., 62122 Serres, GR

(72) ALEXANDROS, MYLONAS (Panoramatos 33, 55236 Panorama Thessalonikis)

(74) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

(57)

1. Kanat rrëshqitës (10) me një kornizë të lëvizshme që përfshin mjete mbyllëse dhe një profil (11) me një dhomë (117) që strehon mjetet mbyllëse të përmendura (21, 23, 25) brenda dhomës (117) dhe një panel (15) që mbahet në profil nga një element fiksimit (12, 13, 14) i lidhur me kornizën e lëvizshme, ku mjete mbyllës (21, 23, 25) ka element mbyllës (27) dhe mjet manovrimi (25) për të manovruar elementin mbyllës (27) **karakterizuar nga fakti që**, mjeti manovrues del nga dhoma (117) përgjatë një linje që është paralele me panelin (15) dhe depërton në elementin e fiksimit (12, 13, 14).

2. Kanat rrëshqitës (10) sipas pretendimit 1, ku elemnti i fiksimit (12, 13, 14) ka tre segmente të veçantë të vendosur përgjatë profilit (11), dmth një segment të parë (12), një segment të dytë (13) dhe një mbulesë

(14) midis segmentit të parë (12) dhe segmentit të dytë (13), ku mjeti i manovrimit (25) depërton në mbulesën (14).

3. Kanat rrëshqitës (10) sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, që përmban një dorezë (61) e fiksuar me elementin e fiksimit (12, 13, 14) ose me profilin (11) për të ndihmuar përdoruesin të rrëshqasë kanatën rrëshqitëse (10).

4. Kanat rrëshqitës (10) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 3, ku profili (11) është alumini.

5. Kanat rrëshqitës (10) sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 4, ku profili (11) përfshin dy elementë të zgjatur alumini të bashkuar me një element jo metalik.

6. Sistem kanate rrëshqitëse sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe një kornizë fikse me një profil fikse (50) me një kanal (53) për të udhëzuar kanatën rrëshqitëse (10), ku profili fikse (50) ka mjet shtesë mbyllës (57) që bashkëpunon me elementin mbyllës (27) dhe ku mjeti manovruar (25) funksionon midis një pozicioni të parë për të kyçur kornizën fikse me kanatën rrëshqitëse (10) dhe një pozicioni të zhbllokuar për të lejuar lëvizjen e kanatës rrëshqitëse (10) në lidhje me kornizën fikse.

7. Sistem sipas pretendimit 6, ku në pozicion e kyçur elementi i fiksimit (12, 13, 14) futet në kanal (53).

8. Sistem sipas pretendimit 6, ku elementi i fiksimit (12, 13, 14) ka tre segmente të veçantë të vendosur përgjatë profilin (11), dmth një segment të parë (12), një segment të dytë (13) dhe një mbulesë (14) ndërmjet segmentit të parë (12) dhe segmentit të dytë (13), dhe kur është në pozicion të kyçur segmenti i parë (12) dhe segmenti i dytë (13) futen brenda kanalit (53).

9. Sistem që përmban mjete mbyllëse dhe një profil (11) për një kornizë të lëvizshme të një kanate rrëshqitëse (10), ku profili përfshin një dhomë (117) që strehon mjetet mbyllëse të përmendura (21, 23, 25), ku dhoma (117) ndodhet midis dy paretëve (113, 114) të kundërt me njëri-tjetrin, një paret të pasmë (111) që është midis dy paretëve (113, 114) dhe lidh dy paretet (113, 114) dhe një paret ballor (112) që është midis dy paretëve (113, 114) dhe lidh dy paretet (113, 114), ku paretet i pasmë (111) dhe paretet ballor (112) janë të kundërt me njëri-tjetrin, ku paretet ballor (112) ka mjete mbështetëse (115) jashtë dhomës (117) për të mbështetur një panel (15) të kanatës rrëshqitëse (10) kundër të paktën çdo lëvizjeje anësore njëdrejtimshe paralele me paretin ballor (112) dhe mjete mbyllëse (21, 23, 25) me elemente mbyllëse (27) dhe mjete manovruar (25) për të manovruar elementet e kyçjes (27), të cilat elemente mbyllëse (27) kalojnë përmes paretit të pasmë (111) jashtë dhomës (117), **karakterizuar nga fakti që** mjeti i manovrimit (25) del jashtë dhomës (117) përmes paretit ballor (112).

10. Sistem sipas pretendimit 9, ku paretet anësore (113, 114) projektohen nga paretet ballor (112) jashtë dhomës dhe ku mjeti i manovrimit (25) kalon përmes paretit ballor (112) midis projekteve të paretëve anësore (113, 114).

11. Sistem sipas pretendimit 9 ose pretendimit 10, ku një faqe e projeksionit të paretit (114) dhe e paretit ballor (111) formon një mbështetëse (115) për të mbështetur panelin (15) të kanatës rrëshqitëse (10) kundër çdo lëvizjeje anësore njëdrejtimshe paralele me paretin ballor (111).

12. Sistem sipas cilitdo prej pretendimeve 9 deri në 11, ku dhoma (117) ndahet në tre nën-dhoma të njëpasnjëshme, pra dy nën-dhoma anësore dhe një nën-dhomë në mes të dy nën-dhomave anësore, me anë të dy ndarjesh brenda profilin, dhe mjetet mbyllëse (21, 23, 25) janë vendosur në një nën-dhomë anësore.

13. Sistem sipas cilitdo prej pretendimeve 9 deri në 12, që ka të paktën një pjesë profili prej alumini.

14. Montim i përbërë nga një sistem sipas cilitdo nga pretendimet 9 deri në 13 dhe një element fiksimi (12,13, 14) për të mbështetur panelin (15) kundër të paktën lëvizjes anësore njëdrejtimshe paralele me paretin ballor (112), ku mjetet manovruese (25) projektohen përmes elementit të fiksimit (12, 13, 14).

15. Montim sipas pretendimit 14, ku elementi i fiksimit (12, 13, 14) ka tre segmente të vendosura përgjatë profilit (11), dmth një segment të parë (12), një segment të dytë (13) dhe një mbulesë (14) ndërmjet segmentit të parë (12) dhe segmentit të dytë (13), ku mjetet e manovrimit (25) depërtojnë në mbulesën (14).

(11) **10340**

(97) EP3224300 / 02/06/2021

(96) 15864079.7 / 24/11/2015

(22) 27/07/2021

(21) AL/P/ 2021/548

(54) **DEZINFEKTUES SIPËRFAQESH ME VETI BIOCIDALE TË MBETURA**

04/10/2021

(30) 201462084917 P 26/11/2014 US; 201514948962 23/11/2015 US; 201562127075 P 02/03/2015 US and 201562166403 P 26/05/2015 US

(71) MICROBAN PRODUCTS COMPANY and W.M. Barr & Company, Inc.

11400 Vanstory Drive, Huntersville, NC 28078, US ;6750 Lenox Center Court, Suite 200, Memphis, TN 38115, US

(72) LAN, Tian (13232 Willow Breeze Lane, Huntersville, North Carolina 28078); HANNA, Samuel James (6610 Woodstream Drive, Charlotte, North Carolina 28210); SLOAN, Gina Parise (218 Wilson Farm Road, Statesville, North Carolina 28625); AYLWARD, Brian Patrick (9621 Harvest Pond Avenue NW, Concord, North Carolina 28027); WELCH, Karen Terry (5038 Century Drive, Kannapolis, North Carolina 28081); SHIREMAN, Dennis Earl (14 Cypress Creek, Marion, Arkansas 72364); KAVCHOK, Kevin Andrew (9616 Highstream Court, Charlotte, North Carolina 28269) ;HAWES, Charles L. (8824 Lybrook Cove East, Cordova, Tennessee 38016)

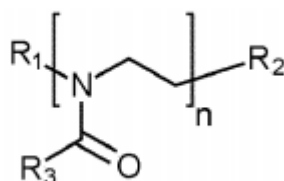
(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një formulim i lëngshëm dezinfektues që jep një veti biocidale të mbetur, formulimi dezinfektues që përfshin:

0.1 deri në 5% lidhës polimeri, ku lidhësi polimer është një homopolimer oksazoline që ka një strukturë prej:



ku

R₁ është një hidrogjen, alkil, alkenil, alkoksi, alkilamino, alkinil, alil, amino, anilino, aril, benzil, karboksil, karboksialkil, karboksialkenil, ciano, glikosil, halo, hidroksil, oksazolinium mesilat, oksazolinium tosilat, oksazolinium triflat, silil oksazolinium, fenolik, polialkoksi, amonium kuaternar, tiol, ose grup tioeter;

R₂ është një hidrogjen, alkil, alkenil, alkoksi, alkilamino, alkinil, alil, amino, anilino, aril, benzil, karboksil, karboksialkil, karboksialkenil, ciano, glikosil, halo, hidroksil, oksazolinium mesilat,

oksazolinium tosilat, oksazolinium triflat, silil oksazolinium, fenolik, polialkoksi, amonium kuaternar, tiol, ose grup tioeter ose një strukturë makrociklike;

R₃ është etil; dhe

n është në një interval prej 1 deri në 1,000,000,

0.1 deri në 3% të një përbërje biocidale, ku përbërja biocidale është një përbërje amoniumi kuaternar e zgjedhur nga klorid amoniumi n-alkil dimetil benzil, klorid amoniumi di-n-oktil dimetil dhe një kombinim i kloridit të amoniumit N-alkil dimetil benzil 40%, klorid amoniumi N-oktil decil dimetil 30%, klorid amoniumi di-n-decil dimetil 15% dhe klorid amoniumi di-n-dioktil 15%, dhe një mbartës.

2. Formulimi dezinfektues sipas pretendimit 1, ku mbartësi përfshin një tretës ose një përzierje tretësish.

3. Formulimi dezinfektues sipas pretendimit 2, ku tretësi ose përzierja e tretësave përfshin ujë, një C1-C8 alkanol, alkilen glikol eter, një terpen ose alkool terpen, ester terpen, eter terpen ose aldehid terpen, dhe një kombinim të tyre.

4. Formulimi dezinfektues sipas pretendimit 1, që përfshin më tej një surfaktant ose një agjent lagës.

5. Formulimi dezinfektues sipas pretendimit 4, ku surfaktanti është i pranishëm në një interval prej 0.01% deri në 5%.

6. Një artikull që përfshin formulimin dezinfektues sipas pretendimit 1.

7. Artikulli sipas pretendimit 6, ku artikulli është në një formë të një fshirëseje.

8. Një metodë e përdorimit të një formulimi dezinfektues sipas pretendimit 1, që përfshin trajtimin e një sipërfaqe me formulimin dezinfektues për të dhënë një film që ka një kapacitet për të vrrarë shpejt bakteret dhe mikrobet e tjera për të paktën 24 orë pas depozitimit të filmit në sipërfaqen e trajtuar dhe ku sipërfaqja nuk është trup njeriu ose kafshe.

9. Metoda sipas pretendimit 8, ku trajtimi ndodh nga një metodë aplikimi e zgjedhur nga grupi i përbërë prej spërkatjes, mjegullimit, rrotullimit, pastrimit, heqjes, fshirjes, dhe një kombinimi të tyre.

(11) **10341**

(97) EP3519814 / 02/06/2021

(96) 17794809.8 / 02/10/2017

(22) 27/07/2021

(21) AL/P/ 2021/549

(54) **KUFIZIM METABOLIK NË ANALIZAT ME BAZË QELIZORE**

04/10/2021

(30) 201662402534 P 30/09/2016 US

(71) Novira Therapeutics, Inc.

3805 Old Easton Road, Doylestown PA 18902, US

(72) LAM, Man Iu (c/o Novira Therapeutics, Inc. Welsh & McKean Roads Mailstop SH 22-2-1, Spring

House, PA 19477); ESPIRITU, Christine Lisa (c/o Novira Therapeutics, Inc. Welsh & McKean

Roads Mailstop SH 22-2-1, Spring House, PA 19477); KUDUK, Scott (c/o Novira Therapeutics,

Inc. Welsh & McKean Roads Mailstop SH 22-2-1, Spring House, PA 19477); HARTMAN, George D.

(1529 Tennis Circle, Lansdale, PA 19446)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë e identifikimit të agjentit antiviral të virusit të hepatitit B (HBV) në një analizë, *in vitro*, ku analiza përfshin përdorimin e një qelize të infektuar-HBV, ku kapaciteti metabolik i qelizës së infektuar-HBV është modular, dhe aplikimi i një agjenti testues të qeliza e infektuar-HBV e tillë që agjenti testues nuk është i metabolizuar ose është i metabolizuar minimalisht gjatë analizës.

2. Një metodë sipas pretendimit 1, ku analiza përfshin aplikimin e një agjenti testues te një qelizë e infektuar-HBV, ku qeliza e infektuar-HBV trajtohet me një ose më shumë frenues citokrom P450 që modulojnë ose frenojnë kapacitetin metabolik të qelizës së infektuar-HBV të tillë që agjenti testues nuk është metabolizuar ose është metabolizuar minimalisht gjatë analizës, dhe ku qëndrueshmëria e qelizave dhe një pikë mbarimi e analizës janë matur, dhe ku pika e mbarimit të analizës është zgjedhur nga grupi i përbërë prej shprehjes së gjeneve imune inate antivirale dhe/ose prodhimit të proteinës, shprehja e gjenit antiviral dhe/ose prodhimi i proteinës, HBV cccDNA, HBV cccDNA e degraduar, transkriptimi i HBV cccDNA, importi nuklear i polipeptideve HBV ose HBV DNA, eksporti nuklear i polipeptideve HBV ose HBV DNA, një funksion i polipeptideve HBV, një funksion i polipeptideve bërthamë HBV, grumbullimi i polipeptideve kapside HBV, replikimi i HBV, enkapsidimi i gjenomit HBV, replikacioni i gjenomit HBV, ekapsidimi i HBV RNA, sekrecioni HBV RNA, bashkimi i HBV RNA, morfogjeneza e virionit HBV, sekrecioni virion HBV, prania e HBsAg, dhe prania e antigjenit HBeAg.

3. Një metodë sipas pretendimit 1, ku analiza përfshin aplikimin e një agjenti testues te një qelizë e infektuar-HBV, ku kapaciteti metabolik i qelizës së infektuar-HBV është moduluar në mënyrë të tillë që agjenti testues nuk është metabolizuar ose është metabolizuar minimalisht gjatë analizës, duke përfshirë hapat, në mënyrë që:

- (a) trajtimi i një qelize me një ose më shumë modulatorë enzimash që modulojnë kapacitetin metabolik të qelizës;
- (b) infektimin e qelizës me HBV; dhe
- (c) aplikimin e agjentit testues te qeliza e infektuar-HBV.

4. Metoda e pretendimit 3, ku një pikë mbarimi e analizës është mirëmbajtur kur pika e mbarimit të analizës është zgjedhur nga grupi i përbërë prej shprehjes së gjeneve imune inate antivirale dhe/ose prodhimit të proteinës, shprehjes së gjeneve antivirale dhe/ose prodhimit të proteinës, HBV cccDNA, HBV cccDNA e degraduar, transkriptimi i HBV cccDNA, importi nuklear i polipeptideve HBV ose HBV DNA, eksporti nuklear i polipeptideve HBV ose HBV DNA, një funksion i polipeptideve HBV, një funksion i polipeptideve bërthamë HBV, grumbullimi i polipeptideve kapside HBV, replikimi i HBV, enkapsidimi i gjenomit HBV, replikacioni i gjenomit HBV, ekapsidimi i HBV RNA, sekrecioni HBV RNA, bashkimi i HBV RNA, morfogjeneza e virionit HBV, sekrecioni virion HBV, dhe antigjeni HBeAg.

5. Metoda e pretendimit 3, ku agjenti testues është identifikuar si një agjenti antiviral i virusit të hepatitit B (HBV) ku pika e mbarimit e përshtatshme e analizës HBV janë krahasuar te një qelizë kontrolli në analizën që i mungon agjentit testues.

6. Metoda e pretendimit 3, ku një ose më shumë modulatorë enzime është një frenues citokrom P450.

7. Metoda e pretendimit 6, ku një ose më shumë frenues citokrom P450 përfshijnë SKF-525A dhe 1-aminobenzotriazole.

8. Metoda e pretendimit 3, ku qeliza është një qelizë njerëzore.

9. Metoda e pretendimit 8, ku qeliza është nga një linjë qelizash ose një kultivim primar i qelizës.

10. Metoda e pretendimit 9, ku qeliza është nga një linjë qelizash dhe është një qelizë HeparG ose një hepatocit njerëzor primar.

11. Një metodë e identifikimit të një agjenti antiparazitik në një analizë, *in vitro*, ku analiza përfshin aplikimin e një agjenti testues në një qelizë të infektuar-*Plasmodium*, ku kapaciteti metabolik i qelizës së infektuar-*Plasmodium* është moduluar në mënyrë të tillë që agjenti testues nuk është metabolizuar ose është metabolizuar minimalisht gjatë analizës, duke përfshirë hapat, në mënyrë që:

(a) trajtimi i një qelize me një ose më shumë modulatorë enzimash që modulojnë kapacitetin metabolik të qelizës;

(b) infektimin e qelizës me *Plasmodium*; dhe

(c) aplikimin e agjentit testues te qeliza e infektuar-*Plasmodium*.

12. Një metodë e identifikimit të një agjenti antidiabetik në një analizë, *in vitro*, ku analiza përfshin aplikimin e një agjenti testues në një qelizë, ku kapaciteti metabolik i qelizës është moduluar në mënyrë të tillë që agjenti testues nuk është metaboliar ose është metabolizuar minimalisht gjatë analizës, duke përfshirë hapat, në mënyrë që:

(a) trajtimi i një qelize me një ose më shumë modulatorë enzimash që modulojnë kapacitetin metabolik të qelizës; dhe

(b) aplikimin e agjentit testues te qeliza.

13. Një kombinim që përfshin të paktën një qelizë metabolizuese; të paktën një modulator enzime; dhe të paktën një agjent testues i metabolizuar nga qeliza metabolizuese e sipërpërmendur, ku qeliza metabolizuese është një hepatocit i infektuar me HBV.

14. Kombinimi i pretendimit 13, ku agjenti testues është një agjent antiviral.

15. Një kombinim që përfshin të paktën një qelizë metabolizuese; të paktën një modulator enzime; dhe të paktën një agjent testues metabolizues nga qeliza metabolizuese e sipërpërmendur, ku qeliza metabolizuese është një hepatocit i infektuar me *Plasmodium*.

16. Kombinimi i pretendimit 15, ku agjenti testues është një agjent anti-parazitik.

17. Një kombinim që përfshin të paktën një qelizë metabolizuese; të paktën një modulator enzime; dhe të paktën një agjent testues të metabolizuar nga qeliza metabolizuese e sipërpërmendur, ku agjenti testues është një agjent antidiabetik.

18. Metoda e pretendimit 1 që përfshin:

(a) trajtimin e një qelize metabolizuese me një ose më shumë modulatorë enzime;

(b) infektimin e qelizës me HBV;

(c) aplikimin e një agjenti testues te qeliza e infektuar-HBV; dhe

(d) përcaktimin nëse agjenti testues arrin një pikë mbarimi HBV, ku arritja e pikes së mbarimit HBV

identifikon agjentin testues si një agjent antiviral HBV, ku pika e mbarimit HBV është zgjedhur nga grupi

i përbërë prej shprehjes së gjeneve imune inate antivirale dhe/ose prodhimit të proteinës, shprehjes së

gjeneve antivirale dhe/ose prodhimit të proteinës, HBV cccDNA, HBV cccDNA e degraduar,

transkriptimit të HBV cccDNA, importit nuklear të polipeptideve HBV ose HBV DNA, eksporti nuklear i

polipeptideve HBV ose HBV DNA, një funksion i polipeptidit HBV, një funksion i polipeptidit bërthamë

HBV, grumbullimi i polipeptideve kapside HBV, replikacioni HBV, enkapsidimi i gjenomit HBV,

replikimi i gjenomit HBV, enkapsidimi i HBV RNA, sekrecioni i HBV RNA, bashkimi i HBV RNA,

morfogjeneza e virionit HBV, sekrecioni i virionit HBV, prania e HBsAg, dhe prania e antigjenit HBeAg.

(11) **10342**

(97) EP3442856 / 05/05/2021

(96) 17723755.9 / 28/03/2017

(22) 27/07/2021

(21) AL/P/ 2021/550

(54) **PLATFORMË PËR MJETE DETARE**

04/10/2021

(30) UA20162557 13/04/2016 IT

(71) Stramba S.r.l.

Via Perugia 2A, 47838 Riccione, IT

(72) DANIELE, Mingucci (Viale Sciesa 32, 47838 Riccione)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Platformë (2) për mjete detare, që përmban:

- një plan referimi (P1) i destinuar të përkohet me një plan simetrie të shtrirë në drejtimin gjatësor dhe vertikal të bykut (6) të mjeteve detare;

- të paktën një velë me krahë (4), që ndryshon nga një vela tradicionale në atë që ka një profil krahu për gjenerimin e shtytjes aerodinamike (L) gjithashtu i pajisur me një trashësi që është ndikuese në të njëjtën shtytje aerodinamike;

krahu mund të jetë i ngurtë, gjysmë i ngurtë, i butë ose i fryrë, në rastin e një krahu të ngurtë ai ka module të artikuluar

- të paktën një mbështetje e ngurtë (3) e aftë të mbështesë krahun e përmendur dhe të transmetojë një shtytje propulsive në trupin e mjeteve detare të dhëna nga shtytja aerodinamike e krijuar nga krahu kur merr erë;

- krahu që përbën një fytyrë të parë dhe të dytë kryesore (4a, 4b) përballë njëri-tjetrit,

- mbështetësja e ngurtë (3) duke qenë e aftë të mbështesë krahun të paktën në një konfigurim të parë operativ në të cilin të paktën një pjesë kryesore e fytyrës së parë ose të dytë po përballet me anën e parë të rrafshit të referencës (P1) dhe në një konfigurim të dytë operativ në të cilën pjesa kryesore e përmendur është përballë anës së kundërt të planit referues;

mbështetësja e ngurtë që përfshin një shteg rrëshqitës krahu (18) për kalimin nga pozicioni i parë në të dytë dhe anasjelltas;

mbështetja është e aftë të mbështesë krahun ose një pjesë kryesore të tij në mënyrë alternative nga njëra anë ose tjetra e rrafshit të referencës që kalon nga një konfigurim operues në tjetrin në mënyrë që të lejojë vetë krahun të marrë erë gjithmonë në të njëjtën anë, e cila më pas vepron si një prekje në të dy konfigurimet, mbështetja e ngurtë përfshin të paktën një direk me të paktën dy pjesë të kundërta (9) në lidhje me planin e referencës dhe të paktën një pjesë lidhëse (10) të dy pjesëve të kundërta, ku dy pjesët e përmendura dhe pjesa lidhëse përcaktojnë rrugën rrëshqitëse të përmendur (18) për të gjeneruar përmbysjen e krahut në lidhje me planin referues të përmendur, rruga e përmendur shkakton përmbysjen e orientimit të krahut në lidhje me planin e referimit të përmendur, dhe vela e krahut të përmendur që ka një profili asimetrik i krahut.

2. Platformë sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që që secila mbështetëse mbështet vetëm një krah të vetëm.

3. Platformë sipas pretendimit 1 ose 2, karakterizuar në atë që përmban mjete për modifikimin e shtytjes aerodinamike, që do të transmetohen në trupin e mjeteve detare përmes mbështetjes së ngurtë për të gjeneruar shtytjen propulsive, mjetet e modifikimit përmbajnë të paktën mjete lëvizëse (17) për zhvendosjen e krahut (4) midis dy konfigurimeve operative, opsionalisht ato përmbajnë më tej mjete për rregullimin e shtytjes.

4. Platformë sipas pretendimit 1, ku dy pjesët e kundërta të përmendura (9) secila përmbajnë të paktën një shtrirje thelbësore lineare, dhe ku në mënyrë të preferueshme pjesa lidhëse e përmendur (10) përmban të paktën një shtrirje të lakuar.

5. Platformë sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që direku është në formën e "U" ose "O" që janë simetrike në lidhje me planin referues të përmendur.

6. Platformë sipas pretendimit 5, ku profili i përmendur i krahut përfshin një pjesë proksimale (11) në mbështetësin e përmendur (3) dhe një pjesë distale (12) nga mbështetja e përmendur (3), ku pjesa

proksimale e përmendur (11) ka një gjerësi më të madhe se sa pjesa distale e përmendur (12), profili i krahut të përmendur është në mënyrë të preferueshme konkav në njërën nga faqet kryesore dhe në mënyrë të preferueshme konveks në tjetrën.

7. Platformë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** krahu bashkohet me mbështetësin në mënyrë të orientuar në mënyrë që të gjenerojë të paktën një shtytje maksimale aerodinamike të drejtuar drejt avionit të referencës si në konfigurimin e parë ashtu edhe në atë të dytë, ose është e orientuar në mënyrë që të gjenerojë një shtytje aerodinamike të drejtuar larg nga aeroplani i referencës si në konfigurimin e parë ashtu edhe në atë të dytë.

8. Platformë sipas pretendimit 7, **karakterizuar në atë që** krahu mund të ngjitet dhe të shkëputet nga mbështetësi për të kaluar nga njëri prej drejtimeve maksimale të shtytjes aerodinamike të përmendur në tjetrën dhe anasjelltas.

9. Platformë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku krahu i përmendur (4) përfshin një shumicë modulesh (13), në mënyrë të preferueshme të ndara përgjatë planeve pingul me planin referues të përmendur, dhe mjetet e shoqërimit (14) për shoqërimin, në mënyrë të preferueshme të lëvizshme, të secilit modul (13) me një modul ngjitur, secili modul (13) është i lirë në rrotullim, të paktën nga një kënd i paracaktuar, në lidhje me një modul ngjitur.

10. Platformë sipas pretendimit 9, kur varet nga pretendimi 3, ku mjetet e lartpërmendura lëvizëse (17) përmbajnë një shumicë elementesh lidhës për lidhjen e lëvizshme midis krahut të përmendur (4) dhe direktut të përmendur (3), në mënyrë më të preferueshme që përfshin të paktën një element lidhës për secilin prej moduleve të përmendura (13), secili prej moduleve të përmendura (13) preferohet që të shoqërohet në mënyrë selektive, dhe të hiqet nga, direktu i përmendur (3), elementët lidhës të përmendur të rrëshqasin përgjatë drejtimit të zgjatimit të direktut të përmendur (3).

11. Platformë sipas pretendimit 10, ku elementët lidhës të përmendur janë të lirë në rrotullim në një plan në thelb pingul me direktun e përmendur (3) të paktën nga një kënd i paracaktuar, në mënyrë të preferueshme një kënd rreth 180 °, krahu i përmendur (4) të jetë në gjendje të rrotullohet me respektimi i direktut të përmendur (3) nga një shtrirje të paktën e barabartë me këndin e paracaktuar të përmendur.

12. Platformë sipas pretendimit 10 ose 11, ku elementët lidhës të përmendur janë të lëvizshëm nga krahu i përmendur (3) dhe / ose nga direktu i përmendur (4), elementët lidhës të përmendur që kanë një formë T dhe janë të rrotullueshëm në lidhje me krahun e përmendur (3) dhe/ose në lidhje me direktun e përmendur (4) për lidhjen e elementeve lidhës të përmendur, dhe një lëshim të të njëjtit, në/nga direktu i përmendur.

13. Mjetet detare (1) që përmbajnë një platformë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm.

(11) **10343**

(97) EP3129122 / 05/05/2021

(96) 15716973.1 / 02/03/2015

(22) 28/07/2021

(21) AL/P/ 2021/553

(54) **SISTEM NDARËS TË BOJËS TË PËRHAPUR NGA SPRUCIMI**

04/10/2021

(30) 2602014 07/04/2014 AT

(71) Brain Flash-Patententwicklungs GmbH

Bründlangerweg 12, 9900 Lienz, AT

(72) GAVRAN, Jadranko (Schweizergasse 24, A-9900 Lienz) ;EDER, Michael (Bründlangerweg 12, A-9900 Lienz)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një modul pastrimi (10) për të pastruar një rrymë ajri përbëhet nga:

- një trup bosh (5) që ka një hapje hyrëse (6) për marrjen e rrymës së ajrit për t'u pastruar dhe një hapje dalje për nxjerrjen e rrymës së ajrit të pastruar, dhe
- një strukturë pastruese për pastrimin e rrymës së ajrit me anë të ndarjes së grimcave dhe/ose për filtrimin e rrymës së ajrit,

ku struktura pastruese ka të paktën dy nën-struktura pastrimi reciprokisht të ndara (7) të cilat me anë të një elementi hapës (8) në trupin bosh (5) mund të hiqen nga trupi bosh (5) dhe/ose mund të vendosen në trupin bosh (5), ku të paktënjë nga të paktën dy nën-strukturat përmban të paktën një strukturë ndarëse (1) për pastrimin e rrymës së ajrit, qëstruktura ndarëse (1) përmban të paktën dy mure me deflektor (2) të cilat ndodhin njëra pas tjetrës në drejtim të rrjedhës së ajrit dhe që janë të pajisura me hapjet (3), ku midis të paktën dy mureve me deflektor (2) është vendosur të paktën një mur stabilizues (4) i orientuar tërthoraz në lidhje me muret me deflektor (2).

2. Një modul pastrimi si përcaktohet në pretendimin 1 **karakterizohet në atë që të paktën një mur stabilizues (4) është i lidhur te të paktën dy muret me deflektor (2).**
3. Një modul pastrimi si përcaktohet në pretendimin 2 **karakterizohet në atë që të paktën një mur stabilizues (4) është i lidhur te të paktën dy muret e palosshme dhe/ose të kapura me mentesha (2).**
4. Një modul pastrimi si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 3 **karakterizohet në atë që të paktën një mur stabilizues (4) është i orientuar kryesisht paralelisht me rrymën e ajrit.**
5. Një modul pastrimi ose strukturësi përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 4 **karakterizohet në atë që të paktën dy nën-strukturat e pastrimit (7) përmbajnë një strukturë filtër (9).**
6. Një modul pastrimi ose strukturësi përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 5 **karakterizohet në atë që trupi bosh (5) është kryesisht kuboidal.**
7. Një modul pastrimi ose strukturësi përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 6 **karakterizohet në atë që në një pamje përgjatë një boshti që është kryesisht paralel me rrymën e ajrit në gjendje të qenurit i vendosur brenda trupit bosh (5) nën-strukturat pastruese (7) kanë një kontur i cili korrespondon kryesisht me një prerje tërthore, preferohet pingul me rrymën e ajrit, të një hapësire të zbrazët në trupin bosh (5).**
8. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 7 **karakterizohet në atë që struktura ndarëse (1) mund të paloset njëkohësisht.**
9. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në pretendimin 8 **karakterizohet në atë që struktura ndarëse (1) është thelbësisht e sheshtë pasi është palosur njëkohësisht.**
10. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në pretendimin 8 ose 9 **karakterizohet në atë që struktura ndarëse (1) nuk lejohet të paloset njëkohësisht në kushtet e të qenurit i vendosur brenda trupit bosh (5) nga muret e brendshme në trupin bosh (5).**
11. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 10 **karakterizohet në atë që struktura ndarëse (1) ka hapjet (3) të cilat zhvendosen tërthoraz në lidhje me një drejtim të rrymës së ajrit dhe/ose që janë të ndryshëm në madhësinë e tyre përgjatë drejtimin të rrymës së ajrit.**

12. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 11 **karakterizohet në atë që** trupi bosh (5) dhe/ose struktura ndarëse (1) përbëhet nga karton i trash, letër ose karton.
13. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 12 **karakterizohet në atë që** struktura ndarëse (1) ka të paktën dy krahë (11) të cilët janë të orientuar kryesisht paralelisht me rrymën e ajrit dhe midis të cilave një tjetër strukturë ndarëse (1) mund të vendoset në trupin bosh.
14. Një modul pastrimi ose strukturë si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 13 **karakterizohet në atë që** të paktën një strukturë ndarëse (4) vendoset kryesisht e qendëruar referuar drejtimin në plan të mureve me deflektor (2).

(11) **10344**

(97) EP3645518 / 19/05/2021

(96) 18743314.9 / 29/06/2018

(22) 28/07/2021

(21) AL/P/ 2021/554

(54) **SINTEZA E OMECAMTIV MECARBIL**

04/10/2021

(30) 201762527174 P 30/06/2017 US and 201862664363 P 30/04/2018 US

(71) Amgen Inc.

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, US

(72) WANG, Fang (149 Parkside Drive, Simi Valley CA 93065); CAILLE, Sebastien (11521 Gentlewood

Drive, Moorpark CA 93021); QUASDORF, Kyle (555 Laurie Lane B8, Thousand Oaks CA 91360);

ROOSEN, Philipp (1710 Camino Olmo A, Thousand Oaks CA 91320); SHI, Xianqing (477 Fallbrook

Avenue, Newbury Park CA 91320); COSBIE, Andrew (2486 Scoter Avenue, Ventura CA 93003); WU,

Zufan (668 Ash Meadow Drive, Walnut CA 91789); NEERGUNDA, Archana (3112 Anasazi Way, Simi

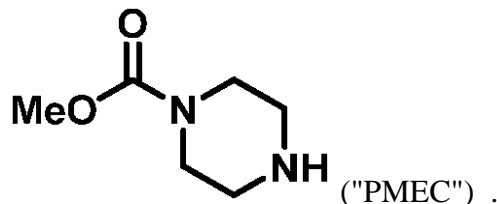
Valley CA 93063); QUAN, Bin, Peter (5220 Premiere Hills Circle 226, Woodland CA 91364); GUAN,

Lianxiu (2145 Euclid Avenue, Camarillo CA 93010)

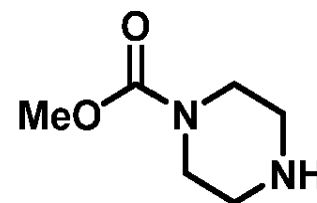
(74) Irma Cami

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

(57)

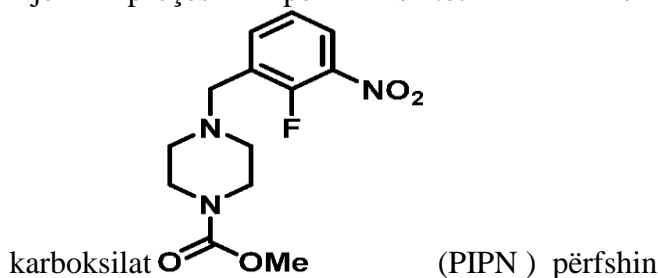


2. Një proces për sintetizimin e hidrat fosfat piperazin metil karboksilati ("PMEC") përfshin

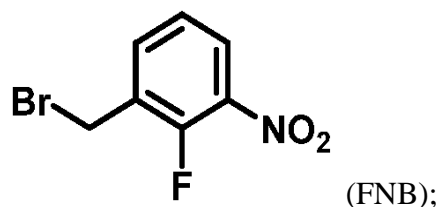


(a) përzjerjen e piperazinës dhe metil kloroformatit për të formuar PMEC;

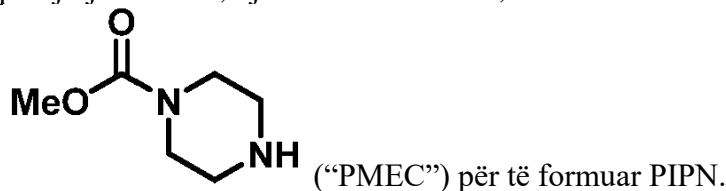
- (b) përzjerjen e P MEC dhe 0,5 ekuivalentëve molarë të acidit fosforik në një tretësirë ujore për të formuar hidrat fosfatit P MEC; dhe
 (c) sipas dëshirës, filtrimi i hidrat fosfatit P MEC i përzjerjes së hapi (b).
3. Proçesi i pretendimit 2, akoma përfshin izolimin e P MEC të formuar nga hapi (a) si një tretësirë në klorid metileni, dikloroetan, 2-metiltetrahidrofuran, ose përzjerje të tyre.
4. Proçesi i pretendimit 3, ku izolimi performohet nga
- (i) larja e P MEC që rezulton nga hapi (a) me një solvent organik;
 (ii) modifikimi i pH nga 8 në 14 duke shtuar një bazë për të formuar një tretësirë ujore bazike; dhe
 (iii) nxjerrja e P MEC nga tretësira ujore bazike (ii) me klorid metileni, dikloroetan, 2-metiltetrahidrofuran, ose përzjerje të tyre.
5. Proçesi i pretendimit 2, ku hapi (a) kryhet në një tretësirë ujore.
6. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 5, ku hapi (a) kryhet në një temperaturë nga 20 deri në 55°C për 1 deri në 12 orë.
7. Një proçes për sintetizimin e metil 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-



(a) përzjerjen e 2-fluoro-3-nitrotoluen, bromat natriumi dhe bisulfit natriumi në acetat izopropili dhe ujë për

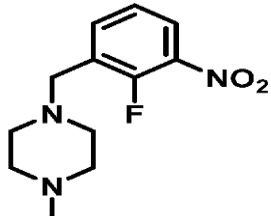


(b) sipas dëshirës lahet FNB me tiosulfat natriumi ujqor, me klorid natriumi ujqor, ose të dyja; dhe
 (c) përzjerjen e FNB, një bazë trialkilamin, dhe hidrat fosfat piperazin metil karboksilati



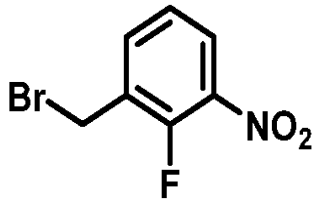
8. Proçesi i pretendimit 7, ku FNB lahet me tiosulfat natriumi ujqor dhe klorid natriumi ujqor.

9. Një proces për sintetizimin e metil 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-



karboksilat (PIPN) përfshin

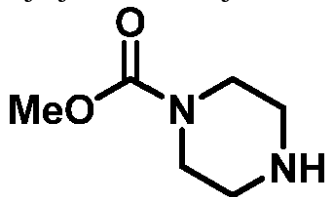
(a) përzjerjen e 2-fluoro-3-nitrotoluen, peroksid benzoili, N-bromosuccinimide dhe acid acetik në një temperaturë nga 70 në 95°C për të formuar 1-(bromometil)-2-fluoro-3-



nitrobenzen (FNB);

(b) sipas dëshirës nxjerrjen e FNB me toluen, larjen e FNB me tretësirë bazike ujore, ose të dyja;

(c) përzjerjen e FNB, një bazë trialkilamine, dhe hidrat fosfat piperazin metil karboksilati



(“PMEC”) për të formuar PIPN.

10. Proçesi i pretendimit 9, ku FNB është nxjerrë me toluen dhe i larë me hidrokسيد natriumi ujqor.

11. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 7 në 10, ku PIPN është formuar si një kripë hidrokloridi.

12. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 7 në 11, ku hidrat fosfati PMEC përgatitet nga një proçes i ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 6.

13. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 7 në 12, ku baza trialkilamine përmban diisopropiletilamin ose trietilamin.

14. Proçesi i ndonjë prej pretendimeve nga 7 në 13, ku përpara përzjerjes të FNB, bazës trialkilamine, dhe hidrat fosfati PMEC, proçesi përfshin më tej shtimin e dietilfosfati dhe një trialkilamin, dhe përzjerjen e përzjerjes së marrë në një temperatur nga 30 në 65°C.

(11) **10345**

(97) EP3066996 / 12/05/2021

(96) 15181455.5 / 12/07/2010

(22) 28/07/2021

(21) AL/P/ 2021/555

(54) **PAJISJE E ARTIKULIMIT TË IJES**

04/10/2021

(30) 0900957 10/07/2009 SE; 0900958 10/07/2009 SE; 0900959 10/07/2009 SE; 0900960 10/07/2009 SE; 0900962 10/07/2009 SE; 0900963 10/07/2009 SE; 0900965 10/07/2009 SE; 0900966 10/07/2009 SE; 0900968 10/07/2009 SE; 0900969 10/07/2009 SE; 0900970 10/07/2009 SE; 0900972 10/07/2009

SE; 0900973 10/07/2009 SE; 0900974 10/07/2009 SE; 0900976 10/07/2009 SE; 0900978 10/07/2009 SE; 0900981 10/07/2009 SE; 229735 P 30/07/2009 US; 229738 P 30/07/2009 US; 229739 P 30/07/2009 US; 229743 P 30/07/2009 US; 229745 P 30/07/2009 US; 229746 P 30/07/2009 US; 229747 P 30/07/2009 US; 229748 P 30/07/2009 US; 229751 P 30/07/2009 US; 229752 P 30/07/2009 US; 229755 P 30/07/2009 US; 229761 P 30/07/2009 US; 229767 P 30/07/2009 US; 229778 P 30/07/2009 US; 229786 P 30/07/2009 US; 229789 P 30/07/2009 US and 229796 P 30/07/2009 US

(71) Implantica Patent Ltd.

Ideon Science Park, 223 70 Lund, SE

(72) FORSELL, Peter (c/o TreviscaZugerstrasse 74, 6341 Baar)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje mjekësore për implantimin në një artikulum të ijes të një pacienti human, sistemi i pajisjes mjekësore përmban:

një kokë artificiale femuri (45, 607) e përshtatur për të zëvendësuar të paktën sipërfaqen e kokës së femurit, ku koka artificiale e femurit përmban një vrimë përmes pozicionimit (910), **karakterizuar në atë që** sistemi i pajisjes mjekësore përmban më tej një bosht pozicionimi (900) përshtatur për t'u stabilizuar dhe vendosur në të paktën një prej kockave femorale dhe kockave të legenit, ku pozicioni përmes vrimës së pozicionit të kokës artificiale të femurit është përshtatur për të rrethuar boshtin e pozicionimit, për të pozicionuar kokën artificiale të femurit në një pozicion të dëshiruar artikulumin e ijes dhe, ku boshti i pozicionimit është përshtatur për t'u vendosur në vrimën përmes pozicionimit të kokës artificiale të femurit dhe në një vrimë pozicionimi të një acetabulumit artificial, për pozicionimin e kockës artificiale të femurit dhe acetabulumit artificial në lidhje me të paktën një prej kockave femorale dhe kockave të legenit dhe për përafrimin e kokës së femurit artificial në lidhje me acetabulumin artificial.

2. Sistemi i pajisjeve mjekësore sipas pretendimit 1, ku koka artificiale e femurit përmban të paktën dy pjesë koke artificiale të femurit (46, 56, 913a - 913c).

3. Sistemi i pajisjeve mjekësore sipas pretendimit 2, ku të paktën dy pjesët e kokës artificiale të femurit janë përshtatur që të ndërlidhen në vend për formimin e kokës artificiale të femurit të përmendur.

4. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku boshti i pozicionimit përfshin të paktën një pjesë të filetuar (916) për fiksimin e boshtit të pozicionimit në të paktën një nga kockat femorale dhe kockat e legenit.

5. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku vrima e pozicionimit të kokës artificiale të femurit është rrethore, e tillë që koka artificiale e femurit mund të rrotullohet rreth boshtit të pozicionimit ndërsa është i vendosur në bosht.

6. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku boshti i pozicionimit ka një gjendje të parë dhe të dytë, ku në gjendjen e parë të përmendur boshti i pozicionimit është fleksibël, dhe ku në gjendjen e dytë të përmendur boshti i pozicionimit është përshtatur për të qenë më pak fleksibël sesa në gjendjen e parë të përmendur.

7. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve 2-6, ku sistemi përmban më tej një bosht të dytë pozicionimi (900b), ku boshti i parë i pozicionimit është i përshtatur për të pozicionuar një të parin e të paktën dy pjesëve të kokës artificiale të femurit dhe, ku boshti i dytë i pozicionimit është përshtatur për të pozicionuar një të dytë të të paktën dy pjesëve të kokës artificiale të femurit.

8. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas pretendimit 7, ku boshti i parë i pozicionimit dhe boshti i dytë i pozicionimit janë përshtatur për t'u lidhur me njëri-tjetrin pas implantimit në artikulumin e ijes të pacientit.

9. Sistemi i pajisjeve mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku koka artificiale e femurit përmban të paktën tre pjesë të kokës artificiale të femurit (46, 56, 913a - 913c).

10. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas pretendimit 9, ku secila nga pjesët e kokës artificiale të femurit përmban një vrimë përmes pozicionimit.

11. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku koka e femurit artificial përmban një pjesë të zgjatur (608) të përshtatur për t'u vendosur brenda qafës së femurit.

12. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas pretendimit 1, ku koka artificiale e femurit përmban një pjesë stabilizuese (612) të përshtatur për të stabilizuar kokën artificiale të femurit nga jashtë qafës së femurit.
13. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, që përmban më tej një brez (59) të përshtatur për të rrethuar dhe siguruar kokën artificiale të femurit në kokën e femurit.
14. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku koka artificiale e femurit ka një gjendje të parë dhe të dytë, dhe ku koka artificiale e femurit, kur është në gjendjen e parë ka një diametër të parë, dhe në gjendjen e dytë ka një të diametër të dytë.
15. Sistemi i pajisjes mjekësore sipas pretendimit 14, ku koka artificiale e femurit përmban material elastik.

(11) **10346**

(97) EP3650016 / 05/05/2021

(96) 19217651.9 / 14/03/2014

(22) 28/07/2021

(21) AL/P/ 2021/557

(54) **FORMULIMI I STABILIZUAR I ÇLIRIMIT TË MODIFIKUAR TË VITAMINËS D DHE MËNYRA E ADMINISTRIMIT TË SË NJËJTËS**

04/10/2021

(30) 201361801896 P 15/03/2013 US

(71) EirGen Pharma Ltd.

Westside Business Park Old Kilmeaden Road, Waterford X91 YV67, IE

(72) White, Jay A. (194 Stelick Ave., Newmarket, Ontario L3X 1T3); Melnick, Joel Z. (1214 Forest Ave, Evanston, IL 60202); Agudoawu, Sammy A. (3123 Cabano Crescent, Mississauga, Ontario L5M 0C5); Tabash, Samir P. (131 Toscana Drive, Whitby, Ontario L1R 2Z9)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një formulim i stabilizuar për çlirim të qëndrueshëm të një përbërje të vitaminës D, formulimi që përfshin një përzierje të:

një ose të dy prej 25-hidroksivitaminës D₂ dhe 25-hidroksivitaminës D₃; dhe një agjent stabilizues që përfshin një material të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: përbërje celuloze, poloksamere, poli(etilen oksid) polimere, povidone, silicë të tymosur, dhe kombinime të tyre, ku agjenti stabilizues është i pranishëm në një sasi prej të paktën rreth 5% të formulimit, të bazuar në peshën totale të formulimit duke përfshirë çdo veshje shtesë ose guaska (wt%), e cila është efektive për të ruajtur një diferencë prej më pak se 30% mes sasisë së përbërjes së vitaminës D të çliruar në çdo moment të caktuar kohe pas katër orësh gjatë shpërbërjes *in vitro* pas ekspozimit dy mujor në kushtet e ruajtjes prej 25°C dhe 60% lagështi relative dhe sasia e çliruar në të njëjtën pikë të shpërbërjes gjatë shpërbërjes *in vitro* kryer përpara ekspozimit të formulimit në kushtet e ruajtjes.

2. Formulimi i pretendimit 1, që përfshin një matricë që lidh lirisht dhe çliron në mënyrë të kontrollueshme një ose të dy prej 25-hidroksivitaminës D₂ dhe 25-hidroksivitaminës D₃.

3. Formulimi i pretendimit 1 ose 2, që përfshin një matricë lipofilike që përfshin një ose të dy prej 25-hidroksivitaminës D₂ dhe 25-hidroksivitaminës D₃.

4. Formulimi i pretendimit 3, ku matrica lipofilike përfshin një dyll.

5. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku formulimi është një formulim oral për çlirim të qëndrueshëm të përbërjes së vitaminës D në traktin gastrointestinal të një subjekti i cili e gëlltit formulimin.

6. Formulimi i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku agjenti stabilizues përfshin një përbërje celulozike.
7. Formulimi i pretendimit 6, ku përbërja celulozike përfshin një eter celuloze.
8. Formulimi sipas pretendimit 7, ku eteri i celulozës përfshin një ose më shumë prej metilcelulozë, hidroksil propil metilcelulozë, hidroksil etil metilcelulozë, hidroksil etil celulozë, dhe hidroksil propil celulozë.
9. Formulimi sipas pretendimit 8, ku përbërja celulozike përfshin hidroksipropil metilcelulozë.
10. Formulimi sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja e vitaminës D përfshin 25-hidroksivitaminë D₃.
11. Një formulim i stabilizuar për çlirim të qëndrueshëm të një përbërje të vitaminës D, formulimi i sipërpërmendur që përfshin një përzierje të:
- një ose të dy prej 25-hidroksivitaminës D₂ dhe 25-hidroksivitaminës D₃;
 - një matricë jo-dyll; dhe
 - një agjent stabilizues që përfshin një material të zgjedhur nga grupi i përbërë prej: përbërje celuloze, poloksamere, poli(etilen oksid) polimere, povidone, silicë të tymosur, dhe kombinime të tyre.
12. Një formë dozimi e çlirimit të qëndrueshëm në formën e një kapsule, tablete, bustine, drazhe, ose supozitor që përfshin një formulim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme.
13. Forma e dozimit të çlirimit të qëndrueshëm sipas pretendimit 12, ku forma e dozimit përmban 5 deri në 80 µg të 25- hidroksivitaminës D₃, në mënyrë të preferuar 30 µg ose 60 µg të 25-hidroksivitaminës D₃.
14. Një produkt, i cili është një formulim i stabilizuar për çlirim të qëndrueshëm sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11 ose një formë dozimi e çlirimit të qëndrueshëm sipas çdo njërit prej pretendimeve 12-13, për përdorim në trajtimin e një sëmundje e përgjegjshme ndaj vitaminës D.
15. Produkti për përdorim në trajtim sipas pretendimit 14, ku sëmundja e përgjegjshme ndaj vitaminës D:
- (a) është zgjedhur nga kanceri, çrregullime dermatologjike, çrregullime të paratiroides, çrregullime të kockës dhe çrregullime autoimune; ose
 - (b) është zgjedhur nga psoriaza, hiperparatiroidizmi, hiperparatiroidizmi dytësor dhe osteoporozë; ose
 - (c) është hiperparatiroidizmi dytësor.
16. Produkti për përdorim në trajtim sipas pretendimit 14 ose 15, ku pacienti:
- (a) ka sëmundje kronike të veshkës (CKD); ose
 - (b) ka sëmundje kronike të veshkës e cila është në Fazën 3 ose 4; ose
 - (c) ka sëmundje kronike të veshkës e cila është në Fazën 3 ose 4 dhe pamjaftueshmëri e vitaminës D; ose
 - (d) ka sëmundje kronike të veshkës e cila është në Fazën 3 ose 4 dhe mungesë e vitaminës D.
17. Produkti për përdorim në trajtim sipas pretendimit 14, ku sëmundja përgjegjëse ndaj vitaminës D është hiperparatiroidizmi dytësor ndaj Sëmundjes Kronike të Veshkës.
18. Produkti për përdorim në trajtim sipas pretendimit 17, ku sëmundja përgjegjëse ndaj vitaminës D është hiperparatiroidizmi dytësor ndaj Sëmundjes Kronike të Veshkës në Fazën 3 ose 4.
19. Produkti për përdorim në trajtim sipas çdo njërit prej pretendimeve 14 deri në 18, ku pacienti është:
- (a) njeri; ose
 - (b) një njeri i rritur.
20. Produkti për përdorim në trajtim sipas çdo njërit prej pretendimeve 14 deri në 19, ku 5 deri në 80 µg të 25-hidroksivitaminës D₃, në mënyrë të preferuar 30 µg ose 60 µg të 25-hidroksivitaminës D₃, është administruar në ditë.

(11) **10348**

(97) EP3630752 / 30/06/2021

(96) 18733083.2 / 31/05/2018

(22) 29/07/2021

(21) AL/P/ 2021/558

(54) **PËRBËRËS QË PËRMBAJNË AZOT TË ZËVENDËSUAR**

05/10/2021

(30) 201711019293 01/06/2017 IN and 201811004486 06/02/2018 IN

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

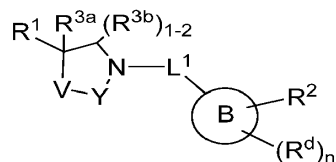
(72) GUNAGA, Prashantha (Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road Bommasandra, Bangalore 560 099 Karnataka); YADAV, Navnath Dnyanoba (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road Bommasandra, Bangalore 560 099 Karnataka); PRIESTLEY, Eldon Scott (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); BHIDE, Rajeev S. (22 Hawthorne Drive, Princeton Junction, NJ 08550); BORA, Rajesh Onkardas (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road Bommasandra, Bangalore 560 099 Karnataka); PANDA, Manoranjan (Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road Bommasandra, Bangalore 560 099 Karnataka); RICHTER, Jeremy (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

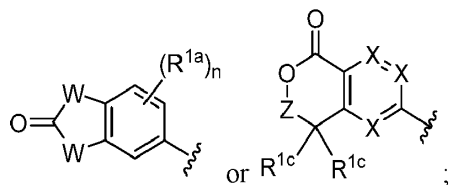
1. Një përbërës me strukturë sipas Formulës (I)



(I)

ose një kripë e tij, ku:

R¹ është:



çdo W është në mënyrë të pavarur NR^{1b} ose O;

Z është një lidhje ose CHR^{1d};

X është në mënyrë të pavarur N ose CR^{1a}, ku X është N vetëm në pozicionjët 0, 1, ose 2;

çdo R^{1a} është në mënyrë të pavarur H, F, Cl, -OH, -CN, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₃₋₆ cikloalkil, C₁₋₃ alkoksi, ose C₁₋₃ fluoralkoksi;

çdo R^{1b} është në mënyrë të pavarur H, C₁₋₃ alkil, C₂₋₃ fluoralkil, C₃₋₆ cikloalkil

R^{1c} është në mënyrë të pavarur H, deuterium, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil;

R^{1d} është H, C₁₋₃ alkil, C₁₋₄ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil;

Y është -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(O)-, -C(O)-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(O)-, ose -SO₂-;

V është -O-, -NR⁴-, -CR⁵R⁵-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, ose -C(O)-; ku nëse V është -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, ose -C(O)-, atëherë Y nuk është -SO₂-, dhe ku nëse V është -O-, -S-, ose NR⁴, atëherë Y nuk

është $C(R^6)_2$, dhe ku nëse V është $-S(O)-$, $-SO_2-$, ose $C(=O)-$, atëherë Y nuk është $-C(=O)-$, $-C(=O)-C(R^6)_2-$;

L^1 është $-C(R)_2-$, $-C(O)-$, ose $-C(R)_2-C(R)_2-$; ku R është në mënyrë të pavarur H, F, OH, C_{1-3} alkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} alkoksialkil, ose C_{1-3} fluoralkil; ku R nuk është -OH ose F nëse ai bashkohet te një atom karbon që është fqinj me një atom azot:

unaza B është fenil, piridinil, pirimidinil, pirrazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, izoksazolil, izotiazolil, pirrolil, pirazinil, oksazolil, piridazinil, pirrolidinil, ose imidazolidinil;

R^2 është një C_{6-10} aril, ose një unazë heterocikle 5 deri 10 anëtarëshe që përmban 1 deri 4 heteroatome të përzgjedhur nga N, O, dhe S, unaza heterocikle jodetyrimisht përmban një zëvendësues okso, unaza arile ose heterocikle zëvendësohen me 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} është në mënyrë të pavarur OH, =O, CN, halo, C_{1-4} alkil, C_{1-4} deutoalkil, C_{1-4} fluoralkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} deutoalkoksi, C_{1-4} fluoralkoksi, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} cikloalkoksi, $C(=O)NR^{4b}R^{4b}$, $C(=O)C_{1-4}$ alkil, SO_2R^e , $NR^{4b}SO_2R^{4b}$, ose një heterocikël 4 deri 6 anëtarësh me 1, 2, 3, ose 4 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N, heterocikli jodetyrimisht përmban një zëvendësues okso dhe zëvendësohet me 0-3 R^{2b} ;

R^{2b} është në mënyrë të pavarur C_{1-3} alkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{3-6} cikloalkil, ose C_{3-6} fluorcikloalkil ;

R^{3a} është H, halo, OH, CN, C_{1-3} alkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{1-3} alkoksi, ose C_{3-6} cikloalkil, ku nëse V është $-O-$, $-NR^4-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, ose $-C(=O)-$, atëherë R^{3a} nuk është halo, dhe ku nëse V është $-O-$, $-NR^4-$, $-S-$, atëherë R^{3a} nuk është OH, CN;

R^{3b} është H, =O, C_{1-3} alkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{1-3} alkoksi, ose C_{3-6} cikloalkil;

R^4 është H, C_{1-3} alkil, C_{2-3} fluoralkil, C_{2-3} hidroksialkil, CO_2R^{4a} , $C(O)R^{4a}$, SO_2R^{4a} , $C(O)N(R^{4b}R^{4b})$, $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$, ose OH;

R^{4a} është C_{1-3} alkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} fluorcikloalkil, C_{6-10} aril ose një heterocikël 4 deri 10 anëtarësh me 1, 2, 3 ose 4 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N, arili ose heterocikli zëvendësohet me 0-3 R^{4c} ;

R^{4b} është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{2-3} fluoralkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} fluorcikloalkil, C_{6-10} aril ose një heterocikël 4 deri 10 anëtarësh me 1, 2, 3 ose 4 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N;

ndryshe (alternativisht), 2 R^{4b} -të, së bashku me atomin tek i cili ata bashkohen, bashkohen për të formuar një unazë të ngopur 3 deri 6 anëtarëshe që përmban një shtesë 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N;

R^{4c} është në mënyrë të pavarur H, F, Cl, ose C_{1-3} alkil;

R^5 është në mënyrë të pavarur H, F, OH, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} fluoralkoksi, C_{1-3} alkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} fluorcikloalkil, $NR^{5b}R^{5b}$, $O-R^{5c}$, ose 2 R^5 -të janë =O; ku nëse një R^5 është F, OH ose $NR^{5b}R^{5b}$, atëherë R^5 tjetër nuk është OH, ose $NR^{5b}R^{5b}$.

R^{5b} është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{3-6} cikloalkil, $C(O)R^a$, SO_2R^a ose $C(O)NR^bR^b$;

ndryshe, 2 R^{5b} -të, së bashku me atomin tek i cili ata bashkohen, bashkohen për të formuar një unazë të ngopur 3 deri 6 anëtarëshe që përmban 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, or N;

R^{5c} është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{3-6} cikloalkil, ose $C(O)NR^bR^b$;

R^6 është në mënyrë të pavarur H, OH, F, C_{1-3} alkil, C_{1-3} deutoalkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} fluorcikloalkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} hidroksideutoalkil, C_{1-3} alkoksialkil, ose C_{1-3} fluoralkoksialkil, ose $NR^{6b}R^{6b}$; ku nëse një R^6 te një atom karboni është F, OH ose $NR^{6b}R^{6b}$, atëherë R^6 tjetër te i njëjti atom karboni nuk është OH ose $NR^{6b}R^{6b}$.

R^{6b} është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{3-6} cikloalkil, $C(O)R^a$, SO_2R^a , ose $C(O)NR^bR^b$;

ndryshe, 2 R^6 -at së bashku me të njëjtin atom tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë të ngopur 3 deri 6 anëtarëshe që përmban 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N;

R^a është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{2-3} fluoralkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} fluorcikloalkil, C_{6-10} aril ose një heterocikël 4 deri 10 anëtarësh me 1, 2, 3 ose 4 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N;

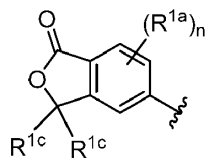
R^b është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{2-3} fluoralkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} fluorcikloalkil, C_{6-10} aril ose një heterocikël 4 deri 10 anëtarësh me 1, 2, 3, ose 4 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N;

ndryshe, 2 R^b -të along së bashku me atomin tek i cili ata bashkohen, bashkohen për të formuar një unazë të ngopur 3 deri 6 anëtarëshe që përmban 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N; çdo R^d është në mënyrë të pavarur H, F, C_{1-3} alkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} fluoralkoksi, C_{1-3} hidroksialkil, C_{3-6} cikloalkil, halo, OH, =O, CN, OCF₃, OCHF₂, CHF₂CF₃, ose C(O)NR^eR^e; çdo R^e është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, C_{2-3} fluoralkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{2-3} hidroksialkil, C_{2-3} alkoksialkil, C_{6-10} aril, ose një heterocikël 5 deri 10 anëtarësh me 1, 2, 3, ose 4 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, dhe N;

ndryshe, 2 R^e -të së bashku me atomin tek i cili ata bashkohen, bashkohen për të formuar një unazë të ngopur 3 deri 6 anëtarëshe që përmban 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga O, S, ose N; dhe n është 0, 1, ose 2.

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

R^1 is:



çdo R^{1a} është në mënyrë të pavarur e përzgjedhur nga F, Cl, C_{1-3} alkil, C_{1-3} fluoralkil, dhe C_{3-6} cikloalkil;

R^{1c} është në mënyrë të pavarur H, deuterium, C_{1-2} alkil, ose C_{3-6} cikloalkil; n është zero, 1, ose 2.

3. Një përbërës sipas pretendimeve 1-2, ose një kripë e tij, ku:

R^2 është fenil, piridinil, indolil, indazolil, benzo[d]oksazol-onil, pirazol[4,3-b]piridinil, piridin-2-onil, pirazolil, [1,2,4]triazol[1,5-a]piridinil, imidazo[1,2-b]piridazinil, pirazinil, pirazol[1,5-a]pirimidinil, tiazolil, tiofenil, 1,2,3-triazolil, benzo[d][1,2,3]triazolil, [1,2,4]triazol[4,3-b]piridazinil, benzo[d]imidazolil, imidazolil, pirazol[3,4-b]piridinil, pirazol[3,4-c]piridinil, pirazol[4,3-c]piridinil, pirrolil, pirrol[2,3-b]piridinil, pirrol[2,3-c]piridinil, pirrol[3,2-b]piridinil, pirrol[3,2-c]piridinil, pirazol[1,5-a]pirimidinil, tetrazolil, 1,2,4-triazolil, izotiazolil, izoksazolil, oksazolil, piridazinil, pirimidinil, ose benzo[d]oksazol-2-onil, triazolil, oksadiazolil, ose pirrolpiridinil, secili i zëvendësuar me 0-3 R^{2a} .

4. Një përbërës sipas pretendimeve 1-3, ose një kripë e tij, ku:

unaza B është piridinil, pirimidinil, pirrazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, izoksazolil, pirazinil, oksazolil, ose piridazinil.

5. Një përbërës sipas pretendimeve 1-4, ose një kripë e tij, ku:

V është -O-, -NR⁴-, -CR⁵R⁵-, ose -C(=O)-;

ku nëse V është -O-, ose NR⁴, atëherë Y nuk është C(R⁶)₂;

Y is -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(=O)-, -C(=O)-C(R⁶)₂-, ose -C(R⁶)₂-C(O)-;

L¹ është -C(R)₂-, -C(O)-, ose -CH₂-C(R)₂-; ku R është në mënyrë të pavarur hidrogjen, F, OH, C_{1-3} alkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} alkoksialkil, ose C_{1-3} fluoralkil.

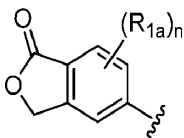
6. Një përbërës sipas pretendimeve 1-5, ose një kripë e tij, ku:

R^2 është fenil, piridinil, indolil, indazolil, benzo[d]oksazol-2(3H)-onil, pirazol[4,3-b]piridinil, piridin-2(1H)-onil, pirazolil, pirimidinil, imidazolil, pirazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, [1,2,4]triazol[1,5-a]piridinil, imidazo[1,2-b]piridazinil, pirazinil, pirazol[1,5-a]pirimidinil, tiofenil, [1,2,4]triazol[4,3-b]piridazinil, pirazol[1,5-a]pirimidinil, ose benzo[d]oksazol-2(3H)-vetëm, secili i zëvendësuar me 0-3 R^{2a} ; dhe

R^{2a} është OH, =O, CN, halo, SO_2C_{1-4} alkil, oksazolidin-2-një i zëvendësuar me 0-1 R^{2b} ;
 R^{2b} është C_{1-3} alkil, C_{1-3} fluoralkil, C_{1-3} alkoksi, ose C_{1-3} fluoralkoksi.

7. Një përbërës sipas pretendimeve 1-6, ose një kripë e tij, ku:

R^1 është



R^{1a} është në mënyrë të pavarur H ose $-CH_3$.

8. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-7, ose një kripë e tij, ku:

unaza B është piridinil, triazolil, tiazolil, oksadiazolil, imidazolil, ose pirrazolil; dhe

R^2 është fenil, piridinil, pirimidinil, benzo[d]oksazol-2(3H)-onil, imidazolil, pirazolil, triazolil, ose oksadiazolil, secili i zëvendësuar me 0-3 R^{2a} .

9. Përbërësi sipas pretendimeve 1-8, ose një kripë e tij, ku:

V është $-O-$, $-NR^4-$, ose $-CR^5R^5-$;

Y është $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-$ ose $-C(R^6)_2-$;

L^1 është $-C(R)_2-$; ku R është në mënyrë të pavarur hidrogjen, F, OH, C_{1-3} alkil, C_{1-3} hidroksialkil, C_{1-3} alkoksialkil, ose C_{1-3} fluoralkil; dhe

R^6 është në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} -alkil, C_{1-3} -fluoralkil, ose C_{3-6} -cikloalkil.

10. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij, ku përbërësi përzgjidhet nga:

(R)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(R)-3-metil-5-(5-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)piridin-2-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;

5-(4-((4,4-difluor-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oksazol-2(3H)-një ;

6-(4-((4,4-difluor-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

(R)-6-(5-metoksi-4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

(R)-4-metil-5-(4-((1-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;

(R)-4-ciklopropil-6-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(R)-4-metil-6-(4-((5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(R)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksomorfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(R)-4-metoksi-6-(4-(2-(2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(R)-6-(5-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)nikotinonitril;

(R)-4-metil-6-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metoksi-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
(*R*)-4-metoksi-5'-((5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-karbonitril;
6-(4-(1-hidroksi-2-((*R*)-2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Diastereomer-I & II);
(*R*)-3-metil-5-(5-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)tiazol-2-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
(*R*)-3-metil-5-(5-(2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfoline-4-karbonil)tiazol-2-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
(*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1H-imidazol-4-karbonitril;
(*R*)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;
Metil-(*R*)-4-((1-(5-cyano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazine-1-karboksilat;
(*S*)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
(*R*)-3-metil-5-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
(*R*)-6-(5-metoksi-4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
(*R*)-4-metoksi-6-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)nikotinonitril;
(*R*)-6-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)nikotinonitril;
(*R*)-3-metil-5-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
(*R*)-4-metil-6-(5-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metil-6-(4-(2-(2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metoksi-6-(5-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)tiazol-2-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metil-6-(5-(2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfoline-4-karbonil)tiazol-2-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metoksi-6-(5-(2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfoline-4-karbonil)tiazol-2-il)nikotinonitril;
(*R*)-4-metoksi-5'-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-karbonitril;
(*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)tiazol-5-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
(*R*)-1-(5-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-karbonitril;
(*R*)-4-metil-5-(4-((1-(tiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;

(R)-4-metil-5-(4-((1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (R)-4-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzoni-tril;
 (R)-4-metil-5-(4-((1-(6-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (R)-5-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 (R)-3-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzoni-tril;
 (R)-4-metil-5-(4-((1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (R)-4-metil-5-(4-((1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (R)-2-metil-4-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzoni-tril;
 (R)-3-metil-4-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzoni-tril;
 (R)-5-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)picolinonitril;
 (R)-2-metoksi-4-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzoni-tril;
 (R)-4-metil-5-(4-((1-(pirazol[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (R)-3-metoksi-4-(4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzoni-tril;
 (R)-4-metil-6-(3-metil-4-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 (R)-4-metil-6-(3-((2-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 (S)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 (R)-5-(5-metoksi-4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 (R)-7-fluor-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 (R)-7-metoksi-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 (R)-3,7-dimetil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 (R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 (R)-4-metoksi-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 (R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 (R)-6-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)nikotinonitril;
 (R)-4-metoksi-5'-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-karbonitril;
 (R)-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;

(*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-karbonitril;

(*R*)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;

(*R*)-4-metil-5-(4-((6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;

(*R*)-6-(4-((4-acetil-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

(*R*)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-6-(4-((4-metil-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;

(*R*)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksopiperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;

(*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksopiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbonitril;

(*R*)-4-metoksi-5'-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksopiperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-karbonitril;

(*R*)-6-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-4-((6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-një;

(*R*)-6-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-një;

(*R*)-4-metil-6-(4-((4-metil-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-5-oksopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metoksi-6-(4-((5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-6-(5-metoksi-4-((5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

(*R*)-3-metil-5-(4-((5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-2-oksooksazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;

6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

6-(4-(((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnikotinonitril;

4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

2,4-dimetil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;

4-metoksi-2-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;

6-(4-((3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril, (Enantiomer-III);

6-(4-((3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnikotinonitril, (Enantiomer-III);

6-(4-((3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoksinikotinonitril, (Enantiomer-III);

6-(4-((3-(hidroksimetil-d2)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril, (Enantiomer-I);
 1-(5-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonitril;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-2,4-dimetilnikotinonitril;
 2-metoksi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3H)-një;
 4,6-dimetil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;
 4-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;
 4-metoksi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nikotinonitril;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nikotinonitril;
 4-metoksi-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;
 4-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-karbonitril;
 2-metoksi-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)benzonitril;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 4-metoksi-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;
 2-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilpirimidin-5-karbonitril;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;
 4-metoksi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;
 3-metil-1-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 5-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-metilbenzo[d]oksazol-2(3H)-një;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoksinikotinonitril;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoksinikotinonitril;
 4,4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)thiazol-2-il)nikotinonitril;
 6-(4-((4-hidroksi-4-metil-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

4-metil-6-(4-((2-metil-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

6-(4-((4-hidroksi-3,3-dimetil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oksooksazol-3(2H)-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-6-(4-((4-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-2-oksoimidazolidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-6-(4-((4-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-1,1-dioksido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nikotinonitril;

2-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-një;

4-metil-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril (Dia-I:Ena-I);

4-metil-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril (Dia-II:Ena-I);

4-metil-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)nikotinonitril;

6-(4-((2-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Dia-I:Ena-I);

6-(4-((2-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Dia-I:Ena-II);

6-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-4-metilnikotinonitril;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-metoksipiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3*H*)-një;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-(difluormetil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(2-(trifluormetil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

1-(difluormetil)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-një;

1-(5-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonitril;

1-(difluormetil)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)piridin-2(1H)-një;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)oksazol-2-il)-4-metilnikotinonitril;

4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)oksazol-2-il)nikotinonitril;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(6-(difluormetil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-3,4-dimetil-5-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oksazol-2(3H)-një;

(*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-karbonitril;

(*R*)-4-etoksi-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-karboksamid;

(*R*)-5-(4-((2-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-4-izopropoksi-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-5-(4-((4-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-4-metil-5-(4-((2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-4,6'-dimetoksi-5'-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-karbonitril;

(*R*)-5-(4-((5-fluor-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-4-metil-6-(3-metil-4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-6-(5-metil-4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-4-(trifluormetil)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-5-(4-((2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-5-(4-((4-metoksi-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-5-(4-((2-(5-(difluormetil)-4-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

4,6-dimetil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-karbonitril;

3-(3-metil-5-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)oksazolidin-2-një;

(*R*)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridazin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-metoksi-6-(3-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-I);

4-metoksi-6-(3-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-II);

4-metil-6-(3-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-I);

4-metil-6-(3-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-II);

4-metil-6-(4-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-okso)pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-II);

4-metoksi-6-(4-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-okso)pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-I);

4-metil-6-(5-(((*R*)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-okso)oksazolidin-3-il)nikotinonitril (Diastereomer-II);

4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(5-(metilsulfonyl)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)-2-metoksibenzonitril;

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;

4-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;

4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((6'-(metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-5-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-metoksi-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-karbonitril;

4-metoksi-2-(2-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;

(*R*)-4-metoksi-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-6-(4-metil-5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;

4-metoksi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-okso-pirrolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-I);

6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-4-metoksinikotinonitril;

6-(3-izopropil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-4-metoksinikotinonitril;

3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-një;

3-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)oksazolidin-2-një;

6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);

4-metil-6-(5-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metil-5-(4-((1-(1-metil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(*p*-tolil)-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(3-metilpiridin-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3*H*)-një;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2,2-difluorbenzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3*H*)-një;

(*R*)-4-metil-6-(2-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)nikotinonitril;

(*R*)-2,4-dimetil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;

(*R*)-3-(2-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-4-il)oksazolidin-2-një;

(*R*)-2,4-dimetil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metoksi-2-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;

(*R*)-4-metoksi-2-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nikotinonitril;

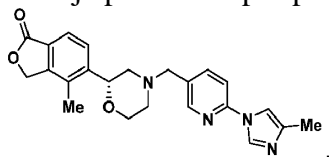
(*R*)-2-metoksi-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;
 6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoksinikotinonitril (Enantiomer-I);
 4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)nikotinonitril;
 4-metoksi-6-(4-(2-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 6-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)joksazol-3-il)-4-metilnikotinonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(4-metoksi-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3H)-një;
 6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroksimetil)-4-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
 6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluormetil)nikotinonitril;
 4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril (Enantiomer-I);
 (*R*)-2-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)izonikotinonitril;
 6-(4-((3-hidroksi-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-IV);
 6-(4-((3-metoksi-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-II);
 (*R*)-5-(4-((2-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3H)-një;
 3-metil-2-(4-(((3*S*,5*S*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)izonikotinonitril;
 6-(4-((3-fluor-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);
 6-(4-((3-(1-hidroksietil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoksinikotinonitril (Enantiomer-I);
 6-(4-((3-(difluormetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(6-metoksipirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3H)-një;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-metoksipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3H)-një;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 4-metil-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)joksazol-5-il)nikotinonitril;
 6-(4-((3-hidroksi-4-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Diastereomer-I: Enantiomer-I);
 6-(4-((3-fluor-4-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Diastereomer-I: Enantiomer-II);
 6-(4-((3-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);

4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)izoksazol-3-il)nikotinonitril;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (*R*)-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-imidazol-4-karbonitril;
 (*R*)-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbonitril;
 (*R*)-3-ciklopropil-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-3-(difluormetoksi)-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-6-(4-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-morfolinonikotinonitril;
 (*R*)-3-metil-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (*R*)-3-metoksi-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)morfolin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (*R*)-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonitril;
 (*R*)-3-etil-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-3-metoksi-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-3-etil-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-3-(difluormetil)-1-(5-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-4-metil-2-(4-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-karbonitril;
 (*R*)-2-(4-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)izonikotinonitril;
 4-metil-6-(4-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)-4-oksopiperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 (*R*)-6-(3-(difluormetil)-4-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
 (*R*)-5-(4-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3H)-një;
 (*R*)-5-(4-(((6-(4-difluormetil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3H)-një;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 (*R*)-6-(3-ciklopropil-4-(((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
 1'-metil-5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-një;

(*R*)-4-metil-6-(4-((3-(1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril;
 4-metil-6-(4-(((6*R*)-2-metil-6-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-I);
 (*R*)-3-metil-1-(6-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-karbonitril;
 (*R*)-4-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-karbonitril;
 (*R*)-4-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-karbonitril;
 4-metil-6-(4-((2-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nikotinonitril (Enantiomer-II);
 6-(3-(difluormetil)-4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
 6-(4-(((3*S*,5*R*)-4-hidroksi-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnikotinonitril;
 4'-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-okso-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-karbonitril;
 N-(1-((1-(5-cyano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-4-il)acetamide (Diastereomer-II Enantiomer-I);
 3-(6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)oksazolidin-2-një;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metilnikotinonitril;
 3-(2-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)oksazolidin-2-një;
 N-metil-N-(6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metanesulfonamide;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(4-(1,1-dioksidoizotiazolidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilzobenzofuran-1(3H)-një;
 1-(2-metoksipiridin-4-il)-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-2-një (Diastereomer-I);
 (*R*)-4-metoksi-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;
 6-(4-((2,2-dimetil-6-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-11);
 N-(1-((1-(5-cyano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-3-il)acetamide (Enantiomer-I);
 1-((1-(5-cyano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-4-il metilkarbamate (Enantiomer-I);
 4-metil-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)nikotinonitril;
 (*R*)-1-(5-cyano-4-metoksipiridin-2-il)-N-metil-4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-karboksamid;
 6-(4-((3-(hidroksimetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnikotinonitril (Diastereomer-II: Enantiomer-II);
 (*R*)-1-(5-cyano-4-metoksipiridin-2-il)-4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-karboksamid;
 (*R*)-4-(metoksi-d3)-6-(4-((3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nikotinonitril;

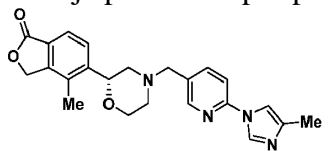
(*R*)-4-metil-5-(4-((6-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)izobenzofuran-1(3H)-një;
 2-metil-4-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-tetrazol-2-il)benzonitril;
 3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-një;
 6-(5-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);
 6-(5-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)izoksazol-3-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);
 4-metoksi-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)izoksazol-3-il)nikotinonitril;
 1-(difluormetil)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2(1*H*)-një;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-(difluormetil)pirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilizobenzofuran-1(3H)-një;
 4-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hidroksi-3-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-2H-tetrazol-2-il)-2-metoksibenzonitril;
 6-(5-((3-(difluormetil)-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-4-metilnikotinonitril (Enantiomer-I);
 4-metoksi-6-(3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oksoimidazolidin-1-il)nikotinonitril (Diastereomer-I);
 1-(2-metoksipiridin-4-il)-3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-një;
 1-(2-(difluormetil)piridin-4-il)-3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-një; dhe
 4-metoksi-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-okso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il-3,3-d2)piperazin-1-il)metil)izoksazol-3-il)nikotinonitril.

11. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

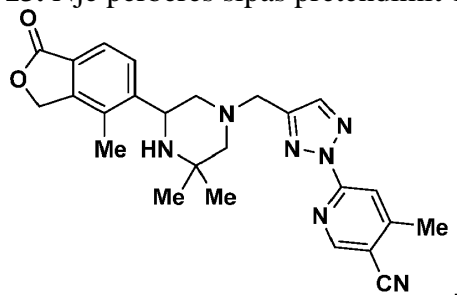


ose një kripë e tij.

12. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

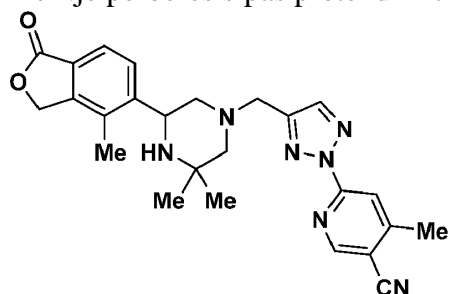


13. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

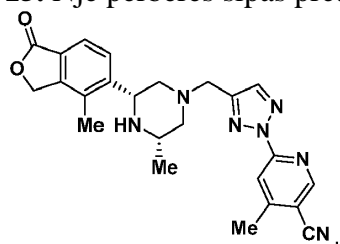


ose një kripë e tij.

14. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

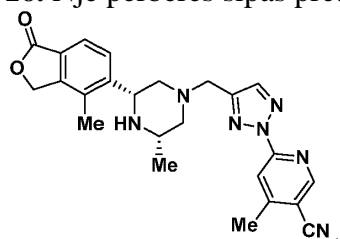


15. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

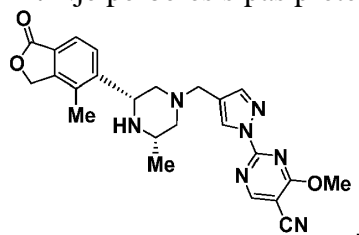


ose një kripë e tij.

16. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

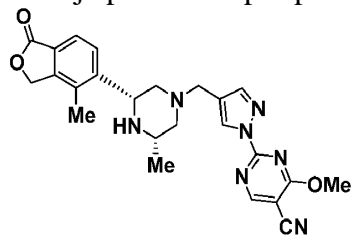


17. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

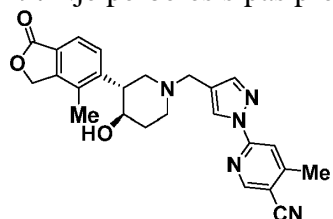


ose një kripë e tij.

18. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

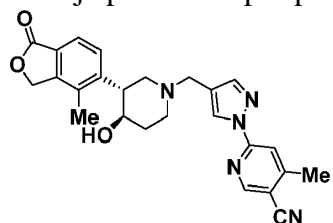


19. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

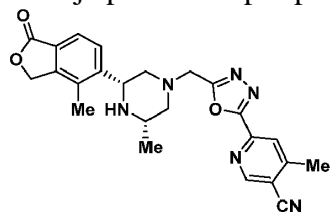


ose një kripë e tij.

20. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është

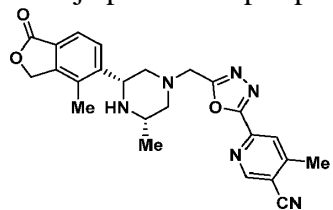


21. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është



ose një kripë e tij.

22. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 10, ku përbërësi është



23. Një përbërje farmaceutike që përmban një ose më shumë përbërës sipas pretendimeve 1 – 22, ose një kripë të tij; dhe një bartës (transportues) ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.

24. Një përbërje farmaceutike që përmban një bartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe një përbërës sipas pretendimeve 1 - 22, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme, të vetëm ose në kombinim me një agjent tjetër terapeutik.

25. Një përbërës sipas pretendimeve 1 - 22, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje kardiovaskulare.

26. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 25, ku sëmundja kardiovaskulare përzgjidhet nga hipertensioni, sëmundja koronare e zemrës, goditja në tru (stroke), dështimi i zemrës, dështimi sistolik i zemrës, dështimi diastolik i zemrës, dështimi diabetik i zemrës, dështimi akut i dekompenzuar i zemrës, mbingarkesa vëllimore pas operacionit, edema idiopatike, hipertensioni pulmonar, hipertensioni arterial pulmonar, insuficienca kardiake, sindroma nefrotike dhe insuficienca akute e veshkave.

27. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 - 22, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në nxitjen e diuresis ose natriuresis.

(11) **10349**

(97) EP3478682 / 21/07/2021

(96) 17737442.8 / 28/06/2017

(22) 29/07/2021

(21) AL/P/ 2021/559

(54) **PËRBËRËS INDOLË TË ZËVENDËSUAR ME CIKLIN [1,2,4]TRIAZOL[1,5-A]PIRIDINIL**
05/10/2021

(30) 201611022328 29/06/2016 IN and 201715635055 27/06/2017 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

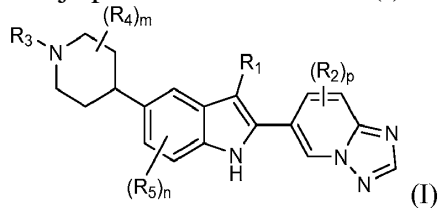
(72) MACOR, John E. (c/o Sanofi 153 2nd Ave, Waltham, MA 02451); DYCKMAN, Alaric J. (c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); POSY, Shoshana L. (c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); DODD, Dharmal S. (c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); HAQUE, Tasir Shamsul (351 Denny Drive, Yardley, PA 19067); LOMBARDO, Louis J. (c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); MUSSARI, Christopher P. (c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); PASUNOORI, Laxman (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road, Bommasandra, Karnataka Bangalore 560 099); RATNA KUMAR, Sreekantha (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road, Bommasandra, Karnataka Bangalore 560 099); SHERWOOD, Trevor C. (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); SISTLA, Ramesh Kumar (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road, Bommasandra, Karnataka Bangalore 560 099); HEGDE, Subramaya (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road Bommasandra, Karnataka Bangalore 560 099); RAMACHANDRA, Anupama (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road Bommasandra, Karnataka Bangalore 560 099)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (I)



ose një kripë e tij, ku:

Ri është H, Cl, -CN, C₁₋₄ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ hidroksi-fluoralkil, -CR_z=CH₂, C₃₋₆ cikloalkil, -CH₂(C₃₋₆ cikloalkil), -C(O)O(C₁₋₃ alkil), ose tetrahidropirani;

çdo R₂ është në mënyrë të pavarur halo, -CN, -OH, -NO₂⁺, C₁₋₃ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, C₁₋₂ cianoalkil, C₁₋₃ hidroksialkil, C₁₋₃ aminoalkil, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ alkil), C₁₋₃ fluoralkoksi, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ alkil), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ alkil), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ alkil), -C(O)NR_yR_y, -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ fluoralkil), -NR_y(C₁₋₄ hidroksialkil), -NR_xCH₂(fenil), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ cikloalkil), -NR_xC(O)(C₁₋₃ alkil), -NR_x(CH₂-ciklopropil), C₃₋₆ cikloalkil, morfolinil, dioksotiomorfolinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, amino-oksadiazolil, imidazolil, triazolil, ose -C(O)(tiazolil);

R3 është:

(a) -Li-A; ose

(b) H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ cianoalkil, C₁₋₆ hidroksialkil, C₁₋₃ hidroksi-fluoralkil, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -C=N(NR_xR_x), -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ alkil), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ hidroksialkil), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ alkil), -C(O)(C₁₋₄ hidroksialkil), -C(O)(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)(C₁₋₃ chloroalkil), -C(O)(C₁₋₃ cianoalkil), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y, -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ cianoalkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ hidroksialkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ hidroksi-fluoralkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ hidroksialkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ alkil)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ alkil))₂, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃N((CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ alkil))₂, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ cianoalkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -CH(CN)C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ fluoralkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ hidroksialkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ cianoalkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ alkil)(C₁₋₃ hidroksialkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₃ hidroksialkil)(C₃₋₆ cikloalkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CR_xR_x)₀₋₃S(O)₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ fluoralkil), -(CR_xR_x)₀₋₂S(O)₂NR_yR_y, -(CR_xR_x)₀₋₂NR_xS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, ose -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y;

L1 është një lidhje, -(CR_xR_x)₁₋₂-, -(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -(CR_xR_x)₁₋₂₀-, -CR_xR_xC(O)-, -(CR_xR_x)₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₁-, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₂-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N(C₁₋₂ hidroksialkil)(CR_xR_x)₀₋₂-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x-, -(CR_xR_x)₀₋₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -(CR_xR_x)₀₋₂C(O)N(C₁₋₂ hidroksialkil)(CR_xR_x)₁₋₂-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁O-, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂NHS(O)₂-, -C(O)CR_x(NH₂)CR_xR_x-, -C(O)C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-, -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂-, ose -S(O)₂-;

A është 2-oksa-6-azaspiro[3,3]heptanil, 4-oksaspiro[2.5]oktanil, 7-azaspiro[3.5]nonanil, 8-azabiciklo[3.2.1]oktanil, 8-oksa-3-azabiciklo[3.2.1]oktanil, 9-azabiciklo[3.3.1]nonanil, adamantanil, azepanil, azetidil, C₃₋₆ cikloalkil, diazepanil, dihidroinonil, dihidropirimidinil, dioksanil, dioksidotiadiazinanil, dioksidotiazolidinil, dioksidotiomorfolinil, dioksoizotiazolidinil, dioksidotiazinanil, dioksotetrahidrotiofenil, dioksotetrahidrotiopiranil, dioksotiomorfolinil, furanil, imidazolil, imidazolidinonil, indolil, izokuinolinil, izoksazolil, morfolinil, morfolinonil, naftalenil, oktahidrociklopenta[b]piranil, oktahidropirrol[3,4-b] piridinil, oksazolidinonil, oksadiazolil, oksazolil, oksetanil, fenil, piperidinil, piperidinonil, piperazinil, piperazinonil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridazinonil, piridinonil, piridinil, pirimidinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, pirrolil, kuinolinil, kuinolizinonil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, triazolil, ose triazolil, secili i zëvendësuar me -L₂-R_a dhe zero deri 4 R_b;

L₂ është një lidhje ose -CR_xR_x-;

R_a është:

(a) H, F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₆ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₅ hidroksialkil, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -O(C₁₋₃ fluoralkil), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ alkil), -NR_xC(O)(C₁₋₄ alkil), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(C₁₋₅ alkil), -C(O)(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)O(C₁₋₄ alkil), -C(O)NH(C₁₋₃ cianoalkil), -C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, ose -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ alkil);

(b) C₃₋₆ cikloalkil ose -C(O)NH(C₃₋₆ cikloalkil), ku çdo cikloalkil zëvendësohet me zero deri 2 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OH, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ hidroksialkil, C₁₋₃ fluoralkil, dhe -C(O)O(C₁₋₃ alkil); ose

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, -NR_xA₁, ose -C(O)NR_xA₁, ku A₁ është furanil, imidazolil, indolil, izoksazolil, morfolinil, oktahidropirrol[3,4-c]pirrolil, oksazolil, oksetanil, fenil, piperazinil, piperidinil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil, tiazolil, tiofenil, ose triazolil, secili i zëvendësuar me zero deri tre zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OH, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ hidroksialkil, -C(O)(C₁₋₂ alkil), -C(O)O(C₁₋₃ alkil), -NR_xR_x, fenil, trifluormetil-fenil, -CH₂(bromofenil), dhe -CH₂CH₂(pirrolidinil); çdo R_b është në mënyrë të pavarur F, -OH, -CH₃, -CF₃, ose -OCH₃;

çdo R_x është në mënyrë të pavarur H ose -CH₃;

çdo R_y është në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₆ alkil;

R_z është H, C₁₋₂ alkil, ose C₁₋₂ fluoralkil;

çdo R₄ është në mënyrë të pavarur F, -OH, C₁₋₂ alkil, ose -OCH₃; ose dy R₄ të bashkuara tek i njëjti atom karboni formojnë =O; ose ku kur m është të paktën 2, dy R₄, secila e bashkuar te atome karboni të ndryshëm fqinjë me atomin e azotit në unazën piperidinile, mund të formojnë një urë -CH₂CH₂;

çdo R₅ është në mënyrë të pavarur F, Cl, -CN, C₁₋₂ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, ose -OCH₃;

m është zero, 1, 2, 3, ose 4;

n është zero, 1, ose 2; dhe

p është zero, 1, 2, 3, ose 4.

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

Ri është H, Cl, -CN, C₁₋₄ alkil, ose C₁₋₂ fluoralkil;

çdo R₂ është në mënyrë të pavarur F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, C₁₋₂ cianoalkil, C₁₋₃ hidroksialkil, C₁₋₃ aminoalkil, -O(CH₂)₁₋₂OH, -O(C₁₋₄ alkil), C₁₋₂ fluoralkoksi, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ alkil), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ alkil), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ alkil), -C(O)NR_yR_y, -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ fluoralkil), -NR_y(C₁₋₄ hidroksialkil), -NR_xCH₂(fenil), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ cikloalkil), -NR_xC(O)(C₁₋₃ alkil), -NR_x(CH₂-ciklopropil), C₃₋₆ cikloalkil, morfolinil, dioksotiomorfolinil, metilpiperidinil, metilpiperazinil, amino-oksadiazolil, imidazolil, triazolil, ose -C(O)(tiazolil);

R₃ është:

(a) -Li-A; or

(b) H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ cianoalkil, C₁₋₅ hidroksialkil, -C=N(NR_xR_x), -(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ alkil), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ hidroksialkil), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)(C₁₋₆ alkil), -C(O)(C₁₋₄ hidroksialkil), -C(O)(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)(C₁₋₃ chloroalkil), -C(O)(C₁₋₃ cianoalkil), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₁₋₂HR_yR_y, -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₂ alkil), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₂ alkil), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₂ cianoalkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ hidroksialkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ hidroksi-fluoralkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ alkil)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ hidroksialkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ alkil)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ cianoalkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ fluoralkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ hidroksialkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(C₁₋₃ cianoalkil), -CH(CN)C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ alkil)(C₁₋₃ hidroksialkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_x(CH₂)₁₋₂S(C₁₋₂ alkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ fluoralkil), -(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_yR_y, -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, ose -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y;

L₁ është një lidhje, -CR_xR_x-, -CR_xR_xC(O)-, -CR_xR_xC(O)NR_x-, ose -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-;

A është një unazë e përzgjedhur nga azetidil, C₃₋₆ cikloalkil, dioksotetrahidropirani, dioksidotiadiazinil, dioksidotiomorfolinil, furanil, imidazolil, izokuinolinil, morfolinil, oksazolil, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil, oksetanil, fenil, piperazinil, piperidinil, pirazinil, pirazolil, piridinil, pirrolidinil, pirrolil, kuinolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropirani, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, dhe triazolil, secili i zëvendësuar me -L₂-R_a dhe zero deri 4 R_b;

L₂ është një lidhje ose -CR_xR_x-;

R_a është:

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₃ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, C₁₋₃ hidroksialkil, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃NH₂, -(CR_xR_x)₁₋₃NR_x(C₁₋₄ alkil), -O(C₁₋₂ fluoralkil), -S(O)₂NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)OH, -C(O)OH, -C(O)(C₁₋₃ alkil), -C(O)O(C₁₋₃ alkil), -C(O)NR_x(C₁₋₂ alkil), -C(O)N(C₁₋₃ alkil)₂, -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, ose -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ alkil);

(b) C₃₋₆ cikloalkil ose -C(O)NH(C₃₋₆ cikloalkil), ku çdo cikloalkil zëvendësohet me zero deri 2 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OH, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ hidroksialkil, C₁₋₃ fluoralkil, dhe -C(O)O(C₁₋₃ alkil); ose

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, ose -C(O)NHA₁, ku A₁ është furanil, imidazolil, indolil, izoksazolil, oktahidropirrol[3,4-c]pirrolil, oksazolil, oksetanil, fenil, piperazinil, piperidinil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolil, tetrahidrofuranil, tetrahidropirani, tiadiazolil, tiazolil, tiofenil, ose triazolil, secili i zëvendësuar me zero deri tre zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OH, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ hidroksialkil, -C(O)(C₁₋₂ alkil), -C(O)O(C₁₋₃ alkil), -NR_xR_x, fenil, trifluormetil-fenil, -CH₂(bromofenil), dhe -CH₂CH₂(pirrolidinil);

R₅ është F, Cl, -CN, C₁₋₂ alkil, ose -OCH₃;

çdo R_b është në mënyrë të pavarur -CH₃ ose -CF₃;

çdo R_x është në mënyrë të pavarur H ose -CH₃;

çdo R_y është në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₅ alkil;

m është zero, 1, ose 2;

n është zero ose 1; dhe

p është zero, 1, ose 2.

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

R₁ është -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, ose -CH₂CHF₂;

çdo R₂ është në mënyrë të pavarur F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCHF₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OC(O)CH₃, -NH₂, -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CF₃), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NHCH₂(fenil), -NHS(O)₂(ciklopropil), ciklopropil, morfolinil, dioksotiomorfolinil, ose metilpiperazinil;

R₃ është H, C₁₋₅ alkil, C₂₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ cianoalkil, C₂₋₅ hidroksialkil, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -C=N(NH₂), -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)CH₂CH₂OH, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)OCH₂CH₂NH₂, -C(O)OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂NHS(O)₂CH₃, -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₃), -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NH(CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂NH(CH₂CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂NH(C(CH₃)₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂C(CH₃)₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CN), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CN), -C(O)CH₂NH(CH₂C(O)NH₂), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂C(O)N(CH₃)₂), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂C(O)NH₂), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂F), -C(O)CH₂NH(CH₂CF₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂F), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CH₃), -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH(CN)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CF₃), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CN), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CN), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -CH(CH₃)CH₂S(O)₂(CH₂CH₂CH₂CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂NH(CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂SCH₃), -C(O)NH(CH₂CH₂NH₂), -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂NH₂, -C(O)NH(CH₂CH₂N(CH₃)₂), -C(O)NH(CH₂CH₂CH₂NH₂), -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil), -C(O)CH₂(piperazinonil), -C(O)CH₂(piperazinil), -C(O)CH₂(piperidinil), -C(O)CH₂(pirimidinil), -C(O)CH₂(pirrolidinil), -C(O)CH₂(tetrahidropiranil), -C(O)CH₂(tetrazolil), -C(O)CH₂(tiazolil), -C(O)CH₂CH₂(azepanil), -C(O)CH₂CH₂(azetidil), -C(O)CH₂CH₂(dioksotiomorfolinil), -C(O)CH₂CH₂(morfolinil), -C(O)CH₂CH₂(piperidinonil), -C(O)CH₂CH₂(piperidinil), -C(O)CH₂CH₂(pirrolidinonil), -C(O)CH₂CH₂(pirrolidinil), -C(O)CH₂CH(CH₃)(oksetanil), -C(O)NH(piperidinil), -C(O)NH(pirrolidinil), -C(O)CH₂NH(ciklopropil), -C(O)CH₂NH(ciklobutil), -C(O)CH₂NH(cikloheksil), -C(O)CH₂NH(oksetanil), -C(O)CH₂N(CH₃)(ciklopropil), -C(O)CH₂N(CH₃)(cikloheksil), -

C(O)CH₂CH₂NH(ciklopentil), -C(O)CH₂CH₂NH(cikloheksil), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(cikloheksil),
 -C(O)CH₂N(CH₂CH₂OH)(ciklopropil), -C(O)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)(ciklopropil), -
 C(O)CH₂CH₂NH(CH₂(ciklopropil)), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂(tetrahidrofuranil)), -
 C(O)CH₂NH(CH₂(ciklopropil)), -C(O)CH₂NH(CH₂(cikloheksil)), -
 C(O)CH₂NH(CH₂(tetrahidrofuranil)), -C(O)NH(CH₂(piperidinil)), -C(O)NH(CH₂(pirrolidinil)), -
 C(O)NH(CH₂CH₂(morfolinil)), -C(O)NH(CH₂CH₂(piperazinil)), -C(O)NH(CH₂CH₂(piperidinil)),
 -C(O)NH(CH₂CH₂(pirrolidinil)), -C(O)O(azetidil), -C(O)O(piperidinil), -C(O)O(pirrolidinil), -
 C(O)OCH₂(azetidil), -C(O)OCH₂(piperidinil), -C(O)OCH₂(pirrolidinil), -
 C(O)OCH₂CH₂(dioksotiomorfolinil), -C(O)OCH₂CH₂(imidazolil), -C(O)OCH₂CH₂(morfolinil), -
 C(O)OCH₂CH₂(piperazinil), -C(O)OCH₂CH₂(piperidinil), -C(O)OCH₂CH₂(pirrolidinil), -
 CH₂(ciklopropil), -CH₂(dioksotetrahidrotiopiranil), -CH₂(imidazolil), -CH₂(izoksazolil), -
 CH₂(morfolinil), -CH₂(oksadiazolil), -CH₂(oksazolil), -CH₂(oksetanil), -CH₂(fenil), -
 CH₂(pirazinil), -CH₂(pirazolil), -CH₂(piridazinil), -CH₂(pirimidinil), -CH₂(tetrazolil), -
 CH₂(tiadiazolil), -CH₂(tiazolil), -CH₂(triazolonil), -CH₂(triazolil), -CH(CH₃)(pirazolil), -
 CH(CH₃)(piridazinil), -CH(CH₃)(pirimidinil), -CH₂CH₂(dioksoizotiazolidinil), -
 CH(CN)(oksetanil), -CH(CH₃)CH₂S(O)₂(morfolinil), -CH(CH₃)CH₂S(O)₂(piperidinil), -
 CH₂C(O)(morfolinil), -CH₂C(O)(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil), -CH₂C(O)(azetidil), -
 CH₂C(O)(dioksidotiadiazinanil), -CH₂C(O)(dioksidotiazolidmil), -
 CH₂C(O)(dioksidotiomorfolinil), -CH₂C(O)(dioksotiomorfolinil), -CH₂C(O)(2-oksa-6-
 azaspiro[3.3]heptanil), -CH₂C(O)(piperazinonil), -CH₂C(O)(piperazinil), -CH₂C(O)(piperidinil), -
 CH₂C(O)(pirrolidinil), -CH₂C(O)NHCH(CH₂CH₂OH)(ciklopropil), -
 CH₂C(O)N(CH₂CH₂OH)(ciklopropil), -CH₂C(O)N(CH₃)(ciklopropil), -
 CH₂C(O)N(CH₃)(tetrahidrofuranil), -CH₂C(O)N(CH₃)(tetrahidropiranil), -
 CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂(ciklopentil), -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂(pirazolil), -
 CH₂C(O)NH(azetidil), -CH₂C(O)NH(CH₂(oksetanil)), -CH₂C(O)NH(ciklobutil), -
 CH₂C(O)NH(ciklopropil), -CH₂C(O)NH(oksetanil), -CH₂C(O)NH(tetrahidropiranil), -
 CH₂CH₂S(O)₂(morfolinil), ose -CH₂CH₂S(O)₂(fenil);

m është zero, 1, 2, ose 3;

n është zero; dhe

p është zero, 1 ose 2.

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

R₁ është -CH(CH₃)₂;

çdo R₂ është në mënyrë të pavarur -CH₃, -OCH₃, ose -CH₂OCH₃;

R₃ është H, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -
 CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -
 C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -
 C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)₂, -
 C(O)CH₂NHC(CH₃)₃, -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -
 CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₃, -
 CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -
 CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂C(O)NH(ciklobutil), -CH₂C(O)NH(ciklopropil), -
 CH₂C(O)NH(metiloksetanil), -CH₂C(O)N(CH₃)(ciklopropil), oksetanil, tetrahidropiranil,
 dioksotetrahidrotiopiranil, -CH₂(oksazolil), -CH₂(pirazolil), -CH₂(tetrazolil), -CH₂(triazolil), -
 CH₂(metiltriazolil), -CH₂C(O)(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil), -CH₂C(O)(azetidil), -
 CH₂C(O)(dioksidotiadiazinanil), -CH₂C(O)(dioksidotiomorfolinil), -CH₂C(O)(morfolinil), -
 CH₂C(O)(methoksietilpiperazinil), -CH₂C(O)(piperidinil), -CH₂C(O)(hidroksipiperidinil), -
 CH₂C(O)(pirrolidinil), -CH₂C(O)(hidroksipirrolidinil), -C(O)(azetidil), -C(O)(metilciklopropil),
 -C(O)(metiloksetanil), or -C(O)CH₂(morfolinil);

m është zero;

n është zero; dhe

p është zero, 1 ose 2.

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

R₃ është -Li-A.

6. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij, ku: R₃ është H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ cianoalkil, C₁₋₆ hidroksialkil, C₁₋₃ hidroksi-fluoralkil, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ alkil), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ hidroksialkil), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ alkil), -C(O)(C₁₋₃ hidroksialkil), -C(O)(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)(C₁₋₃ chloroalkil), -C(O)(C₁₋₃ cianoalkil), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ alkil), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ cianoalkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ hidroksialkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ fluoralkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ hidroksi-fluoralkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ hidroksialkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂alkil)), -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ alkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ cianoalkil), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ fluoralkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ hidroksialkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ cianoalkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ alkil), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ alkil)(C₁₋₃ hidroksialkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ alkil), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ fluoralkil), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂NR_xR_x, -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, ose -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y.

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

R₁ është -CH(CH₃)₂;

çdo R₂ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga -CH₃ ose -OCH₃;

R₃ është H, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, or -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;

m është zero;

n është zero; dhe

p është 1 ose 2.

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

R₁ është -CH(CH₃)₂;

çdo R₂ është në mënyrë të pavarur selected from F, Cl, -CN, -CH₃, or -CF₃;

R₃ është -CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂,

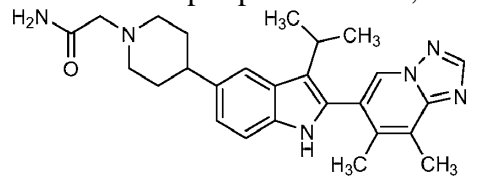
ose -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;

m është zero;

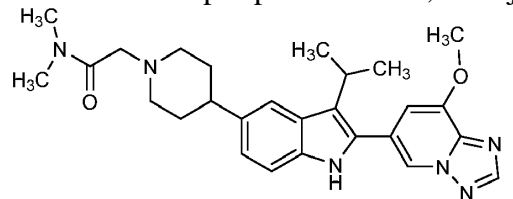
n është zero; dhe

p është 1 ose 2.

9. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij, ku ky përbërës është:



10. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë e tij, ku ky përbërës është:



11. Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

12. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, ose një përbërje sipas pretendimit 11 për përdorim në terapi.

13. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, për përdorim në terapi në mjekimin e një sëmundjeje autoimune ose të një sëmundjeje inflamatore kronike.

14. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 13, ku kjo sëmundje autoimune ose sëmundje inflamatore kronike përzgjidhet nga eritematoza lupus sistemike (SLE), artriti reumatoid, skleroza e shumëfishtë (MS), dhe sindromi i Sjögren-it.

(11) **10350**

(97) EP2872491 / 05/05/2021

(96) 13740458.8 / 11/07/2013

(22) 29/07/2021

(21) AL/P/ 2021/561

(54) **FRENUESA TË RECEPTORIT TË FAKTORIT TË RITJES TË FIBROBLASTIT**

05/10/2021

(30) 201261670379 P 11/07/2012 US and 201261746666 P 28/12/2012 US

(71) Blueprint Medicines Corporation

45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

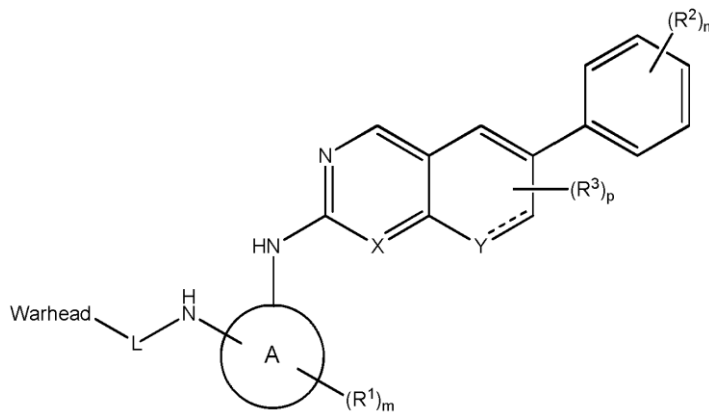
(72) KIM, Joseph, L. (20 Green Way, Wayland, MA 01778); HODOUS, Brian, L. (250 Chestnut Street, Cambridge, MA 02139); BIFULCO, Neil, Jr. (15 Lillian Avenue, Sudbury, MA 01776); BROOIJMANS, Natasja (43 Concord Square Apt 2, Boston, MA 02118); MIDUTURU, Chandrasekhar, V. (348 Harvard Street Apt. 2, Cambridge, MA 02138); WENGLOWSKY, Steven Mark (49 Kent Street, Somerville, MA 02143)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim i Formulës I, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



Formula I

ku:

unaza A është një grup aril, heteroaril, heterociklik, ose aliciklik 3-8 elementësh;

X është CH ose N;

Y është CH ose N-R⁴, ku R⁴ është H ose C₁₋₆alkil;

L është -[C(R⁵)(R⁶)]_{q-}, ku:

secili prej R⁵ dhe R⁶ është, në mënyrë të pavarur, H ose C₁₋₆ alkil; dhe q është 0-4;

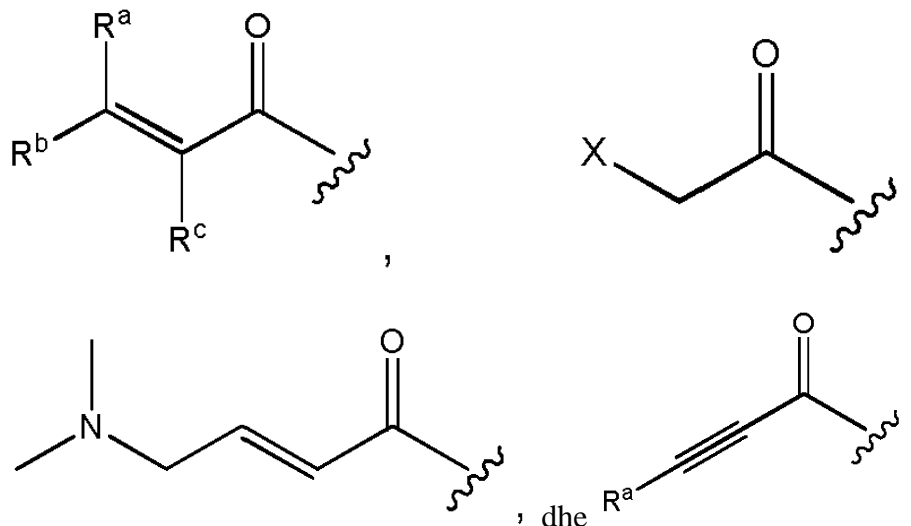
secili R¹, R², dhe R³ është, në mënyrë të pavarur, halo, ciano, C₁₋₆ alkoksi opsionalisht i zëvendësuar, hidroksi, okso, amino, amido, ure alkili, C₁₋₆ alkil opsionalisht i zëvendësuar, ose C₁₋₆ heterociklil opsionalisht i zëvendësuar;

m është 0-3;

n është 4;

p është 0-2; dhe

Warhead është përzgjedhur nga:

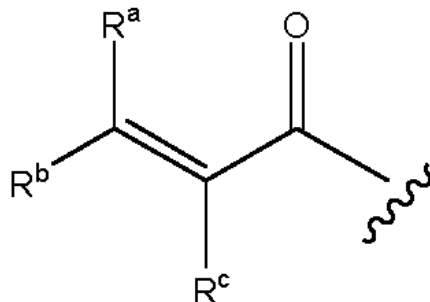


ku:

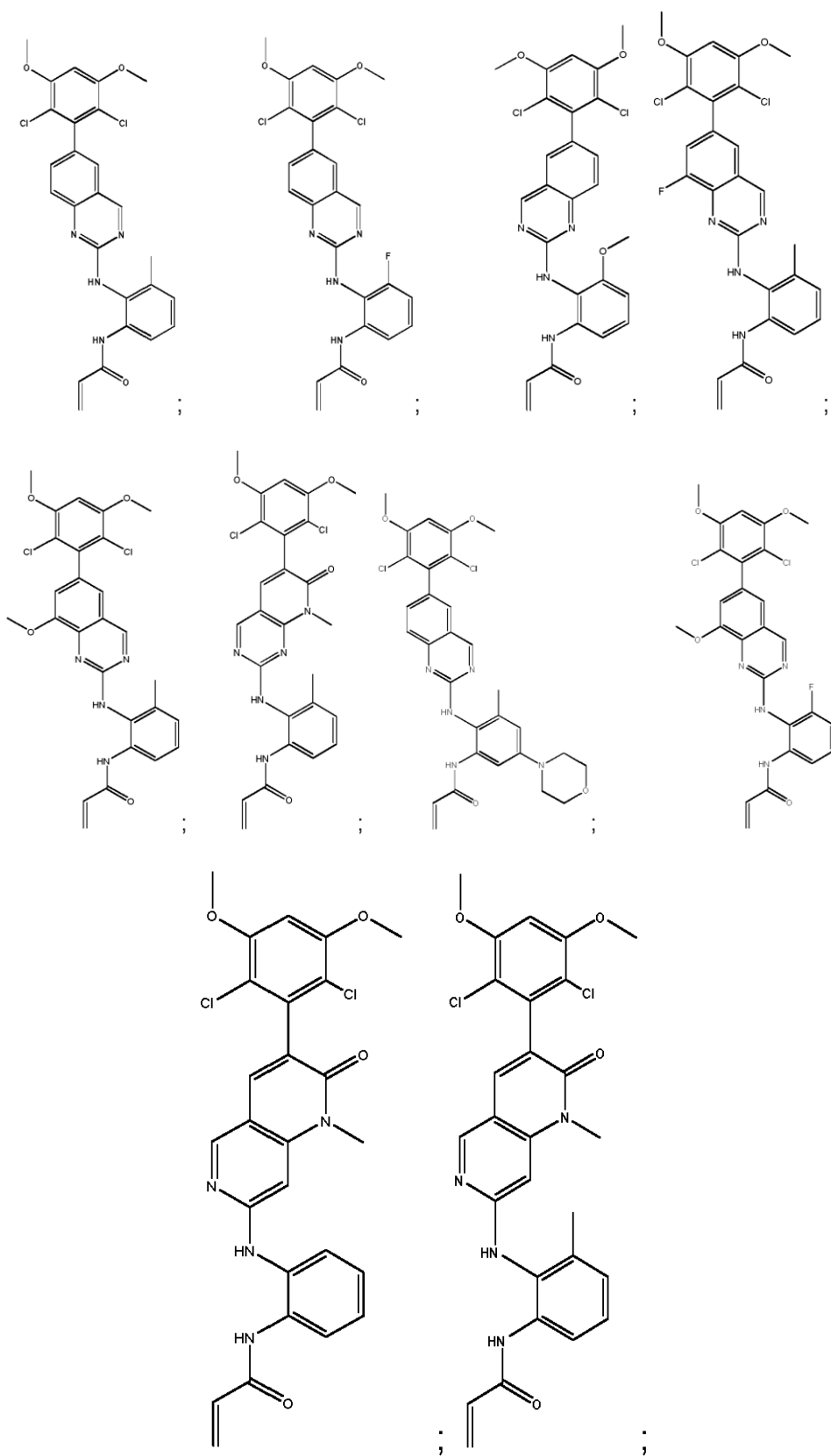
X është një grup që largohet i përzgjedhur nga halo dhe triflat; dhe

secili prej R^a , R^b , dhe R^c është, në mënyrë të pavarur, H, C_{1-4} alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C_{3-4} cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar.

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



3. Komponimi i pretendimit 1 ose i pretendimit 2, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku unaza A është aril ose heteroaril.
4. Komponimi i pretendimit 3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku unaza A është përzgjedhur nga fenil, pirrol, furan, tiofen, imidazol, oksazol, tiazol, triazol, pirazol, piridinë, pirazinë, piridazinë, dhe pirimidinë.
5. Komponimi i pretendimit 1 ose i pretendimit 2, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku unaza A është heterociklike.
6. Komponimi i pretendimit 5, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku unaza A është përzgjedhur nga pirrolidinë, piperidinë, piperazinë, dhe morfolinë.
7. Komponimi i pretendimit 1 ose i pretendimit 2, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku unaza A është aliciklike.
8. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku secili R^2 është, në mënyrë të pavarur, halo ose metoksi.
9. Komponimi i pretendimit 8, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku dy R^2 janë kloro dhe dy R^2 janë metoksi.
10. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 9, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku X është N dhe Y është CH.
11. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 10, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku secili R^1 , R^2 , dhe R^3 është, në mënyrë të pavarur, halo, ciano, C_{1-6} alkoksi opsionalisht i zëvendësuar, amino, amido, ure alkili, C_{1-6} alkil opsionalisht i zëvendësuar, ose C_{1-6} heterociklil opsionalisht i zëvendësuar.
12. Komponimi i pretendimit 1, ku komponimi është përzgjedhur nga:



dhe kripëra të tyre farmaceutikisht të pranueshme.

13. Një përbërje farmaceutike që përmban:

një transportues farmaceutikisht të pranueshëm; dhe

një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 12, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

14. Një komponim, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose përbërje farmaceutike e secilit prej pretendimeve 1 deri në 13 për tu përdorur në trajtimin e një çrregullimi të përzgjedhur nga kanceri i gjirit, kanceri i vezoreve, kanceri i mushkërisë, kanceri i mëlçisë, një sarkomë, dhe hiperlipidemia.
15. Një komponim, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose një përbërje farmaceutike e secilit prej pretendimeve 1 deri në 13 për tu përdorur në trajtimin e karcinomës hepatoqelizore.

(11) **10351**

(97) EP3606953 / 26/05/2021

(96) 18714525.5 / 03/04/2018

(22) 29/07/2021

(21) AL/P/ 2021/562

(54) **MOLEKULAT LIDHËSE FGFR3**

05/10/2021

(30) 17164482 03/04/2017 EP

(71) Cilag GmbH International

Gubelstrasse 34, 6300 Zug, CH

(72) SILACCI MELKKO, Michaela (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); WOODS, Richard (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); HENNE, Patricia (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); ZUBLER, Barbara (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); KAGE, Elena (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); GRABULOVSKI, Dragan (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden) ;BERTSCHINGER, Julian (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një polipeptid që lidhet te receptori i faktorit rritës i fibroblastit 3 isoform 3b dhe 3c (FGFR3b dhe FGFR3c), ku polipeptidi përfshin një sekuencë amino acidi zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

(a) GVTLFVALYDYEVYGPTPMLSFHKGEKFQIL(X¹)(X²)(X³)(X⁴)GPYWEA

RSL(X⁵)TGETG(X⁶)IPSNYVAPVDSIQ (SEQ ID NO: 1);

ku pozicionet amino acide (X¹) deri në (X⁶) mund të jenë çdo sekuencë amino acidi; dhe

(b) një sekuencë amino acidi e cila është të paktën 95% identike te sekuenca e amino acidit të (a),

ku përcaktimi i identitetit përjashton pozicionet amino acide (X¹) deri në (X⁶) dhe siguron që

sekuenca e amino acidit EVYGPTPM (SEQ ID NO: 2) në pozicionet e amino acideve 12 deri në

19 prej SEQ ID NO: 1 është ruajtur dhe amino acidet P dhe Y në amino acidet e pozicioneve 37

dhe 38 prej SEQ ID NO: 1 janë ruajtur;

(c)GVTLFVALYDYEVVMSTTALSFKGEKFQILSQSPHGQYWEARSLTTGET G(X⁶)IPSNY VAPVDSIQ (SEQ ID NO: 19),

ku pozicioni i amino acidit (X⁶) mund të jetë çdo amino acid; dhe

(d) një sekuençë amino acidi e cila është të paktën 95% identike të sekuenca e amino acidit prej (c), ku përcaktimi i identitetit përjashton pozicionet amino acide (X⁶) dhe siguron që sekuenca e amino acidit EVMSTTA (SEQ ID NO: 20) në pozicionet e amino acideve 12 deri në 18 prej SEQ ID NO: 19 dhe SQSPH (SEQ ID NO: 21) në pozicionet e amino acideve 31 deri në 35 prej SEQ ID NO: 19 janë ruajtur dhe amino acidet Q dhe Y në amino acidet e pozicioneve 37 dhe 38 prej SEQ ID NO: 19 janë ruajtur.

2. Polipeptidi i pretendimit 1, ku

(X¹) është N, R, ose K, dhe është në mënyrë të preferueshme R ose K;

(X²) është S, G, K ose R, dhe është në mënyrë të preferueshme G, K ose R;

(X³) është S ose G, dhe është në mënyrë të preferueshme G;

(X⁴) është E, Q, D, S ose K, dhe është në mënyrë të preferueshme Q, D, S ose K;

(X⁵) është T ose A; dhe

(X⁶) është Y, W ose L, dhe është në mënyrë të preferueshme L ose W.

3. Polipeptidi i pretendimit 1 ose 2, ku polipeptidi përfshin një sekuençë amino acidi zgjedhur nga grupi i përbërë prej çdo njërit prej SEQ ID NOs 3 deri në 8 dhe 22.

4. Polipeptidi i pretendimit 3, ku polipeptidi përfshin një sekuençë amino acidi zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

SEQ ID NO: 4,

SEQ ID NO: 5,

SEQ ID NO: 6,

SEQ ID NO: 7,

SEQ ID NO: 8, dhe

SEQ ID NO: 22.

5. Një formim fuzioni që përfshin polipeptidin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 fuzuar te një përbërje e mëtejshme.

6. Formimi i fuzionit sipas pretendimit 5, ku përbërja e mëtejshme është një përbërje toksike.

- 7.** Formimi i fuzionit sipas pretendimit 5, ku përbërja e mëtejshme përfshin një antitруп të zinxhirit të lehtë, një antitруп të zinxhirit të rëndë, një fushë Fc të një antitrupi, një antitруп, ose një kombinim të tyre.
- 8.** Formimi i fuzionit sipas pretendimit 7, ku antitrupi është drejtuar kundër një targeti zgjedhur nga grupi i përbërë prej GM-2, CD38, ICAM-1, SLAMF7, CD45, CD40, CD74, IGFR-1, CD20, BAFF, BCMA, CD66, GRP78, CXCR4, EGFR, EPCAM, TROP-2, B7H3 dhe CEACAM-1.
- 9.** Një molekulë e acidit nukleik që kodon polipeptidin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose formimi i fuzionit të pretendimeve 5 ose 7, ose një ose më shumë molekula të acidit nukleik që kodojnë formimin e fuzionit sipas pretendimit 7 ose 8.
- 10.** Një kompozim farmaceutik ose diagnostikues që përfshin polipeptidin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, formimi i fuzionit të çdo njërit prej pretendimeve 5 deri në 8, molekula e acidit nukleik e pretendimit 9, ose çdo kombinim i tyre.
- 11.** Kompozimi farmaceutik i pretendimit 10 për përdorim në trajtimin e kancerit ose një sëmundje të ndërmjetme të qelizës-T.
- 12.** Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku kanceri është zgjedhur nga kaneri i gjirit, kanceri cervikal, kanceri kolorektal, kanceri endometrial, glioma, kanceri i qafës dhe kokës, kanceri i mëlçisë, kanceri i mushkërisë, mieloma e shumëfishtë, kanceri i fshikëzës, kanceri ovarian, kanceri pankreatik, kanceri i lëkurës, kanceri i testisit dhe kanceri urotelial.
- 13.** Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku kanceri është zgjedhur nga mieloma e shumëfishtë, kanceri i fshikëzës, kanceri i qafës së mitrës, kanceri pankreatik, kanceri i mushkërive me qelizë skuamoze dhe kanceri kolorektal.
- 14.** Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 11, ku sëmundja e ndërmjetësuar e qelizës-T është zgjedhur nga artriti reumatoid (RA), artriti i kolagjenit II, skleroza e shumëfishtë (MS), lupus eritematoz sistemik (SLE), psoriazi, diabeti i fillimit të të miturve, sëmundja Sjogren, sëmundja e tiroides, sarkoidoza, uveiti autoimun, sëmundje inflamatore e zorrëve (koliti i Crohn dhe ulcerativ), sëmundja celiake dhe miastenia gravis.

(11) **10352**

(97) EP3102555 / 12/05/2021

(96) 15745995.9 / 05/02/2015

(22) 29/07/2021

(21) AL/P/ 2021/563

(54) **KOMPOZIME TË PËRBËRJEVE DHE PËRDORIMET E TYRE**

05/10/2021

(30) 201461936267 P 05/02/2014 US

(71) VM Oncology LLC

47460 Fremont Blvd, Fremont, California 94538-6503, US

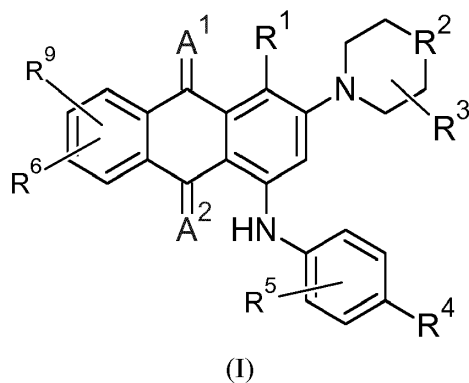
(72) WU, Jay Jie-Qiang (45535 Northport Loop East, Fremont, California 94538)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që ka një formulë strukturore (I):



ose një kripë, solvat ose ester i saj;

ku:

A^1 dhe A^2 janë në mënyrë të pavarur oksigjen ose sqfur;

R^1 përfaqëson NH_2 ose R^7 ;

R^2 përfaqëson NR^7 ose CR^7R^{10} ;

R^3 , R^5 , R^6 , dhe R^9 janë në mënyrë të pavarur R^7 ;

R^4 përfaqëson halogjen, CN, NO_2 , CF_3 , $-(CHR)_nCOOR^{11}$, $-(CHR)_nSO_2R^{11}$, C_{1-4} haloalkil, $-OC_{1-4}$ haloalkil, C_{2-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, $-(CHR)_nC_{6-10}$ aril, $-(CHR)_nC_{5-8}$ heterocikël, -

$(CHR)_nC_{3-8}$ cikloalkil, $-O-C_{6-10}$ aril, $-O-C_{5-10}$ heterocikël, $-(CHR)_nC(O)CF_3$, $-(CHR)_nC(OH)(CF_3)_2$,

$-(CH_2)_n$ halogjen, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^{11}$, $-NR^aCOOR^{11}$, $-NR^aSO_2R^{11}$, $-NR^aCONR^{11}R^{12}$, -

COR^{11} , tetrazol, $-(CHR)_ntetrazol$, $-S-C_{1-6}$ alkil, ose $-CONR^{11}R^{12}$, ku secili alkil i sipërpërmendur,

alkenil, alkinil, aril, cikloalkil dhe heterocikli është në mënyrë të pavarur opsionalisht i

zëvendësuar me 1 deri në 2 grupe të R^8 ;

R^7 dhe R^{10} janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, CN, NH_2 , NO_2 , C_{1-4} haloalkil, $-OC_{1-4}$ haloalkil, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, $-(CHR)_nC_{6-10}$ aril, -

$(\text{CHR})_n\text{C}_{5-8}$ heterocikël, $-(\text{CHR})_n\text{C}_{3-8}$ cikloalkil, $-\text{O}-\text{C}_{6-10}$ aril, $-\text{O}-\text{C}_{5-10}$ heterocikël, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n$ halogjen, $-(\text{CHR})_n-(\text{O})_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CHR})_n-(\text{S})_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^a\text{COR}^{11}$, $-\text{NR}^a\text{COOR}^a$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{NR}^a\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{COR}^a$, $-(\text{CHR})_n\text{COOR}^a$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ alkil, dhe $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, ku secili alkil i sipërpërmendur, alkenil, alkinil, aril, cikloalkil dhe heterocikli është në mënyrë të pavarur opsionalisht i zëvendësuar me 1 deri në 2 grupe të R^8 ;

R^{11} dhe R^{12} janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}$, halogjen, CN, NH_2 , NHR^a , NO_2 , C_{1-4} haloalkil, $-\text{OC}_{1-4}$ haloalkil, C_{1-6} alkil, C_{2-8} alkenil, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ alkil, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{O})_n-\text{R}^a$, $-(\text{CHR})_n-(\text{O})_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CHR})_n-(\text{S})_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OR}^a$, $-(\text{CHR})_n\text{C}_{3-10}$ cikloalkil, $-(\text{CHR})_n\text{C}_{6-10}$ aril, $-(\text{CHR})_n\text{C}_{5-10}$ heteroaril, dhe $-(\text{CHR})_n\text{C}_{5-10}$ heterocikël, ku secili alkil i sipërpërmendur, alkenil, cikloalkil, aril, heteroaril dhe heterocikli është në mënyrë të pavarur opsionalisht i zëvendësuar me 1 deri në 2 grupe të R^8 , dhe ku një ose më shumë atome karbon të alkilit të sipërpërmendur mund të zëvendësohen me një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga grupi i përbërë prej azot, oksigjen, dhe squfur;

ose në mënyrë alternative, R^{11} dhe R^{12} , të marrë bashkë me atom(et) te të cilët ata janë bashkangjitur, formojnë një grup heterociklik opsionalisht të zëvendësuar me 3 deri në 6 elemente që përmban një ose më shumë heteroatome të zgjedhur nga grupi i përbërë prej azot, oksigjen, dhe squfur; ku zëvendësuesi opsional është R^8 ; dhe

R secili në mënyrë të pavarur përfaqëson hidrogjen, halogjen, CN, NO_2 , NH_2 , ose C_{1-6} alkil;

R^a secili në mënyrë të pavarur përfaqëson hidrogjen ose C_{1-6} alkil;

R^8 secili në mënyrë të pavarur përfaqëson C_{1-6} alkil, halogjen, CN, NO_2 , NH_2 , NHR^a , SO_2R^{11} , ose $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^{11}$; dhe

n përfaqëson një numër të plotë nga 0 deri në 3;

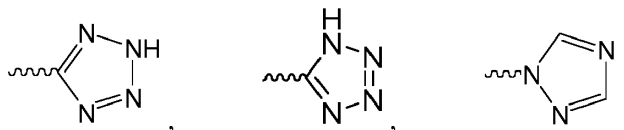
me kushtet e mëposhtme:

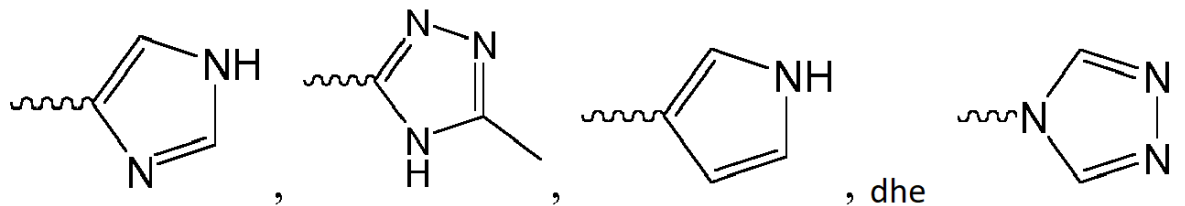
kur R^2 është CH_2 , R^4 nuk është H ose CH_3 ;

kur R^2 është $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (a) R^4 nuk është H ose OCH_3 , ose (b) R^5 nuk është OCH_3 ; dhe

kur R^2 është $\text{N}(\text{CH}_3)$, R^4 nuk është H, CH_3 , OCH_3 , ose F.

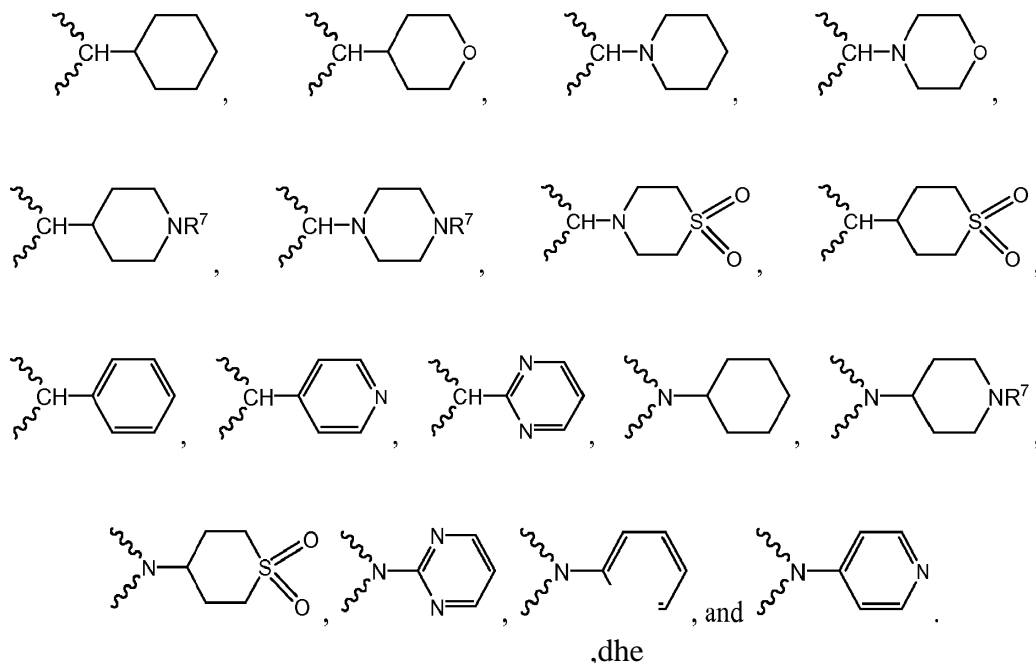
2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku R^4 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n$ halogjen,





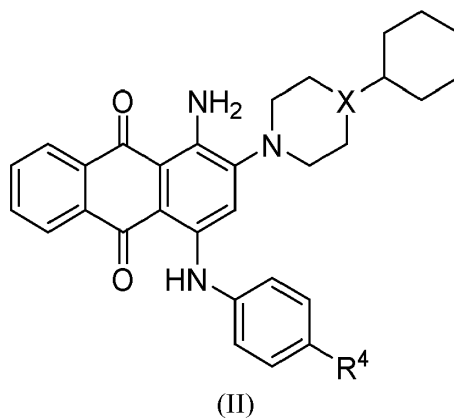
3. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2, ku R^3 , R^5 , R^6 , dhe R^9 janë hidrogjen.

4. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku R^2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej



5. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku R^1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, $-(CH_2)_n$ halogjen, $-CN$, $-CH_3$, NH_2 , NHR^a , dhe C_{1-3} alkil.

6. Një përbërje sipas pretendimit 1 që ka një formulë strukturore (II):



ose një kripë, solvat ose ester i saj;

ku:

X përfaqëson N ose CH;

R^4 përfaqëson karboksi bioizostere të zgjedhur nga $-(CHR)_nCOOR^{11}$, $-(CHR)_nSO_2R^{11}$, $-(CHR)_nC_{5-8}$ heterocikël, ose $-(CHR)_nC(OH)(CF_3)_2$, ku secili heterociklik i sipërpërmendur është në mënyrë të pavarur opsionalisht i zëvendësuar me 1 deri në 2 grupe të R^8 ;

R^{11} është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_{1-6} alkil, NH_2 , NHR^a , dhe $NR^aC(=O)R$ ku secili alkil i sipërpërmendur është në mënyrë të pavarur opsionalisht i zëvendësuar me 1 deri në 2 grupe të R^8 , dhe ku një atom karbon i alkilit të sipërpërmendur mund të zëvendësohet me një heteroatom të zgjedhur nga grupi i përbërë prej azot, oksigjen, dhe squfur;

R^8 secili në mënyrë të pavarur përfaqëson C_{1-6} alkil, halogjen, CN, NO_2 , NH_2 , NHR^a , SO_2R^{11} , ose $NR^aSO_2R^{11}$;

R secili në mënyrë të pavarur përfaqëson hidrogjen, halogjen, CN, NO_2 , NH_2 , ose C_{1-6} alkil;

R^a secili në mënyrë të pavarur përfaqëson hidrogjen ose C_{1-6} alkil; dhe
n përfaqëson 0.

7. Përbërja sipas pretendimit 6, ku:

X përfaqëson N; dhe

R^4 përfaqëson $-COOR^{11}$, ku R^{11} është hidrogjen.

8. Përbërja e pretendimit 1 ose 6, e cila është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

4-{{[4-amino-3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}benzenesulfonamide};

4-{[4-amino-3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino} acid benzoik;

N-[(4-{[4-amino-3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}fenil)sulfonyl]acetamid;

1-amino-2-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-4-{[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]amino} antracen-9,10-dion;

1-amino-2-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-4-{[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]amino} antracen-9,10-dion;

1-amino-2-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-4-{[4-(1,1,1,3,3,3-hekzafluoro-2-hidroksipropan-2-il)fenil]amino} antracen-9,10-dion;

metil4-{[4-amino-3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}benzoat;

2-(dimetilamino)ethyl4-{[4-amino-3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}benzoat;

ethyl4-{[4-amino-3-(4-cikloheksilpiperazin-1-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}benzoat;

4-{[4-amino-3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}benzenesulfonamide;

4-{[4-amino-3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino} acid benzoik;

N-[(4-{[4-amino-3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}fenil)sulfonyl]acetamid;

1-amino-2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-4-{[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]amino} antracen-9,10-dion;

2-(dimetilamino)ethyl4-{[4-amino-3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il]amino}benzoat; dhe

1-amino-2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-4-{[4-(1,1,1,3,3,3-hekzafluoro-2-hidroksipropan-2-il)fenil]amino} antracen-9,10-dion,

ose një kripë, solvat ose ester i saj.

9. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi terapeutikisht efektive të një përbërje sipas pretendimeve 1-8, ose një kripë, solvat ose ester i saj; dhe një transportues ose mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

10. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 9, i cili është inkorporuar në një dozë orale, ose një injeksion, ose një fashë transdermale, ose implantim i një formulimi depot.

11. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ose një kripë, solvat ose ester farmaceutikisht i pranueshëm i saj, për përdorim në trajtimin e një sëmundje, çrregullimi, simptome ose gjendje të lidhur me receptorin NGF TrkA.

12. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 11, ku sëmundja, çrregullimi, simptoma ose gjendja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: kancer i kockës, kancer i pankreasit, kancer gastrik, kancer i ezofagut, kancer gastrointestinal, kancer kolorektal, kancer i mushkërive, kancer i mëlçisë, kancer i trurit ose neuroblastoma humane, glioblastoma dhe meduloblastoma, retinoblastoma, leuçemia, limfoma, melanoma, mezotelioma malinje, kancer i gjirit, kancer i fshikëzës, kancer i vezoreve, kancer i prostatës, kancer i tiroides, karcinoma të qelizave skuamoze, kancer oral, kancer i kokës dhe i qafës, kruarje, dermatit atopik, zgjebe, pitiriaza, osteoartriti, sëmundja inflamatore e zorrëve, artriti inflamator, astma, sëmundja respiratore akute ose kronike, sëmundje të rrugëve të frymëmarrjes humane, psoriaza, sëmundja Chagas, sëmundje parazitike, sëmundje pulmonare inflamatore, sëmundja inflamatore e zorrëve, ose një sëmundje ose çrregullim ose dëmtim ose mosfunksionim që lidhet me dismielinimin ose demielininimin, dhe një kombinim i tyre.

13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 11, ku sëmundja, çrregullimi, simptoma ose gjendja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: dhimbje akute, dhimbje pain, dhimbje inflamatore, dhimbje neuropatike, dhimbje tonike, dhimbje e vazhdueshme, dhimbje postoperative, dhimbje osteoartriti, dhimbje diabetike neuropatike, dhimbje e induktuar kimikisht, dhimbje e induktuar nga kimioterapia, dhimbje e kancerit, dhimbje e induktuar nga ilaçet, dhimbje e kockës, dhimbje e lidhur me hiperalgjezinë e induktuar nga alkooli, një çrregullim dhimbje i përgjithësuar, ankth, spazma të muskujve të skeletit, kriza konvulsive, epilepsia, restenoza, ateroskleroza, psoriaza, tromboza, djegje, çrregullimi i stresit posttraumatik, Alzheimer, cardiac çrregullimi kardial, duhanpirja, inflamacioni dhe çrregullime të ndërmjetësuar nga imuniteti (që përbën infeksion mikrobial dhe transplant të organeve), sëmundja fibrotike, cirroza, fibroza e mëlçisë ose cirroza, fibroza renale ose cirroza, sëmundja e veshit, dhe një kombinim i tyre.

14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 11, ku sëmundja, çrregullimi, simptoma ose gjendja është për shkak të ose e lidhur me: kausalgjia, diabeti, sëmundje vaskulare të koalgjenit, neuralgjia trigeminale, dëmtimi i palcës kurrizore, dëmtimi i trungut të trurit, sindroma e dhimbjes talamike, sindroma e dhimbjes komplekse rajonale tipi I/distrofia simpatike reflektive, sindroma Fabry, neuropatia me fibra të vogla, kancer, kimioterapia e kancerit, alkoolizmi kronik, goditje në tru, absces, sëmundje demielinizuese, infeksion viral, terapi anti-virale, AIDS, terapi AIDS, djegje, djegje nga dielli, artriti, kolit, kardit, dermatit, mioziti, neuriti, mukositi, uretriti, cistiti, gastriti, pneumoniti, sëmundje vaskulare të koalgjenit, trauma,

kirurgji, amputim, toksinë, përdorimi jo adaptiv i substancave, varësia e substancave, përdorimi ose abuzimi i alkoolit, përdorimi ose abuzimi i substancave, përdorimi ose abuzimi i ilaçeve, efekt i lidhur me ilaçet, metastaza, fibromialgjia, sindroma e zorrës së irrituar, a çrregullimi temporomandibular, inflamacioni, abnormalitet imun, dhe një kombinim i tyre.

(11) **10353**

(97) EP3123862 / 14/07/2021

(96) 15769309.4 / 27/03/2015

(22) 30/07/2021

(21) AL/P/ 2021/564

(54) **METODË PËR PARANDALIMIN E INFEKSIONIT TË VIRUSIT BIMOR**

05/10/2021

(30) 2014068268 28/03/2014 JP

(71) Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

3-15 Edobori 1-chome Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002, JP

(72) KASHIMA Takayuki (c/o Central Research Institute) ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.3-1 Nishi-shibukawa 2-chome, Kusatsu-shi Shiga 525-0025)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, AL

(57)

1. Metodë për frenimin e infeksionit të shkaktuar nga virusi i bimës i transmetuar nëpërmjet insekteve dëmtuese me krahë, metodë, e cila përfshin aplikimin, tek një bimë, e një përbërjeje, që përmban:
 - (a) një ester të acidit yndyror i acidit acetik dhe glicerinës; dhe
 - (b) të paktën një përgatesë insekticidale të përzgjedhur nga grupi që përbëhet nga nitenpiram, piridaben, spiromesifen, acetamiprid, milbemektin, flonikamid, dhe kripërat e tyre, ose një përzjerje e buprofezinës dhe fenpiroksimate, dhe kripërat e tyre.ku esteri i acidit yndyror i acidit acetik dhe glicerinës është glicerin diacetomonolaurate.
2. Metoda sipas pretendimit 1, ku insektet dëmtuese me krahë janë mizat e bardha (whitefly).
3. Metoda sipas pretendimit 1, ku insektet dëmtuese me krahë janë mizat e bardha të patateve të ëmbla (*Bemisia tabaci*).
4. Metoda sipas pretendimit 1, ku bima është domate qershi ose domate.
5. Metoda sipas pretendimit 1, ku virusi i bimës është *virusi spiral i gjethes së verdhë të domates*.
6. Përbërje për frenimin e infeksionit të shkaktuar nga virusi i bimës i transmetuar nëpërmjet insekteve dëmtuese me krahë, përbërje, e cila përmban: (a) një ester të acidit yndyror i acidit acetik dhe glicerinës; dhe (b) të paktën një komponim insekticidal të përzgjedhur nga grupi që përbëhet nga nitenpiram, piridaben, spiromezifen, acetamiprid, milbemektin, flonikamid, dhe kripërat e tyre, ose përzjerje e buprofezinës dhe fenpiroksimates, dhe kripërat e tyre,

ku esteri i acidit yndyror i acidit acetik dhe glicerinës është glicerin diacetomonolaurate.

7. Përbërja sipas pretendimit 6, ku insektet dëmtuese me krahë janë mizat e bardha (whitefly).
8. Përbërja sipas pretendimit 6, ku insektet dëmtuese me krahë janë mizat e bardha të patateve të ëmbla (*Bemisia tabaci*).
9. Përbërja sipas pretendimit 6, ku virusi i bimës është virusi spiral i gjethes së verdhë të domates.
10. Metodë për frenimin e infeksionit të shkaktuar nga virusi i bimës i transmetuar nëpërmjet insekteve dëmtuese me krahë, metodë e cila përfshin përdorimin e: (a) një sasive efektive të esterit të acidit yndyror i acidit acetik dhe glicerinës; dhe (b) një sasive efektive e të paktën e një komponimi insekticidal të përzgjedhur nga grupi që përbëhet nga nitenpiram, piridaben, spiromezifen, acetamiprid, milbemektin, flonikamid, dhe kripërat e tyre, ose një përzierje e buprofezinës dhe fenpiroksimates, dhe kriprave të tyre.
11. Metoda sipas pretendimit 10, ku insektet dëmtuese me krahë janë mizat e bardha (whitefly).
12. Metoda sipas pretendimit 10, ku insektet dëmtuese me krahë janë mizat e bardha të patateve të ëmbla (*Bemisia tabaci*).
13. Metoda sipas pretendimit 10, ku bima është domate qershi ose domate.
14. Metoda sipas pretendimit 10, ku virusi i bimës është *virusi spiral i gjethes së verdhë të domates*.

(11) **10354**

(97) EP3389633 / 14/07/2021

(96) 16875074.3 / 30/01/2016

(22) 30/07/2021

(21) AL/P/ 2021/565

(54) **PËRBËRJE FARMACEUTIKE QË PËRMBAJNË DERIVAT TË FENILAMINOPIRIMIDINËS**

05/10/2021

(30) 6951CH2015 18/12/2015 IN

(71) NATCO PHARMA LTD

Natco House Road No. 2 Banjara Hills, Hyderabad 500034, IN

(72) PARVATANENI, Durga Maheswari (Natco HouseRoad No.2Banjara Hills, Hyderabad 500034); APPADWEDULA, Venkata Satyanarayana (Natco HouseRoad No.2Banjara Hills, Hyderabad 500034); ADIBHATLA, Kali Satya Bhujanga Rao (Natco HouseRoad No.2Banjara Hills, Hyderabad 500034); NANNAPANENI, Venkaiah Chowdary (Natco HouseRoad No.2Banjara Hills, Hyderabad 500034); MOHANTY, Mitrabhanu (Natco HouseRoad No.2Banjara Hills, Hyderabad 500034)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, AL

(57)

1. Formulim i përshtatshëm për përdorim oral që përmban një sasi terapeutikisht efektive të (3,5-Bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3il-pirimidin-2-il-amino)fenil]benzamid (NRC-AN-019) ose një kripë të tij, dhe të paktën një agjent të matriksit polimerik, ku:

formulimi është në formën e tretësirës solide; dhe
agjenti i matriksit polimerik është një polimer jonik ose një polimer jo-jonik ose një kombinim i tyre, ku polimeri jonik është një polimer celozik ose një kopolimer i acidit metakrilik ose një kombinim i tyre, dhe ku polimeri jo-jonik është një polimer celulozik.

2. Formulimi siç pretendohet në pretendimin 1, ku NRC-AN-019 ka formë amorfe ose kristaline ose një kombinim të tyre, e preferueshme, kur NRC-AN-019 është në Formën kristaline I, Formën II, Formën III ose një kombinim i tyre.
3. Formulimi siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve të mësipërme, ku raporti i NRC-AN-019 me agjentin e matriksit polimerik është nga 1:1 deri 1:8 të peshës totale të përbërjes.
4. Formulimi siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve të mësipërme, ku polimeri jonik është një kombinim i një polimeri celulozik dhe një kopolimeri të acidit metakrilik.
5. Formulimi siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve të mësipërme, ku kopolimeri i acidit metakrilik përzgjidhet nga poli(acid metakrilik, metil metakrilat), poli(acid metakrilik, etil akrilat) dhe një kombinim i tyre.
6. Formulimi siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve të mësipërme, ku kopolimeri i acidit metakrilik është poli(acid metakrilik, metil metakrilat) dhe poli(acid metakrilik, etil akrilat).
7. Formulimi siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve të mësipërme, ku tretësira solide përmban edhe një eksipient shtesë farmaceutikisht të pranueshëm të përzgjedhur nga mbartësat, mbushësat, surfaktantët, inhibitorët e kristalizimit, agjentët trashës, disintegrantët, plastifikuesit, de-shkumësuesat, antioksidantët, stabilizuesit, glidantët dhe lubrifikuesit.
8. Formulimi siç pretendohet në pretendimin 1, formulim i cili përbëhet nga:
 - (a) 1 pjesë NRC-AN-019, 2.5 pjesë Eudragit L 100 55, 4.5 pjesë HPMCAS (sucinat i acetatit hipromeloz) dhe 0.05 pjesë Karbopol 974;
 - (b) 1 pjesë NRC-AN-019, 2 pjesë Eudragit L 100 55, 1 pjesë Eudragit S 100 dhe 0.05 pjesë Karbopol 974;
 - (c) 1 pjesë NRC-AN-019, 2 pjesë Eudragit L 100 55, 1 pjesë Eudragit S 100 dhe 0.1 pjesë Karbopol 974;
 - (d) 1 pjesë NRC-AN-019, 4 pjesë Eudragit L 100 55, 2 pjesë Eudragit S 100 dhe 0.08 pjesë Karbopol 974;
 - (e) 1 pjesë NRC-AN-019, 5 pjesë Eudragit L 100 55 dhe 1 pjesë HPMCP HP-55 (ftalat hipromeloz);
 - (f) 1 pjesë NRC-AN-019, 5 pjesë Eudragit L 100 55, 1 pjesë Eudragit S 100, 1 pjesë HPMCAS (sukinat i acetatit hipromeloz) dhe 0.5 pjesë celulozë etili;

(g) 1 pjesë NRC-AN-019, 5 pjesë Eudragit L 100 55, 1 pjesë Eudragit S 100 dhe 1 pjesë HPMCP HP-55 (ftalat hipromeloze);

(h) 1 pjesë NRC-AN-019, 5 pjesë Eudragit L 100 55, 1 pjesë Eudragit S 100 dhe 1 pjesë HPMCP HP-55 (ftalat hipromeloze) dhe 0.5 pjesë celulozë etili.

9. Formulimi siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 7, ku tretësira solide përftohet nga precipitimi i kontrolluar me anë të solventit, evaporimi (avullimi) i solventit, liofilizimi, precipitimi i kontrolluar nga pH, nxjerrja me shkrirje të nxehtë dhe teknologjia super kritike e fluidit.
10. Proçes për përfitim të tretësirës solide siç pretendohet në pretendimin 9, proçes i cili përfshin përzjerjen e NRC-AN-019 dhe një agjenti të matriksit polimerik siç përcaktohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 dhe 4 deri 6 për të formuar një përzjerje homogjene të tretësirës nga ana molekulare.
11. Proçesi sipas pretendimit 10, ku përzjerja kryhet duke tretur NRC-AN-019 dhe agjentin e matriksit polimerik në një solvent organik, e ndjekur nga sprucimi në një anti-solvent dhe duke përfutur një ko-precipitat të NRC-AN-019 dhe një agjent të matriksit polimerik.
12. Proçesi sipas pretendimit 11, ku solventi është dimetilformamid, dimetilacetamid, dimetilsulfoksid dhe N-Metil-2-pirrolidon ose përzjerje e tyre, ose ku anti-solventi është ujë, acid hidroklorik, acetat etili, toluen, klorid metileni, acetonitril ose përzjerje e tyre.
13. Formulim siç përcaktohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 9 për t'u përdorur në terapi.
14. Formulim siç përcaktohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 9 për t'u përdorur në një metodë për trajtimin e kancerit.
15. Formulim për t'u përdorur sipas pretendimit 14 ku kanceri është myeloid leukemia kronike, kanceri i kokës, kanceri i qafës ose kanceri i prostatës.

(11) **10355**

(97) EP3256109 / 14/07/2021

(96) 16706551.5 / 09/02/2016

(22) 30/07/2021

(21) AL/P/ 2021/566

(54) **KOMPOZIMET FARMACEUTIKE QË PËRFSHIJNË N-(3,5-DIMETOKSILFENIL)-N'-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)KUINOKSALIN-6-IL]JETAN-1,2-DIAMIN**
05/10/2021

(30) 15154554 10/02/2015 EP and 15188982 08/10/2015 EP

(71) Astex Therapeutics Limited

436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB

(72) BROGGINI, Diego Fernando Domenico (c/o Cilag AGHochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Përdorimi i megluminës në një kompozim farmaceutik për të rritur qëndrueshmërinë kimike të N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj, i përmbajtur në kompozimin e sipërpërmendur.

2. Përdorimi i megluminës në një kompozim farmaceutik për të parandaluar, shtyrë, ngadalësuar ose zvogëluar transformimin e N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj, i përmbajtur në kompozim, në 6,8-dimetoksi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj.

3. Përdorimi sipas pretendimit 1 ose 2, ku kompozimi farmaceutik është një tablet ose një kapsulë.

4. Përdorimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kompozimi farmaceutik përfshin bazë N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin.

5. Një metodë e parandalimit, shtyrjes, ngadalësimit ose zvogëlimit të transformimit të N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj, i përmbajtur në një kompozim farmaceutik, në 6,8-dimetoksi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj, që përfshin shtim të megluminës në kompozimin e sipërpërmendur.

6. Metoda sipas pretendimit 5, ku kompozimi farmaceutik është një tablet ose një kapsulë.

7. Metoda sipas pretendimit 5 ose 6, ku kompozimi përfshin bazë N-(3,5-dimetoksifenil)-N-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin.

8. Një kompozim farmaceutik që përfshin N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj; megluminë; dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 8 që përfshin nga 0.1 deri në 3 % w/w të megluminës.

10. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 8 ose 9, ku kompozimi është një tablet ose një kapsulë.

11. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 10, ku kompozimi përfshin nga 0-2 % w/w të 6,8-dimetoksi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj.

12. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 11, ku kompozimi përfshin 0-0.05 % w/w të 6,8-dimetoksi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj.

13. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 12 që përfshin nga 2 mg deri në 6 mg ekuivalente me bazën e N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një tretës i saj.

14. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 13, ku kompozimi përfshin bazë N-(3,5-dimetoksifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)kuinoksalin-6-il]etan-1,2-diamin.

15. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 i cili është i veshur me film me një veshje filmike me bazë uji.

16. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 15 ku veshja e filmit me bazë uji është një sistem i çlirimit të menjëhershëm i bazuar në PVA, pa polietilen glikol.

17. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 14 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku ilaçi duhet të administrohet çdo ditë për 3 javë (3 javë në vazhdim), e ndjekur nga 1 javë ku kompozimi nuk administrohet (1 javë pushim), dhe duke përsëritur këtë cikël prej 3 javësh në vazhdim, 1 javë pushim.

18. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 14 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku ilaçi duhet të administrohet çdo ditë për 1 javë (1 javë në vazhdim), e ndjekur nga 1 javë ku

kompozimi nuk administrohet (1 javë pushim), dhe duke përsëritur këtë cikël prej 1 javë në vazhdim, 1 javë pushim.

19. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 14 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku kompozimi administrohet çdo ditë.

20. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 19 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku kompozimi administrohet një herë në ditë.

21. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 20,

- (i) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku doza ditore është 6 mg ekuivalente me bazën;
- (ii) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku doza ditore është 7 mg ekuivalente me bazën;
- (iii) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku doza ditore është 8 mg ekuivalente me bazën; ose
- (iv) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku doza ditore është 9 mg ekuivalente me bazën.

22. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 21

- (i) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku kanceri është kancer i fshikëzës;
- (ii) për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kancer urotelial;
- (iii) për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kancer urotelial metastatik;
- (iv) për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kancer urotelial kirurgjikal i parezistueshëm;
- (v) për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kolangjiokarcinoma; ose
- (vi) për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kancer i fshikëzës jo-muskul-invaziv.

23. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 22, pjesët (ii) deri në (vi) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku kanceri është një kancer me ndryshime gjenomike FGFR.

24. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 23 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku ndryshimet gjenomike FGFR janë zhvendosje, shkrirje dhe/ose mutacione.

25. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 24 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku ndryshimi është një zhvendosje FGFR3-TACC3.

26. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 24 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku ndryshimi është një mutacion.

27. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 26 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku mutacioni është R248C.

28. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 26 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku mutacioni është S249C.

29. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 21 për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kancer i përparuar ose rezistent i qelizave jo të vogla të mushkërisë (NSCLC), kancer i gjirit, glioblastoma multiforme, kanceri urotelial, kanceri i vezoreve, kanceri i kokës dhe i qafës, kanceri i ezofagut, kanceri gastrit dhe kolangjiokarcinoma.

30. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 21 për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është mielomë e shumëfishtë, çrregullime mieloproliferative, kanceri endometrial, kanceri i prostatës, kanceri i fshikëzës, kanceri i mushkërive, kanceri i vezoreve, kancer i gjirit, kanceri gastrit, kanceri kolorektal, dhe karcinoma e qelizave skuamoze orale.

31. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 21 për përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kancer endometrial, i vezoreve, gastrit, hepatoqelizor, i mitrës, qafës së mitrës dhe kolorektal.

32. Një kompozim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 21 për përdorim në trajtimin e një gjendje sëmundjeje ose gjendje të ndërmjetësuar nga një kinazë FGFR.

(11) **10356**

(97) EP3408260 / 05/05/2021

(96) 17712605.9 / 07/03/2017

(22) 30/07/2021

(21) AL/P/ 2021/567

(54) **ACIDI KRISTALORE (2S,4R)-5-(5'-KLUORO-2-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-4-YL)-2-(ETOKSIMETIL)-4-(3-HIDROKSOISOKSAZOLE-5-KARBOKSAMIDO)-2-METILPENTANOIK DHE PËRDORIMET E TIJ**

05/10/2021

(30) 201662305393 P 08/03/2016 US and 201662346336 P 06/06/2016 US

(71) Theravance Biopharma R&D IP, LLC

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

(72) FLEURY, Melissa (47D Joy Avenue, Brisbane, California 94005); HUGHES, Adam D. (2029 Touraine Lane, Half Moon Bay, California 94019); THALLADI, Venkat R. (888 Foster City Boulevard Apt. E3, Foster City, California 94404); RAPTA, Miroslav (1240 Highland Court, San Carlos, California 94070); FASS, Gene Timothy (998 Burnett Avenue, San Francisco, California 94131); SIMEONE, Michael (75 Heather Avenue 6, San Francisco, California 94118); BALDWIN, R. Michael (1720 2nd Avenue, San Mateo, California 94401); BOURDET, David L. (614 Bayview Avenue, Millbrae, California 94030)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një formë acidi e lirë kristalorë e acidit (2S,4R)-5-(5'-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(ethoxymethyl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic (I'), ku forma kristalorë është **karakterizuar nga** një model difraksioni x-rreze pluhur që përfshin majat e difraksionit në vlera 2θ të 6.51±0.20, 11.62±0.20, 13.05±0.20, 15.07±0.20, dhe 23.28±0.20.

2. Forma kristalorë e Pretendimit 1, ku forma kristalorë është **karakterizuar nga** një model difraksioni x-rreze pluhur që përfshin maja difraksioni në vlera 2θ të 6.51±0.20, 11.62±0.20, 13.05±0.20, 15.07±0.20, 17.12±0.20, 23.28±0.20, dhe 26.19±0.20.

3. Forma kristalorë e Pretendimit 1, ku modeli i difraksionit x-rreze pluhur përfshin më tej një ose më shumë maja difraksioni shtesë në vlerat 2θ të zgjedhura nga 15.72±0.20, 17.12±0.20, 20.79±0.20, 21.10±0.20, 24.48±0.20, 25.81±0.20, dhe 26.19±0.20.

4. Forma kristalorë e Pretendimit 1, ku forma kristalorë është **karakterizuar nga** një gjurmë kalorimetrie e skanimit diferencial e regjistruar me një shpejtësi ngrohjeje prej 10 °C për minutë, e cila tregon një maksimum në rrjedhën endotermike të nxehtësisë në një temperaturë midis rreth 214 °C dhe rreth 218 °C.

5. Një përbërje farmaceutike që përfshin formën kristalorë të secilit prej Pretendimeve 1 deri 4 dhe një transportues të pranueshëm farmaceutikisht.

6. Përbërja farmaceutike e Pretendimit 5, ku transportuesi i pranueshëm farmaceutikisht është magnez stearate.

7. Një përbërje farmaceutike që përfshin formën kristalorë të secilit prej Pretendimeve 1 deri 4 dhe një antagonist receptor AT1, një frenues fosfodiesteraze, një frenues renin, një frenues ciklase guanylate, një antagonist mineralokortikoidreceptor, një diuretik, ose kombinimet e tyre.

8. Përbërja farmaceutike e Pretendimit 7, që përfshin më tej një transportues të pranueshëm farmaceutikisht.

9. Një formë dozimi oral që përfshin formën kristalorë të secilit prej Pretendimeve 1 deri në 4 në një kapsulë, tablet ose suspension.

10. Forma e dozimit oral e Pretendimit 9, ku një çlirim i formës kristalorë në një subjekt është një çlirim i menjëhershëm, i kontrolluar ose i vonuar.

11. Forma e dozimit oral e Pretendimit 9, ku materiali i kapsulës është xhelatin, polisakaride, kitosan ose polimere sintetike.

12. Forma e dozimit oral e Pretendimit 9, ku kapsula është një kapsulë e fortë që përfshin xhelatin, polisakaride, ose polimerë sintetike.

13. Forma e dozimit oral e Pretendimit 9, ku kapsula përfshin hidroksipropil metilcelulozë.

14. Një formë kristalorë sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri 4 për përdorim në terapi.

15. Një formë kristalore sic pretendohet në Pretendimin 14, për përdorim në trajtimin e hipertensionit, atakut të zemrës, ose sëmundjes renale.
16. Përdorimi i formës kristalore sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri 4, për prodhimin e një medikamenti për trajtimin e hipertensionit, atakut të zemrës, ose sëmundjes renale.
17. Forma kristalore për përdorim sipas Pretendimit 15, ku hipertensionit është hipertension parësor, hipertension arterial pulmonar, hipertension pulmonar tromboembolik kronik, ose hipertension me stenoze të arteries renale.
18. Forma kristalore për përdorim sipas Pretendimit 15, ku sëmundja renale është nefropati diabetike, sëmundje kronike e veshkave, proteinuri, dëmtim akut i veshkave, sindroma nefrotike, glomerulosklerozë segmentale fokale ose sëmundje policistike e veshkave.
19. Forma kristalore për përdorim siç pretendohet në Pretendimin 15, ku forma kristalore i administrohet pacientit çdo ditë.
20. Forma kristalore për përdorim sipas Pretendimit 19, për përdorim në trajtimin e hipertensionit, atakut të zemrës ose një pacienti me dëmtim të veshkave, ku pacienti me dëmtim të veshkave ka sëmundje kronike të veshkave me një normë të vlerësuar të filtrimit glomerular (eGFR) ndërmjet 60 mL/min/1.73 m² dhe 15 mL/min/1.73 m².
21. Forma kristalore për përdorim sipas secilit prej Pretendimeve 15 ose 19, ku forma kristalore administrohet në mënyrë parenterale.
22. Një proces për përgatitjen e formës kristalore të Pretendimit 1, procesi që përfshin: (a) formimin e një solucionit që përfshin (2S,4R)-5-(5'-kloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-yl)-2-(etoksimetil)-4-(3-hidroksisoksazole-5-karboksamido)-2-acid metilpentanoik dhe një tretës, opsionalisht me një pastrues metalik, në një temperaturë të ngritur; (b) ftohja e solucionit në një temperaturë midis -20 °C dhe 5 °C; dhe (c) izolimi i lëndëve të ngurta që rezultojnë për të dhënë formën kristalore.
23. Prosesi sipas Pretendimit 22, (a) ku tretësi në hapin (a) është një tretës polar, për shembull, një përzierje e etil acetatit dhe ujit, etil acetatit, ose etanolit; ose (b) kur temperatura në hapin (a) është midis rreth 60 °C dhe 95 °C, për shembull, midis rreth 70 °C dhe 85 °C; ose (c) kur izolimi i trupave të ngurtë në hapin (c) përfshin filtrim, larje me një ose më shumë tretës, tharje në ajër ose nën vakum, ose një kombinim i këtyre hapave, për shembull, kur tretësi është acetat etil dhe ujë, etil acetat ose etanol; dhe/ose për shembull, kur tharja nën vakum kryhet në një temperaturë midis 25 °C dhe 70 °C.

(11) **10357**

(97) EP3582796 / 26/05/2021

(96) 18707154.3 / 12/02/2018

(22) 02/08/2021

(21) AL/P/ 2021/568

(54) **PËRBËRJE PËR KOLLËN**

06/10/2021

(30) 201700016964 15/02/2017 IT

(71) Aboca S.p.A. Società Agricola

Frazione Aboca 20, 52037 Sansepolcro (AR), IT

(72) MERCATI, Valentino (c/o Aboca S.p.A. Società Agricola Frazione Aboca 20, 52037 Sansepolcro

(AR)); POLENZANI, Paola (c/o Aboca S.p.A. Società Agricola Frazione Aboca 20, 52037 Sansepolcro

(AR)); MATTOLI, Luisa (c/o Aboca S.p.A. Società Agricola Frazione Aboca 20, 52037 Sansepolcro

(AR))

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një përbërje për tu përdorur në trajtimin e kollës, që përmban një ose më shumë fraksione polisakaridesh të plantainit, një ose më shumë fraksione polisakaridesh të marshmellous, një ose

më shumë fraksione polifenolike të agrimonit që përmbajnë tanina, sheqer kaf, mjaltë dhe një ose më shumë transportuesa dhe/ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm, ku të përmendurit një ose më shumë fraksione polifenolike të agrimonit që përmbajnë tanina përmbajnë polifenole në një përqindje në peshë më të madhe se ose të barabartë me 3%.

2. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku një ose më shumë fraksione polisakaridesh të plantainit përmbajnë polisakaride që kanë një peshë molekulare më të madhe se 20000 Daltonë në një përqindje në peshë më të madhe se ose të barabartë me 3%.
3. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1 ose sipas pretendimit 2, ku të përmendurit një ose më shumë fraksione polisakaridesh të marshmellous përmbajnë polisakaride që kanë një peshë molekulare më të lartë se 20000 Daltonë në një përqindje në peshë më të madhe se ose të barabartë me 5%.
4. Përbërja për përdorim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku mbushësit e përmendur janë përzgjedhur nga aromatizuesat, konservuesat, agjentë trashës natyrorë.
5. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 4, ku të përmendurit një ose më shumë aromatizuesat, konservuesat, agjentë trashës janë përzgjedhur nga lëngu i limonit, lëngu i manaferrës, aroma natyrale e portokallit, aroma natyrale e limonit, aroma natyrale e mersinës, goma ksantan.
6. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku ekstraktet e përmendura janë në formë të liofilizuar ose spërkatësi të thatë.
7. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6 në formën e tabletës, pilulës, grimcave, pudrës, shurupit, eliksirit, xhelatinës së fortë, xhelatinës së butë, pezullit, spërkatësit, emulsionit, tretësirës.
8. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, **karakterizuar në atë që** ajo ka një përqindje të mukongjitjes, të matur me një frenim të lidhjes së lektinës prej ndërmjet 85% dhe 50% kur nuk hollohet ose hollohet deri në një maksimum prej 1:5.
9. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku trajtimi i përmendur është një trajtim për kollë të thatë, kollë produktive, kollë e shoqëruar me ITRS (infeksione të traktit respirator të sipërm), kollë të shkaktuar pas pikimit nazal.
10. Një proces për përgatitjen e një përbërjeje që konsiston në fraksionin/et polisakarid të plantainit, fraksionin/et polisakarid të marshmellous, fraksionin/et poliefonolik që përmban tanina të agrimonit, sheqerit kaf, mjaltit dhe një ose më shumë transportuesa dhe mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm, ku fraksioni/et e polisakaridit, fraksioni/et e marshmello, fraksioni/et polifenolike të agrimonit që përmbajnë tanina ashtu siç përcaktohet në pretendimin 1 janë përzier me mjaltë, sheqer kaf dhe një ose më shumë mbushësa ose transportuesa farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **10358**

(97) EP3347061 / 19/05/2021

(96) 16763035.9 / 08/09/2016

(22) 02/08/2021

(21) AL/P/ 2021/569

(54) **HIDROXHELE MAKROPOROZE TË INJEKTUESHME**

06/10/2021

(30) 15184552 09/09/2015 EP

(71) ETH Zürich

Rämistrasse 101, 8092 Zürich, CH

(72) ZENOBI-WONG, Marcy (Kürbergstrasse 3, 8049 Zurich) ;BROGUIERE, Nicolas (Hohlstrasse 347, 8004 Zurich)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një metodë për të siguruar një hidroxhel makroporoz, që përmban hapat e

a) sigurimin e një tretësire ujore që përmban një solucion të parë dhe të dytë, ku

i) solucioni i parë është një polimer i ndërlidhshëm i përzgjedhur nga një derivat i ndërlidhshëm i një glikol polietileni (PEG) dhe një derivat i ndërlidhshëm i një polioksazoline (POx);

dhe

ii) solucioni i dytë është një agjent kozmotropik polisakarid i përzgjedhur nga grupi që përmban hialuronan, manuronan, karrageenan, heparinë, sulfat kondroitine, dekstran, hidroksipropil dekstran, pektinë, alginat, gomë gelani, celulozë, metilcelulozë, etilcelulozë, acetat celuloze, niseshte dhe niseshte hidroksipropili, ku përqendrimi i agjentit kozmotropik polisakarid të përmendur në tretësirën ujore të përmendur është 0.1 deri në 50% (w/v); dhe

b) shtimin tek përzierja e përmendur të një reagenti të ndërlidhshëm të aftë të ndërlidhë polimerin e ndërlidhshëm të përmendur, nderkohe qe fillon xhelatimin ne menyre te njëkohshme të polimerit të ndërlidhshëm të përmendur dhe të fazës së ndarjes.

2. Metoda sipas pretendimit 1, ku polimeri i ndërlidhshëm i përmendur është përzgjedhur nga

a) grupi që përmban një glikol polietileni linear ose në formë ylli, një kopolimer di-blok glikol polietileni dhe një kopolimer tri-blok glikol polietileni; ose

b) grupi që përmban një polimetiloksazolinë, një polietiloksazolinë, një polipropiloksazolinë dhe një polibutiloksazolinë; ose

c) grupi që përmban një polioksazolinë të drejtë ose në formë ylli dhe një kopolimer të oksazolinës; ose

d) grupi që përmban oksazolinë poli 2-metil të hidrolizuar pjesërisht ose oksazolinë poli 2-etil;

e) një kopolimer diblok glikol polietileni që konsiston në blloqe të dy monomerëve, ku njëri është glikol polietileni, dhe tjetri është përzgjedhur nga grupi që përmban polietilen (PE), polilaktid (PLA), polilaktid-ko-glikolid (PLGA), poli-ε-kaprolakton (PCL) dhe polistiren

f) një kopolimer triblok glikol polietileni që konsiston në blloqe me dy monomere, ku njëri është glikol polietileni, tjetri është përzgjedhur nga glikol poliprolileni (PPG) dhe polilaktid-ko-glikolidi (PLGA).

3. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëposhtme, ku polimeri i ndërlidhshëm i përmendur përmban një fragment reaktiv të përzgjedhur nga grupi që përmban akrilat, metakrilat, akrilamid, ester vinili, maleimid, sulfon vinili, alkin, azid, aldehid dhe fragmente tioli.

4. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku polimeri i ndërlidhshëm i përmendur është sulfon vinili i modifikuar dhe reagenti i ndërlidhshëm i përmendur është përzgjedhur nga grupi që përmban
 - a) një molekulë bashkuese të shkurtër që përmban dy fragmente (-SH) tioli; dhe
 - b) një glikol polietileni me formë ylli që përmban fragmente (-CH₂SH)tioli parësore ose një glikol polietileni të drejtë që përmban fragmente (-CH₂SH) tioli parësore; dhe
 - c) një peptid që përmban dy deri në njëqind aminoacide, ku dy nga aminoacidet e përmendura janë cisteina; dhe
 - d) proteina që përmbajnë dy cisteina.
5. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku pesha molekulare e polimerit të ndërlidhshëm është 1,000 deri në 1,000,000 g/mol.
6. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku përqendrimi i polimerit të ndërlidhshëm të përmendur në tretësirën ujore të përmendur është 0.5 deri në 10% (w/v).
7. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku tretësira ujore e përmendur përmban 0.5 deri në 3% (w/v) të derivatit të ndërlidhshëm të përmendur të një glikol polietileni ose 4 deri në 10% (w/v) të derivatit të ndërlidhshëm të përmendur të një polioksazoline.
8. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku agjenti kozmotropik polisakarid është një polisakarid i përzgjedhur nga grupi që përmban pektinë, alginat, gomë gelani, celulozë, hialuronan, manuronan dhe dekstran, dhe ku polisakaridi i përmendur **karakterizohet nga një** peshë molekulare që varion nga 1,000 g/mol deri në 10,000,000 g/mol, veçanërisht 10,000 g/mol deri në 2,000,000 g/mol, akoma më veçanërisht 100,000 g/mol deri në 1,000,000 g/mol, akoma dhe më veçanërisht afërsisht 150,000 g/mol.
9. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku përqendrimi i agjentit kozmotropik polisakarid të përmendur në tretësirën ujore të përmendur është 0.1 deri në 5% (w/v).
10. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku tretësira ujore e përmendur përmban 0.1 deri në 1% hialuronan, ose 0.5 deri në 5% manuronan, ose 0.1 deri në 20% dekstran, ose një përzierje të tyre.
11. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku polimeri i ndërlidhshëm i përmendur është PEG-tiol-4-krahësh 20 kDa i modifikuar me fragmente vinilsulfoni, ku polisakaridi i përmendur është manuronan, dhe reagenti i ndërlidhshëm i përmendur është një peptid i ndashëm nga metaloproteinaza e matricës.
12. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku tretësira ujore e përmendur **karakterizohet nga** një pH prej 7.0-8.0 dhe shtimi i agjentit ndërlidhës të përmendur ndodh në 20°C deri në 40°C.
13. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku një qelizë shtohet tek tretësira ujore e përmendur përpara ndërlidhjes.
14. Një hidroxhel makroporoz i përftuar ose i përftueshëm nga metoda e secilit prej pretendimeve 1 deri në 13.

(11) **10359**

(97) EP3319612 / 19/05/2021

(96) 16821926.9 / 06/07/2016

(22) 03/08/2021

(21) AL/P/ 2021/570

(54) **OKSISTEROLE DHE METODA TË PËRDORIMIT TË TYRE**

06/10/2021

(30) 201562189068 P 06/07/2015 US and 201662332931 P 06/05/2016 US

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, US

(72) SALITURO, Francesco, G. (25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752); ROBICHAUD, Albert, Jean

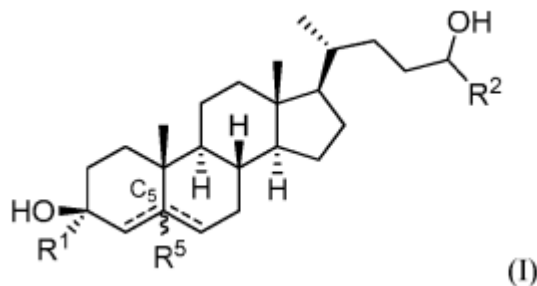
(2 Earhart St. 915, Cambridge, MA 02141); MARTINEZ BOTELLA, Gabriel (17 Parmenter Road, Wayland, MA 01778) ;HARRISON, Boyd, L. (9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550)

(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, ku:

R¹ është C₁₋₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

R² është karbociklil ose heterociklil;

R⁵ mungon ose është hidrogjen; dhe

— përfaqëson një lidhje të vetme ose të dyfishtë, ku kur një — është një lidhje e dyfishtë, tjetra — është një lidhje njëfishe

dhe R⁵ mungon;

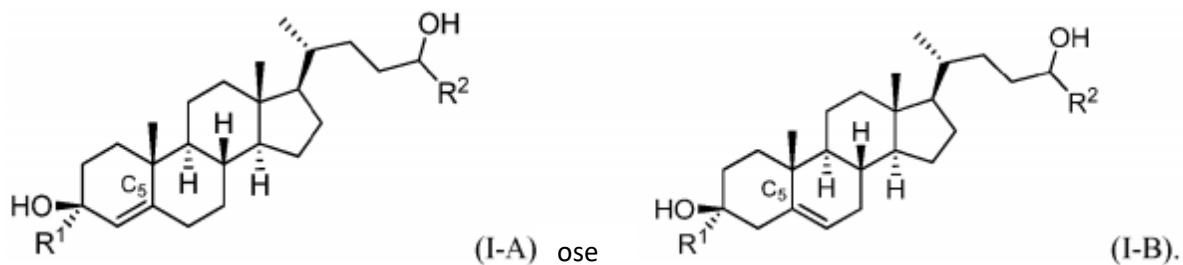
ku secili shembull i një grup alkili është në mënyrë të pavarur i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku R¹ është C₁₋₆ alkil i zëvendësuar; R¹ është C₁₋₆ alkil i pazëvendësuar; R¹ është -CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, ose -CH(CH₃)(CF₃), etil, ose izopropil; ose R¹ është metil ose etil.

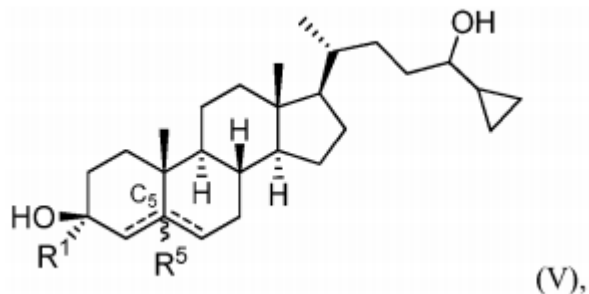
3. Përbërja e pretendimit 1, ku R² është ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil; ose R² është një heterocikël që përmban oksigjen (p.sh., tetrahidropiran).

4. Përbërja e pretendimit 1, ku — përfaqëson një lidhje njëfishe.

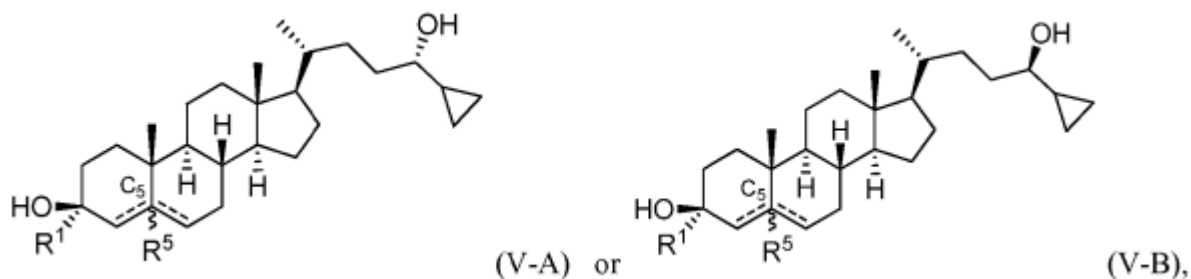
5. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) është një përbërje e Formulës (I-A) ose Formulës (I-B):



6. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) është i një përbërje e Formulës (V):

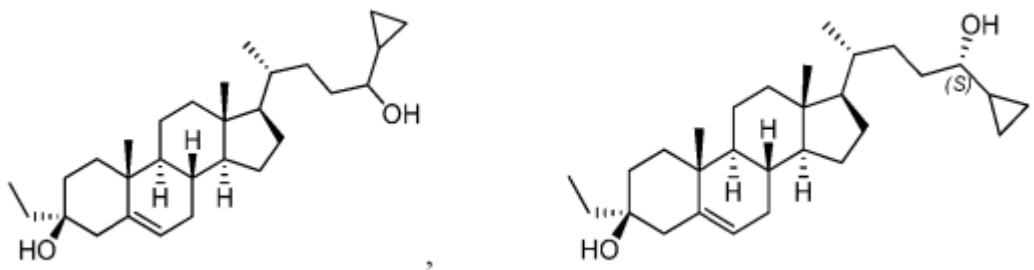


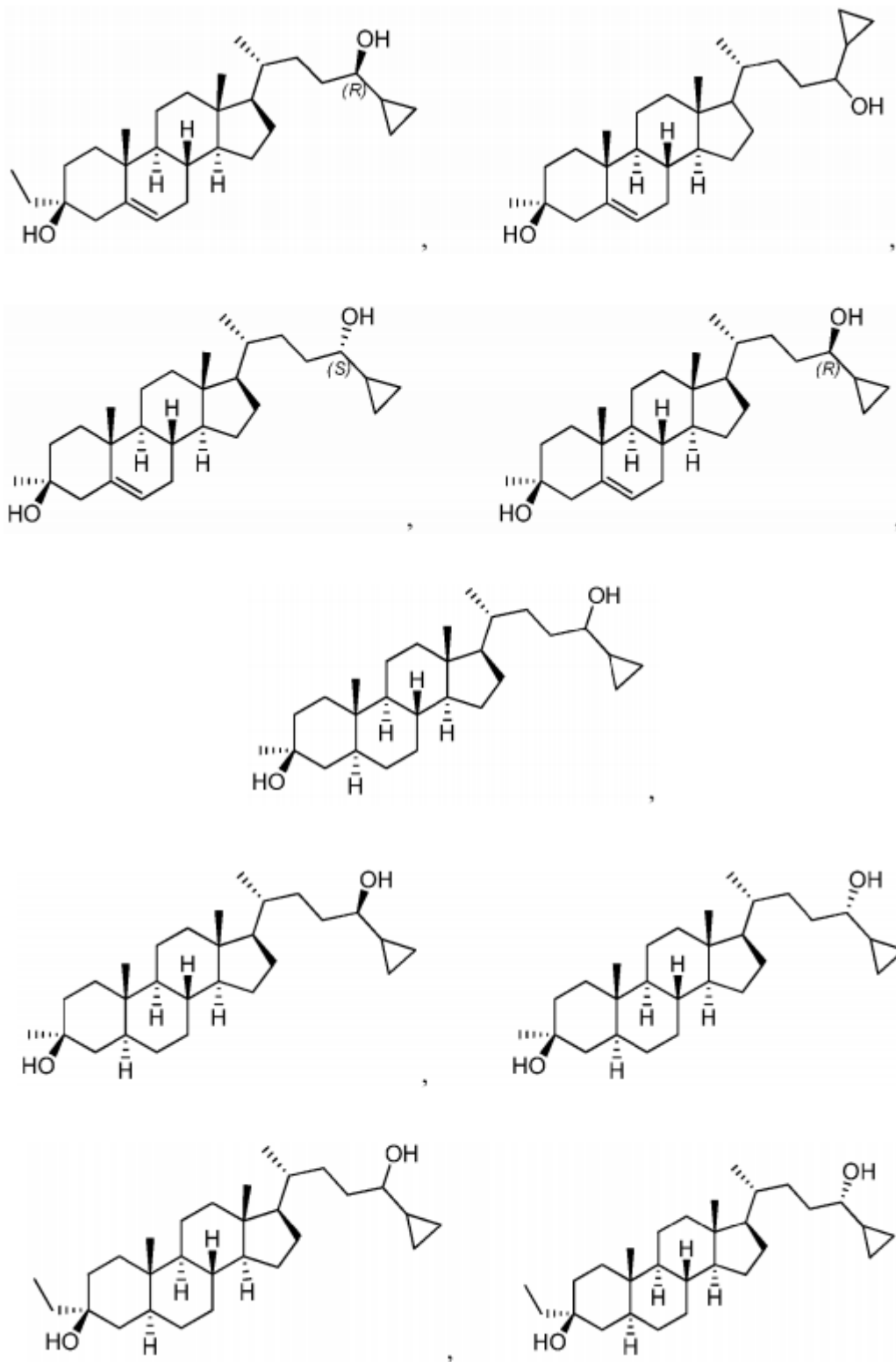
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj; ose një përbërje e Formulës (V-A) ose Formulës (V-B):

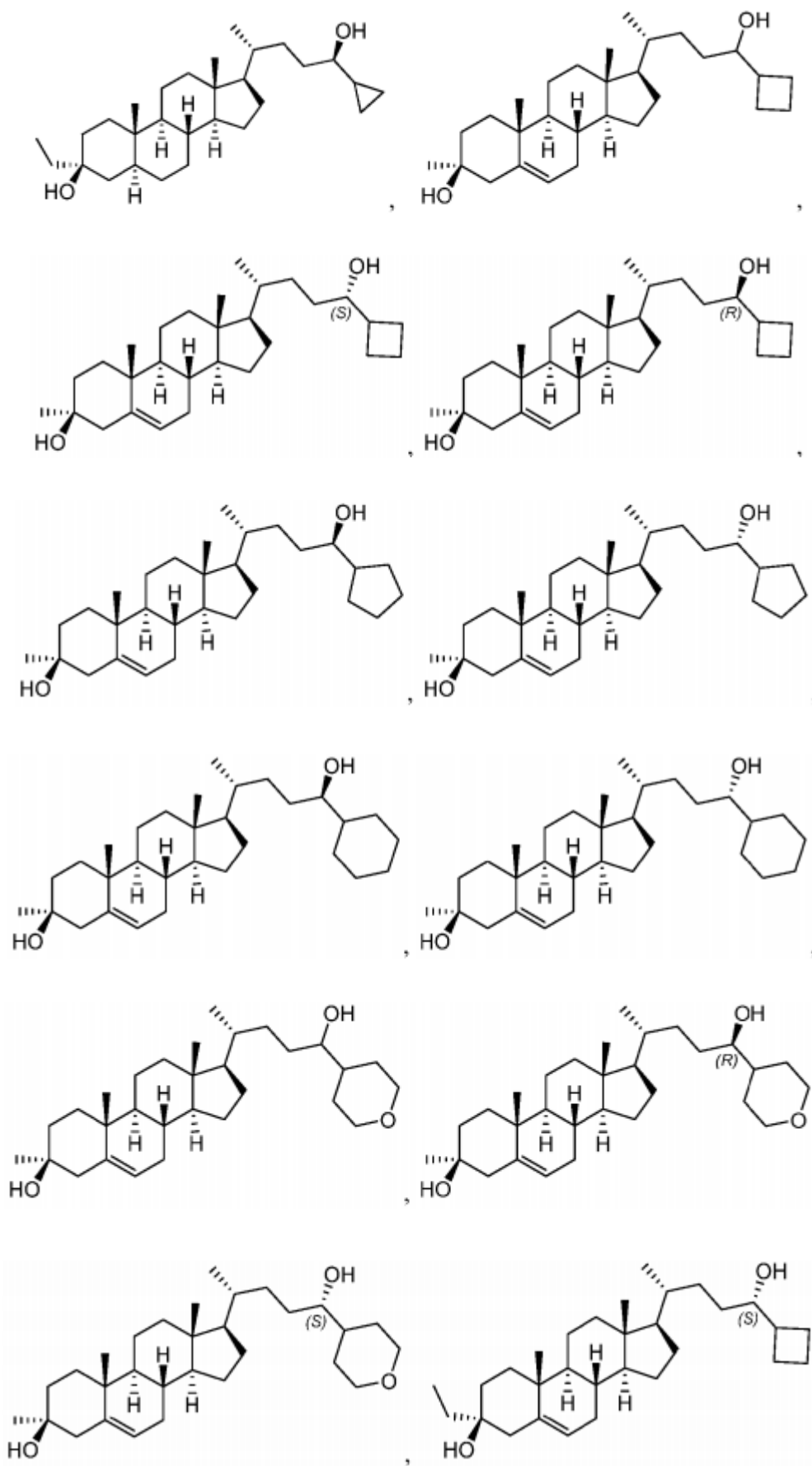


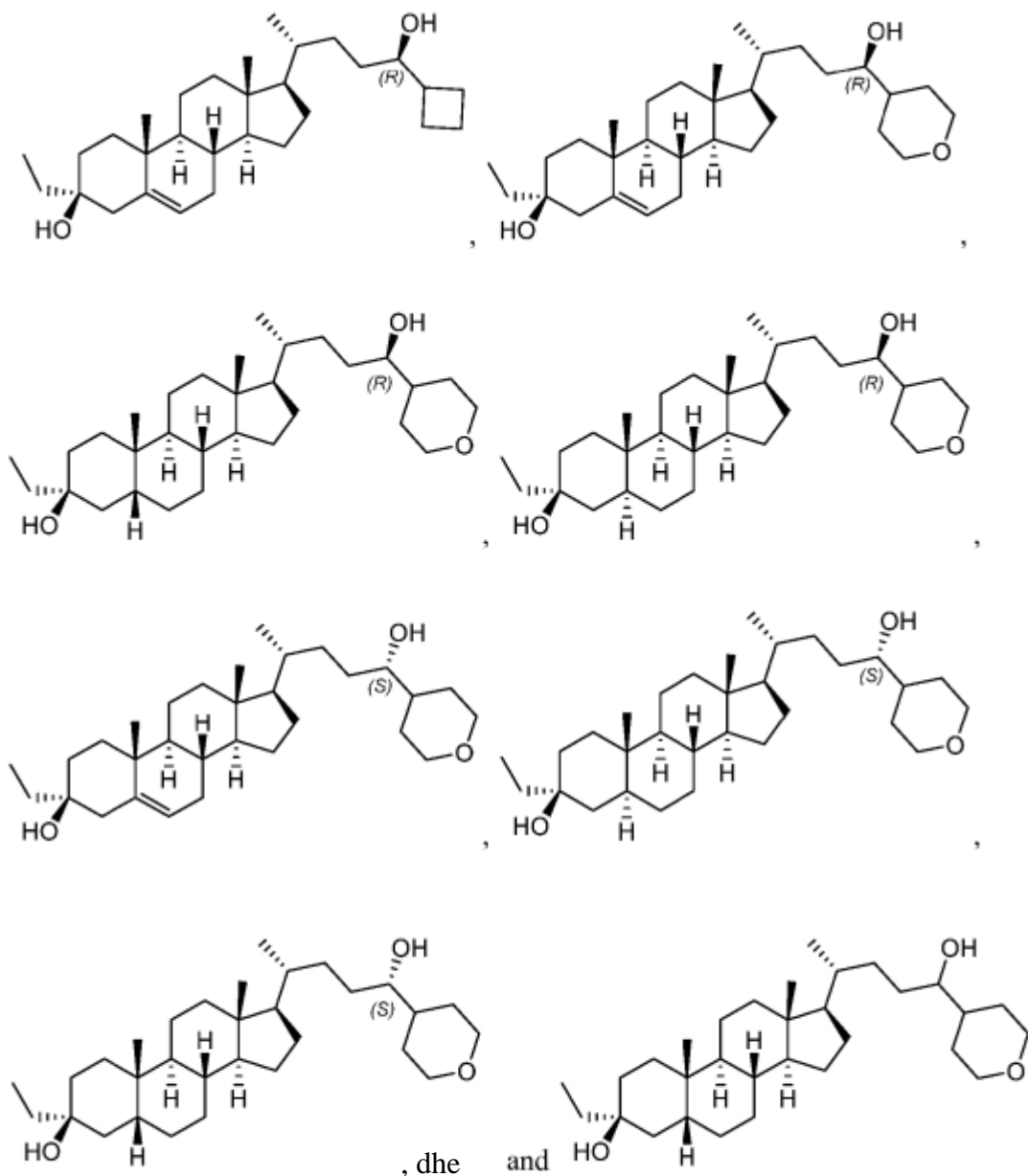
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

7. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) është zgjedhur nga:









ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

8. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Përbërja e pretendimit 1, për përdorim në terapi ose si një ilaç.

10. Përbërja e pretendimit 1, për përdorim në një metodë të nxitjes së qetësimit ose anestezisë, metoda që përfshin administrimin në një subjekt të një sasive efektive të një përbërjeje të pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, ose një kompozim farmaceutik të saj.

11. Përbërja e pretendimit 1, për përdorim në një metodë për trajtimin ose parandalimin e një çrregullimi, ku çrregullimi është një çrregullim gastrointestinal (GI) *p.sh.*, kapsllëk, sindroma e zorrës së irrituar (IBS), sëmundja inflamatorë e zorrëve (IBD) (*p.sh.*, kolit ulcerativ, sëmundja e Crohn), çrregullime strukturore që prekin GI, çrregullime anale (*p.sh.*, hemorroide, hemorroide të brendshme, hemorroide të jashtme, çarje anale, absceza perianale, fistula anale), polipe të zorrës së trashë, kancer, koliti, diabet, ose një çrregullim i sintezës së steroleve, metoda që përfshin administrimin në një subjekt në nevojë të saj të një sasive efektive të një përbërjeje të pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një kompozim farmaceutik i saj.

12. Përbërja e pretendimit 1, për përdorim në një metodë për trajtimin ose parandalimin e një gjendje të lidhur me SNQ, metoda që përfshin administrimin në një subjekt në nevojë të saj të një sasive efektive të një përbërjeje të pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një kompozim farmaceutik i saj.

13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 12, ku gjendja e lidhur me SNQ është një çrregullim i përshtatjes, çrregullim ankthi (që përfshin çrregullimin obsesiv kompulsiv, çrregullimin e stresit post-traumatik, dhe fobinë sociale), çrregullim i njohjes (që përfshin sëmundjen e Alzheimerit dhe forma të tjera të demencës), çrregullim disociativ, çrregullim i të ngrënit, çrregullim i humorit (që përfshin depresion (*p.sh.*, depresioni pas lindjes), çrregullimi bipolar, çrregullimi distimik, vetëvrasja), skizofrenia ose çrregullime të tjera psikotike (që përfshin çrregullimin skizoafektiv), çrregullimi i gjumit (që përfshin pagjumësinë), çrregullimi i lidhur me substanca, çrregullimi i personalitetit (që përfshin çrregullimin obsesiv kompulsiv të personalitetit), çrregullimet e spektrit të autizmit (që përfshin ato që përmbajnë mutacione në grupin e proteinave Shank (*p.sh.*, Shank3)), çrregullime neurozhvillimore (që përfshin sindromën Rett, kompleksin e Sklerozës Tuberoze), skleroza e shumëfishtë, çrregullime të sintezës së steroleve, dhimbje (që përfshin dhimbje akute dhe kronike), encefalopati dytësore në një gjendje mjekësore (që përfshin encefalopatinë hepatike dhe encefalitin e receptoreve anti-NMDA), çrregullimet e krizës (që përfshin statusin epileptik dhe forma monogjenike të epilepsisë si sëmundja e Dravet), goditje, dëmtime traumatike të trurit, çrregullim i lëvizjes (që përfshin sëmundjen e Huntingtonit dhe sëmundjen e Parkinsonit), dëmtim i shikimit, humbje e dëgjimit, dhe tringëllimë në vesh.

(11) **10360**

(97) EP3508196 / 14/07/2021

(96) 19154013.7 / 17/08/2015

(22) 03/08/2021

(21) AL/P/ 2021/571

(54) **KOMPOZIME TË PROMEDIKAMENTIT ARIPIPRAZOL**

06/10/2021

(30) 14181328 18/08/2014 EP and 201462038665 P 18/08/2014 US

(71) Alkermes Pharma Ireland Limited

Connaught House 1 Burlington Road, Dublin 4, D04 C5Y6, IE

(72) LIVERSIDGE, Elaine (250 Frist Avenue Unit 526, Charlestown, MA 02129); CRESSWELL, Philip (15 Pearse Court Pearse Street, Athlone); HICKEY, Magali (440 Pond Street, Westwood, MA 02090); MANSER, David (2 Mosstown Court, Keenagh County Longford); PALMIERI, Michael Jr. (179 South Street, Upton, MA 01568); PAQUETTE, Sara Montminy (11 Brigham Street Unit 15B, Hudson, MA 01749); PERKIN, Kristopher (23 Waterville Bealnamulla, Athlone Co. Roscommon); SMITH, Greg (134 John Scott Boulevard, Norton, MA 02766); STEINBERG, Brian (134 George Street, Arlington, MA 02476); TURNCLIFF, Ryan (21 Rossi Lane, Ashland, MA 01721); ZEIDAN, Tarek (499 Lowell Street, Lexington, MA 02420); CASH, Ethan P. (14 Ward Road, Sudbury, MA 01776); HARD, Marjie L. (10 Winter Street, Lexington, MA 02420)

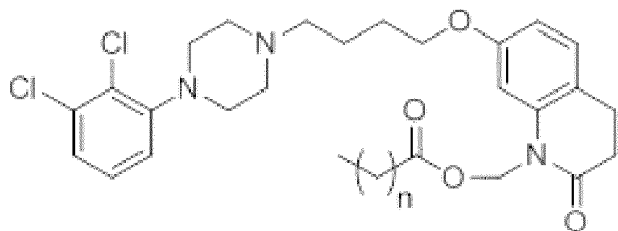
(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë e përgatitjes së një kompozimi që përfshin (i) një popullatë të grimcave të një promedikamenti aripiprazol që ka një madhësi grimce të bazuar në vëllim (Dv50) prej midis 50 dhe 700 nm siç përcaktohet nga teknikat e shpërndarjes së dritës dhe (ii) të paktën një stabilizues të sipërfaqes që përfshin një komponent të absorbuar i cili është absorbuar në sipërfaqen e grimcave të promedikamentit aripiprazol dhe një komponent të lirë të disponueshëm për tretshmërinë e promedikamentit të

aripirazolit, ku raporti i peshës së promedikamentit të aripirazolit me stabilizuesin e sipërfaqes është midis 10:1 dhe 26:1, dhe ku promedikamenti aripirazol ka formulën:



ku n është zero ose një numër i plotë më pak se 20,

ku të paktën një stabilizues i sipërfaqes është zgjedhur nga grupi i përbërë prej karboksimetil celulozës dhe një ester i acidit yndyror polioksietilen sorbitan;

metoda që përfshin hapat e mëposhtëm:

- (a) llogaritja e një sasive e të paktën një stabilizuesi të sipërpërmendur për t'u shtuar në kompozim në mënyrë që të sigurohet që të dy një komponent i absorbuar dhe një komponent i lirë i stabilizuesit të sipërpërmendur janë të pranishëm në kompozim;
- (b) prodhimi i një popullate grimcash të promedikamentit aripirazol që ka një madhësi grimce të bazuar në vëllim (Dv50) prej midis 50 dhe 700 nm siç përcaktohet nga shpërndarja e dritës; dhe
- (c) kombinimi i sasisë së stabilizuesit të sipërfaqes me popullatën e grimcave të promedikamentit aripirazol, i tillë që komponenti i absorbuar i sipërfaqes së stabilizuar është absorbuar në sipërfaqen e grimcave të promedikamentit aripirazol.

2. Metoda e pretendimit 1, ku hapi (b) dhe hapi (c) kryhen njëkohësisht me bluarje të promedikamentit të aripirazolës me stabilizuesin e pranishëm.

3. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 2, që përfshin më tej:

- (d) mbajtjen e një mostre të kompozimit për testim të sasisë së komponentit të lirë të stabilizuesit të sipërfaqes;
- (e) ndarjen e grimcave të aripirazolës lauroksil dhe stabilizuesit të sipërfaqes së absorbuar nga mjedisi i shpërndarjes në mostër për të formuar një supernatant; dhe
- (f) matjen e sasisë së stabilizuesit të sipërfaqes në supernatant duke përdorur një aparat kromatografie të lëngët me performancë të lartë (HPLC).

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që përfshin më tej hapin e:

- (g) kombinimit të grimcave të promedikamentit aripirazol dhe stabilizuesit të sipërfaqes me një medium shpërndarës për të formuar një kompozim të promedikamentit të shpërndarë aripirazol.

5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, që përfshin më tej:

(h) kombinimin e grimcave të promedikamentit aripiprazol që ka një madhësi grimce të bazuar në vëllim (Dv50) prej midis 50 dhe 700 nm me një popullatë shtesë të grimcave të promedikamentit aripiprazol që ka një madhësi grimce të bazuar në vëllim (Dv50) të paktën 100 nm më të madhe në madhësi.

6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 4 deri në 5, që përfshin më tej:

(i) mbushjen e kompozimit të promedikamentit të shpërndarë të aripiprazolës në një pajisje injektimi.

7. Metoda e pretendimit 6, ku pajisja e injektimit është një shiringë e mbushur paraprakisht.

8. Metoda e pretendimit 6, ku pajisja e injektimit është një auto-injektuese.

9. Metoda e pretendimit 6, ku pajisja e injektimit është një shiringë pa gjilpërë.

10. Metoda e pretendimit 6, ku pajisja e injektimit është një shiringë me dy dhoma.

11. Metoda e pretendimit 10, që përfshin më tej hapin e

(j) mbushjes së kompozimit të promedikamentit aripiprazol në një dhomë të shiringës me dy dhoma, dhe mbushjes së dhomës tjetër të shiringës me dy dhoma me një kompozim të dytë.

12. Metoda e pretendimit 11, ku kompozimi i dytë është një kompozim i dytë promedikamenti aripiprazole, që ka një madhësi grimce të bazuar në vëllim (Dv50) prej (a) më pak se 1000 nm, (b) midis 1000 dhe 5000 nm ose (c) më të madhe se 5000 nm.

13. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku hapi (b) kryhet duke bluar popullatën e promedikamentit të aripiprazolës.

14. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku hapi (a) kryhet në mënyrë të tillë që sasia e stabilizuesit të lirë është më e madhe se 0.0% (w/w) dhe më e vogël se 3.0% (w/w) të kompozimit.

15. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku raporti i peshës së promedikamentit aripiprazol me stabilizuesin e sipërfaqes është midis 15:1 dhe 20:1.

16. Metoda e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku raporti i peshës së promedikamentit të me stabilizuesin e sipërfaqes është 17:1.

(11) **10361**

(97) EP3436437 / 19/05/2021

(96) 17714751.9 / 31/03/2017

(22) 03/08/2021

(21) AL/P/ 2021/573

(54) **DERIVATET E INDOLINËS SË ZËVENDËSUAR SI FRENUES TË REPLIKIMIT VIRAL TË ETHEVE TROPIKALE**

06/10/2021

(30) 16163488 01/04/2016 EP

(71) Janssen Pharmaceuticals, Inc. and Katholieke Universiteit Leuven

1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, US ;KU Leuven Research & Development Waaistraat 6, Bus 5105, 3000 Leuven, BE

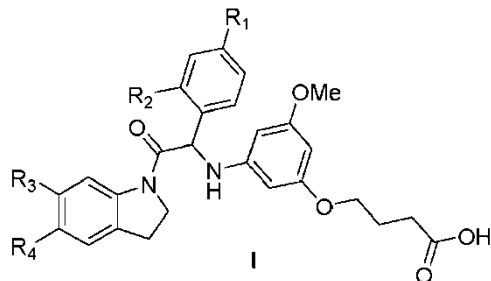
(72) BONFANTI, Jean-François (c/o Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); KESTELEYN, Bart Rudolf Romanie (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BARDIOT, Dorothée Alice Marie-Eve (c/o Cistim Leuven vzwGaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee)) ;MARCHAND, Arnaud Didier M (c/o Cistim Leuven vzwGaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee))

(74) Krenar LOLOÇI

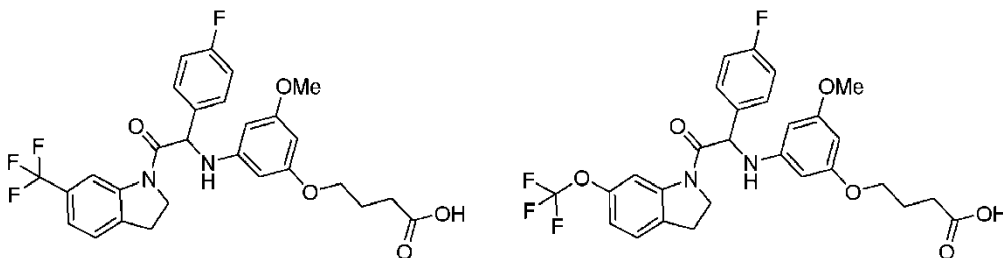
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

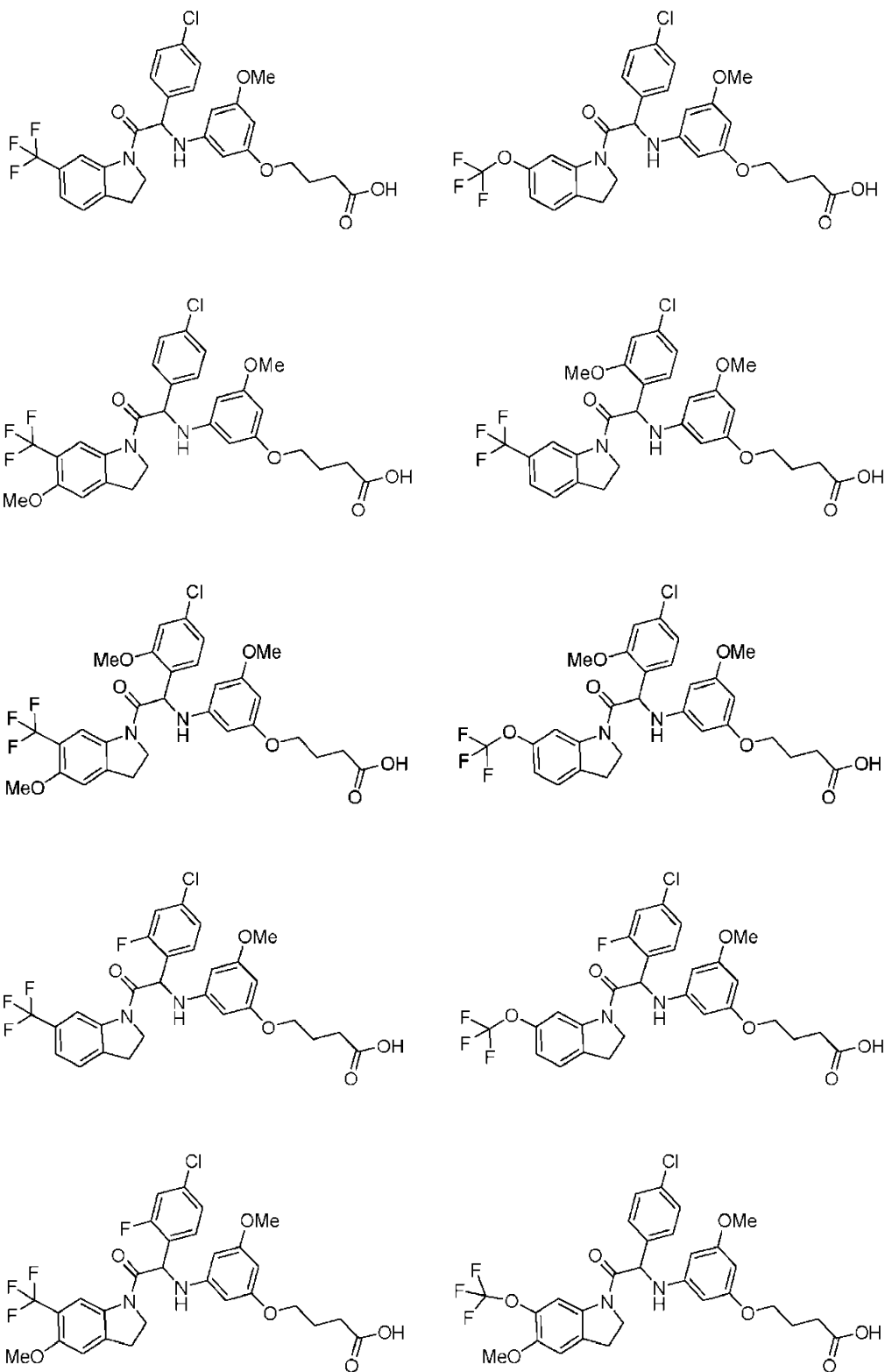
(57)

1. Një përbërje që ka formulën (I)



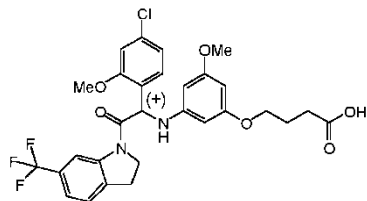
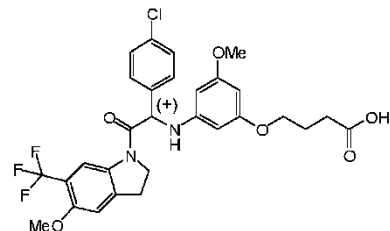
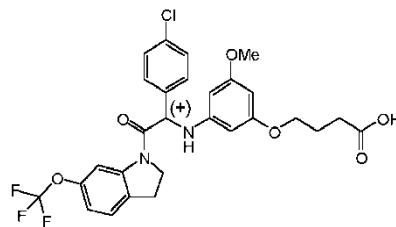
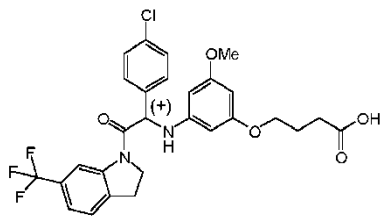
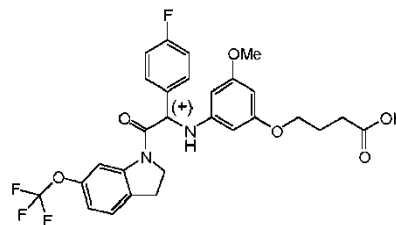
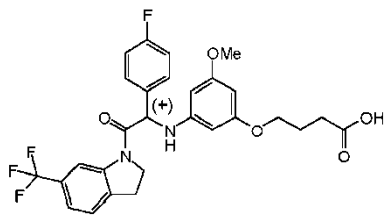
një formë stereoizomerike, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku përbërjet janë zgjedhur nga grupi që përfshin:

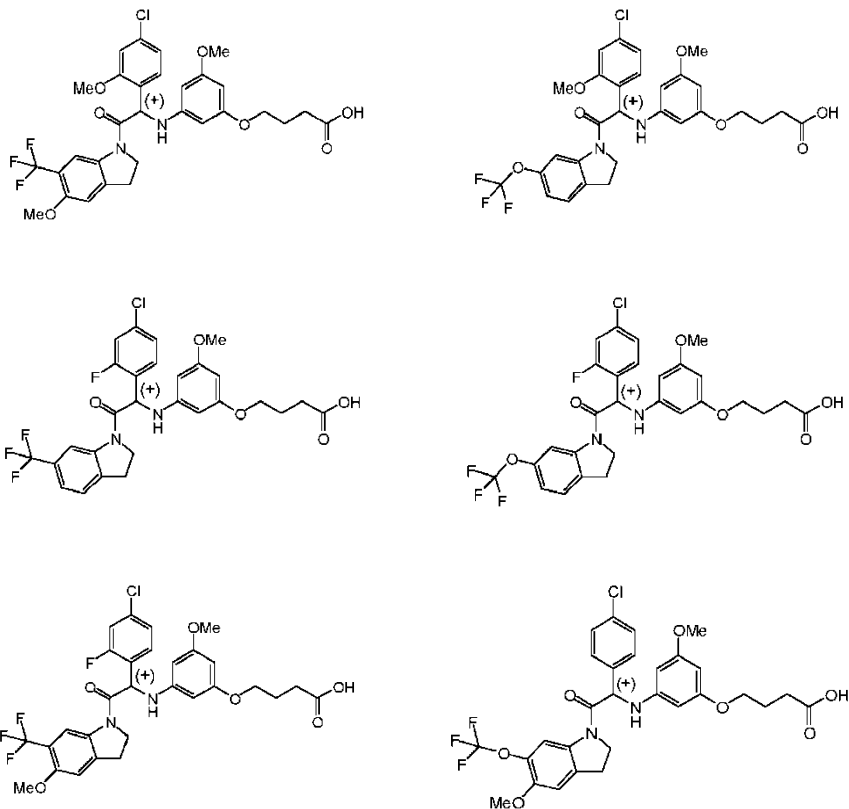




2. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas pretendimit 1 ose forma stereoizomerike e tij, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i tij së bashku me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose forma stereoizomerike e saj, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 2 për përdorim si një ilaç.
4. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose forma stereoizomerike e saj, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 2 për përdorim në trajtimin e etheve tropikale.
5. Një përbërje siç përfaqësohet nga ndonjëra prej formulave strukturore nga pretendimi 1, një formë stereoizomerike, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj për përdorim në frenimin e replikimit të virusit(eve) të etheve tropikale në një mostër biologjike ose pacient.
6. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 5 që përfshin më tej bashkë-administrimin e një agjenti shtesë terapeutik.
7. Përbërja për përdorim e pretendimit 6 ku agjenti shtesë terapeutik i sipërpërmendur është zgjedhur nga një agjent antiviral ose vakcina e etheve tropikale, ose të dyja.
8. Përbërja siç pretendohet në pretendimin 1, ku përbërja është





ose një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

9. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas pretendimit 8, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht të pranueshëm të tij së bashku me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

10. Një përbërje sipas pretendimit 8, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 9 për përdorim si një ilaç.

11. Një përbërje sipas pretendimit 8, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 9 për përdorim në trajtimin e etheve tropikale.

12. Një përbërje siç përfaqësohet nga ndonjëra prej formulave strukturore nga pretendimi 8, një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj për përdorim në frenimin e replikimit të virusit(eve) të etheve tropikale në një mostër biologjike ose pacient.

13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 12 e cila përfshin më tej bashkë-administrimin e një agjenti shtesë terapeutik.

14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 13 ku agjenti shtesë terapeutik i sipërpërmendur është zgjedhur nga një agjent antiviral ose vaksina e etheve tropikale, ose të dyja.

(11) **10362**

(97) EP3609808 / 30/06/2021

(96) 18712816.0 / 12/03/2018

(22) 03/08/2021

(21) AL/P/ 2021/574

(54) **ENË SHPËRNDARËSE**

06/10/2021

(30) 102017121702 19/09/2017 DE

(71) INOTECH Kunststofftechnik GmbH

Boschstraße 3, 92507 Nabburg, DE

(72) GLEIXNER, Josef (Kapellenflecke 9, 92507 Nabburg)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një enë shpërndarëse (1) që përbëhet prej një ene të jashtme (2) dhe një ene të brendshme (3) për të marrë një lëng, ku ena e jashtme (2) dhe ena e brendshme (3) janë të përfshira prej plastikë të formuar me goditje, të cilat nuk formojnë një lidhje materiale me njëra tjetrën, dhe një plastikë të parë nga e cila ena e brendshme (3) është formuar ka një elasticitet më të lartë se një plastikë e dytë nga e cila ena e jashtme (2) është formuar, ashtu që ena e brendshme (3) është e deformueshme, dhe ku ena e jashtme (3) përfshin të paktën një hapje të barazimit të presionit (4) për barazimin e presionit në zonën (25) mes enës së jashtme (2) dhe enës së brendshme (3),

ena e brendshme (3) përfshin një zonë të parë të gojës (6) dhe ena e jashtme (2) përfshin një zonë të dytë të gojës (7), ku zona e parë e gojës (6) mund të zhvendoset në krahasim me zonën e dytë të gojës (7) në drejtim të gojës (8),

karakterizuar në atë që

ena e brendshme (3) përfshin mbi një anë të jashtme të saj të paktën një projeksion të parë komplementar (9) për të mbyllur hapjen e barazimit të presionit (4), e cila del në hapjen e barazimit të presionit (4) dhe është lidhur me hapjen e barazimit të presionit (4) para zhvendosjes së zonës së parë të gojës (6) në krahasim me zonën e dytë të gojës (7), dhe projeksioni i parë (9) është shkëputur nga hapja e barazimit të presionit (4) pas zhvendosjes së zonës së parë të gojës (6).

2. Ena shpërndarëse (1) sipas pretendimit 1,

karakterizuar në atë që

zona e parë e gojës (6) zgjatet të paktën pjesërisht më tej në drejtimin e gojës (8) pastaj zonën e dytë të gojës (7).

3. Ena shpërndarëse (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

zona e parë e gojës (6) përfshin një projeksion të dytë (10), i cili zgjatet kryesisht pingul me drejtimin e gojës (8), dhe ka një distancë të parë (11) nga zona e dytë e gojës (7) në drejtimin e gojës (8) para zhvendosjes, dhe një distancë të dytë (12) nga zona e dytë e gojës (7) pas zhvendosjes, ku distanca e dytë (12) është më pak se distanca e parë (11).

4. Ena shpërndarëse sipas pretendimit 3,

karakterizuar në atë që

distanca e parë (11) shtrihet brenda një intervali prej 1-10 mm.

5. Ena shpërndarëse (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme,

karakterizuar në atë që

zona e dytë e gojës (7) përfshin një projektion të tretë (13), i cili kryesisht zgjatet pingul me drejtimin e gojës (8).

6. Ena shpërndarëse (1) me një pajisje pompimi (14), ku pajisja e pompimit mund të mbyllet mbi enën shpërndarëse sipas njërit prej pretendimeve 1-5,

karakterizuar në atë që

pajisja e pompimit (14) është dizenuar në mënyrë të tillë që një zhvendosje e zonës së parë të gojës (6) në krahasim me zonën e dytë të gojës (7) zhvillohet ndërsa mbyllet pajisja e pompimit mbi enën shpërndarëse (1).

7. Ena shpërndarëse (1) sipas pretendimit 6,

karakterizuar në atë që

një pajisje mbajtëse (15) me një projektion të katërt (16) është siguruar, e cila pas procesit të mbylljes është lidhur me një projektion të tretë (13) nëpërmjet të paktën një prej të mëposhtmeve të zgjedhur nga grupi i lidhjes së shpejtë, fiksimit ose lidhjes me vidë.

8. Një pajisje (100) për prodhimin e një ene shpërndarëse (1) sipas njërit prej pretendimeve 1-6, që përbëhet prej një ene të jashtme (2) dhe një ene të brendshme (3) për të marrë një lëng në një proces të formimit të goditjes me injeksion për formimin injeksion të një preforme dhe fryrjen e shtrirë të preformës brenda të njëjtës pajisje, ku pajisja përfshin:

- a. një njësi e formimit injeksion shumëkomponent (104) për spërkatjen në preformë (101) që përbëhet prej të paktën dy shtresave (102, 103), ku plastika e shtresës së parë (103) nuk hyn në asnjë lidhje materiale me plastikën e shtresës së dytë (102), dhe plastika e shtresës së parë (103) ka një elasticitet më të lartë se plastika e shtresës së dytë (102);
- b. një bërthamë e derdhur me injeksion (106), mbi të cilën shtresat (102, 103) që përfshin preformën (101) janë aplikuar;
- c. një zgavër e parë (105) për të formuar shtresën e parë (103);
- d. një zgavër e dytë (107) për të formuar shtresën e dytë (102), në të cilën një bërthamë e portës rrëshqitëse (108) mund të futet;
- e. një bërthamë e portës rrëshqitëse (108) që ka të paktën një projektion të portës rrëshqitëse (109), i cili del në zgavrën e dytë (107), ku nëpërmjet të paktën një projekcioni të portës rrëshqitëse (109) të bërthamës së portës rrëshqitëse (108) e vendosur në zgavrën e dytë (107) të paktën një zonë (110) në shtresën e dytë (102) është lënë jashtë, e cila përbën të paktën një hapje të barazimit të presionit (4) në enën e jashtme (2);
- f. një njësi e formimit të goditjes së shtrirjes (111) për formimin e goditjes me shtrirje të preformës (101) që nxehej në një proces të formimit të injeksionit dhe ka temperaturën e përpunimit të kërkuar për derdhjen e goditjes me shtrirje në enën shpërndarëse (1),

zgavra e parë (105) dhe zgavra e dytë (107) janë dizenuar në mënyrë të tillë që një zhvendosje e zonës së parë të gojës (6) në krahasim me zonën e dytë të gojës (7) mund të kryhet pas formimit të goditjes së shtrirjes,

karakterizuar në atë që

zgavra e parë përfshin një zonë zmadhimi (105') për të formuar një projektion të parë (9), ku bërthama e portës rrëshqitëse (108) te zona e zmadhimit (105') del në zgavrën e dytë, është në kontakt me të fundit, dhe është dizenuar në mënyrë të tillë që të formojë hapjen e barazimit të presionit (4).

(11) **10363**

(97) EP3119888 / 28/07/2021

(96) 15765851.9 / 19/03/2015

(22) 04/08/2021

(21) AL/P/ 2021/575

(54) **PËRBËRJET PËR RREGULLIMIN E SHPREHJES SË ATAKSINËS 2**

06/10/2021

(30) 201461955705 P 19/03/2014 US and 201461982131 P 21/04/2014 US

(71) Ionis Pharmaceuticals, Inc.

2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US

(72) HUNG, Gene (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010); FREIER, Susan, M. (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010) ;BENNETT, C., Frank (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një oligonukleotid një fije i modifikuar përbëhet nga 12 deri në 30 nukleozid të lidhur dhe ka një sekuençë nukleobazë që përfshin të paktën 12 nukleobaza të njëpasnjëshme të ndonjë prej sekuençave të nukleobazave të SEQ ID NOs: 18, 19, ose 98, ku sekuenca e nukleobazës e oligonukleotidit të modifikuar është të paktën 90% plotësuese e SEQ ID NO: 1 ose SEQ ID NO: 2 dhe ku oligonukleotidi një fije i modifikuar zvogëlon shprehjen e Ataksinës-2 mRNA dhe/ose të proteinës.
2. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i pretendimit 1, ku sekuenca e nukleobazës së oligonukleotidit të modifikuar është të paktën 95%, ose 100% plotësuese e SEQ ID NO: 1 ose SEQ ID NO: 2.
3. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje ndërnukleozide e modifikuar; sipas dëshirës ku:
 - a) të paktën një lidhje ndërnukleozide e modifikuar është një lidhje ndërnukleozide fosforotioati; ose
 - b) çdo lidhje ndërnukleozide e modifikuar është një lidhje ndërnukleozide fosforotioati.
4. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku:
 - a) të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje ndërnukleozide fosfodiester; dhe/ose
 - b) të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje fosforotioati dhe të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje fosfodiester.
5. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku të paktën një nukleozid përfshin një nukleobazë të modifikuar; sipas dëshirës ku nukleobaza e modifikuar është një 5-metilcitozina.
6. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku të paktën një nukleozid i oligonukleotidit të modifikuar përmban një sheqer të modifikuar.
7. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i pretendimit 6, ku të paktën një sheqer i modifikuar është një sheqer biciklik; sipas dëshirës ku sheqeri biciklik përmban një urë 4'-CH(R)-O-2' ku R është, në mënyrë të pavarur, H, C₁-C₁₂ alkil, ose një grup mbrojtës; më tej sipas dëshirës ku:

- a) R është metil; ose
- b) R është H.

8. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i pretendimit 6, ku të paktën një sheqer i modifikuar përfshin një grup metoksietil-O-2' ose një grup metili-O-2'.

9. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku oligonukleotidi i modifikuar përfshin:

një segment të ndërprer i përbër nga 10 deoksinukleozide të lidhur;
një segment anësor 5' i përbër nga 5 nukleozide të bashkuar; dhe
një segment anësor 3' i përbër nga 5 nukleozide të bashkuar;
ku segmenti i ndërprer është i pozicionuar midis segmentit anësor 5' dhe segmentit anësor 3' dhe ku secili nukleozid i secilit segment anësor përmban një sheqer të modifikuar.

10. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku oligonukleotidi i modifikuar përbëhet nga 20 nukleozide të bashkuar.

11. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme përbëhet nga 20 nukleozide të bashkuar dhe ka një sekuençë nukleobazë që përfshin të paktën 15 nukleobaza të njëpasnjëshme të SEQ ID NO: 18, ku sekuenca nukleobazë e oligonukleotidit të modifikuar është 100% plotësuese e SEQ ID NO: 1 ose SEQ ID NO: 2, ku të paktën një nukleozid i oligonukleotidit të modifikuar përmban një sheqer të modifikuar, ku të paktën një sheqer i modifikuar përmban një grup metoksietili-O-2', ku të paktën një nukleozid përmban një nukleobazë të modifikuar që është një metilcitozin-5, ku të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje fosforotiati dhe të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje fosfodiester, dhe ku oligonukleotidi një fije i modifikuar zvogëlon shprehjen e Ataksinës-2 mRNA dhe/ose proteinës.

12. Oligonukleotidi një fije i modifikuar i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme përbëhet nga 20 nukleozide të bashkuar dhe ka një sekuençë nukleobazë që përfshin të paktën 19 nukleobaza të njëpasnjëshme të SEQ ID NO: 19, ku sekuenca nukleobazë e oligonukleotidit të modifikuar është 100% plotësuese e SEQ ID NO: 1 ose SEQ ID NO: 2, ku të paktën një nukleozid i oligonukleotidit të modifikuar përmban një sheqer të modifikuar, ku të paktën një sheqer i modifikuar përmban një grup metoksietili-O-2', ku të paktën një nukleozid përmban një nukleobazë të modifikuar që është metilcitozina-5, ku të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje fosforotiati dhe të paktën një lidhje ndërnukleozide është një lidhje fosfodiester, dhe ku oligonukleotidi një fije i modifikuar zvogëlon shprehjen e Ataksinës-2 mRNA dhe/ose proteinës.

13. Një përbërje që përfshin oligonukleotidin një fije të modifikuar e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme dhe të paktën një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm ose hollues, ku sipas dëshirës holluesi farmaceutikisht i pranueshëm është kripë fosfat-buffered (PBS).

14. Përbërja e pretendimit 13, ku oligonukleotidi i modifikuar është kripë natriumi.

(11) **10364**

(97) EP3668856 / 23/06/2021

(96) 18755815.0 / 16/08/2018

(22) 05/08/2021

(21) AL/P/ 2021/576

(54) **PËRBËRJET E REJA TË TETRAZOL DHE PËRDORIMET E TYRE NË TRAJTIMIN E TURBEKULOZIT**

06/10/2021

(30) 17382574 17/08/2017 EP

(71) GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) ALEMPARTE-GALLARDO, Carlos (GlaxoSmithKlineParque Tecnológico de MadridCalle Doctor Severo OchoaTres Cantos, 28760 Madrid); ESQUIVIAS PROVENCIO, Jorge (GlaxoSmithKlineParque Tecnológico de MadridCalle Doctor Severo OchoaTres Cantos, 28760 Madrid) ;ENCINAS, Lourdes

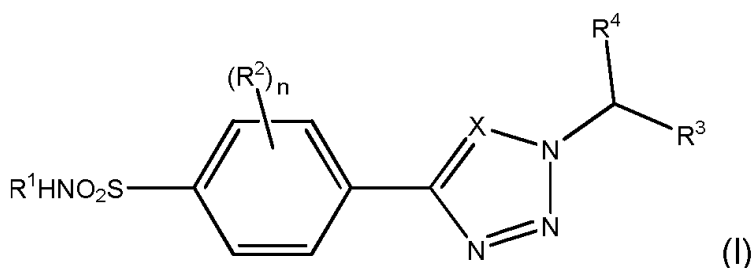
(GlaxoSmithKlineParque Tecnológico de MadridCalle Doctor Severo OchoaTres Cantos, 28760 Madrid)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I) ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme:



ku

X është CH ose N;

n është 0, 1 ose 2;

R¹ është metil, etil, cianometil, acetamid i lidhur në C, acetat metili, 2-hidroksietil, 2-hidroksi-1-propil, 1,3-dihidroksi-2-propil ose 1,2-dihidroksi-3-propil;

R² është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, amino, hidroksimetil, C₁₋₂ alkil zëvendësuar jodetyrimisht me deri në tre fluor ose C₁₋₂ alkoksi zëvendësuar jodetyrimisht me deri në tre fluor;

R³ është fenil, piridinil, pirimidinil, pirazinil ose piridazinil ku secili prej këtyre grupeve mund të jetë zëvendësuar jodetyrimisht me një ose dy zëvendësues të zgjedhur nga halo, ciano, C₁₋₂ alkil zëvendësuar jodetyrimisht me deri në tre fluor dhe C₁₋₂ alkoksi zëvendësuar jodetyrimisht me deri në tre fluor, ku zëvendësuesit mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm; ose

R³ është cikloheksil i cili mund të jetë zëvendësuar jodetyrimisht me një ose dy fluor ose klor ku secili zëvendësues mund të jetë ngjitur të njëjtit atom karboni dhe secili zëvendësues mund të jetë i njëjtë ose i ndryshëm; ose

R³ është tetrahidropiran; dhe

R⁴ është H ose metil.

2. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 1, ku X është N.

3. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku R⁴ është H.

4. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve paraprijës, ku n është 0.

5. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve paraprijës, ku R¹ është metil, cianometil, acetamid i lidhur në C, 2-hidroksietil, (R)-2-hidroksi-1-propil ose (S)-2-hidroksi-1-propil.

6. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve paraprijës, ku R³ është fenil, piridinil ose pirimidinil, ku secili prej këtyre grupeve mund të jetë zëvendësuar jodetyrimisht me një zëvendësues të zgjedhur nga fluor, klor, ciano, metil, difluorometil (-CHF₂), trifluorometil, metoksi dhe trifluorometoksi (-OCF₃).

7. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku R³ është fenil ose piridinil, ku secili prej këtyre grupeve mund të jetë zëvendësuar jodetyrimisht me një zëvendësues të zgjedhur nga halo, ciano, C₁₋₂ alkil zëvendësuar jodetyrimisht me deri në tre fluor dhe C₁₋₂ alkoksi zëvendësuar jodetyrimisht me deri në tre fluor.

8. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve paraprijës, ku R³ është piridinil zëvendësuar jodetyrimisht me fluor ose klor.

9. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve paraprijës, ku R³ është 2-piridinil zëvendësuar jodetyrimisht me fluor.

10. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve paraprijës zgjedhur nga:

(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid);

N-(2-hidroksietil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;

4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzenesulfonamid;

N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;

N-etil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;

N-(2-hidroksietil)-4-(2-(4-metoksibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;

N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;

4-(2-(4-klorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;

4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;

4-(2-(4-(difluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;

4-(2-((4,4-difluorocicloheksil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;

(R)-N-(2-hidroksiopropil)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid

(R)-4-(2-((4,4-difluorocicloheksil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksiopropil)benzenesulfonamid;

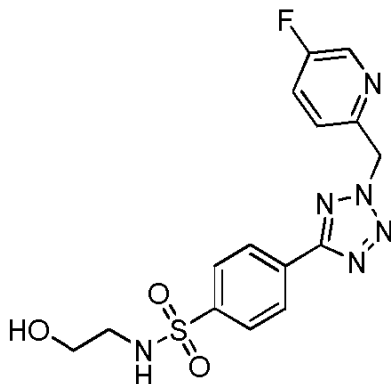
(S)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksipropil)benzenesulfonamid;
N-(1,3-dihidroksipropan-2-il)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(1,3-dihidroksipropan-2-il)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2,3-dihidroksipropil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
4-(2-((5-kloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
4-(2-(4-etilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
4-(2-((5-cianopiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
4-(2-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
(R)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksipropil)benzenesulfonamid;
(R)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksipropil)benzenesulfonamid;
(R)-N-(2-hidroksipropil)-4-(2-((5-metoksipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
(R)-N-(2-hidroksipropil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
(R)-N-(2-hidroksipropil)-4-(2-(4-metoksibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
4-(2-(3-fluoro-4-metoksibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((5-metoksipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
(N-(2-hidroksietil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
N-(2-hidroksietil)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2-(4-(2-(4-metoksibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-(4-metilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-(3,4-difluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-((4,4-difluorocicloheksil)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-((5-kloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetat metili;
2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetat metili;
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)-2-metoksibenzenesulfonamid);

(N-(2-hidroksietil)-2-metoksi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)-2-metoksibenzenesulfonamid);
(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)-2-metoksibenzenesulfonamid);
(2-metoksi-N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
(N-(cianometil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metoksifenilsulfonamido)acetamid;
2-(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metoksifenilsulfonamido)acetamid;
2-(2-metoksi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
(N-(cianometil)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
(N-(cianometil)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
(N-(cianometil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
(N-(cianometil)-2-metoksi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
(N-(cianometil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzenesulfonamid);
(N-(cianometil)-4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzenesulfonamid);
(4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-hidroksietil)benzene sulfonamid);
(N-(2-hidroksietil)-4-(1-(4-metoksibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzenesulfonamid);
(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid);
(N-(2-hidroksietil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzenesulfonamid);
(4-(1-(4-cianobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid);
(N-(2-hidroksietil)-4-(1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzenesulfonamid);
(2-(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsulfonamido)acetamid);
(2-(4-(1-((4,4-difluorocicloheksil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsulfonamido)acetamid);
(R)-4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-hidroksipropil)benzenesulfonamid;
4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)-2-metilbenzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-2-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)-3-metilbenzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-3-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil) benzenesulfonamid;
2-fluoro-N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2-fluoro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
2-fluoro-N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
4-(2-(cicloheksilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-2-fluoro-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
2-kloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
3-kloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;

2-(2-kloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid;
3-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
3-fluoro-N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2,3-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
2,3-difluoro-N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2,6-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
(R)-2,6-difluoro-N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid
N-(cianometil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(cianometil)-4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(cianometil)-4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(cianometil)-4-(2-((5-metoksipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(cianometil)-4-(2-((6-metoksipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(cianometil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2-((4-(2-((4,4-difluorocicloheksil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metoksifenil)sulfonamido)acetamid;
2-((4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)acetamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-(4-(trifluorometoksi)benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-(4-(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
4-(2-(4-etoksibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
4-(2-(cicloheksilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
(N-(2-hidroksietil)-4-(2-((5-metoksipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid);
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-(piridazin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-4-(2-(piridazin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzenesulfonamid;
N-(2-hidroksietil)-2-metoksi-4-(2-((5-metoksipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesulfonamid;
2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)-5-metilbenzenesulfonamid;
(4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid);
4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
4-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-hidroksietil)benzenesulfonamid;
2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)acetamid; dhe

2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metoksifenilsulfonamido)acetamid.

11. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 10, ku përbërja është 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2 hidroksietil)benzenesulfonamid që ka strukturën në vijim:



12. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 11, për përdorim në terapi.

13. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 11, për përdorim në trajtimin e tuberkulozit.

14. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 11, për përdorim në trajtimin e infeksionit mykobakterial.

15. Një përbërje ose kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme për përdorim sipas pretendimit 14, ku infeksioni mykobakterial është një infeksion i *Mycobacterium tuberculosis*.

16. Një përbërje ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 11, për përdorim në trajtimin e një sëmundje të shkaktuar nga infeksioni me një mykobakter.

17. Një përbërje ose kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme për përdorim sipas pretendimit 16, ku sëmundja është tuberkuloz.

18. Një kompozim farmaceutik që përfshin (a) një përbërje ose kripë prej saj farmaceutikisht të pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 11; dhe (b) një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

19. Një kombinim i (a) një përbërje ose kripe të saj farmaceutikisht të pranueshme sipas ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 11; dhe (b) të paktën i një agjenti tjetër anti-mykobakterial.

20. Një kombinim sipas pretendimit 19, ku të paktën një agjent tjetër anti-mykobakterial është një agjent anti-tuberkuloz.

21. Një kombinim sipas pretendimit 20, ku agjenti anti-tuberkuloz është zgjedhur nga isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, moxifloxacin, rifapentine, clofazimine, ethionamide, prothionamide, isoxyl, thiacetazone, diarylquinoline si bedaquiline (TMC207) ose TBAJ-587, nitroimidazo-oxazine PA-824 (pretomanid), delamanid (OPC-67683), një oxazolidinone i tillë si linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), posizolid (AZD-5847) ose TBI-223, EMB analogue SQ109, OPC-167832, GSK3036656A (njohur gjithashtu si GSK070), GSK2556286, GSK3211830, një benzothiazinone i tillë si BTZ043 ose PBTZ169, një azaindole i tillë si TBA-7371, një dinitrobenzamide, ose një beta-laktam i tillë si sanfetrinem, meropenem, faropenem, ertapenem, tebipenem ose kombinime të beta-laktam të tillë si AUGMENTIN (amoxicillin-clavulanate).

22. Një kombinim sipas ndonjë prej pretendimeve 19 deri në 21, që për më tepër përfshin një agjent antiviral, duke përfshirë një agjent antiretroviral.

23. Një kombinim sipas pretendimit 22, ku agjenti antiretroviral është zgjedhur nga zidovudine, didanosine, lamivudine, zalcitabine, abacavir, stavudine, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudine, todoxil, emtricitabine, alovudine, amdoxovir, elvucitabine, nevirapine, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirine, lersivirine, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirine, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 dhe BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosine, tenofovir, lopinavir, ose darunavir.

(11) **10365**

(97) EP3445743 / 04/08/2021

(96) 17724459.7 / 18/04/2017

(22) 05/08/2021

(21) AL/P/ 2021/577

(54) **PROMEDIKAMENT I DERIVATIT TË AMINO ACIDIT**

06/10/2021

(30) 2016083147 18/04/2016 JP

(71) Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

24-1, Takada 3-chome Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP

(72) OTAKE, Norikazu (c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1, Takada 3-chomeToshima-ku, Tokyo

170-8633); HASHIHAYATA, Takashi (c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1,Takada 3-

chomeToshima-ku, Tokyo 170-8633); MATSUDA, Yohei (c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-

1,Takada 3-chomeToshima-ku, Tokyo 170-8633); MASUDA, Seiji (c/o Taisho Pharmaceutical Co.

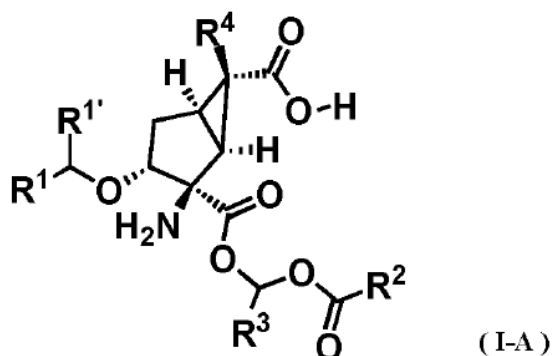
Ltd.24-1,Takada 3-chomeToshima-ku, Tokyo 170-8633) ;YAMAUCHI, Yuko (c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1,Takada 3-chomeToshima-ku, Tokyo 170-8633)

(74) Vjollca Kryeziu

Rruga Idriz Dollaku, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tiranë, KUTIA POSTARE 8198

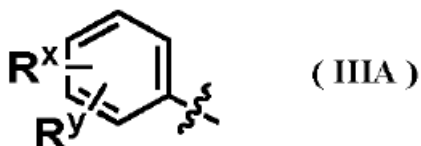
(57)

1. Përgatesë e përfaqësuar nga formula (I-A):



ku

R^1 përfaqëson një grup alkil C_{1-6} , një grup heteroaril opsionalisht i zëvendësueshëm nga një atom halogjen, ose formula e mëposhtëme (III A):



ku R^x përfaqëson një atom hidrogjen, një atom halogjen, një grup alkil C_{1-6} , ose një grup alkoksi C_{1-6} , ku grupi alkil C_{1-6} dhe grupi alkoksi C_{1-6} janë secili opsionalisht të zëvendësueshëm nga një deri tre atome halogjeni, dhe

R^y përfaqëson një atom hidrogjen, një atom fluorine, një grup alkil C_{1-6} , ose një grup alkoksi C_{1-6} , ku grupi alkil C_{1-6} dhe grupi alkoksi C_{1-6} janë secili opsionalisht të zëvendësueshëm nga një deri tre atome halogjeni,

$R^{1'}$ përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup alkil C_{1-6} ,

ose R^1 dhe $R^{1'}$ opsionalisht formojnë një cikloalkane C_{3-8} së bashku me atomin e karbonit pranë tij,

R^2 përfaqëson një grup alkil C_{3-6} , një grup cikloalkil C_{3-8} opsionalisht të zëvendësueshm nga një deri në tre grupe alkili C_{1-6} , një grup cikloalkoksi opsionalisht të zëvendësueshm nga një deri në tre grupe alkil C_{1-6} dhe që mund të kenë një grup alkilen C_{1-5} që lidh në mënyrë të tërthortë dy atome të ndryshme karboni në unazë, një grup adamantili opsionalisht të zëvendësueshm nga një deri në tre grupe alkili C_{1-6} , ose një grup fenil,

R^3 përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup alkil C_{1-6} , dhe

R^4 përfaqëson një atom hidrogjen ose një atom fluorine,

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

2. Përgatesa sipas pretendimit 1, ku R^4 është një atom fluorine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

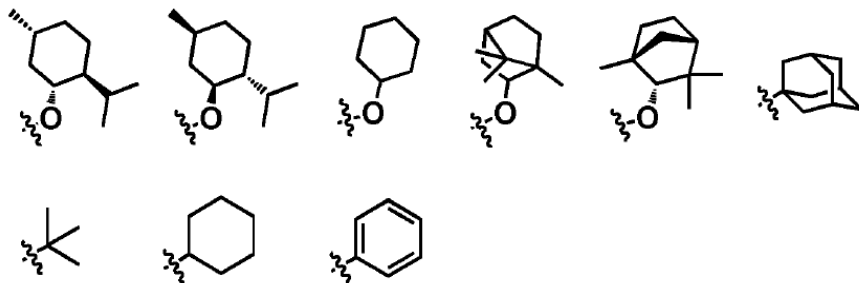
3. Përgatesa sipas pretendimit 2, ku

R^1 është një grup etil, një grup 4-fluorofenil, një grup 3,4- difluorofenil, një grup 4-fluoro-3-metoksifenil, një grup 4- (trifluorometil)fenil, një grup 3-fluorofenil, një grup 4- metilfenil, një grup 6-kloropiridin-2-il, një grup 6- kloropiridin-3-il, një grup 5-kloropiridin-2-il ose një grup 2- metilpropil,

$R^{1'}$ përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup metil,

ose R^1 dhe $R^{1'}$ opsionalisht mund të formojnë një ciklopentan së bashku me atomin e karbonit pranë tij.

R^2 përfaqëson çdonjeren prej strukturave te grupit të mëposhtëm të formulave (IIIB):



(IIIB)

dhe

R^3 është një atom hidrogjen ose një grup alkil C_{1-6} , ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

4. Përgatesa sipas pretendimit 1, ku R^4 është një atom hidrogjen, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

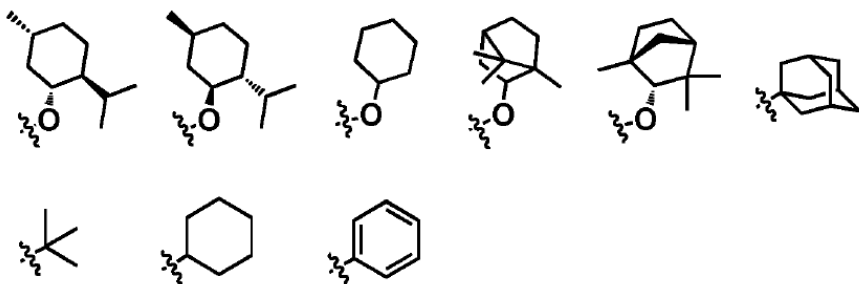
5. Përgatesa sipas pretendimit 4, ku

R^1 është një grup etil, një grup 4-fluorofenil, një grup 3,4-difluorofenil, një grup 4-fluoro-3-metoksifenil, një grup 4-(trifluorometil)fenil, një grup 3-fluorofenil, një grup 4-metilfenil, një grup 6-kloropiridin-2-il, një grup 6-kloropiridin-3-il, një grup 5-kloropiridin-2-il ose një 2-metilpropil,

$R^{1'}$ përfaqëson një atom hidrogjeni ose një grup metil,

ose R^1 dhe $R^{1'}$ opsionalisht formojnë një ciklopentan së bashku me atomin e karbonit pranë tij,

R^2 përfaqëson çdonjeren prej strukturave të grupit të mëposhtëm të formulave (IIIB):



(IIIB)

dhe

R^3 është një atom hidrogjen ose një grup alkil C_{1-6} , ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

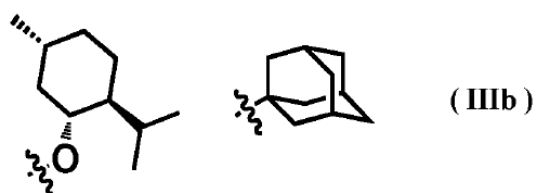
6. Përgatesa sipas pretendimit 4 ose 5, ku R^1 është një grup 4-fluorofenil ose një grup 3,4-difluorofenil, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

7. Përgatesa sipas çdonjerit prej pretendimeve 4 deri 6, ku

R^1 është një grup 4-fluorofenil,

$R^{1'}$ është një atom hidrogjen, dhe

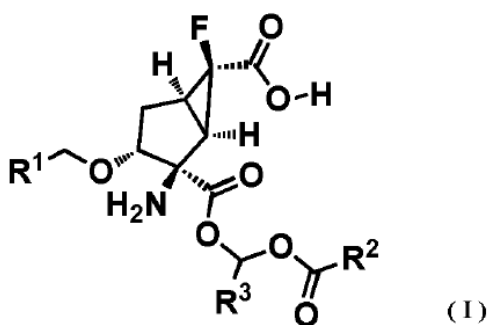
R^2 përfaqëson çdonjeren prej strukturave të grupit të mëposhtëm të formulave (IIIb):



ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

8. Përgatesa sipas çdonjerit prej pretendimeve 4 deri 7, ku R^3 është një grup metil, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

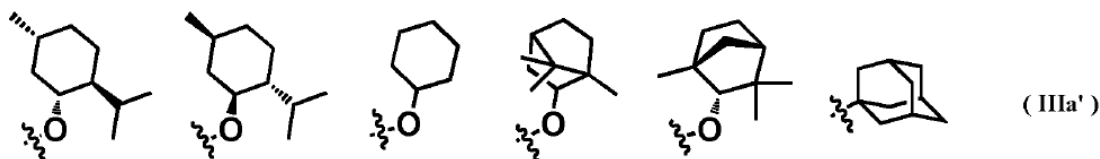
9. Përgatesa sipas pretendimit 1, e cila është e përfaqësuar nga formula (I):



ku

R^1 përfaqëson një grup etil, një grup 4-fluorofenil ose një grup 3,4-difluorofenil,

R^2 përfaqëson çdonjerën prej strukturave të grupit të mëposhtëm të formulave (IIIa'):

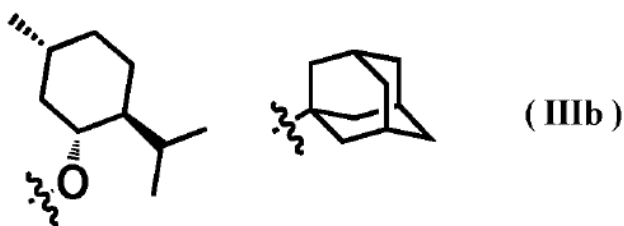


dhe

R^3 përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup alkil C_{1-6} ,

ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

10. Përgatesa sipas pretendimit 9, ku R^2 përfaqëson çdonjerën prej strukturave të grupit të mëposhtëm të formulave (IIIb):



ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

11. Përgatesa sipas pretendimit 9 ose 10, ku R³ është një grup metil, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.
12. Përgatesa sipas pretendimit 1, ku kjo përgatesë është çdonjeri prej komponimeve të mëposhtëme:
- (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-((1S)-1[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}] dekan-1-karbonil)oksi] etoksi} karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,
- (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]- 2-(((triciklo[3.3.1.1^{3,7}] dekane-1-karbonil)oksi]metoksi} karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,
- (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2- ((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekane-1- karbonil)oksi]etoksi} karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,
- (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-({ [(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1- karbonil)oksi]metoksi} karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,
- (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-2-((1R)-1-[[[(1R,2S,SR)-S-metil-2- (propan-2-il)cikloheksil]oksi} karbonil)oksi]etoksi} karbonil)-3- propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,
- (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({ 1-[[[(1S,2R,SS)-S-metil-2- (propan-2-il)cikloheksil]oksi} karbonil)oksi]etoksi} karbonil)-3- propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik, (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]- 2-({ 1- [[[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-1]oksi} karbonil)oksi]etoksi} karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-3-propoksi-2-({1-([[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({1-([[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3-{{4-(trifluorometil)fenil]metoksi}biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)metoksi]-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-chloropyridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoksifenil)etoksi]-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-chloropyridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-chloropyridin-3-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-metilfenil)metoksi]-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekane-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-acid

karboksilik, (1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-3-(3-metilbutoksi)-2-((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}]

dekane-1- karbonil)oksi]etoksi} karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-3-(ciclopentiloksi)-6-fluoro-2-((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}]

dekane-1- karbonil)oksi]etoksi} karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)metoksi]-2-((1R)-1-[[[(1R,2S,SR)-S-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi} karbonil)oksi]etoksi} karbonil)biciklo[3.1.0]

heksane-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2- ((1R)-1-

[[[(1R,2S,SR)-S-metil-2- (propan-2- il)cikloheksil]oksi} karbonil)oksi]etoksi} karbonil)

biciklo[3.1.0]heksane-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-2-([[2,2-dimetilpropanoil)oksi]metoksi} karbonil)-6-fluoro-3- [(4- fluorofenil)metoksi]biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,SR,6R)-2-amino-2- [[(benzoiloksi)metoksi]karbonil}-6- fluoro-3-[(4- fluorofenil)metoksi]biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-([[cikloheksankarbonil)oksi]metoksi} karbonil)-6-fluoro-3-[(4- fluorofenil)metoksi]biciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik, dhe

(1S,2R,3R,SR,6S)-2-amino-3- [(4-fluorofenil)metoksi] -2-((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}]

dekane-1- karbonil)oksi]etoksi} karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

13. Përgatesa sipas pretendimit 1 ku kjo përgatesë është çdonjeri prej komponimeve të mëposhtëme:

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}]

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-([[triciklo[3.3.1.1^{3,7}]

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2- ((IS)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-(([(triciklo[3.3.1.1³⁷]dekan-1- karbonil)oksi]metoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-(((IR)-1-[((IR,2S,5R)-5-metil-2- (propan-2-il)cikloheksil)oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3- propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-(((IS)-1-[(triciklo[3.3.1.1³⁷]dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3- {4- (trifluorometil)fenil]metoksi}biciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)metoksi]- 2-(((IS)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksane-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2- (((IS)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(IR)-1-(4-fluoro-3- metoksifenil)etoksi]-2-(((IS)-1- [(triciklo[3.3.1.1³⁷]dekan- 1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2- (((IS)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-3-il)metoksi]-6-fluoro-2- (((IS)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-metilfenil)metoksi]- 2-(((IS)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-(3-metilbutoksi)-2-(((IS)- 1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

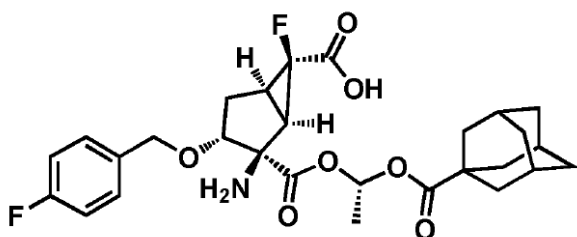
(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(ciklopentiloksi)-6-fluoro-2-(((IS)- 1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik,

dhe

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3- [(4-fluorofenil)metoksi] -2-((1S)- 1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

14. Përgatesa sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3 ose 9 deri 11, ku kjo përgatesë është komponimi i mëposhtëm:

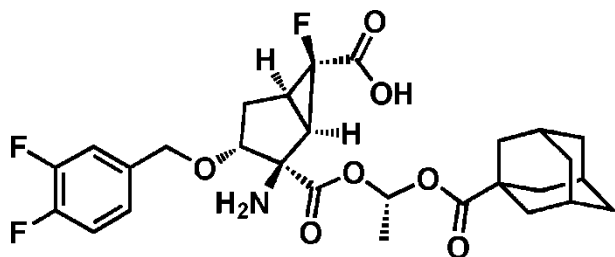
(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]- 2-((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksan-6- acid karboksilik, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.



15. Përgatesa sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3 ose 9 deri 11, ku kjo përgatesë është komponimi i mëposhtëm:

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2- ((1S)-1-[(triciklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-1- karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo [3.1.0]heksane-6-acid karboksilik,

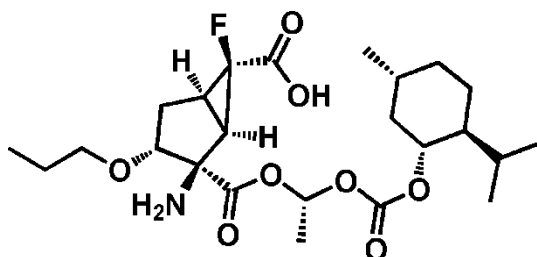
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.



16. Përgatesa sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3 ose 9 deri 11, ku kjo përgatesë është komponimi i mëposhtëm:

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-((1R)-1-(((1R,2S,5R)-5-

metil-2- (propan-2-il)cikloheksil]oksi }karbonil)oksi]etoksi }karbonil)-3-propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-acid karboksilik,



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

17. Ilaç (Medikament) që përmban përgatesën sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 16 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe një mbartës, eksipient ose diluent farmaceutikisht të pranueshëm.
18. Agjent për parandalimin ose trajtimin (kurimin) e një gjendjeje të përzgjedhur nga grupi që përfshin çrregullime të gjendjes së përgjithshme, çrregullime të ankthit, çrregullime konjitive, çrregullime të zhvillimit, sëmundja e Alzheimerit, sëmundja e Parkinsonit, çrregullime të gjumit, Huntignon's corea, çrregullime të ngrënies, vartësi nga droga, epilepsia, infarkti i trurit, ishemia cerebrale, edema cerebrale, trauma e kokës, inflamacioni dhe sëmundjet imune, që përmbajnë përgatesën sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 16 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
19. Agjenti për t'u përdorur sipas pretendimit 18, ku gjendja është një çrregullim i gjendjes së përgjithshme e përzgjedhur nga depresioni dhe çrregullimi bipolar.

KORRIGJIME

(11) **10189**

(97) EP3359542 / 17/03/2021

(96) 16778038.6 / 07/10/2016

(22) 21/05/2021

(21) AL/P/ 2021/389

(54) **KOMPONIME SPIRO[3H-INDOL-3,2'-PIRROLIDIN]-2(1H)-ON DHE DERIVATE SI FRENUES TË MDM2-P53**

24/08/2021

(30) 15189210 09/10/2015 EP

(71) Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) HENRY, Manuel (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216

Ingelheim Am Rhein); RAMHARTER, Juergen (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger

Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); BROEKER, Joachim (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate

PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); GILLE, Annika (Boehringer Ingelheim GmbH/

Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); GOLLNER, Andreas (Boehringer

Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); WEINSTABL,

Harald (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein);

KERRES, Nina (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim

Am Rhein); KOFINK, Christiane (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173,

55216 Ingelheim Am Rhein); GOEPPER, Stefan (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger

Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein) ;HUCHLER, Guenther (Boehringer Ingelheim GmbH/

Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)