



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 33/2021

Tiranë më, 01 Nentor 2021

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

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

Patentat.

- (11) Numri i patentës
- (21) Numri kombëtar i aplikimit
- (22) Data e depozitimit në Shqipëri
- (30) Prioriteti
- (54) Titulli i shpikjes
- (57) Pretendtimet
- (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 Gjellbër	CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman	KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore	CF
Chad/ Cadi	TD
Chile / Kili	CL
China / Kina	CN
Colombia / Kolumbia	CO
Comoros / Komoros	KM
Congo / Kongo	CG
Cook Islands / Ishujt Kuk	
Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'Ivoire / Bregu I Fildishte	CI
Croatia / Kroacia	HR
Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ

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

Lesotho / Lesoto	LS
Liberia / Liberia	LR
Macau / Makau	MO
Madagascar / Madagaskari	MG
Malawi / Malavi	MW
Malaysia / Malaizia	MY
Maldives / Maldives	MV
Mali / Mali	ML
Malta / Malta	MT
Marshall Islands / Ishujt Marshall	MH
Mauritania / Mauritania	MR
Mauritius / Mauritius	MU
Mexico / Meksika	MX
Monaco / Monako	MC
Mongalia / Mongolia	MN
Montserrat / Montserrati	MS
Morocco / Maroku	MA
Mozambique / Mozambiku	MZ
Myanmar / Myanmar	MM
Namibia / Namibia	NA
Nauru / Nauru	NR
Nepal / Nepal	NP
Netherlands / Hollanda	NL
Netherlands Andilles /Antilet Hollandeze	AN
New Zealand / Zelanda e Re	NZ
Nicaragua / Nikaragua	NI
Niger / Nigeri	NE
Nigeria / Nigeria	NG
Norway / Norvegjia	NO
Oman / Omani	OM
Pakistan / Pakistani	PK
Palau / Palau	PW
Panama / Panamaja	PA
Papua New Guinea / Papua Guinea e Re	PG
Paraguay / Paraguai	PY
Peru / Peruja	PE
Philippines / Filipine	PH
Poland / Polonia	PL
Portugal / Portugalia	PT
Qatar / Katari	QA
Republik Of Moldova / Republika e Moldavise	MD
Romania / Rumania	RO
Russian Federation/Federata Ruse	RU
Rwanda / Ruanda	RW
Saint Helena / Shen Helena	SH
Saint Kitts and Nevis / Shen Kits dhe Nevis	KN
Saint Lucia / Shen Lucia	LC
Saint Vincent and the Grenadines / Shen Vinsenti dhe Grenadinet	VC
Samoa / Samoa	WS
San Marino / San Marino	SM
Sao Tome and Principe /Sao Tome dhe Principe	ST

Saudi Arabia / Arabia Saudite	SA
Senagal / Senegali	SN
Seychelles / Sejshellet	SC
Sierra Leone / Sierra Leone	SL
Singapore / Singapori	SG
Slovakia / Sllovakia	SK
Slovenia / Sllovenia	SI
Solomon Islans / Ishujt Solomone	SB
Somalia / Somalia	SO
South Africa / Afrika e Jugut	ZA
Spain / Spanja	ES
Sri Lanka / Sri Lanka	LK
Sudan / Sudani	SD
Suriname / Surinami	SR
Swaziland / Shvacilandi	SZ
Sweden / Suedia	SE
Switzerland / Zvicra	CH
Syria / Siria	SY
Taiwan / Taivani	TW
Thailand / Tailanda	TH
Togo / Togo	TG
Tonga / Tonga	TO
Trinidad and Tobago / Trinidad dhe Tobako	TT
Tinisia / Tunizia	TN
Turkey / Turqia	TR
Turkmenistan / Turkmenistani	TM
Turks and Caicis Islands / Ishujt Turk dhe Kaiko	TC
Tuvalu / Tuvalu	TV
Uganda / Uganda	UG
Ukraine / Ukraina	UA
United Arab Emirates /Emiratet e Bashkuara Arabe	AE
United Kingdom/ Mbreteria e Bashkuar	GB
United Republic of Tanzania / Republika e Bashkuar e Tanzanise	TZ
United States of America / Shtetet e Bashkuara te Amerikes	US
Uruguay / Uruguai	UY
Uzbekistan / Uzbekistani	UZ
Vanuatu / Vanuatu	VU
Vatican / Vatikani	VA
Venezuela / Venezuela	VE
Vietnam / Vietnami	VN
Virgin Islands / Ishujt Virxhin	VG
Yemen / Jemeni	YE
Yugoslavia / Jugosllavia	YU
Zaire / Zaireja	ZR
Zambia / Zambia	ZM
Zimbabwe / Zimbabve	ZW

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10402**

(97) EP3105246 / 31/03/2021

(96) 15717097.8 / 10/02/2015

(22) 09/06/2021

(21) AL/P/ 2021/435

(54) **FRENIM I SYNUAR I TGF BETA**

26/10/2021

(30) 201461938048 P 10/02/2014 US

(71) Merck Patent GmbH

Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE

(72) LO, Kin-Ming (6 Carol Lane, Lexington, Massachusetts 02420)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë

(57)

1. Nje proteine e perbere nga:

nje polipeptide e pare e perbere nga

a) TGFβRII human, ose nje fragment i til i afte per lidhjen e TGFβ; dhe

b) te pakten nje zone variabel te zinxhirit te rende te nje antitrupi ose fragment lidhes-antigen i tij qe lidh proteinën njerëzore Ligand 1 i Programuar i Vdekjes (PD-L1); dhe

nje polipeptide e dyte e perbere nga te pakten nje zone variabel te zinxhirit te lehte te nje antitrupi ose fragment lidhes-antigen i tij qe lidh proteinën njerëzore PD-L1,

ku polipeptideja e pare perbehet nga vargu amino acid i Vargut ID NR:3,

ku polipeptideja e dyte perbehet nga vargu amino acid i Vargut ID NR: 1, dhe

ku zinxhiri i rende i polipeptides se pare dhe zinxhiri i lehte i polipeptides se dyte kur kombinohen, formojne nje vend lidhes antigen qe lidh PD-L1.

2. Proteina e pretendimit 1 qe permban dy polipeptide duke patur seicila prej tyre nje varg amino acid te Vargut ID NR: 3, dhe dy polipeptide duke patur seicila prej tyre nje varg amino acid qe konsiston ne vargun amino acid te Vargut ID NR: 1.

3. Nje acid nukleik te perbere nga nje varg nukleotide te pare qe kodon polipeptiden e pare sipas pretendimit 1 dhe nje varg nukleotide te dyte qe kodon polipeptiden e dyte sipas pretendimit 1.

4. Nje qelize e perbere nga acidi nukleik i pretendimit 3

5. Nje metode per prodhimin e nje proteine sipas pretendimit 1 qe perfshin a) TGFβRII, ose nje fragment te tij i afte te lidhe TGFβ, dhe b) nje antitруп, ose nje fragment antigen-lidhes te tij, qe lidh proteinën njerëzore Ligand 1 i Programuar i Vdekjes (PD-L1), metode qe konsiston ne mbajtjen e nje qelize sipas pretendimit 4 ne kondita qe lejojne shprehjen e proteines

6. Nje metode sipas pretendimit 5 qe perfshin me tej vjeljen e proteines.

7. Nje proteine sipas pretendimit 1 per perdorim ne terapi.

8. Nje perberje farmaceutike qe permban nje sasi efektive te nje proteine sipas pretendimit 1.

9. Nje proteine sipas pretendimit 1 per perdorim ne;

- (i) nje metode te frenimit te rritjes se tumorit tek nje pacient, metoda konsiston ne ekspozimin e tumorit ndaj proteine; ose.
- (ii) nje metode e trajtimit te kanserit tek nje pacient, metoda konsiston ne administrimin e proteine tek pacienti me kanser.

10. Nje proteine per perdorim sipas pretendimit 9, ku metoda perfshin me tej ekspozimin ndaj rrezatimit te pacientit me kanser dhe/ose administrimin e nje kimioterapeutiku.

11. Nje proteine per perdorim sipas pretendimit 9 ose pretendimit 10, ku tumori ose kanseri eshte zgjedhur nga grupi qe konsiston ne kolorektal, i gjirit, ovarian, pankreatik, gastrik, prostate, renal, cervical, mieloma, limfoma, leucemia, tiroide, endometrial, uterine, i flikezes se urines, neuroendokrine, kokes dhe qafes, melcise, nasofaringeal, testikular, kanser i qelizave te vogla te mushkerise, kanser i qelizave jo-te vogla te mushkerise, melanoma, kanseri i lekures ne qelizat bazale, kanseri i lekures me qeliza skuamoze, dermatofibrosarkoma protuberancat, carcinoma qelizore Merkel, glioblastoma, glioma, sarkoma, mesothelioma, dhe sindromat mielodisplastike.

12. Nje proteine sipas pretendimit 1, ku proteina bllokton nderveprimin ndermjet PD-L1 human dhe receptorit human PD-1.

(11) **10404**

(97) EP3500750 / 05/05/2021

(96) 17758835.7 / 18/08/2017

(22) 29/07/2021

(21) AL/P/ 2021/560

(54) **TURBINE ME ERE ME ROTOR VERTIKAL DHE KONSTRUKSION TE SIPERFAQES HYRESE;**

27/10/2021

(30) 202016104589 U 22/08/2016 DE

(71) VDX Germany GmbH

Bayreuther Str. 3, 42115 Wuppertal, DE

(72) WAGENKNECHT, Markus (Weberweg 2, 17498 Dersekow)

(74) Ditika HOXHA

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

(57)

1. Impiant i energjisë me erë për gjenerimin e energjisë me anë të rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) duke pasur një stator (3) dhe të paktën një gjenerator i cili vihet në punë me anë të një rotorit vertikal (4), rotorit vertikal (4) i lidhur me statorin (3) i tillë që mund të rrotullohet rreth një boshti rotacional vertikal (X), të paktën tre fletë (helika) rotorit (7) të cilat fiksohen me anë të një aparati lidhës (6) të vendosur në rotorin vertikal (4), fletët e rotorit (7) të orientuara ne aparatit lidhës (6) për te pasur një drejtim rotacional identik (D), dhe statori (3) që ka një konstruksion të sipërfaqes së hyrjes (8) me të paktën katër faqe të brendshme (9) te cilat modelojn rotorin vertikal (4), fletët e rotorit (7) të konfiguruar ngjashem me krahë në prerje horizontale, dhe konstruksioni i sipërfaqes së hyrjes (8) që ka dy fletë statori te vendosura vertikalisht (12) të cilat qëndrojnë përballë njëra tjetrës dhe janë të ngjashëm me krahë në prerje horizontale, dhe dy fletë statori te vendosura horizontalisht (13) te cilat qëndrojnë përball njëra tjetrës, fletët e statorit (12, 13) të konfiguruar dhe vendosura në mënyrë të tillë që të akselerojnë një rrjedhë ajri e cila prodhohet me anë te rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) dhe rrjedh përmes konstruksionit të sipërfaqes së hyrjes (8) të statorit (3) të paktën në një zone në skaj (14) e cila shtrihet përgjat faqeve të brendshme (9) të fletëve të vendosura vertikalisht të statorit (12), zona ne skaj (14) ka

një gjerësi e cila shtrihet horizontalisht dhe pingul në lidhje me rrjedhjen incidentale të drejtpërdrejtë (2) dhe është më e vogël ose e barabartë me madhësinë e një seksioni të fletëve të statorit të vendosura vertikalish (12) i cili është më i gjërë horizontalisht dhe pingul në lidhje me rrjedhjen incidentale të drejtpërdrejtë (2), fletët e rotorit (7) të vendosura dhe konfiguruar në skajin e jashtëm të rotorit vertikal (4) në mënyrë të tillë që fletët e rotorit (7) të zhyten plotësisht në zonën përkatëse të skajit (14) të statorit (3) gjatë një rrotullimi të rotorit vertikal (4), karakterizuar nga fakti që fletët e statorit (12, 13) të konstruksionit të sipërfaqes së hyrjes (8) kanë në secilin rast, në një gjëndje bazë, një anë krahu (17) që shtrihet në mënyrë radiale nga ana e jashtme në lidhje me boshtin rrotullues (X) dhe faqja e brendshme (9) që shtrihet në mënyrë radiale nga ana e brendshme në lidhje me boshtin rrotullues (X) dhe është e konfiguruar si një anë krahu, faqet e brendshme (9) që shtrihet në mënyrë radiale nga ana e brendshme në lidhje me boshtin rrotullues (X) janë të fiksuara, dhe anët krah (17) të fletëve të statorit (12, 13), anët krah (17) në secilin rast shtrihet në mënyrë radiale nga ana e jashtme në lidhje me boshtin rrotullues (X), janë të lëvizshme (përkulshme/rrotullueshme) në një gjëndje të lëvizshme në secilin rast rreth skajit gjatësor të fletëve përkatëse të statorit (12, 13) në zonën e hyrjes së rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2), në mënyrë që të formohet një gyp (18).

2. Impiant i energjisë me erë për gjenerimin e energjisë me ane të rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) sipas klauzolës karakterizuese të Pretendimit 1, **i karakterizuar nga fakti që** aparati lidhës (6) përfshin dy disqe rotor të shtrirë horizontalisht (6a), midis të cilave fletët e rotorit (7) janë montuar në një mënyrë të lëvizshme.
3. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 ose 2, **i karakterizuar nga fakti që** fletët e rotorit (7) lëvizin (rrotullohen) nga një pozicion fillestar në ndales të rotorit vertikal (4) në një pozicion maksimal përmes një boshti rrotullues (S) i cili është i montuar në aparatit lidhës (4) dhe është i vendosur vertikalisht, fletët e rotorit (7) marrin pozicionin e tyre maksimal në rastin që arrihet një shpejtësi e caktuar rrotullimi e rotorit vertikal (4), fletët e rotorit (7) lëvizin (rrotullohen) në drejtim të pozicionit maksimal ndërkohë që shpejtësia e rrotullimit rritet nën veprimin e forcave centrifugale.
4. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 3, **i karakterizuar nga fakti që** fletët e rotorit (7) kanë një majë flete përpara (71) e cila tregon në drejtimin e rrotullimit (X) dhe një majë flete të pasme (72) e cila tregon nga ana tjetër e drejtimin të rrotullimit (X), dhe nga fakti që fletët e rotorit (7) janë të montuara në rotorin vertikal (4) përmes aparatit lidhës (6) në cdo rast që të lëvizin në mënyrë të tillë që hapësira radiale e majës të pasme (72) të fletës përkatëse të rotorit (7) nga boshti rrotullues (X) rritet ndërsa rritet shpejtësia e rrotullimit.
5. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimit 4, **i karakterizuar nga fakti që**, fletët e rotorit (7) janë të montuara në rotorin vertikal (4) përmes aparatit lidhës (6) në cdo rast që të lëvizin në mënyrë të tillë që hapësira radiale e majës përpara (71) të fletës përkatëse të rotorit (7) nga boshti rrotullues (X) zvogëlohet ndërsa rritet shpejtësia e rrotullimit.
6. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 5, **i karakterizuar nga fakti që**, nga një shpejtësi e erës së rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) prej më të madhe ose të barabartë me 3 m/s në më të madhe ose të barabartë me 5 m/s, fletët e rotorit (7) marrin një pozicion lëvizës në mënyrë të tillë që hapësira radiale e majës të pasme (72) të fletës përkatëse të rotorit (7) nga boshti rrotullues (X) rritet ndërsa rritet shpejtësia e rrotullimit.
7. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 6, **i karakterizuar nga fakti që**, nga një shpejtësi e erës së rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) prej më të vogël se ose të barabartë me 3 m/s në më të vogël ose barabartë me 5 m/s, fletët e rotorit (7) tërhiqen ose mbahen në pozicionin

fillestar me anë të mënyrave tërheqëse që kundërshtojnë forcën centrifugale që vepron mbi fletët e rotorit (7).

8. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimit 7, **i karakterizuar nga fakti që**, të paktën një nga mënyrat e tërheqjes është një sustë.
9. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimit 7 ose në 8, **i karakterizohuar nga fakti që**, të paktën një mënyrë tërheqjeje është vendosur në mënyrë të tillë që fletët e rotorit (7) të qëndrojnë në pozicionin e tyre maksimal deri në një rrotullim të plotë të rotorit vertikal (4) nga më pak se ose e barabartë me 60 deri në e më pak se ose e barabartë me 80 rrotullime në minutë.
10. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 9, **i karakterizuar nga fakti që** fletët e rotorit (7) kanë në çdo rast një prerje tërthore horizontale të fletës simetrike përgjat rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2).
11. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 10, **i karakterizuar nga fakti që**, fletët e rotorit (7) kanë në çdo rast një prerje tërthore horizontale të fletës asimetrike përgjat rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) që është e tillë që një nga anët krah të fletëve të rotorit (7), ana e krahut shtrihet në mënyrë radiale nga ana e jashtme në lidhje me boshtin rrotullues (X), fryhet në një masë më të theksuar sesa një anë krah e fletëve të rotorit (7), e cila shtrihet në mënyrë radiale nga ana e brendshme.
12. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 11, **i karakterizuar nga fakti që**, gjatësia e fletëve të rotorit (7) nga maja e përparme e fletës (71) deri te maja e pasme (72) është në cdo rast të paktën $1/48$ dhe më së shumti $1/6$, mundësisht $1/12$ e perimetrit të përgjithshëm të rruges që përshkoi to (11).
13. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 12, **i karakterizuar nga fakti që**, boshtet rrotulluese (X) me të paktën 2 rotor vertikal (X) janë vendosur paralelisht me njëri tjetrin, që të paktën dy rotor vertikal (4) ndajnë një fletë statori vertikal (16) e cila ka një prerje tërthore horizontale të fletës simetrike përgjat rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2).
14. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 13, **i karakterizuar nga fakti që**, boshtet rrotulluese (X) e të paktën 2 rotorëve vertikal (X) janë vendosur në mënyrë koaksiale me njëri tjetrin, që të paktën dy rotor vertikal (4) ndajnë një fletë statori vertikal e cila ka një prerje tërthore vertikale të fletës simetrike përgjat rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2).
15. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 14, **i karakterizuar nga fakti që**, gjatësia në drejtim të rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) të fletës më të jashtme të statorit vertikal (12) dhe/ose të fletës më të jashtme të statorit horizontal (13), është në cdo rast më i madh se diametri i rruges së përshkruar (11) nga fletët përkatëse të rotorit (7).
16. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimit 15, **i karakterizuar nga fakti që**, anët e krahut (17) të cilat shtrihen përballë njëra-tjetrës dhe shtrihet në mënyrë radiale nga ana e jashtme në lidhje me boshtin rrotullues (X), mbyllin një kënd (α) i cili është midis 90° dhe 125° në një gyp (18) në gjendje lëvizese.
17. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimit 15 ose 16, **i karakterizuar nga fakti që**, anët e krahut (17) të cilat formojnë gypin (18) kanë panele diellore.

18. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimit 17, **i karakterizuar nga fakti që**, anët e krahut (17) te cilat formojnë gypin (18) janë me konfigurim të rregullueshëm horizontal.
19. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 18, **i karakterizuar nga fakti që**, në rastin e një shpejtësie të erës së rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) e preferueshme ndërmjet 2.5 dhe 4 m/s, veçanërisht e preferueshme midis 3 dhe 3.5 m/s, anët e krahut (17) të cilat formojnë gypin lëvizin përsëri në gjendjen baze të fletëve të statorit (12, 13) të konstruksionit të sipërfaqes së hyrjes (8).
20. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 19, **i karakterizuar nga fakti që**, impiant i energjisë me erë (1) ka një mekanizëm ingranazhesh krim (spirale) të vendosur midis statorit (3) dhe një aparati fiksues, në mënyrë që impianti i energjisë me erë (1) të gjurmojë erën.
21. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 20, **i karakterizuar nga fakti që** fletët e statorit të vendosura horizontalisht (13) janë me konfigurim të njagjëm me krahët në prerjen tërthore vertikale.
22. Impiant i energjisë me erë sipas pretendimeve 1 deri në 21, **i karakterizuar nga fakti që**, faqet e fletëve të rotorit (7) janë konfiguruar të tilla që ato të mund të zgjaten ose shkurtohen mekanikisht.
23. Konstruksioni i faqes hyrëse të një statori të një impianti me erë (1) të ketë të pakten katër faqe të brendshme (9) dhe të paktën dy fletë statori të vendosura vertikalisht (12), te cilat qëndrojnë përballë njëra tjetrës dhe janë si aerofil në prerje tërthore horizontale, dhe të paktën dy fletë statori të vendosura horizontalisht (13) te cilat qëndrojnë përballë njëra tjetrës, fletët e statorit (12, 13) të konfiguruar dhe vendosura në mënyrë të tilla që të akselerojnë një rrjedhë ajri e cila prodhohet me anë të rrjedhjes incidentale të drejtpërdrejtë (2) dhe rrjedh përmes konstruksionit të sipërfaqes së hyrjes (8) të paktën në një zonë në skaj (14) e cila shtrihet përgjatë faqeve të brendshme (9) të fletëve të vendosura vertikalisht të statorit (12), i cili është më i gjërë horizontalisht dhe pingul me në lidhje me rrjedhën incidentale të drejtpërdrejtë (2), zona në skaj (14) ka një gjerësi e cila shtrihet horizontalisht dhe pingul në lidhje me rrjedhjen incidentale të drejtpërdrejtë (2) dhe është më e vogël ose e barabartë me madhësinë e një seksioni të fletëve të statorit të vendosura vertikalisht (12) i cili është më i gjërë horizontalisht dhe pingul në lidhje me rrjedhën incidentale të drejtpërdrejtë (2) karakterizohet nga fakti që, në një gjendje bazë, fletët e statorit (12, 13) në çdo rast kanë një anë aerofil (17) e cila shtrihet në mënyrë radiale nga ana e jashtme në lidhje me boshtin rrotullues (X) dhe faqja e brendshme (9) e cila është konfiguruar si një anë e aerofilit dhe shtrihet në mënyrë radiale nga ana e brendshme në lidhje me boshtin rrotullues (X), faqet e brendshme (9) që shtrihet në mënyrë radiale nga ana e brendshme në lidhje me boshtin rrotullues (X) janë të fiksuara, dhe ato anë aerofil (17) të fletëve të statorit (12, 13) te cilat në çdo rast që shtrihet në mënyrë radiale nga ana e jashtme në lidhje me boshtin rrotullues (X) janë të lëvizshme në një gjendje lëvizëse në çdo rast përgjatë skajit të fletëve përkatëse të statorit (12, 13) në zonën hyrëse të rrjedhjes incidentale frontale (2), në mënyrë që të formojnë një venturi (18).
24. Konstruksioni i faqes hyrëse sipas pretendimit 23, **i karakterizuar nga** tiparet e pjesëve karakterizuese të pakten njërit prej pretendimeve 16 deri në 19 ose 21.

(22) 13/08/2021

(21) AL/P/ 2021/602

(54) **PROTEINA BASHKIMI TATK-CDKL5, FORMULIME, KOMPOZIME, DHE PËRDORIMI I TYRE**

25/10/2021

(30) 201461946280 P 28/02/2014 US

(71) Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Via Zamboni, 33, Bologna, IT

(72) CIANI, Elisabetta (Via Bellacosta 40/2, 40126 Bologna) ;LACCONE, Franco (Carl Lutz Strasse 18, 2000 Stockerau)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një acid nukleik rekombinant që përfshin:

një sekuencë acidi nukleik CDKL5, ku sekuenca e acidit nukleik CDKL5 kodon një sekuencë polipeptide CDKL5, ku sekuenca polipeptide CDKL5 përfshin SEQ ID NO: 2 ose SEQ ID NO: 16; dhe

një sekuencë acidi nukleik TATκ, ku sekuenca e acidit nukleik TATκ kodon një sekuencë polipeptide TATκ, ku sekuenca polipeptide TATκ ka identitet sekuence 90% deri në 100% te SEQ ID NO: 4 dhe ku sekuenca e acidit nukleik TATκ është bashkuar në mënyrë operative me sekuencën e acidit nukleik CDKL5 dhe/ose sekuenca polipeptide TATκ është bashkuar në mënyrë operative me sekuencën polipeptide CDKL5.

2. Acidi nukleik rekombinant i pretendimit 1, ku acidi nukleik CDKL5 ka 90% deri 100% identitet sekuence te SEQ ID NO: 1 ose SEQ ID NO: 15.

3. Acidi nukleik rekombinant i pretendimit 1 ose 2, ku sekuenca e acidit nukleik TATκ ka 90% deri në 100% identitet sekuence te SEQ ID NO: 3.

4. Acidi nukleik rekombinant i çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku acidi nukleik rekombinant përfshin më tej një sekuencë acidi nukleik që kodon një proteinë target, ku sekuenca e acidit nukleik që kodon proteinën target është bashkuar në mënyrë operative me sekuencën e acidit nukleik CDKL5.

5. Acidi nukleik rekombinant i pretendimit 4, ku proteina target është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: proteinës lidhëse të kitinit (CBP), proteinës lidhëse të maltozës (MBP), glutationës-S-transferazë (GST), poli(His), tioredoksina (TRX), poli(NANP), një FLAG-tag, V5-tag, Mic-tag, HA-tag, S-tag, SBP-Tag, Sftag 1, Softag 3, Tc tag, Xpress tag, Strep-tag, Isopeptag, Spi Tag, Ti tag, Proteinës Mbartëse Karboksil Biotinë (BCCP), dhe Nus tag.

6. Acidi nukleik rekombinant i çdonjërit prej pretendimeve 1-5, ku acidi nukleik rekombinant përfshin më tej një sekuencë acidi nukleik që kodon një proteinë raportuese, ku sekuenca e acidit nukleik që kodon proteinën raportuese është bashkuar në mënyrë operative me sekuencën e acidit nukleik CDKL5.
7. Acidi nukleik rekombinant i pretendimit 6, ku proteina raportuese është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: një proteine fluoeshente, beta-galaktosidazë, një proteine luciferazë, një proteine rezistente ndaj antibiotikut, p-glukuronidazë, dhe fosfatazë alkaline.
8. Një vektor që përfshin acidin nukleik rekombinant të çdonjërit prej pretendimeve 1-7.
9. Vektori i pretendimit 8, ku vektori është i përshtatshëm për shprehje në një qelizë bakteriale.
10. Vektori i pretendimit 8, ku vektori është i përshtatshëm për shprehje në një qelizë gjitare.
11. Një metodë që përfshin qelizat transfektuese me acidin nukleik rekombinant të çdonjërit prej pretendimeve 1-7.
12. Metoda e pretendimit 11, ku acidi nukleik rekombinant përmbahet në një vektor.
13. Metoda e pretendimit 11 ose 12, ku qelizat përfshijnë qelizat bakteriale ose qelizat gjitare.

(11) **10394**

(97) EP3498725 / 09/06/2021

(96) 18203320.9 / 17/04/2014

(22) 13/08/2021

(21) AL/P/ 2021/603

(54) **STEROIDI 19-NOR C3,3-DIZËVENDËSUAR C21-N-PIRAZOLIL PËR PËRDORIM NË TERAPI**

25/10/2021

(30) PCT/CN2013/074323 17/04/2013 WO

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, US

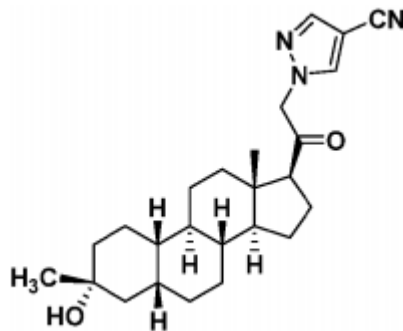
(72) SALITURO, Francesco G. (25 Baker Drive, Marlborough, Massachusetts 01752); ROBICHAUD, Albert, Jean (3 Riverview Court, Ringoes, New Jersey 08551); HARRISON, Boyd, L. (9 Wheatston Court, Princeton Junction, New Jersey 08550); BOTELLA, Gabriel Martinez (17 Parmenter Road, Wayland, Massachusetts 01778) ;BERESIS, Richard Thomas (Apartment 2504, Building 1 199 Shimen 2 Road, Shanghai, 200040)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës



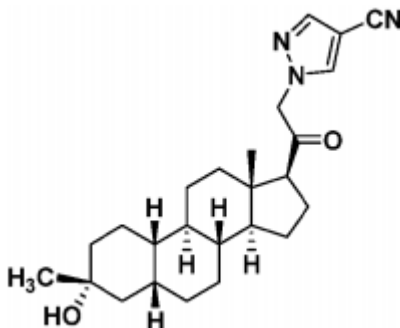
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të humorit në një subjekt human.

2. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 1, ku çrregullimi i humorit është depresion.

3. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimet 1 ose 2, ku përbërja është për administrim oral, subkutan, intravenoz, ose intramuskular.

4. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 3, ku përbërja është për administrim oral.

5. Një përbërje e formulës

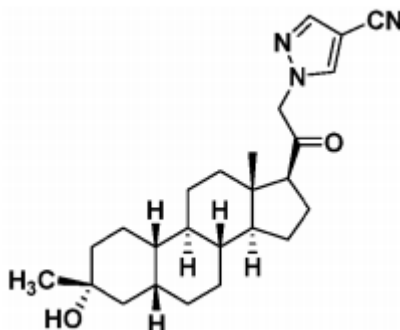


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
për përdorim në lehtësimin ose parandalimin e PMS ose PND në një subjekt human.

6. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 5, ku përbërja është për administrim oral, subkutan, intravenoz, ose intramuskular.

7. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 6, ku përbërja është për administrim oral.

8. Një përbërje e formulës



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,

për përdorim në modulimin pozitiv ose negativ të një receptori GABA_A receptor në një subjekt human.

9. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 8, ku përbërja ndikon receptorin GABA_A në mënyrë pozitive.

10. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimet 8 ose 9, ku subjekti human ka një çrregullim të humorit.

11. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 10, ku çrregullimi i humorit është depresion.

12. Përbërja për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 8 to 10, ku përbërja është për administrim oral, subkutan, intravenoz, ose intramuskular.

13. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 12, ku përbërja është për administrim oral.

(11) **10395**

(97) EP3538821 / 19/05/2021

(96) 16795316.5 / 11/11/2016

(22) 16/08/2021

(21) AL/P/ 2021/604

(54) **TJEGULL MODULARE**

25/10/2021

(30)

(71) Logic Swiss AG

Seestrasse 61, 6052 Hergiswil, CH

(72) SCHWERTNER, Heiko (Ottigenbühlstrasse 48, 6030 Ebikon) ;MAGGI, Romeo (Sonnhaldenstrasse 32, 6052 Hergiswil)

(74) Vladimir NIKA

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

(57)

1. Një tjegull, mundësisht një tjegull çatie (1), për mbledhjen e energjisë nga burimet kinetike, termike dhe të dritës, që përfshin një kuti (2) me

- të paktën një qelizë fotovoltaike (3) për mbledhjen e energjisë nga një burim drite,

- të paktën një kolektor termik (4);

ku tjegulla përfshin të paktën një kanal ere (5) me një turbinë me erë (6).

2. Tjegull sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** kanali i erës (5) përfshin të paktën një hyrje (7) dhe të paktën një dalje (8), ku një zonë tërthore hyrëse dhe një zonë tërthore dalje janë më të mëdha se një zonë tërthore (9) e kanalit të erës (5) në mes hyrjes (7) dhe daljes (8).

3. Pllaka sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** tjegulla përfshin një sipërfaqe konkave (10), ku sipërfaqja konkave (10) preferohet të jetë së paku pjesërisht e formuar nga

4. Tjegull sipas pretendimit 2 ose 3, **karakterizuar në atë që** kutia (2) përfshin një pllakë konkave (11) që kufizon kanalin e erës (5) dhe mundësisht siguron një bazë për të paktën një qelizë fotovoltaike (3).

5. Tjegull sipas njërit prej pretendimeve 3 dhe 4, **karakterizuar në atë që** tjegulla përfshin një fletë mbulesë transparente (15) që mbulon të paktën pjesërisht hapësirën e sipërfaqes konkave (10), ku fleta e mbulesës (15) preferohet të paktën të bëhet pjesërisht nga një material izolues zhurme, veçanërisht preferohet plastika.

6. Tjegull sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** të paktën një kolektor termik (4) vendoset midis së paku një qelize fotovoltaike (3) dhe të paktën një kanali ere (5) ose brenda të paktën një kanali ere (5).

7. Tjegull sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** tjegulla përfshin një shtresë gjeneratori termoelektrik (18) ngjitur me të paktën një qelizë fotovoltaike (3), mundësisht midis të paktën një qelize fotovoltaike (3) dhe një paretit, mundësisht pllaka konkave (11), e kanalit të erës (5).

8. Një shumicë tjegullash sipas njërës prej pretendimeve 1 deri në 7, **karakterizuar në atë që** tjegullat janë instaluar në një çati (101) ose mur (102) ose pus ose kullë ose sipërfaqe toke ose ujë ose vela ose sipërfaqe të cilat janë fleksibël ose sipërfaqe lëvizëse.
9. Një ndërtesë (100) që përfshin një shumicë tjegullash sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme.

(11) **10396**

(97) EP3589543 / 26/05/2021

(96) 18712654.5 / 27/02/2018

(22) 17/08/2021

(21) AL/P/ 2021/605

(54) **AEROPLAN I PAJISUR ME NJË AGREGAT FLUTURIMI DYTËSOR**

25/10/2021

(30) 201700022745 01/03/2017 IT

(71) RPS Aerospace S.r.l.

Via Montegrappa 80, 25065 Lumezzane (BS), IT

(72) LUNERTI, Giacomo (Via Samoggia 21, 36100 Vicenza); VEZZOLI, Nausicaa Asia (Via San Bernardo 40, 20021 Bollate (MI)) ;BERNA, Andrea (Via San Filippo Neri 67, 25065 Lumezzane (BS))

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Aeroplan i pilotuar në largësi (1) që përmban një njësi shtytëse kryesore (23) me të paktën një motor, një shumësi helikash (3) që vihen në rrotullim nga të paktën një prej motorëve në fjalë, dhe një njësi kontrolli kryesore që përfshin të paktën një marrës të konfiguruar për të marrë komanda nga një njësi kontrolli në largësi (telekomandë), ku aeroplani në fjalë (1) përfshin më tej një agregat fluturimi dytësor (4) të përshtatshëm për të ndërhyrë në rast dështimi (mosfunksionimi) të aeroplanit (1) ose emergjencës, ku ky agregat fluturimi dytësor (4) është i pajisur me një njësi kontrolli shtesë (5) të konfiguruar për përpunimin e të dhënave të rëndësishme të fluturimit, që përfshin një marrës shtesë (27) të konfiguruar për të marrë komanda nga një njësi tjetër telekomanduese (70), në rast dështimi ose emergjence, ku njësia e kontrollit shtesë (5) është e konfiguruar për të gjeneruar, si përgjigje, një komandë aktivizimi (S1) të përshtatshme për të aktivizuar një pajisje të parë (8) për nxjerrjen e krahut të sipërm (9) të vendosur në ndarjen e parë (12) të aeroplanit (1) dhe për të fryrë një krah të poshtëm (17) të vendosur në ndarjen e dytë (25) të aeroplanit (1), dhe gjithashtu për të gjeneruar një komandë ndalimi (S2) të njësies shtytëse kryesore (23), ku krah i sipërm (9) i lartpërmendur, është i manovrueshëm me anë të njësies tjetër telekomanduese (70), dhe krah i poshtëm (17) është formësuar për të bashkëpunuar me krahun e sipërm (9) për qëndrueshmërinë (stabilitetin) e aeroplanit.

2. Aeroplani (1) sipas pretendimit 1, ku njësia e kontrollit shtesë (5) e lartpërmendur pajiset me një shumësi sensorësh (6) për zbulimin e një vargu madhësish, ndër të cilat të paktën nxitimi linear dhe ai këndor, të cilëve iu nënshtrohet aeroplani (1) dhe presioni i mjedisit, ku njësia e kontrollit shtesë (5) e lartpërmendur konfigurohet për të krahasuar madhësitë e lartpërmendura me vlerat kufitare që identifikojnë një kusht dështimi të aeroplanit (1), për njohjen e këtij të fundit, dhe gjenerimin, në përgjigje, të komandës së lartpërmendur të aktivizimit (S1) dhe të ndalimit (S2).

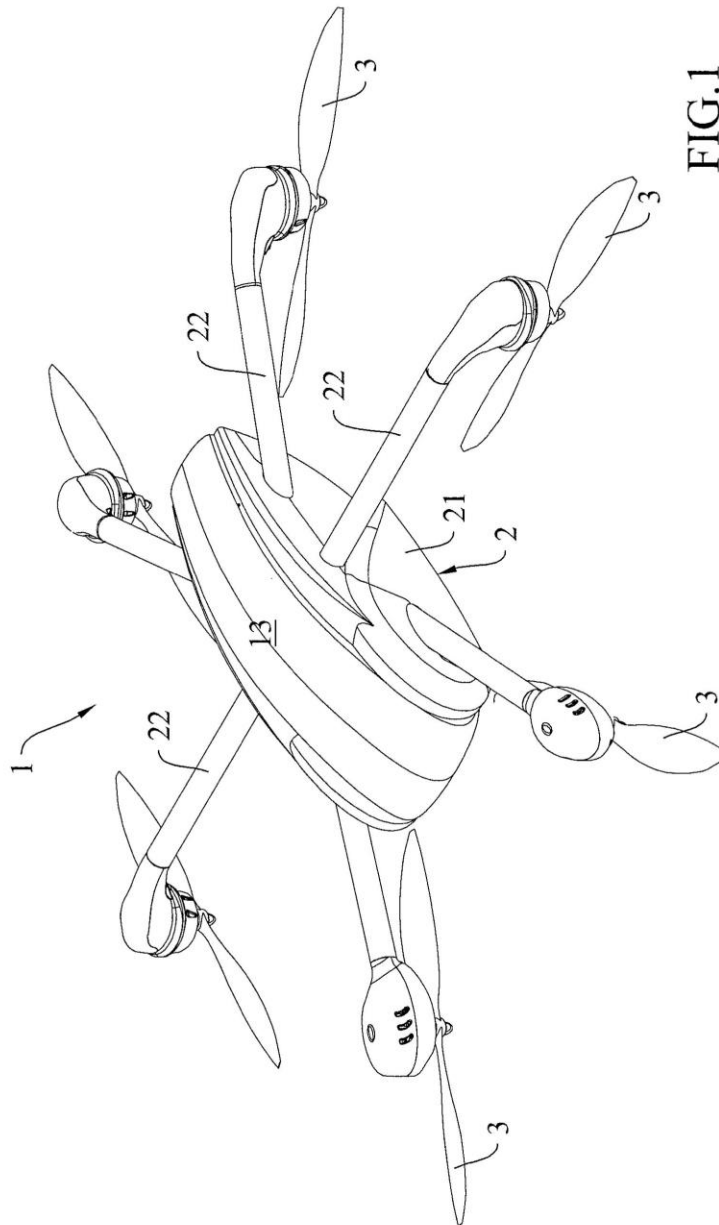
3. Aeroplani (1) sipas pretendimit 1, ku njësia e kontrollit shtesë (5) e lartpërmendur konfigurohet për të monitoruar fuqinë e radio sinjalit që lidh aeroplanin (1) me njësinë tjetër telekomanduese (70) dhe për krahasimin e kësaj fuqie të radio sinjalit me vlerën kufitare që identifikon një kusht emergjence dhe gjenerimin, në përgjigje, të komandës së lartpërmendur të aktivizimit (S1) dhe të ndalimit (S2).

- 4.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 1, ku njësia e kontrollit shtesë (5) e lartpërmendur konfigurohet për të njohur një komandë emergjence me anë të njësisë tjetër telekomanduese (70) të lartpërmendur, një gabim në sensorët e lartpërmendur (6) ose në shpjetësinë e aeroplanit që tejkalon një kufi sigurie të dhënë dhe gjenerimin, në përgjigje, të komandës së lartpërmendur të aktivizimit (S1) dhe të ndalimit (S2).
- 5.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 1, ku pajisja e parë e lartpërmendur (8) përmban një dhomë zgjerimi (11) të palosur shakull brenda ndarjes së parë të lartpërmendur (12) të aeroplanit (1) dhe të lidhur me një rezervuar (10) brenda të cilit ruhet një fluid i ngjeshur me presion të lartë, ku rezervuari i lartpërmendur (10) pajiset me një valvul shkarkimi të shpejtë që në mënyrë të përshtatshme aktivizohet elektromekanikisht nga kontrolli i aktivizimit i lartpërmendur (S1) i gjeneruar nga njësia e kontrollit shtesë (5), në rast dështimi të aeroplanit (1) ose emergjence, ku kjo valvul konfigurohet për të çliruar fluidin e ngjeshur të lartpërmendur që përmbahet në rezervuarin (10) brenda dhomës së zgjerimit të lartpërmendur (11), ku dhoma e zgjerimit e lartpërmendur (11) është e përshtatshme për tu fryrë me shpejtësi për shkak të presionit të lartë që zbatohet brënda saj nga rezervuari (10), duke marrë formën e një koni ose cilindri për nxjerrjen dhe vendosjen e krahut të sipërm (9).
- 6.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 1, ku krahu i sipërm i lartpërmendur (9) bëhet prej pëlhere ose materiali tjetër me veti elastike (fleksibilitet) dhe përbëhet kryesisht nga dy sipërfaqe në formë koni gjysmë të cunguar (14) që lidhen me njëra tjetrën, ku krahu i sipërm i lartpërmendur (9) lidhet te karkasa (2) e aeroplanit (1) me anën e një çifti kabllosh (15) të cilat nga ana e tyre ndahen në një shumësi kabllosh (16) të lidhura me krahun e sipërm (9) përgjatë perimetrit të tij, ku krahu i sipërm i lartpërmendur (9) çon gjithashtu te një kabëll drejtues (19) i përshtatshëm për të lidhur te mjetet e kontrollit të paktën një pikë të perimetrit të krahut të sipërm (9).
- 7.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 6, ku krahu i sipërm i lartpërmendur (9) është i manovrueshëm prej mjeteve të kontrollit të lartpërmendura të lidhura me njësinë e kontrollit shtesë të lartpërmendur (5), ku mjetet e kontrollit të lartpërmendura janë të përshtatshme për tërheqjen e kabëllit drejtues të lartpërmendur (19) për të deformuar strukturën e krahut të sipërm (9) me anë të komandës në largësi të marrë nga njësia tjetër telekomanduese (70).
- 8.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 5, ku krahu i poshtëm i fryrshëm i lartpërmendur (17) është në komunikim fluid me dhomën e zgjerimit të lartpërmendur (11) nëpërmjet një kanali dalës (18), ku krahu i poshtëm i lartpërmendur (17) fryhet prej fluidit të përdorur më parë për fryrjen e dhomës së zgjerimit (11).
- 9.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 1, ku krahu i poshtëm i lartpërmendur (17) ka një lloj forme të standardizuar të profilit aerodinamik të përcaktuar nga organizata federale amerikane NACA.
- 10.** Aeroplani (1) sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku krahu i poshtëm i lartpërmendur (17) shërben si një airbag i përshtatshëm për mbrojtjen e pjesëve më dëmtuese të aeroplanit (1) nga goditjet me objektet ose njerëzit.
- 11.** Aeroplani (1) sipas pretendimit 6, ku krahu i sipërm i lartpërmendur (9) dhe krahu i poshtëm i lartpërmendur (17) formësohen për të gjeneruar një kthim të vijueshëm të aeroplanit (1), djathtas ose majtas, ndërsa nëpërmjet tërheqjes në largësi të kabëllit drejtues të lartpërmendur (19) është e mundur të gjenerohet një gjendje trajektoreje drejtvizore ose një gjendje kthese në drejtim të kundërt me atë të imponuar nga krahu i sipërm (9).
- 12.** Aeroplani (1) sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku agregati i fluturimit dytësor (4) përmban një shtytës propulsiv tjetër (20) të kontrolluar gjithashtu nga njësia telekomanduese (70) dhe që operon në një plan perpendikular me aksin e rrotullimit të aeroplanit (1), ku ky shtytës propulsiv tjetër (20) gjeneron

një rritje të forcës ngritëse.

Faqe 1

EP 3 589 543 B1



EP 3 589 543 B1

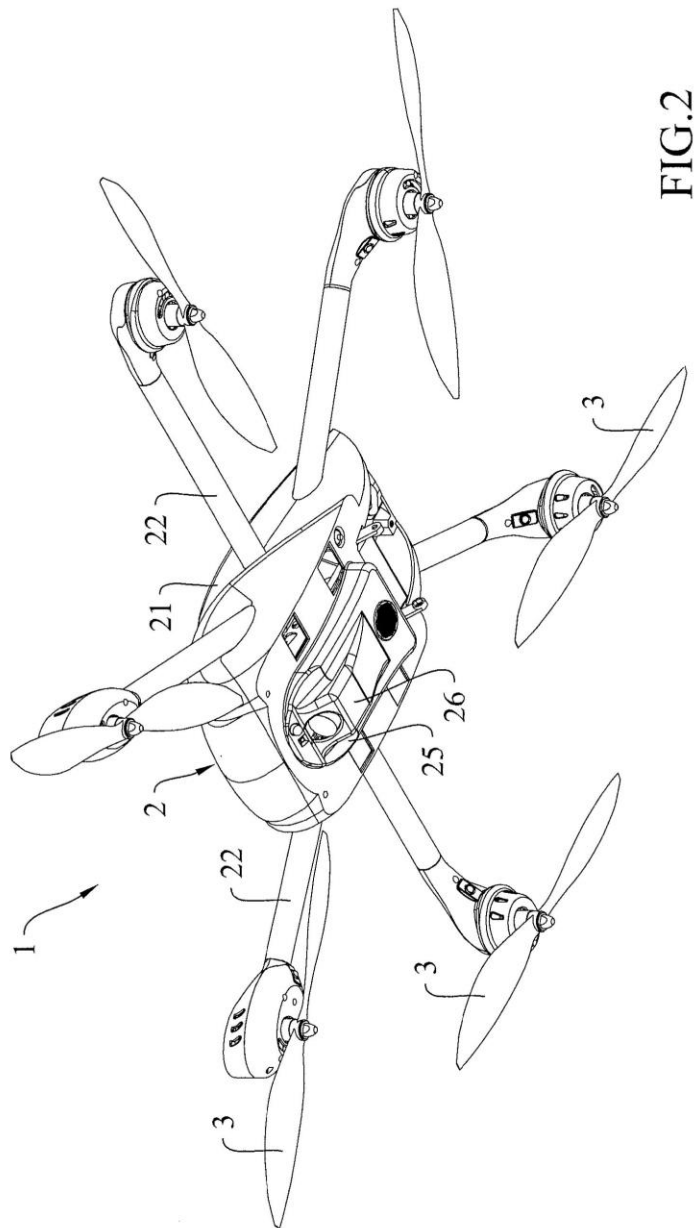


FIG.2

EP 3 589 543 B1

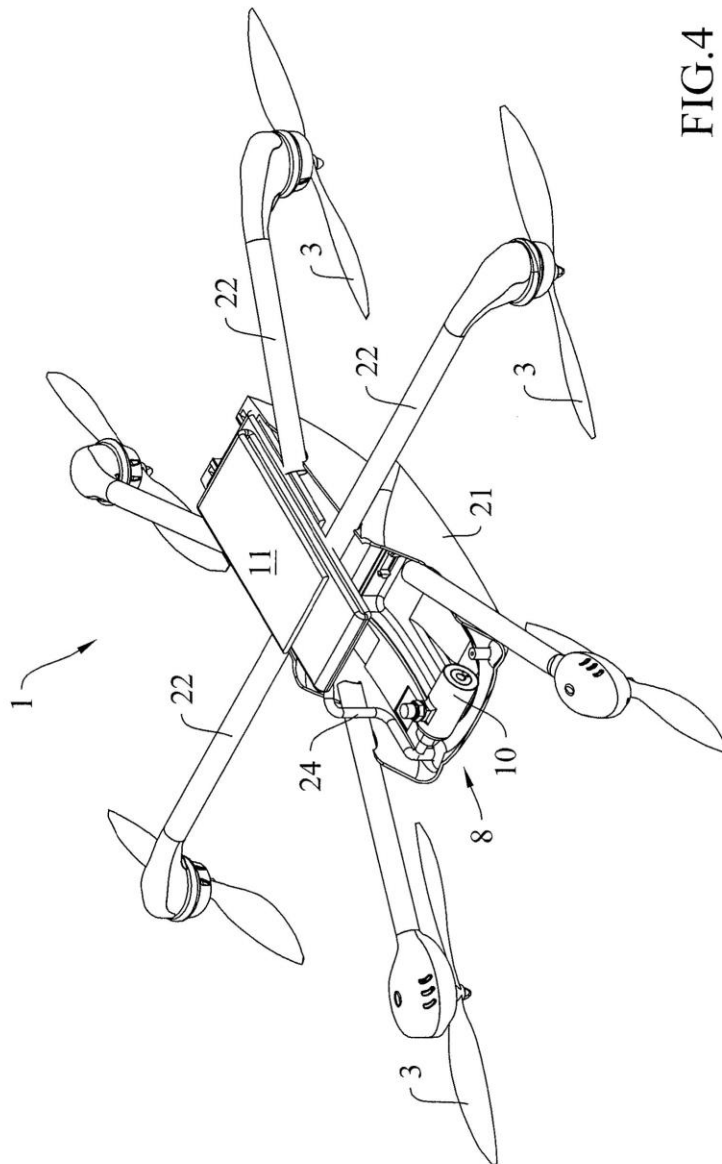


FIG.4

EP 3 589 543 B1

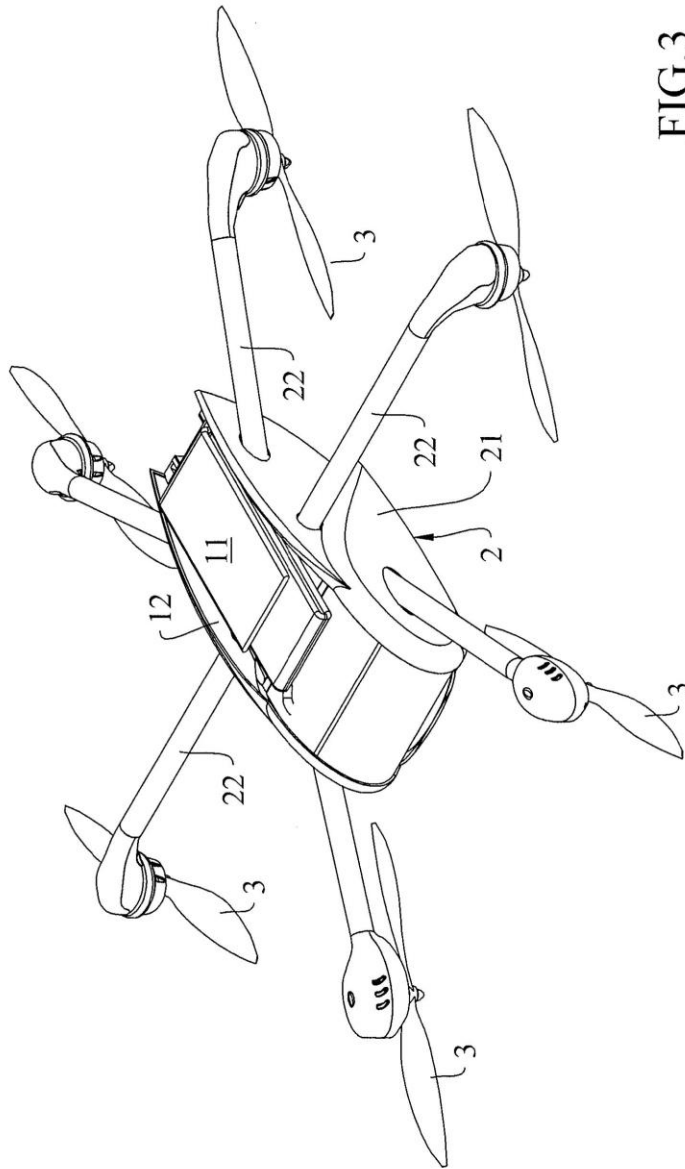


FIG.3

EP 3 589 543 B1

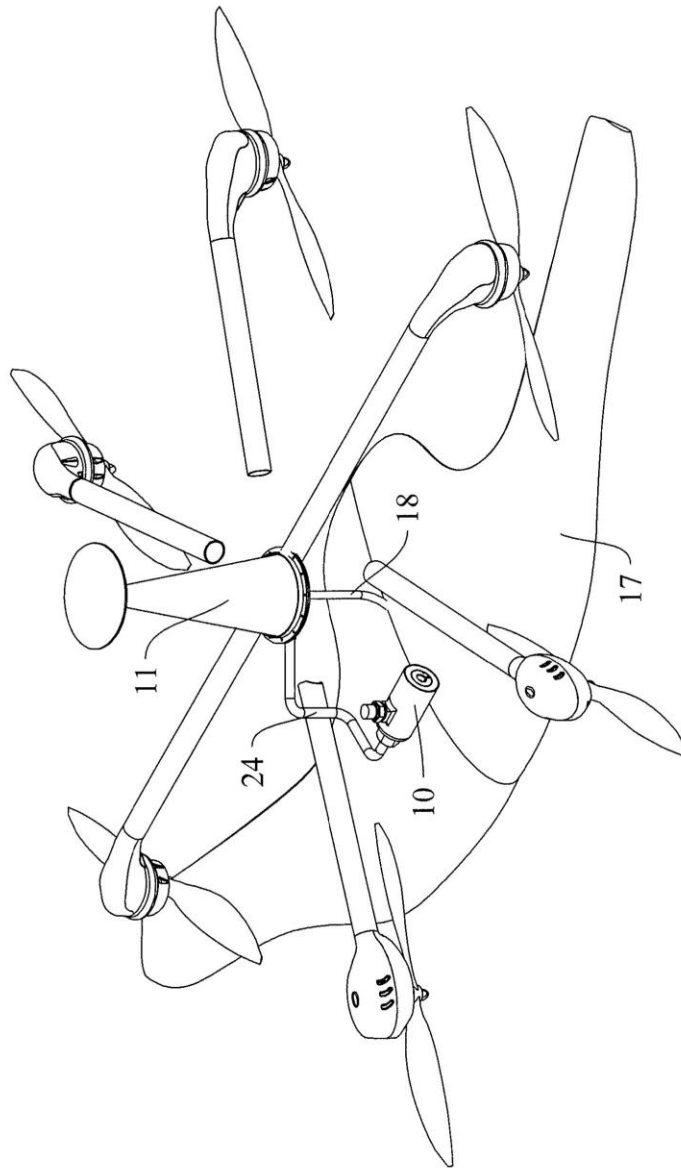


FIG.5

EP 3 589 543 B1

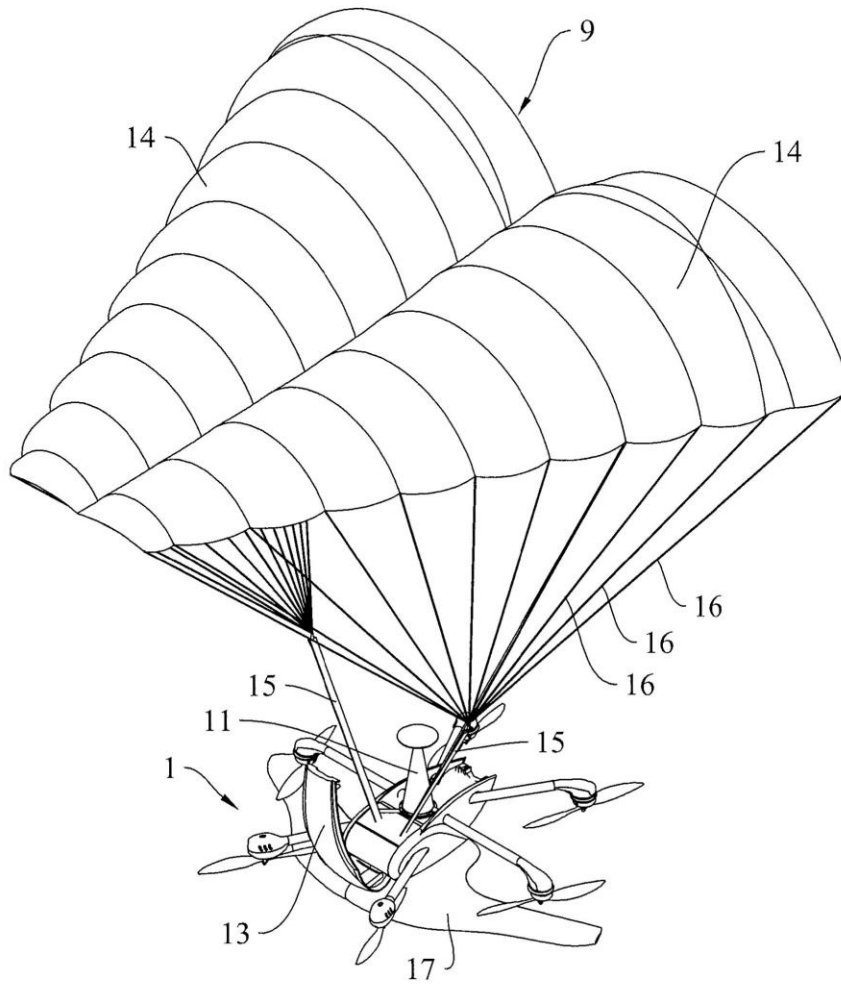


FIG.6

EP 3 589 543 B1

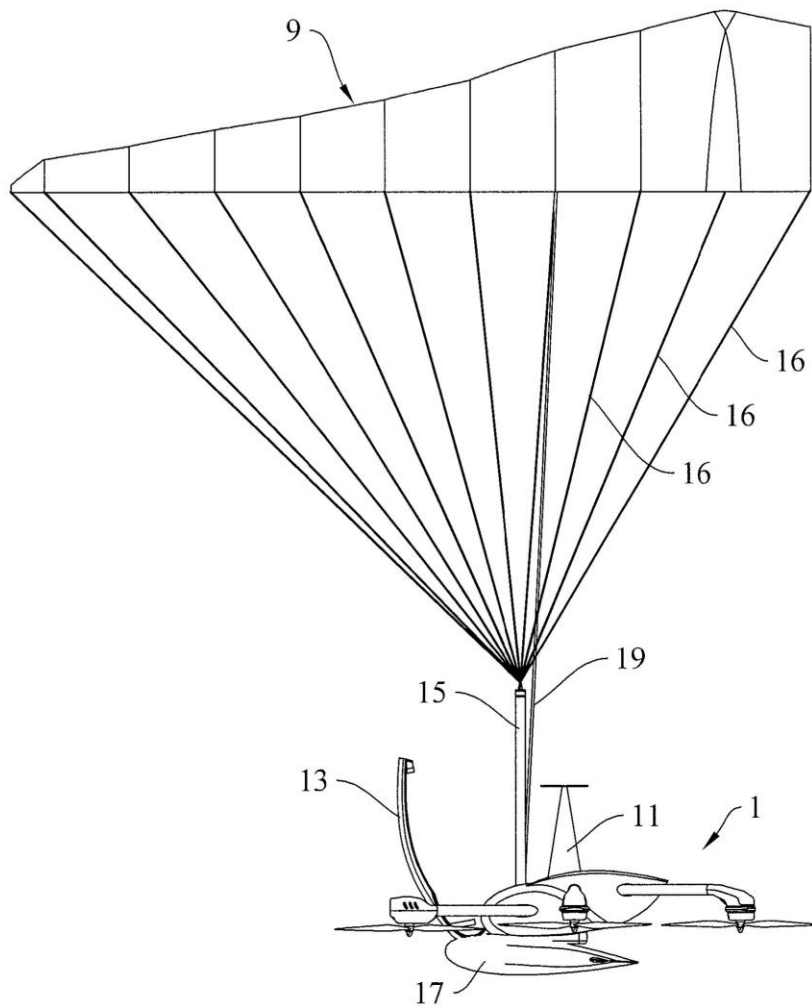


FIG.7

EP 3 589 543 B1

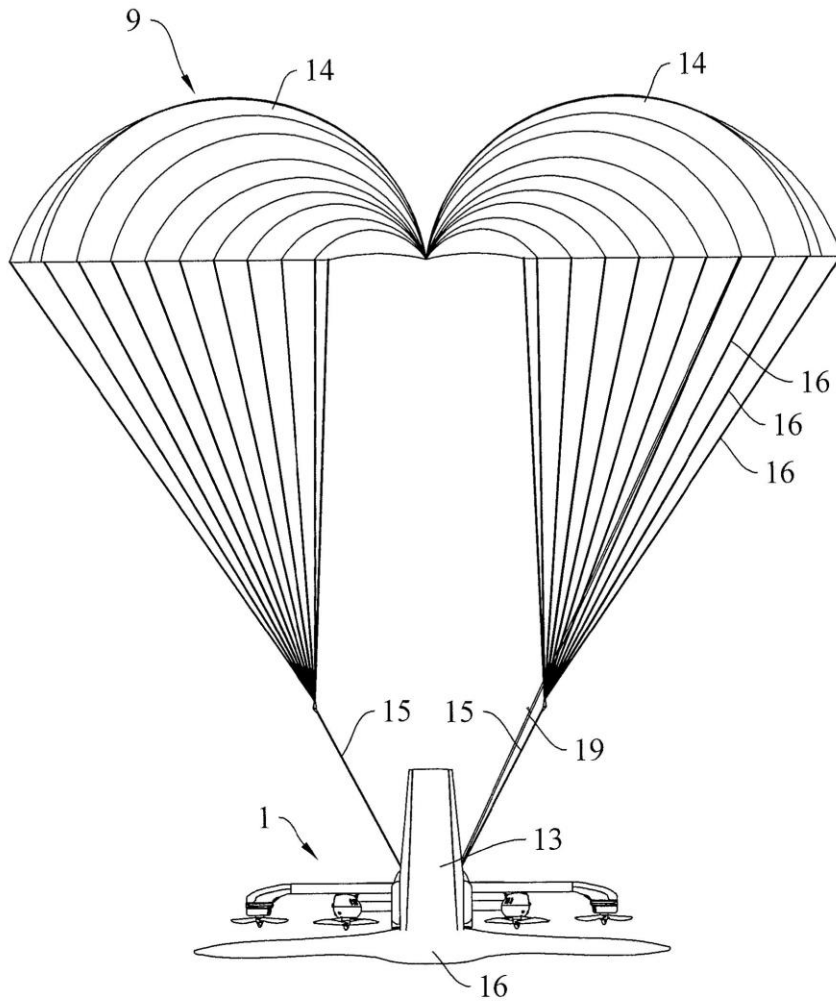


FIG.8

EP 3 589 543 B1

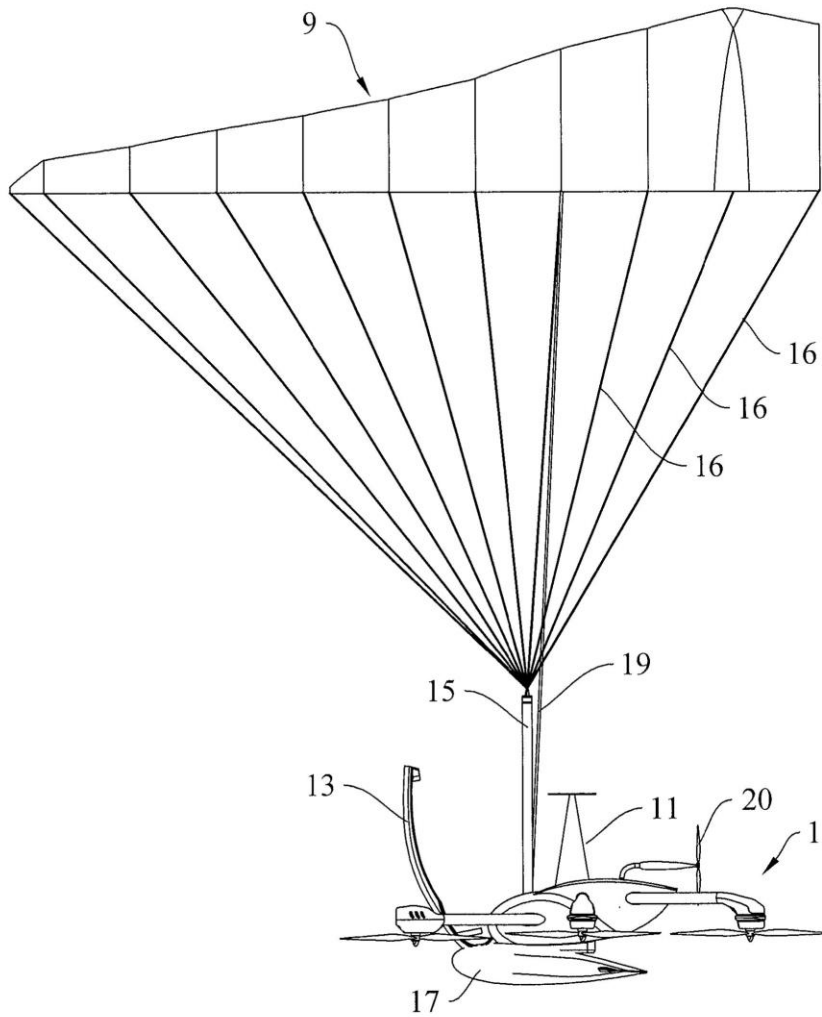


FIG.9

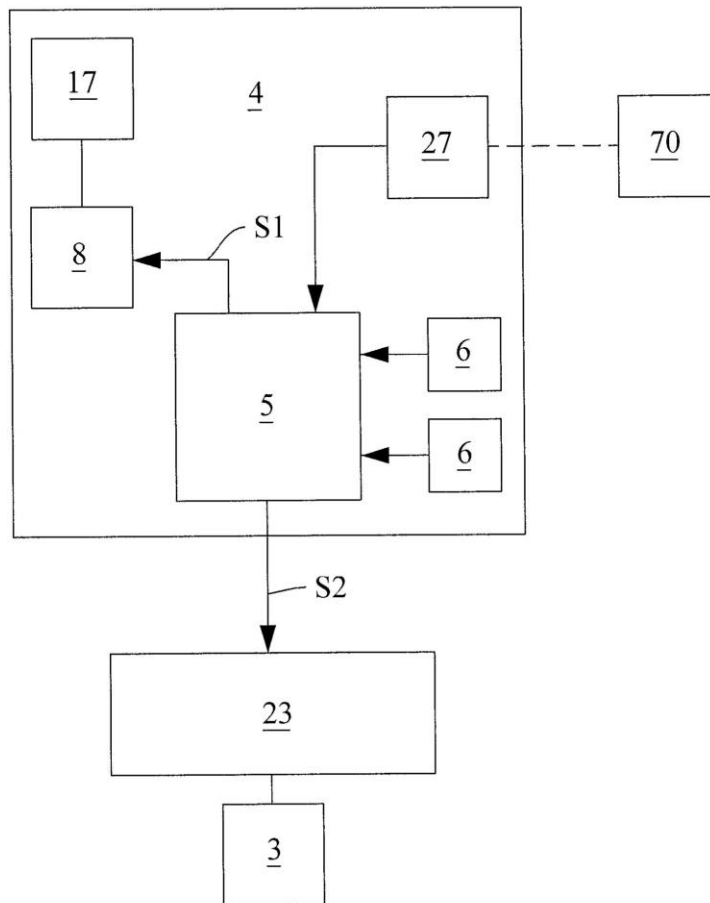


FIG.10

(11) **10420**

(97) EP3041864 / 21/07/2021

(96) 14759210.9 / 05/09/2014

(22) 17/08/2021

(21) AL/P/ 2021/606

(54) **PROTEINË LIDHËSE IL-18 (IL-18BP) NË SËMUNDJET INFLAMATORE**

29/10/2021

(30) 13183193 05/09/2013 EP

(71) AB2 Bio SA

EPFL Innovation Park Building B, 4th Floor, 1015 Lausanne, CH

(72) PFEIFER, Andrea (Route de Fenil 16A, CH-1806 St-Légier-La Chiésaz) ;DEL VAL, Greg (Rue du Nord 26, CH-1180 Rolle)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një metodë e përcaktimit të sasisë së IL-18 të lirë në një mostër që përfshin që përfshin zbulimin e lidhjes specifike të proteinës lidhëse IL18 (IL-18BP) me proteinën IL-18 të lirë në mostër e cila përmban hapat e:

- a) prurjes së një mostre që dyshohet se përmban IL-18 të lirë në kontakt me IL-18BP, e cila në mënyrë specifike lidhet me IL-18 e lirë, por jo me IL-18 të lidhur në një kompleks dhe funksionon si molekulë kapëse për IL-18 e lirë;
- b) lejimit të IL-18BP të lidhet me IL-18 e lirë;
- c) zbulimit të lidhjes së IL-18 me IL-18BP duke përdorur një imuno-analizë për zbulim dhe përcaktim të sasisë së IL-18 të lirë në mostër duke përdorur një kurbë standarte lineare, e cila llogaritet për përqëndrimet e paracaktuara të IL-18 brenda intervalit prej 5 deri në 200 pg/mL.

2. Një metodë për identifikimin e një pacienti ose një popullate pacientësh që vuajnë nga një sëmundje ose çrregullim të lidhur me IL-18 të lirë në indet e trupit që përfshin:

përcaktimin e sasisë së IL-18 të lirë në një mostër duke përdorur metodën e pretendimit 1 për të identifikuar një subjekt që ka nivele jonormale të IL-18 të lirë dhe/ose ose një raport jonormal të IL-18/IL-18BP të lirë në mostrat e trupit, në mënyrë të veçantë në lëngjet e trupit, krahasuar me nivelet në lëngjet e trupit të një subjekti të kontrolluar të shëndetshëm, ku nivelet jonormale të sipërpërmendura të IL-18 të lirë në lëngjet e trupit:

- a) tejkalojnë nivelet në lëngjet e trupit të një subjekti të kontrolluar të shëndetshëm me 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, ose më shumë se 100%; dhe
- b) janë ≥ 5 pg/mL dhe, në mënyrë të veçantë, deri në 10000 pg/mL, ndërsa sasia e IL-18 të lirë në serum të subjektit të shëndetshëm, në mënyrë të veçantë një njeri i shëndetshëm është ≤ 4 pg/mL.

3. Një proteinë lidhëse IL-18 (IL-18BP) për përdorim në trajtimin e një pacienti ose një popullatë pacientësh që është diagnostikuar se vuan nga një sëmundje ose çrregullim që lidhet me IL-18 e lirë në indet e trupit duke përdorur metodën e pretendimit 2, ku sëmundja ose çrregullimi i lidhur me IL-18 është

(a) një i zgjedhur nga grupi i përbërë prej sëmundjes pulmonare obstruktive kronike (COPD), dëmtimi i mushkërive i lidhur me transfuzion, displasia bronkopulmonare (BPD), sindroma e distresit akut respirator (ARDS), sëmundja e Adult Still, sëmundja e juvenile Still, sëmundja intersticiale e mushkërive (ILD), fibroza pulmonare idiopatike, fibroza cistike, hipertendioni arterial pulmonar, astma, bronhektazia, dështimi i zemrës, skleroza laterale amiotrofike (ALS), sëmundja e syve të thatë (DED), keratitis, ulçera dhe gërryerja e kornesë, neovaskularizimi i kornesë, neovaskularizimi patologjik intraokular, iritis, glaukoma, degjenerimi makular, sindroma e Sjögren, uveiti autoimun, sëmundja e Behçet, konjunktiviti, konjunktiviti alergjik, dermatitis i qepallës, diabet i tipit 2, sëmundja e mëlçisë yndyrore jo alkoolike (NAFLD), hepatiti steato, transplantimi hematologjik dhe i organeve të ngurta, dëmtimi i rehemit të ishemi, ethe Mesdhetare familiale, sindromat periodike të lidhura me receptorin 1 të faktorit të nekrozës tumoriale, sindromat e etheve periodike të lidhura me kriopirinën, sindromat hiper-IgD, përdhes, sindroma Schnitzler, granulomatoza e Wegener's gjithashtu e quajtur granulomatoza me poliangit (GPA), tiroidet e Hashimoto, sëmundja e Crohn, koliti ulçerativ; dhe/ose

(b) i shkaktuar nga infeksion viral; dhe/ose

(c) një manifestim sistematik i inflamacionit dhe sëmundjeve shoqëruese të shkaktuar nga IL-18 të zgjedhura nga grupi i përbërë prej emfizemës, infamacion i indeve, shkatërrim i indeve, heqje e mushkërive, zhdukje e enëve të gjakut, apoptozë e qelizave endoteliale, metaplazia mukoze, hipertrofi kardiake, zvogëlim i VEGF në indet e mushkërive, humbje e enëve pulmonare, muskulizimi i enëve, rimodelim i enëve të gjakut, depozitim i kolagjenit, shtresa ablastike elastine në mushkëri, rimodelim fibrotik i rrugëve të frymëmarrjes, zgjerim i hapësirës ajrore, rimodelimi kronik i rrugëve të frymëmarrjes dhe enëve pulmonare dhe ulja e funksionit pulmonar; dhe

ku trajtimi përfshin parandalimin, ndalimin, zbutjen ose kthimin e simptomave të lidhura me sëmundjen ose çrregullimin e sipërpërmendur.

4. Metoda e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ose proteina lidhëse IL-18 për përdorim të pretendimit 3, ku IL-18BP është IL-18BP humane (hIL-18BP).

5. Metoda siç pretendohet në pretendimin 1, 2 ose 4, ose proteina lidhëse IL-18 për përdorimin e pretendimit 3 ose pretendimit 4, ku IL-18BP është një IL-18BP, e cila ka një identitet sekuece prej 80%,

85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ose 100% në sekuencën e përshkruar në SEQ ID NO: 7, ose një fragment funksional, i saj.

6. Proteina lidhëse IL-18 për përdorim të çdo njërit prej pretendimeve 3 deri në 5, ku subjekti për t'u trajtuar i përket një grupi të subjekteve të cilat janë përcaktuar të kenë nivele të ngritura të IL-18 të lirë dhe/ose një raport jonormal të IL-18/IL-18BP së lirë në mostrat e trupit në mënyrë të veçantë në lëngjet e trupit të zgjedhura nga grupi i përbërë prej lëngjeve të qarkullimit të lëngut të lavazhit bronko-alveolar (BALF), lëngjet e sekretimit, biopsia dhe indet e homogjenizuara, në mënyra të veçantë serum, plazma, urinë, lot, pështymë, lëngu biliar, djersë, nxjerrje, ekspirim, sputum, lëngu bronkoalveolar, sebum, qelizor, gjendër, mukozë, dhe sekretim i indeve krahasuar me nivelet e lëngjeve të trupit të një subjekti të shëndetshëm.

7. Një kuti diagnostikimi për zbulimin e IL-18 së lirë, që përfshin proteinën lidhëse IL-18 si molekulën kapëse, dhe një molekulë lidhëse specifike IL-18 e dytë si molekula e zbulimit, ku molekula e zbulimit është një antigjen, antitrop, ose reagent i dytë i etiketuar për zbulim, e cila lidhet me vende të ndryshme të IL-18 sesa molekula kapëse.

8. Kutia e diagnostikimit e pretendimit 7, ku proteina lidhëse IL-18 është IL-18BP humane (hIL-18BP).

9. Kutia e diagnostikimit e pretendimit 7 ose pretendimit 8, ku IL-18BP është IL-18BP, e cila ka një identitet sekuence prej 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ose 100% në sekuencën e përshkruar në SEQ ID NO: 7, ose një fragment funksional i saj.

10. Kutia e diagnostikimit e çdo njërit prej pretendimeve 7-9 e cila mund të përdoret në një metodë sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2.

(11) **10397**

(97) EP3551617 / 11/08/2021

(96) 17829372.6 / 05/12/2017

(22) 17/08/2021

(21) AL/P/ 2021/607

(54) **PËRBËRJE DHE METODA QË LIDHEN ME AGONISTËT E PIRIDINOILPIPERIDINË 5-HT1F**

25/10/2021

(30) 201662430662 P 06/12/2016 US

(71) CoLucid Pharmaceuticals, Inc.

c/o Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
(72) SKWIERCZYNSKI, Raymond, D. (c/o Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285); ALLIERI, Brigida (c/o Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285); FAGAN, Paul (c/o Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285); SHARP, Emma (c/o Johnson Matthey Plc 250 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WE)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një di-hidrat i kripës hemisukcinate të 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidinë-4-karbonil)-piridin-2-il]-benzamid (Lloji D) i karakterizuar nga një difraksion i rrezeve-X duke përfshirë pikat kulmore në 18.7, 26.5, 27.0, 27.5 dhe 27.8 gradë 2θ , ± 0.2 gradë, duke përdorur rrezatimin Cu- K_{α} .
2. Di-hidrati i pretendimit 1, ku difraksioni i rrezeve-X përfshin një ose më shumë nga pikat kulmore shtesë si vijon në 8.5, 9.7, 11.9, 13.8, 14.0, 15.4, 15.5, 15.8, 17.0, 17.3, 17.7, 18.0, 18.9, 19.3, 19.8, 20.0, 20.8, 21.4, 21.6, 21.9, 22.4, 22.7, 23.0, 24.1, 24.3, 24.7, 25.6, 25.9, 26.1, 26.4, 28.4, 29.1, 29.6, 29.8 ose 31.9 gradë 2θ duke përdorur rrezatimin Cu- K_{α} .
3. Di-hidrati i pretendimit 1, **i karakterizuar** për më tej nga të paturit e parametrave të qelizës njësi në 100 Kelvin prej afërsisht $a = 25.08 \text{ \AA}$, $b = 10.08 \text{ \AA}$, $c = 20.84 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 123.71$, dhe këndi $\gamma = 90^\circ$.
4. Di-hidrati i pretendimit 1, i prodhuar nga një metodë që përmban grimcimin e lagësht të hemisukcinatit amorf 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidinë-4-karbonil)-piridin-2-il]-benzamid.
5. Një përbërje farmaceutike që përmban di-hidratin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
6. Përbërja farmaceutike e pretendimit 5, ku di-hidrati i përmendur është kryesisht i lirë nga papastërtitë.
7. Përbërja farmaceutike e pretendimit 6, ku di-hidrati i përmendur ka një pastërti kimike më të madhe se 98.0% ashtu siç përcaktohet nga HPLC.
8. Përbërja farmaceutike e pretendimit 5, e cila për më tej përmban një formë kristalore të ngurtë pa ujë të kripës hemisukcinate të 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidinë-4-karbonil)-piridin-2-il]-benzamid (Lloji A).
9. Një di-hidrat i secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 për tu përdorur në trajtimin e migrenës.

(11) **10398**

(97) EP3453723 / 11/08/2021

(96) 18201823.4 / 30/01/2013

(22) 19/08/2021

(21) AL/P/ 2021/609

(54) **ANTITRUPAT ANTI-ASIC1 DHE PERDORIMET E TYRE**

25/10/2021

(30) 201261592837 P 31/01/2012 US; 201261644038 P 08/05/2012 US and 201261692925 P 24/08/2012 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) MACDONALD, Lynn (16 Gedney Way, White Plains, NY 10605); GAO, Min (112 Demarest Lane, Montvale, NJ 07645); MORRA, Marc R (108 Foxton Court, Beacon Falls, CT 06403); ALESSANDRI-HABER, Nicole M (15 Bonwit Road, Rye Brook, NY 10573); LaCROIX-FRALISH, Michael L (776 Swed Circle, Yorktown Heights, NY 10598)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, Albania, AL

(57)

1. Molekulë e acidit nukleik që kodifikon një antitруп ose një fragment antigen-lidhës të tij që lidh në mënyrë të përcaktuar qartë kanalin 1 (ASIC1) të jonit që percepton acidin ku antitрупi ose fragmenti i tij antigen-lidhës përfshin tre regjione përcaktuese plotësuese të zinxhirit të rëndë (HCDR1, HCDR2, HCDR3) dhe tre regjione përcaktuese plotësuese të zinxhirit të lehtë (LCDR1, LCDR2, LCDR3) të përfshira në sekuencat (HCVR dhe LCVR) të regjionit variabël të zinxhirit të rëndë dhe të lehtë, respektivisht, ku:
 - (a) HCDR1 përmban SEQ ID NO: 36;
 - (b) HCDR2 përmban SEQ ID NO: 38;
 - (c) HCDR3 përmban SEQ ID NO: 40;
 - (d) LCDR1 përmban SEQ ID NO: 44;
 - (e) LCDR2 përmban SEQ ID NO: 46; dhe
 - (f) LCDR3 përmban SEQ ID NO: 48.
2. Molekula e acidit nukleik e pretendimit 1, ku sekuencat HCVR/LCVR përbëhen nga SEQ ID NO:34/42.
3. Molekula e acidit nukleik e pretendimit 1 ose 2, ku HCVR-ja përmban një HCDR1 të kodifikuar nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 35, një HCDR2 të kodifikuar nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 37, dhe një HCDR3 të kodifikuar nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 39 dhe/ose ku LCVR-ja përmban një LCDR1 të kodifikuar nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 43, një LCDR2 të kodifikuar nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 45, dhe një LCDR3 të kodifikuar nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 47.
4. Molekula e acidit nukleik e çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3, ku kjo molekulë e acidit nukleik përbëhet nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 33.
5. Molekula e acidit nukleik e çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 4, ku kjo molekulë e acidit nukleik përbëhet nga sekuenca nukleotide e SEQ ID NO: 41.
6. Vektor shprehës rikombinant që përmban molekulën e acidit nukleik të çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 5.
7. Qelizë pritëse e izoluar që përmban vektorin shprehës të pretendimit 6.
8. Metodë për prodhimin e një antitрупi anti-ASIC 1 ose një fragmenti të tij antigen-lidhës, që përfshin kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 7 në kushtet që lejojnë prodhimin e antitрупit ose të fragmentit të tij dhe riaftësimin e antitрупit ose fragmentit të prodhuar.

(11) **10399**

(97) EP3030658 / 28/07/2021

(96) 14834532.5 / 11/08/2014

(22) 20/08/2021

(21) AL/P/ 2021/610

(54) **PËRBËRJET DHE METODAT PËR RREGULLIMIN E SHPREHJES SË DISTROFISË MIOTONIKE-PROTEINA KINAZË (DMPK)**

25/10/2021

(30) 201361864439 P 09/08/2013 US and 201361889337 P 10/10/2013 US

(71) Ionis Pharmaceuticals, Inc.

2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US

(72) SWAYZE, Eric, E. (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010); BENNETT, C., Frank (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010); PANDEY, Sanjay, K. (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010)

;MACLEOD, Robert, A. (2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një përbërës që përmban një oligonukleotid të modifikuar të përbër nga 10-30 nukleozide të lidhura dhe ka një sekuençë nukleobazë që përfshin një pjesë prej të paktën 8 nukleobazash fqinje 100% plotësuese të një pjese me gjatësi të barabartë të nukleobazave 1343-1368 të SEQ ID NO:1 dhe/ose nukleobazave 8603-8619 of SEQ ID NO: 2, ku sekuenca nukleobazë e oligonukleotidit të modifikuar është të paktën 90% plotësuese e SEQ ID NO: 1 dhe/ose SEQ ID NO: 2 e matur mbi të tërë oligonukleotidin e modifikuar dhe ku përbërja është e aftë të pengojë shprehjen e DMPK.
2. Një përbërës që përmban një oligonukleotid të modifikuar të përbër nga 10-30 nukleozide të lidhura ku oligonukleotidi i modifikuar ka një sekuençë nukleobazë që përfshin një pjesë prej të paktën 8 nukleobazash fqinje të ndonjërit prej SEQ ID NOs: 30, 25, 26, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 378, 379, 380, 381, 382, 383 dhe 384, ku sekuenca nukleobazë e oligonukleotidit të modifikuar është të paktën 90% plotësuese e SEQ ID NO: 1 dhe/ose SEQ ID NO: 2 e matur mbi të tërë oligonukleotidin e modifikuar dhe ku përbërja është e aftë të pengojë shprehjen e DMPK.
3. Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku oligonukleotidi i modifikuar është një oligonukleotid me një varg.
4. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, ku të paktën një nukleozid përmban një nukleobazë të modifikuar, ku sipas dëshirës nukleobaza e modifikuar është një 5-metilcitozin.
5. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-4, ku të paktën një lidhje internukleozide është një lidhje internukleozide e modifikuar, ku sipas dëshirës çdo lidhje internukleozide është një lidhje internukleozide fosforotioati.
6. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku të paktën një nukleozid përmban një sheqer të modifikuar.
7. Përbërja e pretendimit 6, ku të paktën dy nukleozid përmbajnë një sheqer të modifikua, ku sipas dëshirës secili sheqer i modifikuar ka të njëjtën rregullim, ose të paktën një prej sheqerit të modifikuar ka një rregullim të ndryshëm.
8. Përbërja e pretendimit 6 ose pretendimit 7, ku sheqeri i modifikuar është një sheqer biciklik, ku sipas dëshirës sheqeri biciklik është përzgjedhur në mesin e cEt, LNA, α -L-LNA, ENA, dhe 2'-tio LNA.

9. Përbërja e pretendimit 6, ku të paktën një nukleozid që përmban një sheqer të modifikuar është një nukleozid i zëvendësuar-2', ku sipas dëshirës nukleozidi i zëvendësuar-2' është përzgjedhur në mesin e 2'-OCH₃, 2'-F, dhe 2'-O-metoksietil.

10. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-9, ku

(a) oligonukleotidi i modifikuar përmban:

- i. një segment të ndërprer i përbër nga deoksinukleozide të lidhura;
- ii. një segment anësor 5' i përbër nga nukleozide të lidhura;
- iii. një segment anësor 3' i përbër nga nukleozide të lidhura;
- iv. 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; dhe/ose

(b) oligonukleotidi i modifikuar përbëhet nga 16, 17, 18, 19, ose 20 nukleozide të lidhura.

11. Një oligonukleotid i modifikuar ka një sekuencë nukleobazë si përcaktohet në SEQ ID NO: 30, ku oligonukleotidi i modifikuar përbëhet nga 16 nukleozide të lidhura dhe përmban:

- a. një segment të ndërprer i përbër nga tetë deoksinukleozide të lidhura;
- b. një segment anësor 5' i përbër nga katër nukleozide të lidhura dhe ka një motiv anësor-5' E-E-K-K;
- c. një segment anësor 3' i përbër nga katër nukleozide të lidhura dhe ka një motiv anësor-3' E-E-K-K;
- d. ku segmenti i ndërprer është i pozicionuar midis segmentit anësor 5' dhe segmentit anësor 3';
- e. ku secila E përfaqëson 2'-O-metoksietil sheqeri dhe secila K përfaqëson një sheqer cEt;
- f. ku çdo lidhje internukleoside është një lidhje internukleoside fosforotiati; dhe
- g. ku çdo mbetje e citozinës është një 5-metil citozin.

12. Përbërja e pretendimit 2, ku

(a) përbërja ka një sekuencë nukleobazë si përcaktohet në SEQ ID NO: 25, ku oligonukleotidi i modifikuar përbëhet nga 20 nukleozide të lidhura dhe përmban:

- i. një segment të ndërprer i përbër nga dhjetë deoksinukleozide të lidhura;
- ii. një segment anësor 5' i përbër nga pesë nukleozide të lidhura
- iii. një segment anësor 3' i përbër nga pesë nukleozide të lidhura;
- iv. ku segmenti i ndërprer është i pozicionuar midis segmentit anësor 5' dhe segmentit anësor 3';
- v. ku çdo nukleozid i çdo segmenti anësor përmban një 2'-O-metoksietili sheqeri;
- vi. ku çdo lidhje internukleozid është një lidhje internukleozid fosforotiati; dhe
- vii. ku çdo mbetje e citozinës është një 5-metilcitozin; ose

(b) përbërja ka një sekuencë nukleobazë si përcaktohet në SEQ ID NO: 26, ku oligonukleotidi i modifikuar përbëhet nga 16 nukleozide të lidhura dhe përmban:

- i. një segment të ndërprer i përbër nga tetë deoksinukleozide të lidhura;
- ii. një segment anësor 5' i përbër nga katër nukleozide të lidhura dhe ka një motiv anësor-5' E-E-K-K;

- iii. një segment anësor 3' i përbër nga katër nukleozide të lidhura dhe ka një motiv anësor-3' E-E-K-K;
- iv. ku segmenti i ndërprer është i pozicionuar midis segmentit anësor 5' dhe segmentit anësor 3';
- v. ku secila E përfaqëson 2'-O-metoksietil sheqeri dhe secila K përfaqëson një sheqer cEt;
- vi. ku çdo lidhje internukleoside është një lidhje internukleoside fosforotiati; dhe
- vii. ku çdo mbetje e citozinës është një 5-metilcitozin.

13. Përbërja e ndonjë prejpretendimeve nga 1-12, ku përbërja është një përbërje e bashkuar.
14. Një përbërje përmban përbërjen e ndonjë prej pretendimeve nga 1-12 ose një kripë të saj dhe një bartës të pranueshëm farmaceutikisht ose tretës.
15. Një përbërje e ndonjë prej pretendimeve nga 1-13 ose një përbërje e pretendimit 14 për përdorim në një metodë për trajtimin e distrofisë miotonike tipi 1 te një kafshë.

(11) **10400**

(97) EP3545965 / 21/07/2021

(96) 19170191.1 / 16/12/2015

(22) 20/08/2021

(21) AL/P/ 2021/612

(54) **PEPTIDE TË REJA DHE KOMBINIM I PEPTIDEVE PËR TU PËRDORUR NË IMUNOTERAPI KUNDËR KARCINOMËS HEPATOQELIZORE (HCC) DHE KANCEREVE TË TJERË**

26/10/2021

(30) 201423016 23/12/2014 GB; 201501017 21/01/2015 GB and 201462096165 P 23/12/2014 US

(71) Immatics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Straße 15, 72076 Tübingen, DE

(72) Weinschenk, Toni (Im Morgenrain 15, 73773 Aichwald); Fritsche, Jens (Lärchenweg 11, 72144 Dusslingen); Mahr, Andrea (Horemer 17, 72076 Tübingen); Müller, Phillip (Obere Karlsstrasse 14, 34117 Kassel); Wiebe, Anita (Quellenstraße 49, 72124 Ruebgarten); Missel, Sarah (Französische Allee 13, 72072 Tübingen)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një peptid që përmban një sekuençë aminoacide të përzgjedhur nga grupi i SEQ ID No. 6 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku peptidi i përmendur ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 30 aminoacidesh, ku peptidi i përmendur ka aftësinë të lidhet tek një molekulë e kompleksit të histopajtueshmërisë madhore njerëzore klasa-I, dhe ku peptidi i përmendur, kur lidhet tek MHC, është i aftë të njihet nga qelizat CD8 T.
2. Peptidi sipas pretendimit 1, ku peptidi i përmendur ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 16 aminoacide.
3. Peptidi sipas Pretendimit 1 ose 2, ku peptidi i përmendur përfshin lidhje jo-peptide, dhe/ose ku peptidi i përmendur është pjesë e një proteine fuzioni që përmban aminoacidet N-fundore të zinxhirit (Ii) të pandryshuar të shoqëruar-me antigen HLA-DR.

4. Një antitруп, i tretshëm ose i lidhur me membranën, i cili specifikisht njeh peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2, preferueshëm peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2 që është lidhur tek një molekulë MHC.
5. Një receptor i qelizës-T (TCR), i tretshëm ose i lidhur me membranën, që reagon me një ligand LHA, ku ligandi i përmendur ka të paktën 88% ngjashmëri me, dhe preferueshëm konsiston në, sekuencën aminoacide të përzgjedhur nga grupi që konsiston në SEQ ID No. 6, ku opsionalisht TCR i përmendur sigurohet si një molekulë e tretshme dhe për më tej opsionalisht mbart një tjetër funksion efektor të tillë si një zonë ose toksinë imuno-stimuluese.
6. Një acid nukleik, që kodon një peptid sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitрупi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, ose një vektor shprehës që shpreh acidin nukleik të përmendur.
7. Një qelizë pritëse që përmban peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, ku qeliza pritëse e përmendur preferueshëm është një qelizë që paraqet antigjen e tillë si një qelizë dendritike, ose një qelizë T ose qelizë NK.
8. Një metodë për të prodhuar peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitрупi sipas pretendimit 4, ose TCR sipas pretendimit 5, ku metoda përmban kultivimin e një qelize pritëse sipas pretendimit 7 që paraqet peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose shpreh acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, dhe izolon peptidin e përmendur, antitрупin e përmendur ose TCR e përmendur nga qeliza pritëse dhe/ose ambjenti i saj kultivues.
9. Një metodë in vitro për të prodhuar limfocite T të aktivizuara, ku metoda përmban kontaktimin in vitro të qelizave T me molekula MHC të klasës I njerëzore të ngarkuara me antigjen të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigjen-paraqitëse të përshtatshme ose të një strukture artificiale që imiton një qelizë antigjen-paraqitëse për një periudhë kohore të mjaftueshme për të aktivizuar qelizat T të përmendura në një mënyrë specifike antigjenike, ku antigjeni i përmendur është një peptid sipas pretendimit 1 ose 2.
10. Një qelizë T e aktivizuar, e prodhuar nga metoda sipas pretendimit 9, e cila përzgjedhshmërisht njeh një qelizë e cila paraqet një polipeptid që përmban një sekuencë aminoacide të dhënë në pretendimin 1 ose 2.
11. Një përbërje farmaceutike që përmban të paktën një përbërës aktiv të përzgjedhur nga grupi që konsiston në peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitрупin sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, qelizën pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qelizën T të aktivizuar sipas pretendimit 10, dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm, dhe opsionalisht, mbushësa dhe/ose stabilizues farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitрупi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur në mjekësi.
13. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitрупi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur në trajtimin e kancerit.

14. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur sipas pretendimit 13, ku kanceri i përmendur është përzgjedhur nga grupi HCC, kanceri i trurit, kanceri i veshkës, kanceri i pankreasit, kanceri i zorrës së trashë ose kanceri rektal ose leucemia dhe tumore të tjerë që shfaqin një mbishprehje të AXIN2.

15. Një kit që përmban:

- (a) një konteiner që përmban një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 11, në formë tretësire ose të liofilizuar;
- (b) opsionalisht, një konteiner i dytë që përmban një tretës ose tretësirë rindërtuese për formulimin e liofilizuar;
- (c) opsionalisht, instruksione për (i) përdorimin e tretësirës ose (ii) rindërtimin dhe/ose përdorimin e formulimit të liofilizuar, dhe, opsionalisht,
- (d) përmban një ose më shumë nga (iii) një amortizues, (iv) një tretës, (v) një filtër, (vi) një gjilpërë ose (vii) një shiringë.

(11) **10401**

(97) EP3687506 / 07/07/2021

(96) 19780738.1 / 05/04/2019

(22) 25/08/2021

(21) AL/P/ 2021/618

(54) **BENZOFURAN I ZËVENDËSUAR,BENZOPIRROL,BENZOTIOFEN,DHE FRENUES
PLOTËSUES TË LIDHUR ME STRUKTURËN**

26/10/2021

(30) 201862654108 P 06/04/2018 US

(71) Biocryst Pharmaceuticals, Inc.

4505 Emperor Blvd. Suite 200, Durham, North Carolina 27703, US

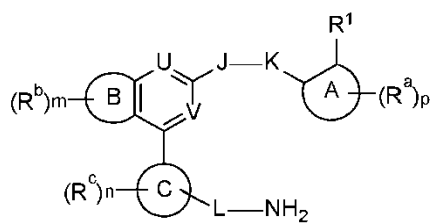
(72) KOTIAN, Pravin L. (1139 Magnolia Run, Hoover, AL 35226); BABU, Yarlagadda S. (4836 Southlake Parkway, Birmingham, AL 35244); WU, Minwan (2709 Paden trail, Vestavia Hills, AL 35226); CHINTAREDDY, Venkat R. (1334 Renfro Road, Vestavia Hills, AL 35216); KUMAR, V. Satish (809 Mayapple Court, Birmingham, AL 35244); ZHANG, Weihe (2645 Manchester Court, Vestavia Hills, AL 35226); RAMAN, Krishnan (3739 Spearman Drive, Birmingham, AL 35216); LU, Peng-Cheng (1816 Altadena Ridge Place, Vestavia Hills, AL 35243); LV, Wei (5373 Park Side Circle, Hoover, AL 35244); NGUYEN, Trung Xuan (5066 Park Side Circle, Hoover, AL 35244) ;DANG, Zhao (1226 Parliament Lane, Vestavia Hills, AL 35244)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

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



(I);

ku:

unaza



është aril, heteroaril, cikloalkil, ose heterocikloalkil;

unaza



është furil;

unaza



është aril ose heteroaril;

R^a , në mënyrë të pavarur për çdo ngjarje, është zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, hidroksi, $-NH_2$, $-NH(Ac)$, $-NH(alkil)$, $-N(alkil)_2$, $-NHC(O)(alkil)$, $-CH_2NHC(O)(alkil)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)(alkil)$, zëvendësuar në mënyrë opsionale aril, zëvendësuar në mënyrë opsionale heteroaril, cikloalkil, alkoksi, alkil, (cikloalkil)alkil, hidroksialkil, aminoalkil, dhe haloalkil;

R^b , në mënyrë të pavarur për çdo ngjarje, është zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, ciano, $-NR^jR^k$, alkil, haloalkil, hidroksialkil, alkoksialkil, (hidroksi)haloalkil, hidroksi(cikloalkil)alkil, (cikloalkil)alkil, (heterocikloalkil)alkil, arilalkil, heteroarilalkil, cikloalkil, heterocikloalkil, zëvendësuar në mënyrë opsionale aril, zëvendësuar në mënyrë opsionale heteroaril, $-alkilene-NR^jR^k$, tosila, $-SO_2(alkil)$, $-SO_2(cikloalkil)$, $-CO(alkil)$, $-CO(cikloalkil)$, $-CONH(alkil)$, $-CON(alkil)_2$, dhe $-CONH(cikloalkil)$;

R^c , në mënyrë të pavarur për çdo ngjarje, është zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, $-OH$, $-NR^jR^k$, alkoksi, dhe alkil;

R^1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(NH(CO)(alkil))COOH$, $-CH(NH(CO)(arilalkil))COOH$, $-CH(NH(CO)(cikloalkil))COOH$, $-CH(NH(CO)(aril\ i\ zëvendësuar\ cikloalkil))COOH$, $-CO(NH)CH_2aril$, $-CO(NH)CH_2heteroaril$, $-CO(NH)aril$, dhe $-CO(NH)heteroaril$;

n është 0, 1, ose 2;

m është 0, 1, ose 2;

p është 0, 1, ose 2;

J është -C(O)-, -NH-, -CH₂-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -N(alkil)-, ose -CH(alkil)-;

K është -C(O)-, -NH-, -CH₂-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -N(alkil)-, ose -CH(alkil)-; ku të paktën një prej J dhe K është -C(O)-, -CH₂-, ose -CH(alkil)-;

L është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një lidhje, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHR²-, -CF₂-, -CPR²-, -C(O)-, -C(=NR^L)-, dhe -C(=CHR^L)-;

ku R^L është H ose alkil;

ose ku R^L dhe një ngjarje e R^c e marrë bashkë me atomet e ndërhyrjes formojnë një unazë heteroaril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar;

R² është alkil, hidroksialkil, ose haloalkil;

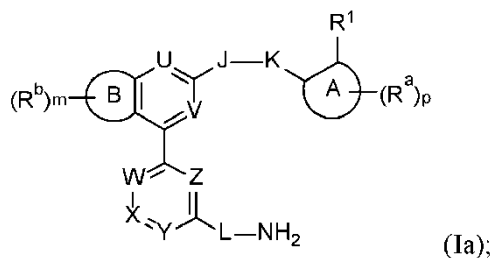
R^j dhe R^k janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, alkil, aminoalkil, (heterocikloalkil)alkil, dhe heterocikloalkil;

U është N ose CR³;

R³ është H, halogjen, alkil, alkoksi, ose haloalkil; dhe

V është N, ose CH.

2. Përbërja e pretendimit 1, që ka strukturën e formulës (Ia):



ku:

W është N, CH, ose CR^c;

X është N, CH, ose CR^c;

Y është N, CH, ose CR^c; dhe

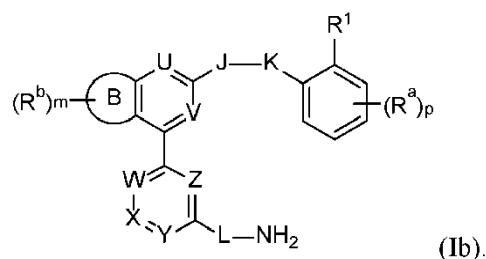
Z është N, CH, ose CR^c.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku unaza



është fenil, tiofenil, ose piridinil.

4. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, që ka strukturën e formulës (Ib):



5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku p është 0.

6. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku R^1 është $-CH_2COOH$.

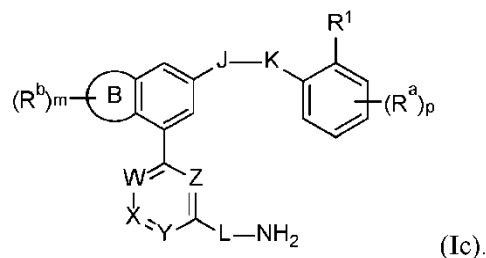
7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku $-J-K-$ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, dhe $-CH_2O-$.

8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-7, ku $-J-K-$ është $-CH_2O-$.

9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku U është CH.

10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku V është CH.

11. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, që ka strukturën e formulës (Ic):



12. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku m është 0.

13. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku të paktën një prej W, X, Y, dhe Z është CR^c .

14. Përbërja e pretendimit 13, ku Z është CR^c .

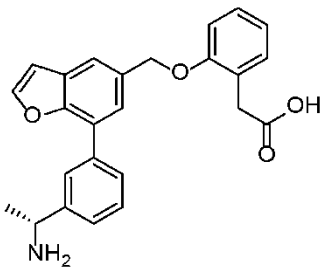
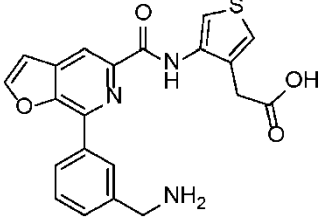
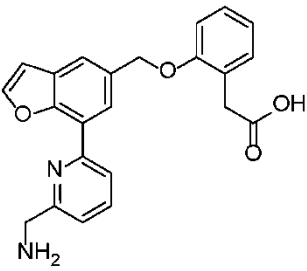
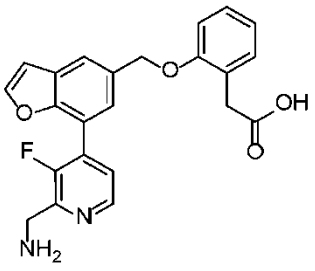
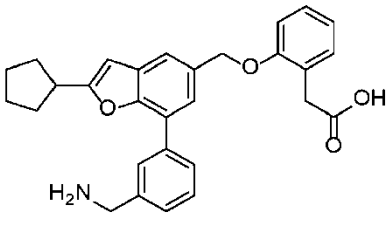
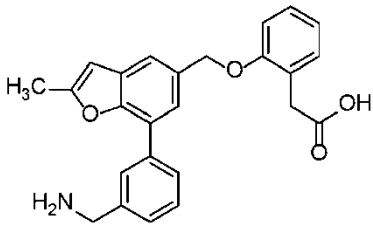
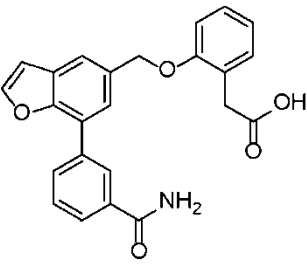
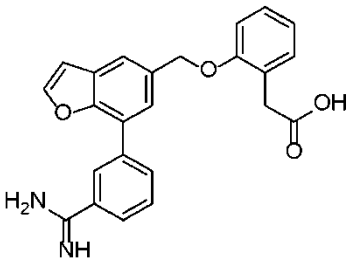
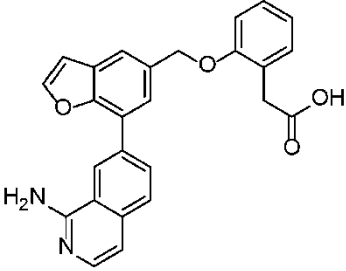
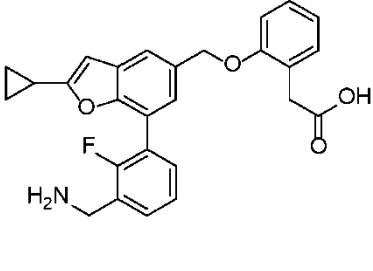
15. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 13-14, ku R^c është halogjen, p.sh., fluoride.

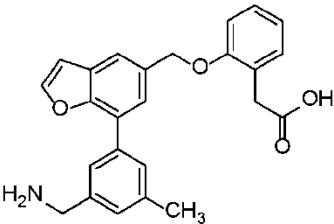
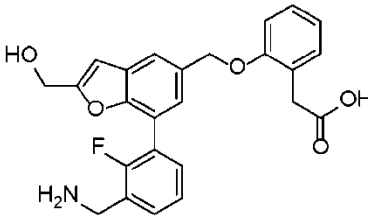
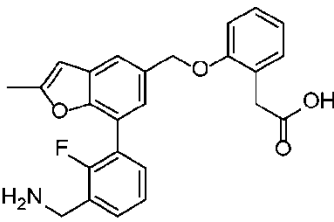
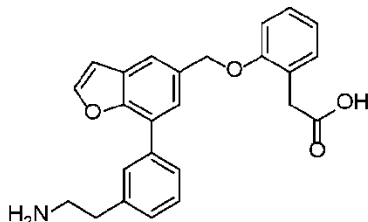
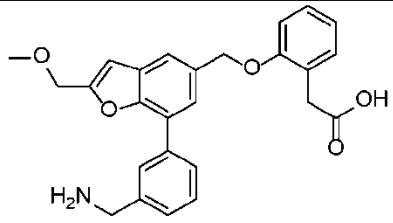
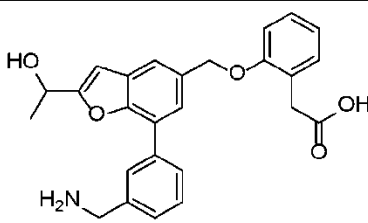
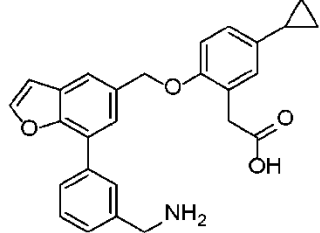
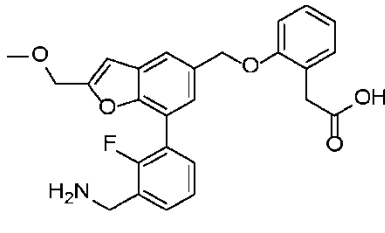
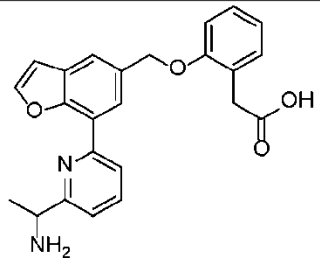
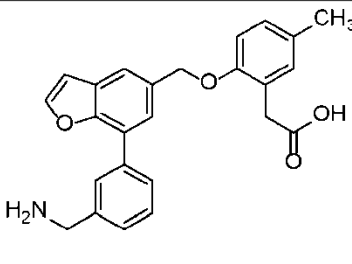
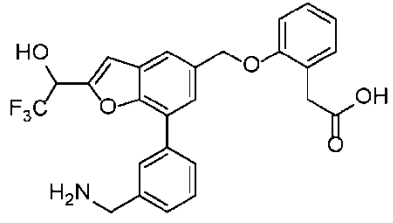
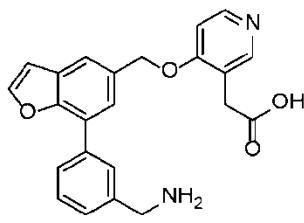
16. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku të paktën një prej W, X, Y, dhe Z është N.

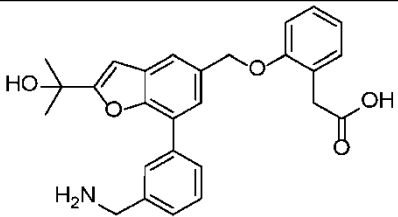
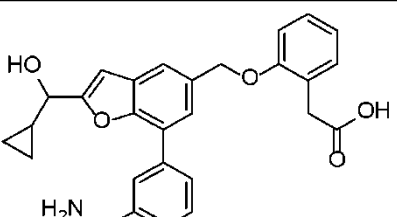
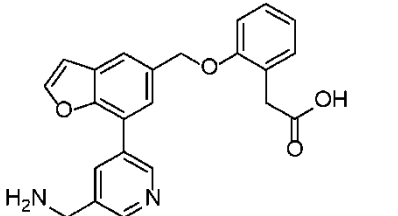
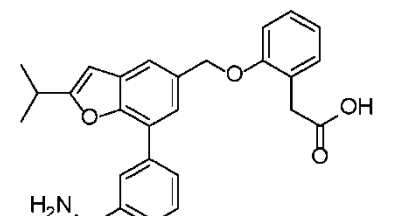
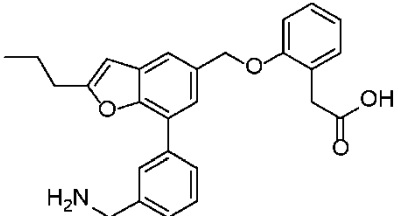
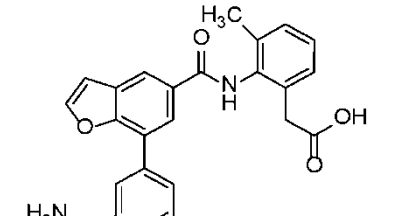
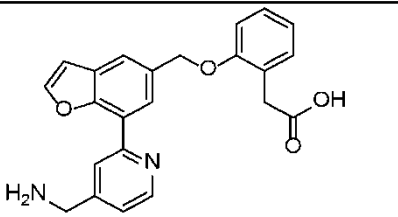
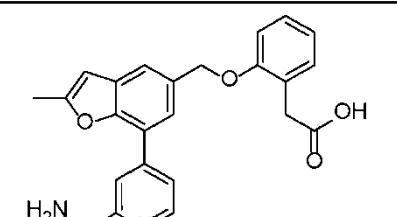
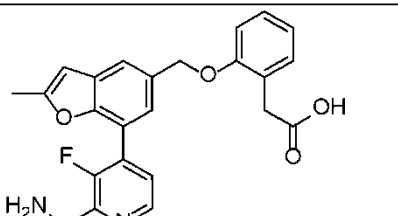
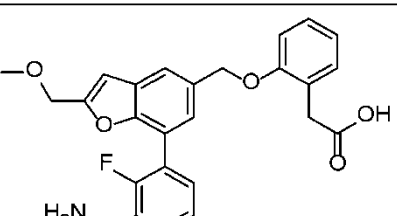
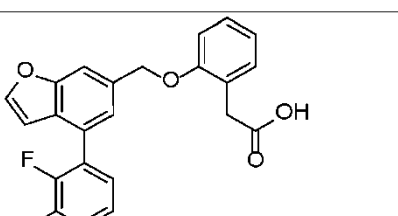
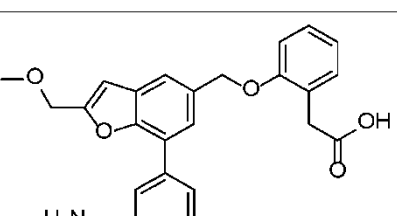
17. Përbërja e pretendimit 16, ku Y është N.

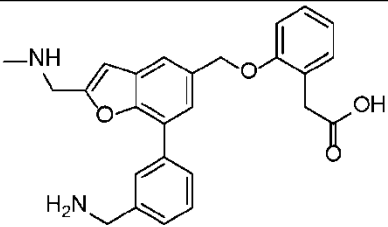
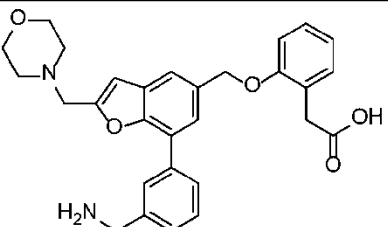
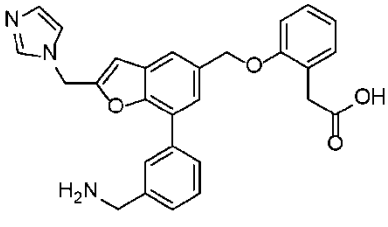
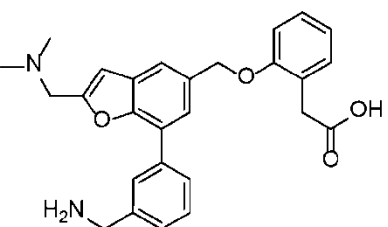
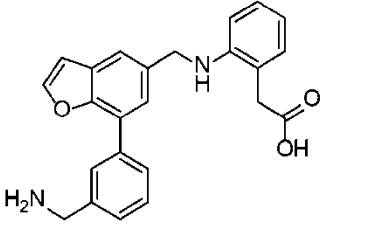
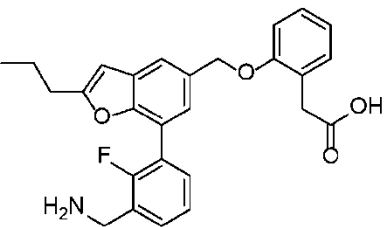
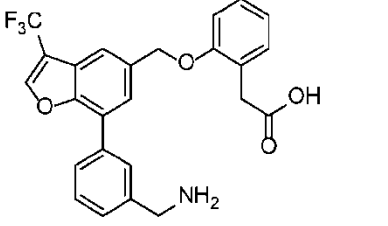
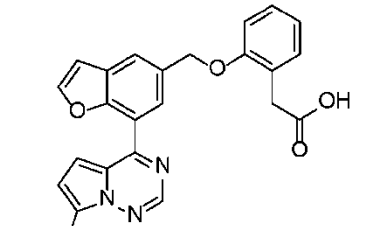
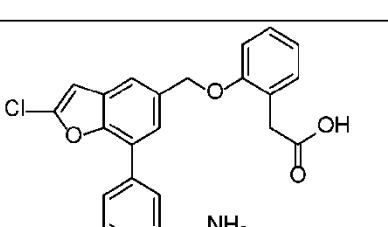
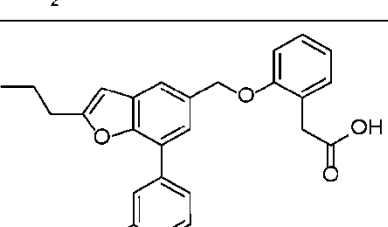
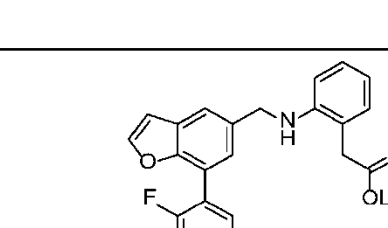
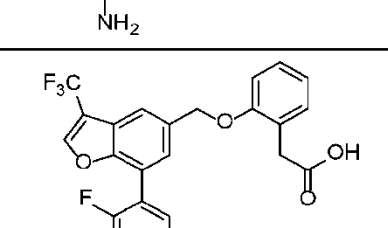
18. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-17, ku L është $-\text{CH}_2-$.

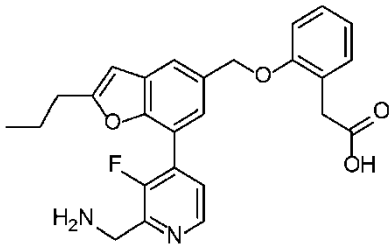
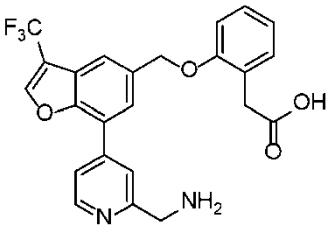
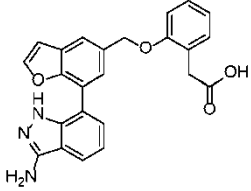
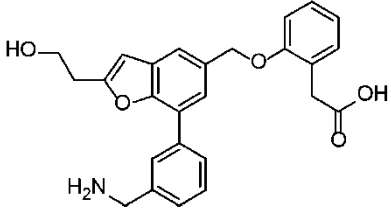
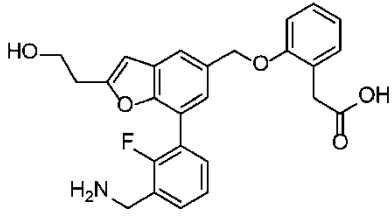
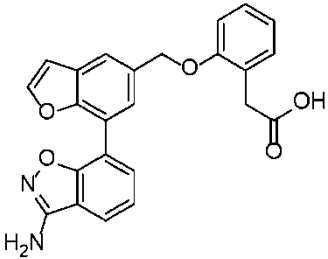
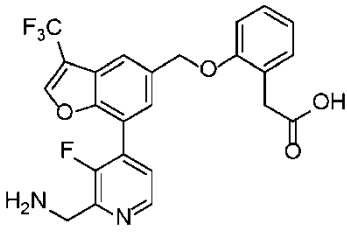
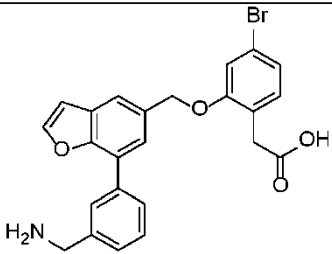
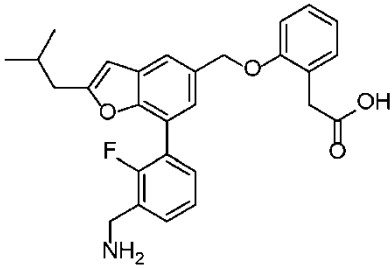
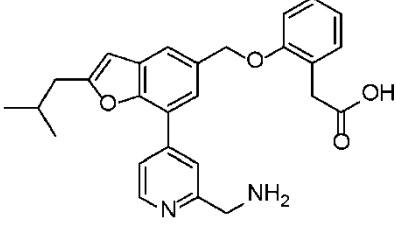
19. Përbërja e pretendimit 1, e zgjedhur nga tabela e mëposhtme:

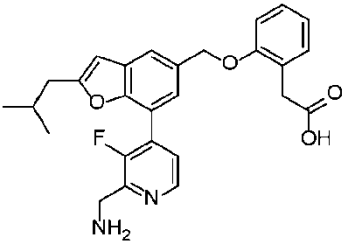
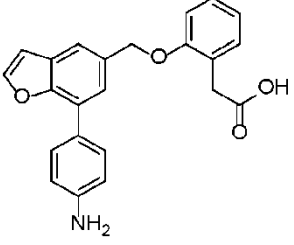
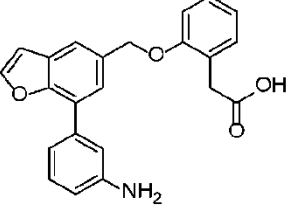
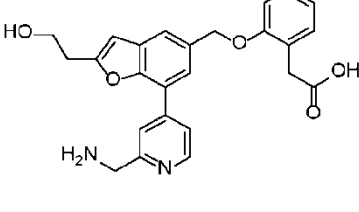
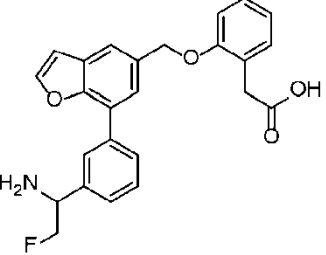
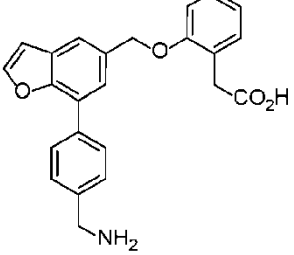
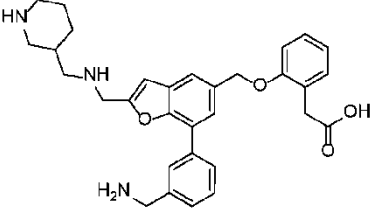
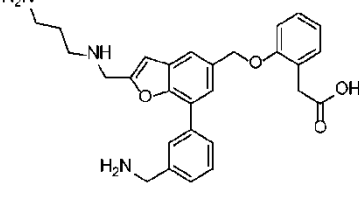
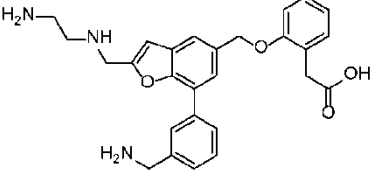
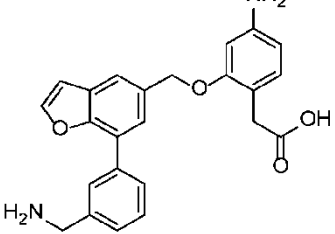
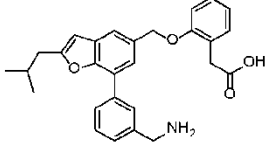
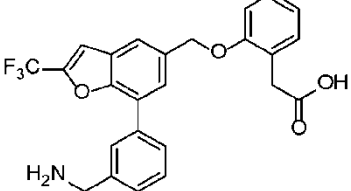
	
	
	
	
	

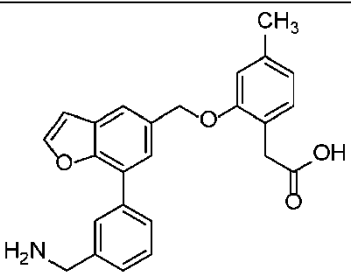
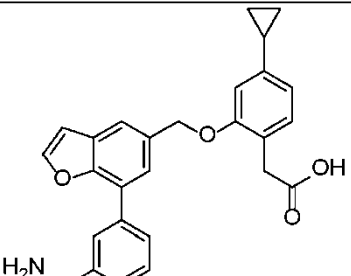
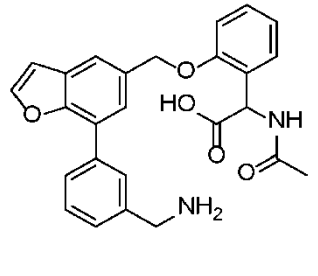
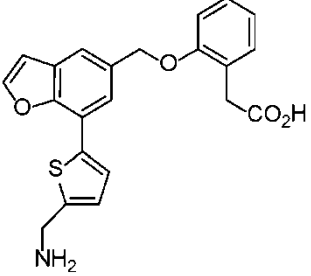
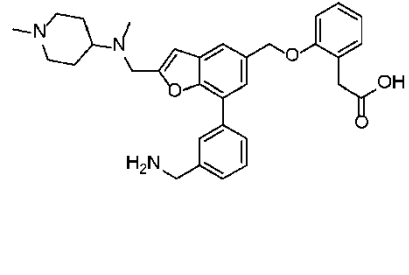
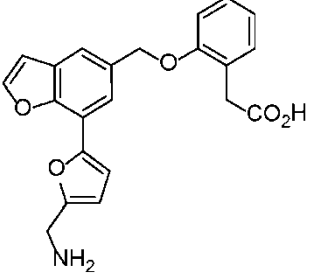
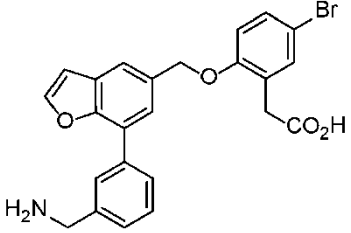
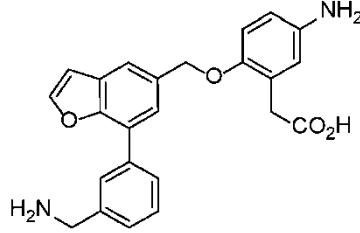
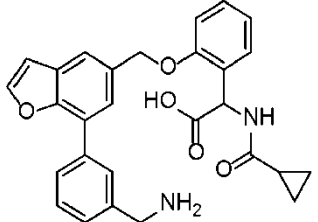
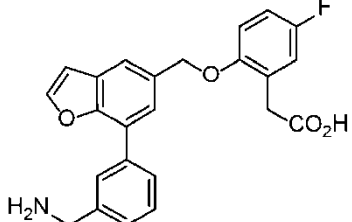
	
	
	
	
	
	

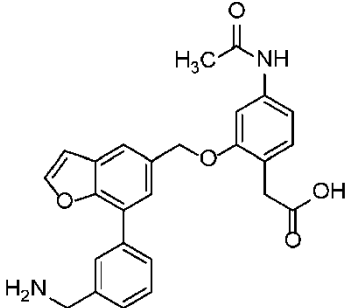
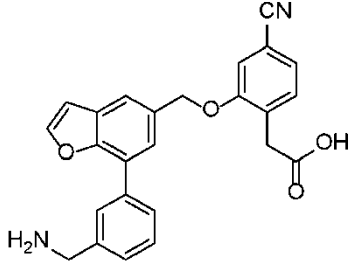
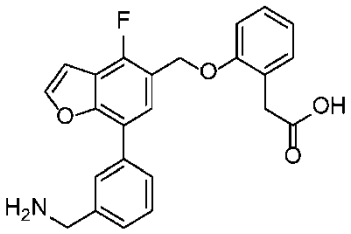
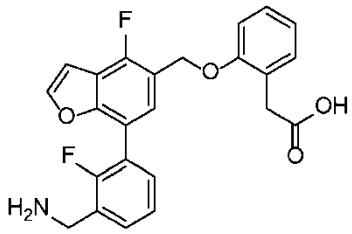
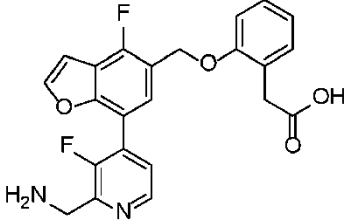
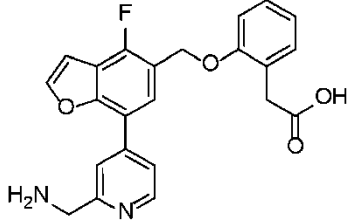
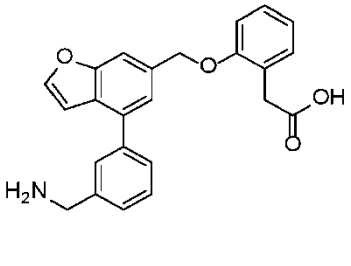
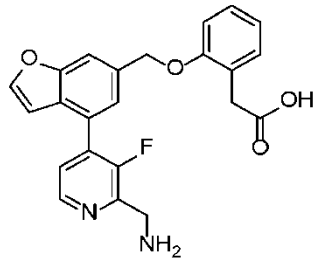
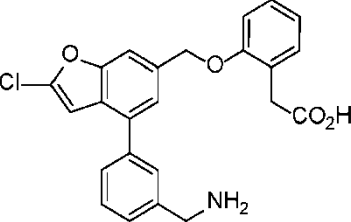
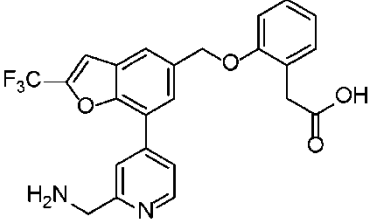
	
	
	
	
	
	

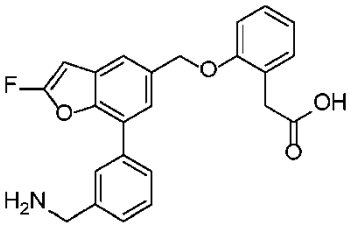
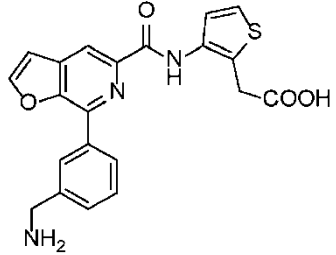
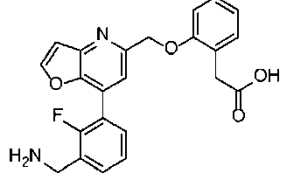
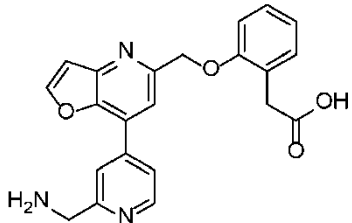
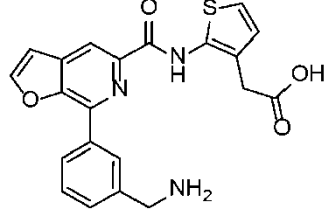
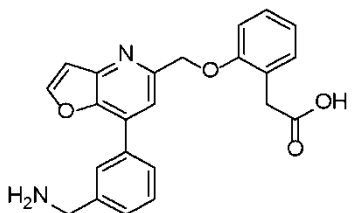
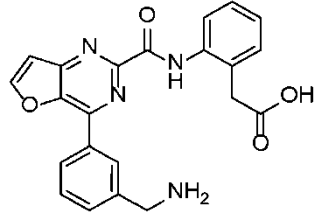
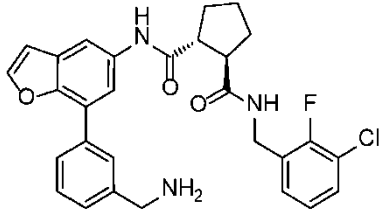
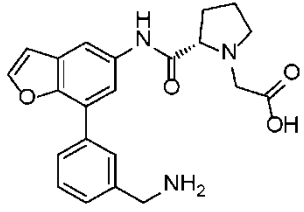
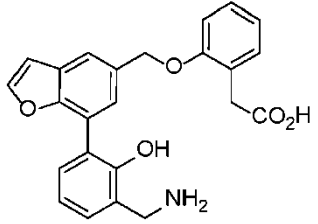
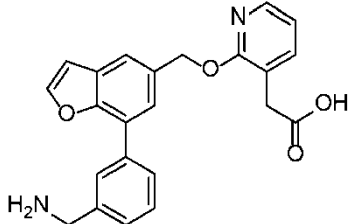
	
	
	
	
	
	

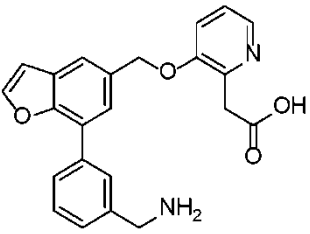
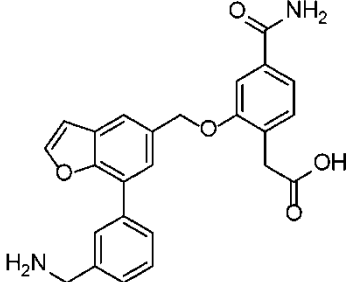
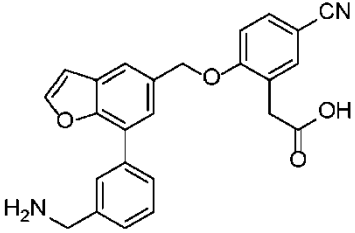
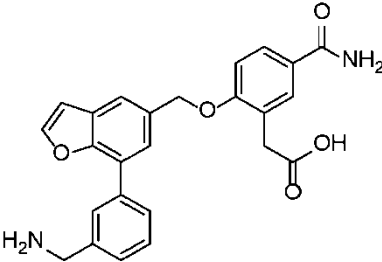
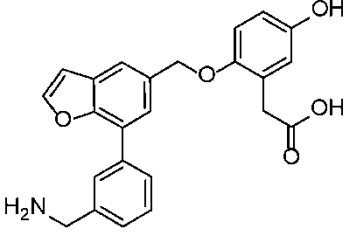
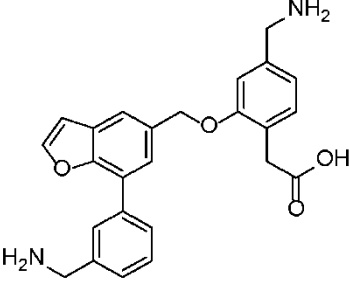
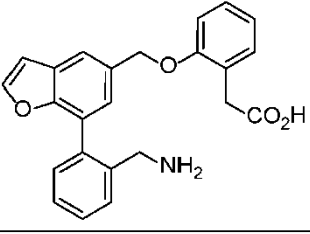
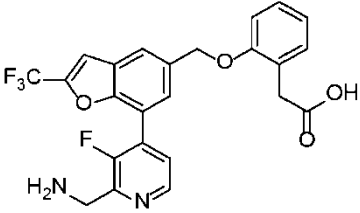
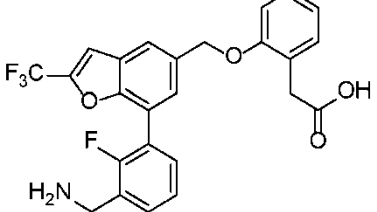
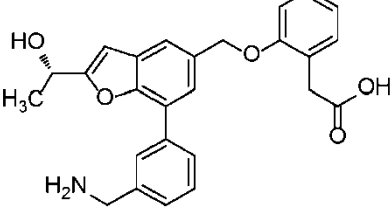
	
	
	
	
	

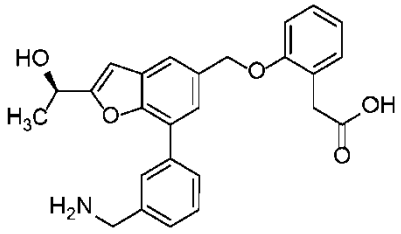
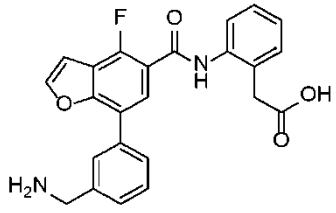
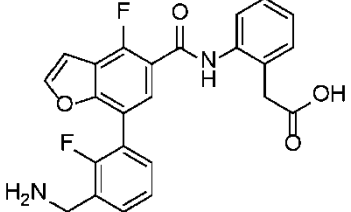
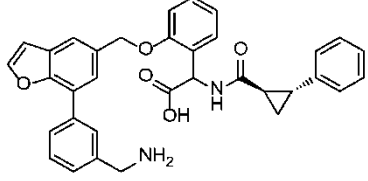
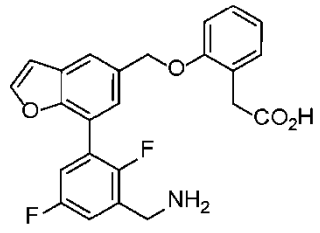
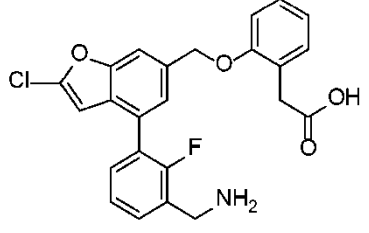
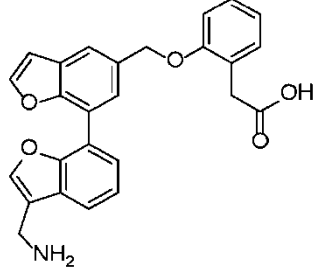
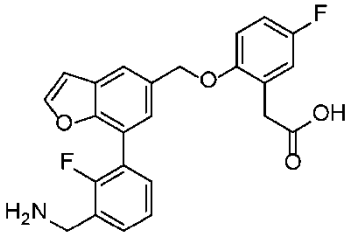
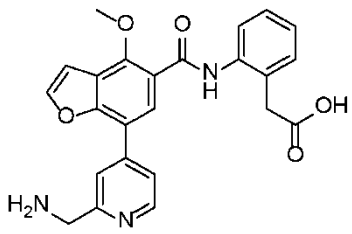
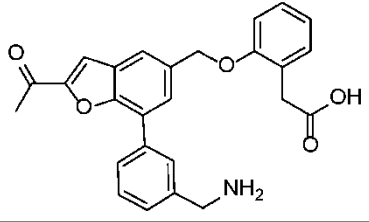
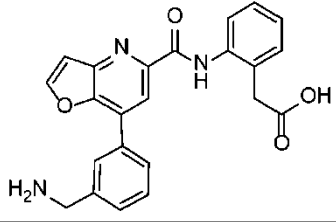
	
	
	
	
	
	

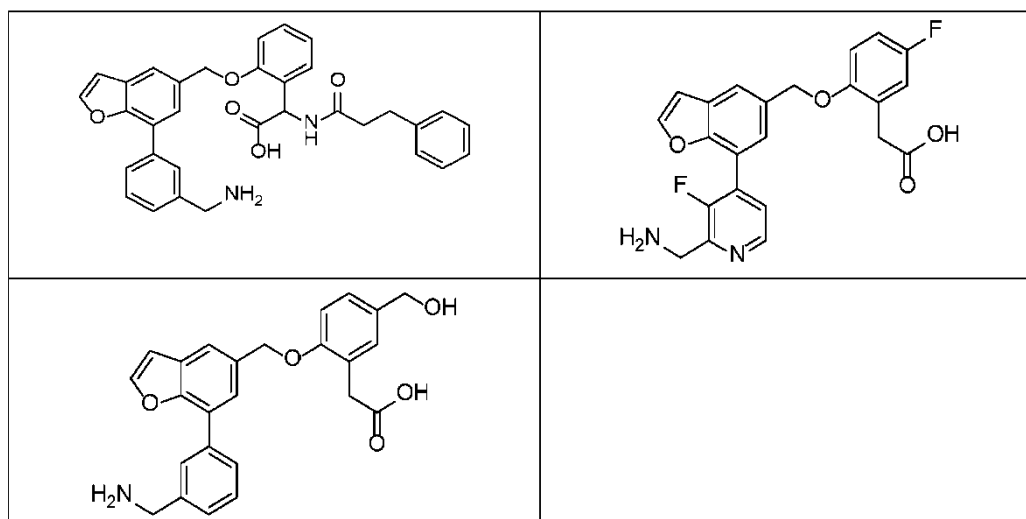
	
	
	
	
	

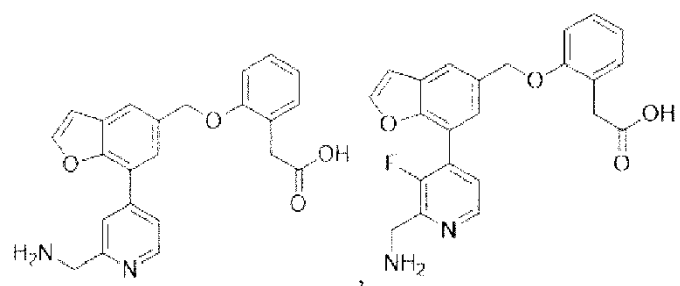
	
	
	
	
	
	

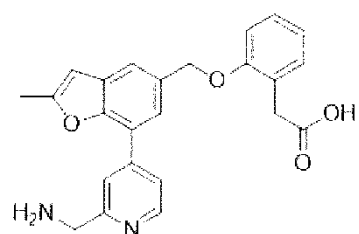
	
	
	
	
	
	



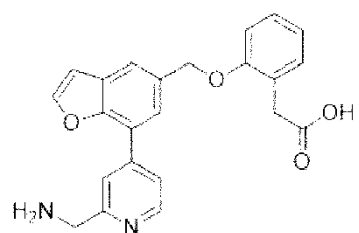
20. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



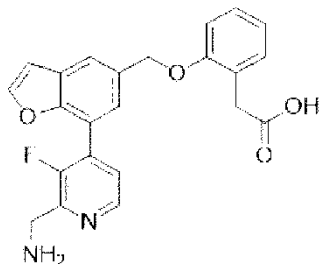
dhe



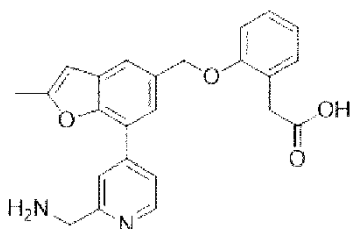
21. Një përbërje sipas Pretendimit 20, që ka formulën e mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj:



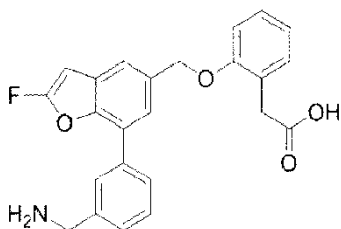
22. Një përbërje sipas Pretendimit 20, që ka formulën e mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj:



23. Një përbërje sipas Pretendimit 20, që ka formulën e mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj:



24. Përbërja e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, që ka formulën e mëposhtme:



25. Një kompozim farmaceutik, që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

26. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në një metodë të trajtimit ose parandalimit të një sëmundje ose gjendje **të karakterizuar nga** veprimtaria e sistemit plotësues jonormal.

27. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 26, ku sëmundja ose gjendja **e karakterizuar nga** veprimtaria e sistemit plotësues jonormal është një çrregullim imunologjik; ose është një sëmundje e sistemit nervor qendror; ose është një sëmundje neurodegenerative ose sëmundje neurologjike; ose është një sëmundje renale; ose është një sëmundje kardiovaskulare.

28. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 26, ku sëmundja ose gjendja **e karakterizuar nga** veprimtaria e sistemit plotësues jonormal është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hemoglobinurisë nokturne paroksismale, sindromës atipike hemolitike uremike, refuzimit të transplantimit të organeve, miastenia gravis, neuromieliti optika, glomerulonefritit membranoproliferativ, sëmundjes me depozitë të dendur, sëmundjes së aglutininës së ftohtë, dhe sindromës katastrofike antifosfolipide.

(11) **10403**

(97) EP3515887 / 07/07/2021

(96) 17784400.8 / 20/09/2017

(22) 26/08/2021

(21) AL/P/ 2021/620

(54) **ANTAGONISTËT E TRPV4**

27/10/2021

(30) 201662396991 P 20/09/2016 US and 201762482296 P 06/04/2017 US

(71) GlaxoSmithKline Intellectual Property (No. 2) Limited

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

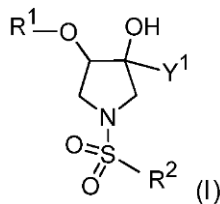
(72) YE, Guosen (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); SANCHEZ, Robert (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); BRNARDIC, Edward J. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); BROOKS, Carl A. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); LAWHORN, Brian Griffin (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); BARTON, Linda S. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); BUDZIK, Brian W. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); MATTHEWS, Jay M. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); MCATEE, John Jeffrey (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); PATTERSON, Jaclyn R. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); PERO, Joseph E. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); SENDER, Matthew Robert (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); TERRELL, Lamont Roscoe (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); BEHM, David J. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406); THOMAS, James V. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

1. Një përbërje sipas Formulës I:



ku:

R¹ është zgjedhur nga:

aril,

aril zëvendësuar nga 1 deri 4 herë me R^a,

heteroaril,
heteroaril zëvendësuar nga 1 deri 4 herë me R^a ,
bicikloheteroaril, dhe
bicikloheteroaril zëvendësuar nga 1 deri 4 herë me R^a ;

R^2 është zgjedhur nga:

aril,
aril zëvendësuar nga 1 deri 4 herë me R^b ,
heteroaril,
heteroaril zëvendësuar nga 1 deri 4 herë me R^b ,
bicikloheteroaril, dhe
bicikloheteroaril zëvendësuar nga 1 deri 4 herë me R^b , dhe

Y^1 është zgjedhur nga:

C_{1-6} alkil, dhe

C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga 1 deri 9 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,
klor,
brom,
jod,
 $-OC_{1-6}$ alkil,
 $-OC_{1-6}$ alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor,
okso, $-OH$, $-NH_2$, dhe $-CN$,
merkpto,
 $-S(O)H$,
 $-S(O)_2H$,
okso,
hidroksi,
amino,
 $-NHR^{x11}$,
ku R^{x11} është zgjedhur nga C_{1-6} alkil, dhe C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të
zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, okso, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-OC_{1-5}$ alkil, $-OC_{1-5}$ alkil
zëvendësuar nga 1 deri 6 herë me fluor dhe $-NH_2$,
 $-NR^{x12}R^{x13}$,

ku R^{x12} dhe R^{x13} janë zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga C_{1-6} alkil, dhe C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, okso, -OH, -NH₂, dhe -CN,

-C(O)NH,

aril,

-Oaril,

heteroaril,

-Oheteroaril,

-S(O)₂NH₂,

-NHS(O)₂H,

nitro, dhe

ciano, ose

Y¹ është marrë së bashku me -OH të afërt për të formuar një unazë heterociklike të zgjedhur nga:

morfolinil,

morfolinil zëvendësuar me -CH₃, dhe

oksazolidin-2-one;

secila R^a është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,

-OH,

C₁₋₆alkil,

C₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor, brom, jod, C₁₋₄alkoksi, -OH, C₁₋₄alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

ciano,

-OC₁₋₆alkil,

-OC₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor, brom, jod, C₁₋₄alkoksi, -OH, C₁₋₄alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

-Ofenil,

-C(O)OC₁₋₆alkil,

-C(O)OC₁₋₆alkil zëvendësuar 1 deri 5 herë me fluor, dhe

-Ocikloalkil; dhe

secila R^b është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,

-OH,

C_{1-6} alkil,

C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor,

brom, jod, C_{1-4} alkoksi, -OH, C_{1-4} alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

ciano,

-OC₁₋₆alkil,

-OC₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor,

brom, jod,

C_{1-4} alkoksi, -OH, C_{1-4} alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

fenil,

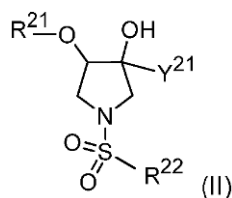
C_{1-4} alkilfenil,

-C≡C-Si(CH₃)₃, dhe

-C≡C-cikloalkil;

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

2. Një përbërje sipas Formulës (I) të Pretendimit 1, ku përbërja është përfaqësuar nga Formula (II) në vijim:



ku:

R^{21} është zgjedhur nga:

aril,

aril zëvendësuar nga 1 deri 3 herë me R^{a2} ,

heteroaril,

heteroaril zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a2} ,

bicikloheteroaril, dhe

bicikloheteroaril zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a2} ;

R^{22} është zgjedhur nga:

aril,

aril zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b2} ,

bicikloheteroaril,

bicikloheteroaril zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b2} ;

heteroaril, dhe

heteroaril zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b2} , dhe

Y^{21} është zgjedhur nga:

C_{1-6} alkil, dhe

C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga: 1 deri 9 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,

$-OC_{1-6}$ alkil,

$-OC_{1-6}$ alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor,

okso, $-OH$, $-NH_2$, dhe $-CN$,

merkpto,

$-S(O)H$,

$-S(O)_2H$,

okso,

hidroksi,

amino,

$-NHR^{x21}$,

ku R^{x21} është zgjedhur nga C_{1-6} alkil, dhe C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të

zgjedhur në mënyrë të pavarur: fluor, okso, $-OH$, $-NH_2$, dhe $-CN$,

$-NR^{x22}R^{x23}$,

ku R^{x22} dhe R^{x23} janë zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga C_{1-6} alkil, dhe C_{1-6} alkil

zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, okso, $-OH$,

$-NH_2$, dhe $-CN$,

$-C(O)NH_2$,

aril,

$-O$ aril,

heteroaril,
-Oheteroaril,
-S(O)₂NH₂,
-NHS(O)₂H,
nitro, dhe
ciano, ose

Y²¹ është marrë së bashku me -OH për të formuar një unazë heterociklike të zgjedhur nga:

morfolinil,
morfolinil zëvendësuar me -CH₃, dhe
oksazolidin-2-one;

secila R^{a2} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,

-OH,

C₁₋₆alkil,

C₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor,

brom, jod, C₁₋₄alkoksi, -OH, C₁₋₄alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

ciano,

-OC₁₋₆alkil,

-OC₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor,

brom, jod, C₁₋₄alkoksi, -OH, C₁₋₄alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

-Ofenil,

-C(O)OC₁₋₅alkil,

-C(O)OC₁₋₅alkil zëvendësuar 1 deri 5 herë me fluor, dhe

-Ocikloalkil; dhe

secila R^{b2} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,

-OH,

C₁₋₆alkil,

C₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor, brom, jod, C₁₋₄alkoksi, -OH, C₁₋₄alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

ciano,

-OC₁₋₆alkil,

-OC₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, klor, brom, jod,

C₁₋₄alkoksi, -OH, C₁₋₄alkil, fenil, okso, -NO₂, -NH₂ dhe -CN,

fenil,

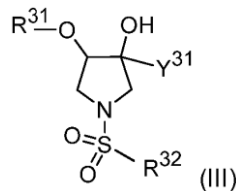
C₁₋₄alkilfenil,

-C≡C-Si(CH₃)₃, dhe

-C≡C-cikloalkil;

ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme.

- 3.** Një përbërje sipas Formulës (I) të Pretendimit 1, ku përbërja është përfaqësuar nga Formula (III) në vijim:



ku:

R³¹ është zgjedhur nga:

fenil,

fenil zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a3},

benzo[c][1,2,5]oksadiazol,

benzo[c][1,2,5]oksadiazol zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a3},

pirimidin,

pirimidin zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a3},

naftalen,

naftalen zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a3},

piridin, dhe

piridin zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a3};

R³² është zgjedhur nga:

fenil,
fenil zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
piridin,
piridin zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
benzo[c][1,2,5]oksadiazol,
benzo[c][1,2,5]oksadiazol zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
tiofen,
tiofen zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
tiazol,
tiazol zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
pirazol,
pirazol zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
imidazo[2,1-b]tiazol,
imidazo[2,1-b]tiazol zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
pirimidin,
pirimidin zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ,
piridazin, dhe
piridazin zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b3} ; dhe

Y^{31} është zgjedhur nga:

-CH₂OH,
-CH(OH)CH₃,
-CH(OH)CH₂CH₃,
-CH(OH)CH₂CH₂CH₃,
-CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂,
-C(OH)(CH₃)₂,
-CH₂NH₂,
-CH₂NHR^{x30},
-CH₂NR^{x30}R^{x30},
-CH(NH₂)CH₃, ose

Y^{31} është marrë së bashku me -OH për të formuar një unazë heterociklike të zgjedhur nga:

morfolinil,
morfolinil zëvendësuar me -CH₃, dhe
oksazolidin-2-one,

ku secila R^{x30} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: C_{1-6} alkil, dhe C_{1-6} alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, okso, -OH, -NH₂, dhe -CN;

secila R^{a3} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,
klor,
brom,
jod,
-OH,
 C_{1-6} alkil,
ciano,
-CF₃,
-C₁₋₅alkilCF₃,
-CHF₂,
-CH₂F,
-OC₁₋₅alkil,
-OCF₃,
-OC₁₋₅alkilCF₃,
-Ofenil,
-Obenzil,
 C_{1-5} alkilCN,
-C(O)OC₁₋₅alkil,
-C(O)OH, dhe
-Ocikloalkil; dhe

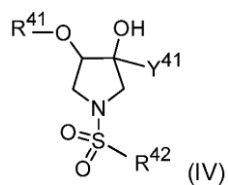
secila R^{b3} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,
klor,
brom,
jod,
-OH,
 C_{1-6} alkil,
ciano,
-CF₃,
-C₁₋₅alkilCF₃,

- CHF₂,
- CH₂F,
- OC₁₋₅alkil,
- OCF₃,
- OC₁₋₅alkilCF₃,
- C(O)CH₃,
- OCHF₂,
- fenil,
- C≡C-Si(CH₃)₃,
- C≡C-cikloalkil, dhe
- C≡C-fenil;

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

4. Një përbërje sipas Formulës (I) të Pretendimit 1, ku përbërja është përfaqësuar nga Formula (IV) në vijim:



ku:

R⁴¹ është zgjedhur nga:

- fenil, dhe
- fenil zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{a4};

R⁴² është zgjedhur nga:

- fenil,
- fenil zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b4},
- piridin, dhe
- piridin zëvendësuar me 1 deri 3 herë me R^{b4}; dhe

Y⁴¹ është zgjedhur nga:

- CH₂OH,
- CH₂NH₂,
- CH₂NHR^{x40},
- CH₂NR^{x40}R^{x40}, dhe

- CH(NH₂)CH₃, ose

Y⁴¹ është marrë së bashku me -OH për të formuar një unazë heterociklike të zgjedhur nga:

morfolinil,

morfolinil zëvendësuar me -CH₃, dhe

oksazolidin-2-one,

ku secila R^{x40} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: C₁₋₆alkil, dhe C₁₋₆alkil zëvendësuar me nga 1 deri 6 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: fluor, okso, -OH, -NH₂, dhe -CN;

secila R^{a4} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,

-OH,

C₁₋₆alkil,

ciano,

-CF₃,

-C₁₋₅alkilCF₃,

-CHF₂,

-CH₂F,

-OC₁₋₅alkil,

-OCF₃,

-OC₁₋₅alkilCF₃,

-Ofenil,

-Obenzil,

C₁₋₅alkilCN,

-C(O)OC₁₋₅alkil,

-C(O)OH, dhe

-Ocikloalkil; dhe

secila R^{b4} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:

fluor,

klor,

brom,

jod,
 -OH,
 C₁₋₆alkil,
 ciano,
 -CF₃,
 -C₁₋₅alkilCF₃,
 -CHF₂,
 -CH₂F,
 -OC₁₋₅alkil,
 -OCF₃,
 -OC₁₋₅alkilCF₃,
 -C(O)CH₃,
 -OCHF₂,
 fenil,
 -C≡C-Si(CH₃)₃,
 -C≡C-cikloalkil, dhe
 -C≡C-fenil;

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

5. Një përbërje e cילו prejt Pretendimeve 1 deri 4 zgjedhur nga:

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
 4-(((3S,4R)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
 4-(((3S,4R)-1-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
 (3R,4S)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-(3,4-difluorofenoksi)-3-(hidroksimetil)pirrolidin-3-ol;
 2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;
 2-(((3R,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;
 2-(((3R,4S)-4-(benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-iloksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

5-kloro-2-(((3R,4S)-4-(3,4-difluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-etoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

5-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)pirimidine-2-karbonitril;

2-(((3R,4S)-4-(2-kloro-4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2,3-difluorobenzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-metilfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

6-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-naftonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2,5-difluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2,6-difluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-(trifluorometoksi)benzonitril;

5-kloro-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(3,4,5-trifluorofenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-kloro-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,3,4-trifluorofenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-kloro-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,4,5-trifluorofenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3,4-difluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(3,4,5-trifluorofenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,4,5-trifluorofenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,3,4-trifluorofenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-kloro-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-(cianometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3-(cianometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

metil 5-ciano-2-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)benzoat metili;

(3R,4S)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-3-(hidroksimetil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oksi)pirrolidin-3-ol;

5-(((3S,4R)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-3-fluoropikolinonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3,4-diklorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3-kloro-4-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-4-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-izopropoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-ciklopropoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-kloro-2-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometoksi)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(p-toliloksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-metoksifenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(3-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(5-ciano-2-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-1-naftonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((7-klorobenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-(benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

3-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-bromo-4-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-bromo-4-(trifluorometoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-(trifluorometoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-bromo-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

5-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)pikolinonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-acetil-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

5-(((3S,4R)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)pikolinonitril;

5-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)pikolinonitril;

5-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)pikolinonitril;

5-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2,4,6-triklorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)pikolinonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2,4,6-triklorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2,5-difluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-klorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-klorotiofen-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-metil-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2,4-diklorotiazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-kloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((6-kloropiridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2,6-dikloropiridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-etinilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2,3-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((3-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-(difluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((6-bromopiridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-klorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-bromofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-iodofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-bromopiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

3-kloro-4-(((3R,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

3-bromo-4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-(((3*R*,4*S*)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

3-(((3*R*,4*S*)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(trifluorometil)tiofen-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-ciano-2-fluorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-iodofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-kloro-4-iodofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-1-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-1-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-iodofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-bromo-4-klorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-(difluorometoksi)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-kloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-

il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
(3R,4S)-4-(benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-iloksi)-1-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-3-(hidroksimetil)pirrolidin-3-ol;
4-(((3S,4R)-1-((6-(difluorometoksi)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(trifluorometoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;
2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;
4-(((3S,4R)-1-((4-kloro-3-(trifluorometoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-iodopiridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-6-metilpikolinonitril;
2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluorometoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;
2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridazin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;
4-(((3S,4R)-1-((6-(difluorometoksi)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
4-(((3S,4S)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
4-(((3S,4S)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-fluorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
4-(((3S,4S)-1-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;
3-(((3S,4S)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-kloro-4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((4-bromo-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-(((3S,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3S,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-fluorobenzonitril;

2-(((3S,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

5-fluoro-2-(((3S,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

3-kloro-4-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-kloro-2-(((3S,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-kloro-2-(((3S,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-fluoro-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

5-kloro-2-(((3R,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-klorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-fluorobenzonitril;

5-kloro-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-metoksibenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-5-etoksi-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-propoksibenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-izopropoksibenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-hidroksibenzonitril;

5-(benziloksi)-4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

5-butoksi-4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-izobutoksibenzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-propoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-hidroksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(2-butoksi-4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-izobutoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

2-(((3R,4S)-4-(2-(benziloksi)-4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-3-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-(fenilsulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-izobutoksibenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-izobutoksibenzonitril;

5-(((3*R*,4*S*)-4-(4-ciano-5-fluoro-2-izobutoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-5-izobutoksibenzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-5-izobutoksibenzonitril;

5-(((3*R*,4*S*)-4-(4-ciano-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-3-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-3-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-metilpiridazin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-5-izobutoksibenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((*S*)-1-hidroksibutil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksi-3-metilbutil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-metoksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksiopropil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksi-3-metilbutil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksibutil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-fluorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

3-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2,4-diklorofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-kloro-4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-fluoropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)-1-((6-(trifluorometoksi)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)-1-((4-iodofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)-1-((5-(trifluorometoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-(difluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((6-(difluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((6-(difluorometoksi)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((*R*)-1-hidroksietil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*S*)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(2-hidroksipropan-2-il)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*S*)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluoro-

5-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-etilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*R*,4*S*)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-karbonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-(prop-1-in-1-il)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-etinilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-ciano-4-((trimetilsilil)etinil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3*S*,4*R*)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(prop-1-in-1-il)fenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-(prop-1-in-1-il)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-etinil-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((6-(ciklopropiletinil)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-etinilpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(feniletinil)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

6-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)nicotinonitril;

4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluorometoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-4-(aminometil)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-4-(aminometil)-1-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-1-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(((2-hidroksietil)amino)metil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((metilamino)metil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-((etilamino)metil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((izopropilamino)metil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2,2,2-trifluoroacetat 4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((4-kloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2,2,2-trifluoroacetat 4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-fluoropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

2,2,2-trifluoroacetat 5-(((3S,4S)-3-(aminometil)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksipirrolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-(difluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)benzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-(difluorometoksi)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((5-(trifluorometoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((6-(trifluorometoksi)piridin-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((5-iodopiridin-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-bromopiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((4S,5R)-2-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-9-metil-6-oksa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-4-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((4S,5S)-2-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-6-oksa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-4-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((5S,9S)-7-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-2-okso-1-oksa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((5R,9S)-7-((4-kloro-2-cianofenil)sulfonil)-2-okso-1-oksa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-4-((R)-1-aminoetil)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril;

4-(((3S,4R)-4-((S)-1-aminoetil)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril; dhe

2-aminoacetat ((3R,4S)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-(4-ciano-3-fluorofenoksi)-3-hidroksipirrolidin-3-il)metili;

6. Një përbërje e cilido prej Pretendimeve 1 deri 5 e cila është 4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-kloropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirrolidin-3-il)oksi)-2-fluorobenzonitril ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.
7. Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërje të Formulës (I) sipas cilido prej pretendimeve 1 deri 6 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.
8. Një përbërje sipas Formulës (I), të cilido prej pretendimeve 1 deri 6 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, për përdorim në terapi.
9. Një përbërje sipas Formulës (I), të cilido prej pretendimeve 1 deri 6 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, për përdorim në trajtimin e arteriosklerozës, edemës vazogjenike, edemës abdominale postkirurgjikale, edemës së syrit, edemës cerebrale, edemës lokale dhe sistemike, mbajtjes së lëngjeve, sepsisit, hipertensionit, inflamacionit, mosfunksionimeve të lidhura me kockat dhe dështimit kongjestiv të zemrës, çrregullimeve pulmonare, çrregullimeve pulmonare obstruktive kronike (COPD), dëmtimit të mushkërive shkaktuar nga ventilatori, edemës pulmonare shkaktuar nga lartësia e mëdha, sindromës së ankthit respirator akut, dëmtimit akut të mushkërive, fibrozës pulmonare, sinusit/rinitit, astmës, kollës, kollës akute, kollës nën-akute, kollës kronike, hipertensionit pulmonar, fshikëzës së urinës tepër aktive, cistitit, dhimbjes, çrregullimeve motorike të neuroneve, shtimit gjenetik të çrregullimeve të funksionit, sklerozës laterale amiotrofike, sklerozës së shumëfishtë, sëmundjes kardiovaskulare, sëmundjes akute, kronike dhe policistike të veshkave, goditjes në tru, hidrocefalus, glaukomës, retinopatis, endometriozës, lindjes së parakohëshme, dermatit, kruajtjes, kruajtjes në sëmundjet e mëlçisë,

asciteve dhe komplikimeve të hipertensionit portal dhe cirrozës së mëlçisë, diabetit, çrregullimeve metabolike, obezitetit, migrenës, sëmundjes së Alzheimer, pankreatitit, shtypjes së tumorit, imunoshypjes, osteoartritit, sëmundjes së Crohn, kolitit, diarresë, parregullsisë së zorrëve (hiperreaktivitetit/hiporeaktivitetit), mosmbajtjes fekale, sindromës së zorrës së irritueshme (IBS), kapsllëkut, dhimbjes dhe ngërçeve të zorrëve, sëmundjes celiake, intolerancës ndaj laktozës, ose fryrjes.

10. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme administrohet nga goja.
11. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme administrohet në mënyrë intravenoze.
12. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme administrohet me inhalim.
13. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është dështimi kongjektiv i zemrës.
14. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është dëmtimi akut i mushkërive.
15. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është edema cerebrale.
16. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është sindroma e ankthit respirator akut.
17. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është kolla.
18. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është kolla akute.
19. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është kolla nën-akute.
20. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 9 ku gjendja e sëmundjes është kolla kronike.

(11) **10405**

(97) EP3265126 / 02/06/2021

(96) 16711521.1 / 02/03/2016

(22) 26/08/2021

(21) AL/P/ 2021/623

(54) **FORMULIM I KOMBINUAR I METOPROLOL DHE TESOFENSINE**

27/10/2021

(30) 201570117 03/03/2015 DK and 201570644 09/10/2015 DK

(71) Saniona A/S

Smedeland 26B, 2600 Glostrup, DK

(72) NIELSEN, Peter G. (Klosterbakken 22, 3500 Værløse); THOMSEN, Mikael S. (Hvidovre Allé 18, 2650 Hvidovre); HØJGAARD, Bent (Morelvænget 5, 3450 Allerød)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik që përfshin

- a. një kompozim të parë që përfshin një kompozim të çlirimit të zgjatur (ER) të një përbërësi farmaceutik aktiv (API) të zgjedhur nga metoprololi dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij,
- b. një kompozim të dytë që përfshin një përbërës farmaceutik aktiv (API) të zgjedhur nga tesofensina dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe
- c. një kompozim të tretë që përfshin një kompozim të çlirimit të menjëhershëm (IR) të një përbërësi farmaceutik aktiv (API) të zgjedhur nga metoprololi dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme e metoprololit është zgjedhur nga metoprolol suksinati dhe metoprolol tartrati.

3. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku tesofensina është zgjedhur nga baza e lirë, kripa citrat, dhe kripa tartrat.

4. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku kompozimi i dytë është një shtresë e parë e aplikuar në kompozimin e parë, në mënyrë të preferueshme ku kompozimi i tretë është një shtresë e dytë e aplikuar në shtresën e parë.

5. Kompozimi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kompozimi i parë përbën një bërthamë tabletash të veshur me një shtresë që përfshin kompozimin e dytë dhe të tretë.

6. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku kompozimi i parë përfshin fishekë që përfshijnë:

- a. një bërthamë inerte të fishekëve;
- b. një shtresë ilaçi që përfshin përbërësin aktiv farmaceutik, shtresë e cila mbulon bërthamën inerte të fishekëve; dhe
- c. një shtresë çlirimi të kontrolluar mbi të.

7. Kompozimi i pretendimit 6, ku bërthama inerte e fishekëve përfshin sfera sheqeri të veshura me një

nën-shtresë filmi të plastifikuar të një polimeri të veshjes hidrofobike të filmit të plastifikuar me një plastifikues hidrofilik dhe hidrofobik; shtresa e ilaçit që përfshin API dhe një lidhës; shtresa e çlirimit të kontrolluar përfshin një veshje filmi të plastifikuar të një polimeri të veshjes hidrofobike të filmit të plastifikuar me një plastifikues hidrofilik dhe hidrofobik, dhe ku fishekët përzihen me një përzierje përfundimtare të tabletave që përfshin një përzierje pluhuri të një ose më shumë prej mbushësve, shpërbërësve, rrëshqitësve dhe/ose lubrifikantëve.

8. Kompozimi i pretendimit 7, ku polimeri i veshjes hidrofobike të filmit përfshin etil celulozë, plastifikuesi hidrofilik përfshin polietilen glikol, plastifikuesi hidrofobik përfshin dibutil sebakat, API është metoprolol suksinat, lidhësi përfshin povidon, dhe përzierja e pluhurit përfshin starlak, siloid, krosipovidon dhe stearat magneziumi.

9. Kompozimi i pretendimit 1, ku kompozimi i parë përfshin një shtresë çlirimi të kontrolluar që përfshin një përzierje të komponentëve të mëposhtëm:

- a. një kopolimer etilakrilat/metilmetakrilat,
- b. një surfaktant, dhe
- c. natrium stearil fumarat,

ku shtresa e çlirimit të kontrolluar është depozituar nga një lëng që përmban ujë dhe sasia e kopolimerit etilakrilat/metilmetakrilat në shtresën e filmit është në rangun prej 80-99.5% (w/w).

10. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku kompozimi është në formën e një forme doze, e tillë si një tabletë ose një kapsulë, në mënyrë të preferueshme ku tableta përfshin një shtresë filmi kozmetike të jashtme.

11. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku forma e dozës përfshin një sasi të kompozimit të parë prej 25-200 mg të API, në mënyrë të preferueshme 50-150, e tillë si 75-125, për shembull rreth 80 mg ose rreth 100 mg.

12. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku forma e dozës përfshin një sasi të kompozimit të dytë prej 0.1-1 mg API, në mënyrë të preferueshme 0.2-0.8 mg, për shembull 0.25-0.75 mg, e tillë si 0.4-0.6 mg për shembull rreth 0.25 mg, 0.5 mg ose 0.75 mg.

13. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku forma e dozës përfshin një sasi të kompozimit të tretë prej 5-100 mg API, në mënyrë të preferueshme 10-75 mg, e tillë si 10-50 mg, e tillë si

20-30 mg ose 10-20 mg, për shembull rreth 10 mg, rreth 15 mg, ose rreth 25 mg.

14. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku raporti metoprololit me çlirimit të zgjatur me metoprololit me çlirim të menjëhershëm është 75-95:25-5, e tillë si 75:25, 80:20, 90:10, 100:10.

15. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin 25-200 mg ER metoprolol, 5-50 mg IR metoprolol, dhe 0.1-1.5 mg tesofensinë, për shembull 50-125 mg ER metoprolol, 10-25 mg IR metoprolol, dhe 0.25-0.75 mg tesofensin, për shembull 75-80 mg ER metoprolol, 10-15 mg IR metoprolol, dhe 0.25-0.75 mg tesofensine.

16. Kompozimi i ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme për përdorim në trajtimin e obezitetit, një çrregullim të lidhur me obezitetin, diabeti, përfshirë diabetin e tipit 2 dhe para-diabetin, sindromën metabolike, dislipidemia, aterioskleroza, obezitetin e shkaktuar nga ilaçet, çrregullimet e të ngrënit të tepërt, bulimia nervoza, çrregullimet e të ngrënit të vazhdueshëm, ngrënien e tepërt kompulsive, rregullimin e oreksit të dëmtuar, sëmundjen jo-alkolike të mëlçisë yndyrore (NAFLD), ose steatohepatit jo-alkolik (NASH).

17. Kompozimi për përdorim të pretendimit 16, ku kompozimi administrohet një herë në ditë.

(11) **10406**

(97) EP3576688 / 30/06/2021

(96) 18809836.2 / 30/05/2018

(22) 26/08/2021

(21) AL/P/ 2021/624

(54) **PAJISJE MOSMBAJTJEJE ME MONTIM VALVULE TË EKUILIBRIT ATMOSFERIK**

27/10/2021

(30) 201715680335 18/08/2017 US and 201762513367 P 31/05/2017 US

(71) Bioderm, Inc.

12320 73rd Ct., North, Largo, FL 33773, US

(72) HARDERS, James Alan (5167 San Lorenzo Drive, Santa Barbara, CA 93111)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një montim tubi kullimi (5) për një pajisje të mosmbajtjes së jashtme, montimi i tubit të kullimit (5) që përfshin:

një tub kullimi (10) me një montim valvule të ekuilibrit atmosferik (11) të vendosur jashtë tubit të kullimit (10), montimi i valvulës të ekuilibrit atmosferik (11) që përfshin:

një kanal të rrugëve të ajrit (12) të vendosur në mënyrë thelbësore paralelisht me tubin e kullimit (10), kanali i rrugëve të ajrit (12) që ka një pjesë të sipërme (13) në komunikimin të lëngshëm me

tubin e kullimit (10), dhe një pjesë të poshtme (14) që ka një dhomë të marrjes së ajrit (15) të vendosur në komunikim të drejtpërdrejtë të lëngshëm me ajrin jashtë montimit të tubit të kullimit (5);
dhe

një valvul ajri me një drejtim (16) të vendosur në kanalin e rrugëve të ajrit (12) mbi dhomën e hyrjes së ajrit (15), **e karakterizuar nga** valvula e ajrit me një drejtim (16) që përfshin një çift të parë të mureve të kundërta (17) të vendosura në një grup të parë të këndeve të kundërta (18) të tilla që çifti i parë i mureve të kundërta (17) shtrihet mbi njëri-tjetrit në një kulm të parë (19), kulmi i parë (19) që ka një të çarë vetë-vulosëse (20).

2. Montimi i pretendimit 1, ku çifti i parë i mureve të kundërta (17) përfshin materialin që ka një durometër prej rreth 65 Bregu A, dhe secili mur i çiftit të parë të mureve të kundërta (17) ka një trashësi që varion nga rreth 0,25 mm në rreth 0,51 mm (rreth 0,010 inç në rreth 0,020 inç).

3. Montimi i pretendimit 1, ku secili kënd i grupit të parë të këndeve të kundërta (18) është në rangun prej rreth 23° deri në rreth 25° në një rrafsh përafërsisht pingul me të çarën vetë-vulosëse (20).

4. Montimi i pretendimit 1, që përfshin më tej një çift i dytë të mureve të kundërta (21), çifti i dytë i mureve të kundërta (21) i vendosura në një grup të dytë të këndeve të kundërta (22), secili kënd i grupit të dytë të këndeve të kundërta (22) që është në rangun prej rreth 11° deri në rreth 13° në një rrafsh përafërsisht paralel me të çarën vetë-vulosëse (20).

5. Montimi i pretendimit 3, që përfshin më tej një çift të dytë mureve të kundërta (21), çifti i dytë i mureve të kundërta (21) i vendosura në një grup të dytë të këndeve të kundërta (22), secili kënd i grupit të dytë të këndeve të kundërta (22) që është në rangun prej rreth 11° deri në rreth 13° në një rrafsh përafërsisht paralel me të çarën vetë-vulosëse (20).

6. Montimi i pretendimit 1, që përfshin më tej një valvul antirefluks (30) të vendosur në fund të tubit të kullimit (10), valvula antirefluks (30) që përfshin një çift të parë të mureve antirefluks (31) të vendosur në një grup të tretë të këndeve të kundërta (32), secili kënd i grupit të tretë të këndeve të kundërta (32) që është në rangun prej rreth 21° deri në rreth 23°, i tillë që çifti i parë i mureve antirefluks (31) shtrihet mbi njëri -tjetrin në një kulm të dytë (33), kulmi i dytë (33) që ka një të çarë antirefluks vetë-vulosëse (34).

7. Montimi i pretendimit 4, që përfshin më tej një valvul antirefluks (30) të vendosur në fund të tubit të kullimit (10), valvula antirefluks (30) që përfshin një çift të parë të mureve antirefluks (31) të vendosur në një grup të tretë të këndeve të kundërta (32), secili kënd i grupit të tretë të këndeve të kundërta (32) që është në rangun prej rreth 21° deri në rreth 23°, i tillë që çifti i parë i mureve antirefluks (31) shtrihet mbi njëri -tjetrin në një kulm të dytë (33), kulmi i dytë (33) që ka një të çarë antirefluks vetë-vulosëse (34).

8. Montimi i pretendimit 5, që përfshin më tej një valvul antirefluks (30) të vendosur në fund të tubit të kullimit (10), valvula antirefluks (30) që përfshin një çift të parë të mureve antirefluks (31) të vendosur në një grup të tretë të këndeve të kundërta (32), secili kënd i grupit të tretë të këndeve të kundërta (32) që është në rangun prej rreth 21° deri në rreth 23°, i tillë që çifti i parë i mureve antirefluks (31) shtrihet mbi njëri -tjetri në një kulm të dytë (33), kulmi i dytë (33) që ka një të çarë antirefluks vetë-vulosëse (34).

9. Një montim tubi kullimi (5) për një pajisje mosmbajtjeje të jashtme, montimi i tubit të kullimit (5) që përfshin:

një dhomë proksimale (25) në komunikim të lëngshëm me një tub kullimi (10), dhoma proksimale (25) që ka një formë frustokonike, **e karakterizuar nga** që përfshin më tej një montim valvule të ekuilibrit atmosferik (11) të vendosur jashtë dhomës proksimale (25), montimi i valvulës së ekuilibrit atmosferik (11) që përfshin:

një kanal të rrugëve të ajrit (12) të vendosur në mënyrë thelbësore paralelisht me tubin e kullimit (10), kanali i rrugëve të ajrit (12) që ka një pjesë të sipërme (13) në komunikim të lëngshëm me dhomën proksimale (25) nëpërmjet një ndërfaqeje që ka një orientim të pjerrët në lidhje me kanalin e rrugëve të ajrit (12), dhe një pjesë më të ulët (14) që ka një dhomë të hyrjes së ajrit (15) të vendosur në komunikim të drejtpërdrejtë të lëngshëm me ajrin e jashtëm në montimin e tubit të kullimit (5); dhe një valvul ajri me një drejtim (16) të vendosur në kanalin e rrugëve të ajrit (12)

mbi dhomën e hyrjes së ajrit (15), valvula e ajrit me një drejtim (16) që përfshin një çift të parë të mureve të kundërta (17) të vendosur në një grup të parë muresh të kundërtam(18) i tillë që çifti i parë i mureve të kundërta (17) shtrihet mbi njëri-tjetrin në një kulm të parë (19), kulmi i parë (19) që ka një të çarë vetë-vulosëse (20).

10. Montimi i pretendimit 9, ku çifti i parë i mureve të kundërta (17) përfshin materialin që ka një durometër prej rreth 65 Bregu A, dhe secili mur i çiftit të parë të mureve të kundërta (17) ka një trashësi që varion nga 0,25 mm në rreth 0,51 mm (rreth 0,010 inç në rreth 0,020 inç).

11. Montimi i pretendimit 9, ku secili kënd i grupit të parë të këndeve të kundërta (18) është në rangun prej rreth 23° deri në rreth 25° në një rrafsh përafërsisht pingul me të çarën vetë-vulosëse (20).

12. Montimi i pretendimit 9, që përfshin më tej një çift të dytë të mureve të kundërta (21), çifti i dytë i mureve të kundërta (21) i vendosur në një grup të dytë të këndeve të kundërta (22), secili kënd i grupit të dytë të këndeve të kundërta (22) që është në rangun prej rreth 11° deri në rreth 13° në një rrafsh përafërsisht paralel me të çarën vetë-vulosëse (20).

13. Montimi i pretendimit 11, që përfshin më tej një çift të dytë të mureve të kundërta (21), çifti i dytë i mureve të kundërta (21) i vendosur në një grup të dytë të këndeve të kundërta (22), secili kënd i grupit të dytë të këndeve të kundërta (22) që është në rangun prej rreth 11° deri në rreth 13° në një rrafsh përafërsisht paralel me të çarën vetë-vulosëse (20).

14. Montimi i pretendimit 9, që përfshin më tej një valvul antirefluks (30) të vendosur në fund të tubit të kullimit (10), valvula antirefluks (30) që përfshin një çift të parë të mureve antirefluks (31) i vendosur në një grup të tretë të këndeve të kundërta (32), secili kënd i grupit të tretë të këndeve të kundërta (32) që është në rangun prej rreth 21° deri në rreth 23°, i tillë që çifti i parë i mureve antirefluks (31) shtrihet mbi njëri -tjetrin në një kulm të dytë (33), kulmi i dytë (33) që ka një të çarë antirefluks vetë-vulosëse (34).

15. Montimi i pretendimit 10, ku secili kënd i grupit të parë të këndeve të kundërta (18) është në rangun prej rreth 23° deri në rreth 25° në një rrafsh përafërsisht pingul me të çarën vetë-vulosëse (20) dhe që përfshin më tej një valvul antirefluks (30) të vendosur në fund të tubit të kullimit (10), valvula antirefluks (30) që përfshin një çift të parë të mureve antirefluks (31) të vendosur në një grup të tretë të këndeve të kundërta (32), secili kënd i grupit të tretë të këndeve të kundërta (32) që është në intervalin prej rreth 21° deri në rreth 23°, i tillë që çifti i parë i mureve antirefluks (31) shtrihet mbi njëri-tjetrin në një kulm të dytë (33), kulmi i dytë (33) që ka një të çarë antirefluks vetë-vulosëse (34).

(11) **10416**

(97) EP3585470 / 02/06/2021

(96) 18784658.9 / 10/04/2018

(22) 27/08/2021

(21) AL/P/ 2021/627

(54) **NDËRTHURJA E PAJISJES KAPËSE TË PROFILIT TË ULËT**
29/10/2021

(30) 201715658254 24/07/2017 US and 201762483719 P 10/04/2017 US

(71) Bioderm, Inc.

12370 73rd Court, North, Largo, FL 33773, US

(72) HARDERS, James Alan (5167 San Lorenzo Drive, Santa Barbara, CA 93111)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje kapëse (1) për sigurimin e një elementi të tubit polimer (5) në lëkurën e një pacienti mjekësor, pajisja kapëse (1) përfshin:

një bazë të zgjatur (10) që ka një fund (14) dhe një majë (13), fundi (14) përfshin një element ndërfaqës (18), dhe maja (13) ka një përparëse të pjerrët (16) që rrethon një tavolinë qendrore (15); një grumbullim mbyllës (25) që përfshin:

një spirancë bllokuese (26) bashkëngjitur me bazën (10), spiranca bllokuese (26) që ka një anë fillestare (29) dhe një anë dytësore (30);

një rrip mbyllës (27) që ka një rrënjë (33), një shtyllë (34), një cep (35), dhe një shumicë pendësh (36), rrënja (33) ankoruar në anën fillestare (29) të spirancës bllokuese (26) të tillë që një brazdë e rudhur (23) është përcaktuar nga një ndërfaqe ndërmjet anës fillestare (29) dhe rripit mbyllës (27), brazdës së rudhur (23) i disponueshëm për të ulur një element të tubit polimer (5), pendët (36) të vendosura në çifte në mënyrë simetrike rreth shtyllës (34), secila pendë (36) ka një anë zvarritëse (37) të disponueshme në mënyrë thelbësore pingul (34), dhe një anë drejtuese (38) i disponueshëm në një kënd rreth 40° në lidhje me anën zvarritëse (37); dhe

një tokëz (28) që ka një rrënjë (33) dhe një fund distal (41), rrënja (33) bashkëngjitur me anën dytësore (30) të spirancës bllokuese (26), dhe rrënja (33) ka një zgjedhë (42) e tillë që një hapje (43) është përcaktuar nga ana dytësore (30) e spirancës bllokuese (26) dhe zgjedhës (42).

2. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 1, ku spiranca bllokuese (26) është bashkëngjitur me majën (13) e bazës (10) në një orientim të kompensuar në lidhje me tavolinën (15) të bazës (10) të tillë që brazda e rudhur (23) është e disponueshme mbi tavolinë (15) në shtrirje vertikale thelbësore me një bosht gjatësor (17) të bazës (10).

3. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 2, ku rripi mbyllës (27) përfshin një indikator vizual (47) që ka një seri të referencave numerike të disponueshme në shtyllë (34) të shiritit mbyllës (27), indikatorit mbyllës (47) korrespondon me një diametër të një elementi tub (5).

4. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 3, ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një shumicë të sholleve (19) të disponueshme në një orientim të bishtit të pëllumbit.

5. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 3, ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një veçori të sipërfaqes së parregullt.

6. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 2, ku çiftet e pendëve (36) bashkëngjitur me shiritin bllokues (27) janë të disponueshme në mënyrë të tillë që një nivel (39) është përcaktuar midis çifteve të pendëve ngjitur (27), dhe tokëzave (28) kanë një trashësi me madhësi për tu ulur fort në nivel (39).

7. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 6, ku shiriti mbyllës (27) përfshin një indikator vizual (47) që ka një seri referencash numerike të disponueshme në shtyllë (34) të shiritit mbyllës (27), indikatorit vizual (47) korrespondon në një diametër të një elementi tubi (5).

8. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 7, ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një shumicë të sholleve (19) të disponueshme në një orientim të bishtit të pëllumbit, ose ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një veçori të sipërfaqes së parregullt.

9. Pajisja kapëse (1) siç pretendohet në pretendimin 1, që përfshin:

dy ose më shumë grumbullime mbyllëse (25),

ku dy ose më shumë grumbullime mbyllëse (25) janë të disponueshme në mënyrë të tillë që brazdat e rudhura (23) janë në shtrirje thelbësore me njëri tjetrin.

10. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 9, ku secila spirancë bllokuese (26) është bashkëngjitur me majën (13) e bazës (10) në një orientim të kompensuar në lidhje me tavolinën (15) të bazës (10) të tillë që secila brazdë e rudhur (23) disponohet mbi tavolinë (15) në shtrirje vertikale thelbësore me një bosht gjatësor (17) të bazës (10).

11. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 10, ku secili shirit bllokues (27) përfshin një indikator vizual (47) ka një seri të referencave numerike të disponueshme në shtyllën (34) e shiritit bllokues (27), indikatorit vizual (47) korrespondon me një diametër të një elementi të tubit (5).

12. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 11, ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një shumicë të sholleve (19) të disponueshme në një orientim të bishtit të pëllumbit.

13. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 11, ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një veçori të sipërfaqes së parregullt.

14. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 10, ku çiftet e pendëve (36) bashkëngjitur me secilin shirit bllokues (27) janë të disponueshëm në mënyrë të tillë që një nivel (39) është përcaktuar midis çifteve të pendëve ngjitur (27), dhe tokëzave (28) kanë një trashësi me madhësi për tu ulur fort në nivel (39).

15. Pajisja kapëse (1) e pretendimit 15, ku secili shirit mbyllës (27) përfshin një indikator vizual (47) që ka një seri të referencave numerike të disponueshme në shtyllën (34) e shiritit mbyllës (27), indikatorin vizual (47) korrespondon me një diametër të një elementi të tubit (5), dhe opsionalisht ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një shumicë të sholleve (19) të disponueshme në një orientim të bishtit të pëllumbit, ose ku elementi ndërfaqës (18) përfshin një veçori të sipërfaqes së parregullt.

(11) **10407**

(97) EP3097119 / 25/08/2021

(96) 15703187.3 / 23/01/2015

(22) 30/08/2021

(21) AL/P/ 2021/628

(54) **ANTITRUPA HUMANE TEK PD-1**

27/10/2021

(30) 201461930576 P 23/01/2014 US and 201462014181 P 19/06/2014 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) MURPHY, Andrew, J. (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591); THURSTON, Gavin (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591); PAPADOPOULOS, Nicholas, J. (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591); IOFFE, Ella (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591); BUROVA, Elena (c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, AL

(57)

1. Antitrup i izoluar ose një fragment antigen-lidhës i tij që lidhet veçanërisht me proteinën humane të programuar death-1 (PD-1), ku antitrupi i izoluar ose fragmenti antigen-lidhës i tij përbëhet nga një regjion variabël i zinxhirit të rëndë (HCVR) i SEQ ID NO: 162 dhe nga një regjion variabël i zinxhirit të lehtë (LCVR) i SEQ ID NO: 170.
2. Antitrupi i izoluar ose fragmenti antigen-lidhës i tij i pretendimit 1, ku antitrupi apo fragmenti antigen-lidhës i tij është një molekulë antigen-lidhëse multi-specifike.
3. Antitrupi i izoluar ose fragmenti antigen-lidhës i tij i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi është një antitrup IgG1 ose IgG4.
4. Antitrupi i izoluar ose fragmenti antigen-lidhës i tij i çdonjerit prej pretendimeve 1- 3, ku antitrupi përmban një zinxhir të rëndë dhe një zinxhir të lehtë, ku zinxhiri i rëndë përmban një sekuencë amino-acide të SEQ ID NO: 330 dhe/ose zinxhiri i lehtë përmban një sekuencë amino-acide të SEQ ID NO: 331.
5. Antitrupi i izoluar ose fragmenti antigen-lidhës i tij i çdonjerit prej pretendimeve 1- 4, ku antitrupi përmban një çift sekuence amino acide të zinxhirit të rëndë/zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 330/331.
6. Përbërje farmaceutike që përmban një antitrup të izoluar ose një fragment të tij antigen-lidhës që lidhet me PD-1 sipas çdonjerit prej pretendimeve 1-5 dhe një mbartës ose diluent farmaceutikisht të pranueshëm.

7. Molekulë polinukleotide e izoluar që përbëhet nga një sekuencë polinukleotide që kodifikon një HCVR dhe një sekuencë polinukleotide që kodifikon një LCVR të një antitrupi ose të një fragmenti të tij antigen-lidhës siç paraqitet në çdonjerin prej pretendimeve 1 – 5.
8. Vektor që përmban molekulën polinukleotide të pretendimit 7.
9. Qelizë që përmban vektorin e pretendimit 8.
10. Metodë për prodhimin e një antitrupi anti-PD-1 ose e një fragmenti të tij antigen-lidhës , që përbëhet nga kultivimi i qelizës pritëse të pretendimit 9 në kushtet që lejojnë prodhimin e antitrupeve apo të fragmentit dhe përfundimin e antitrupeve apo fragmentit të prodhuar.
11. Metoda e pretendimit 10, që përfshin edhe formulimin e antitrupeve apo fragmentit antigen-lidhës të tij si një përbërje farmaceutike që përmban një mbartës të pranueshëm.
12. Metoda e pretendimit 10, ku qeliza pritëse është një qelizë CHO.

(11) **10408**

(97) EP3515563 / 18/08/2021

(96) 17791732.5 / 21/09/2017

(22) 30/08/2021

(21) AL/P/ 2021/632

(54) **PRODUKT PASTRUES PËR PËRDORIM KOZMETIK**

28/10/2021

(30) 201600095070 22/09/2016 IT

(71) Copma S.C.A.R.L.

Via Veneziani 32, 44100 Ferrara, IT

(72) RODOLFI, Alberto (Via Sarti 25, 44042 Cento (Ferrara)) ;CASELLI, Elisabetta (Via Acquedotto 61, 44123 Ferrara)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Nje produkt kozmetik pastrues, që përfshin: një përbërje bazë që ka një veprim pastrues; spore të baktereve probiotike të përzier me përbërjen bazë; **karakterizuar në atë që** më tej përfshin elementë bakteriofagë të përzier me përbërjen bazë dhe që kanë aktivitet baktericid në speciet e paracaktuara të padëshiruara bakteriale të pranishme, elementët bakteriofagë, në bashkëpunim me sporet e baktereve probiotike, që janë në gjendje të kryejnë një veprim të kombinuar dhe sinergjik kundër mikro-organizmave dëmtoese.

2. Produkti kozmetik pastrues i pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** përbërja bazë mund të jetë në gjendjen e ngurtë, të lëngët ose të gaztë.

3. Produkti kozmetik pastrues i pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** përbërja bazë përfshin një ose më shumë prej përbërjeve të mëposhtme: gliceride PEG-6-kaprilike/kaprike; Kokamide DEA, Sulfat natriumi lauret; Kopolimer metakrilat akrilat/stearet-20; fenoksietanol; etilheksilglicerin, hidroksid kaliumi.

4. Produkti kozmetik pastrues i njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 3, **karakterizuar në atë që** sporet e baktereve probiotike janë të përzier me përbërjen bazë në një përqëndrim të përfshirë midis 10^2 - 10^9 spore/ml.

5. Produkti kozmetik pastrues i njërës prej pretendimeve nga 1 deri në 4, **karakterizuar në atë që** elementët bakteriofagë janë të përzier me përbërjen bazë në një përqëndrim të përfshirë midis 10^3 - 10^9 PFU/ml.
6. Produkti kozmetik pastrues i njërës prej pretendimeve nga 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** bakteret probiotike janë të gjinisë *Bacillus*.
7. Produkti kozmetik pastrues i pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** bakteret probiotike janë të llojeve *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium* dhe *Bacillus pumilus*.
8. Produkti kozmetik pastrues i njërës prej pretendimeve nga 1 deri në 7, **karakterizuar në atë që** elementët bakteriofagë përfshijnë bakteriofagë të familjes *Caudovirales* dhe/ose të familjes *Microviridae* dhe/ose të familjes *Leviviridae* dhe/ose të familjes *Inoviridae* dhe/ose të familjes *Tectiviridae* dhe/ose të familjes *Corticoviridae*.
9. Produkt kozmetik pastrues, sipas çdo njërës prej pretendimeve nga 1 deri në 8, për përdorim në një metodë të pastrimit të lëkurës, shtojcave të lëkurës, flokëve, thonjve, qimeve të trupit, mjekrës, zgavrës së gojës, mukozës ose dhëmbve.
10. Produkt kozmetik pastrues për përdorim sipas pretendimit 9, për pastrimin e make-up-it nga fytyra dhe/ose sytë.
11. Produkt kozmetik pastrues për përdorim sipas pretendimit 9, për pastrimin e lëkurës, shtojcave të lëkurës, flokëve, thonjve, qimeve të trupit, mjekrës, për higjienën e jashtme intime.

(11) **10409**

(97) EP3495392 / 18/08/2021

(96) 18203518.8 / 21/05/2012

(22) 30/08/2021

(21) AL/P/ 2021/634

(54) **KOMPOZIME ANTI-CGRP DHE PËRDORIMI I TYRE**

28/10/2021

(30) 201161488660 P 20/05/2011 US

(71) H. Lundbeck A/S

Ottoliavej 9, 2500 Valby, DK

(72) KOVACEVICH, Brian Robert (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); GARCIA-MARTINEZ, Leon F. (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); OLSON, Katie (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); DUTZAR, Benjamin H. (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); BILLGREN, Jens J. (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); LATHAM, John A. (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); MITCHELL, Danielle M. (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); MCNEILL, Patricia Dianne (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); JANSON, Nicole M. (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby); LOOMIS, Maria-Cristina (c/o H. Lundbeck A/S Ottoliavej 9, 2500 Valby)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitrop anti-CGRP që përfshin një polipeptid të vargut të lehtë të ndryshueshëm që ka sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO: 51 dhe një polipeptid të vargut të rëndë të ndryshueshëm që ka sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO: 53.

2. Antitrupi anti-CGRP sipas pretendimit 1, i cili përfshin një Fc humane të derivuar nga IgG1, IgG2, IgG3 ose IgG4.

3. Antitrupi anti-CGRP sipas pretendimit 2, i cili përfshin një rajon IgG1 Fc human.

4. Antitrupi anti-CGRP sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3 i cili:

- (i) është aglikoziluar;
- (ii) është glikoziluar, por përmban vetëm mbetje të manozës; ose
- (iii) nuk është N-glikoziluar.

5. Një sekuencë e acidit nukleik ose sekuenca të acidit nukleik që kodojnë antitrupin anti-CGRP e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku sekuenca ose sekuencat e acidit nukleik janë opsionalisht të përfshira prej majasë ose kodone të preferuara humane.

6. Vektori që përfshin sekuenca ose sekuencat e acidit nukleik të pretendimit 5, ku vektori është opsionalisht një plasmid ose vektor viral rekombinant.

7. Një qelizë e kultivuar ose rekombinante që shpreh një antitrup të koduar nga sekuenca ose sekuencat e acidit nukleik të pretendimit 5 dhe/ose vektori i pretendimit 6, ku qeliza është opsionalisht e zgjedhur nga një qelizë majaje, gjitari, bakteriale, fungale, ose insekti, ku në mënyrë të preferuar qeliza është një qelizë majaje diploide e tillë si një maja *Pichia*.

8. Një antitrup anti-CGRP i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në trajtimin, përmirësimin dhe/ose reduktimin e simptomave të një sëmundje ose gjendje të trajtueshme nga administrimi i një sasive terapeutikisht efektive të një antagonisti CGRP, ku sëmundja ose gjendja është e zgjedhur nga migrena me aurë, migrena pa aurë, një gjendje ku CGRP nxit dhimbje, fshikëza tepër aktive, mosmbajtjeja urinare, migrena kronike, migrena të shpeshta episodike, migrena menstruale, migrena hemiplegjike, dhimbje koke në grup, nevralgji migrenoze, dhimbje koke kronike, dhimbje koke tensioni, dhimbje koke të përgjithshme, shfaqje të nxehta, hemikrania kronike paroksizmale, nevralgjia kraniale, dhimbje koke sinus, dhimbje koke të shkaktuara nga alergjia, migrena të shkaktuara nga alergjia, dhimbje, sindroma e nyjeve temporomandibulare (TMJ), çrregullime të nofullës temporomandibulare, dhimbje inflamatore, dhimbje viscerale, dhimbje prerje pas operacionit, sindromi kompleks i dhimbjes rajonale, dhimbje kanceri, dhimbje primare e kancerit të kockave, dhimbje metastatike të kancerit të kockave, dhimbje në thyerje, dhimbje të thyerjes osteoporotike, dhimbje që rezultojnë nga djegia, dhimbje të nyjeve

të përdhes, dhimbje e lidhur me krizat e qelizave drapër, dhimbje e lidhur me karcinomën hepatoqelizore, dhimbje e lidhur me kancerin e gjirit, dhimbje e lidhur me cirrozën e mëlçisë, dhimbje neurogjenike, dhimbje neuropatike, dhimbje nociceptive, nevralgjia trigeminale, nevralgjia post-herpetike, dhimbje fantazmë e gjymtyrëve, fibromialgjia, dhimbje menstruale, ovarialgjia, distrofi refleksike simpatike, dhimbje të osteoartritit, dhimbje të artritit reumatoid, dhimbje në pjesën e poshtme të shpinës, neuropatia diabetike, shiatiku, dhimbje viscerale e lidhur me refluksin gastro-ezofageal, ku sëmundja është në mënyrë të preferuar e zgjedhur nga fshikëza tepër aktive; mosmbajtjeje urinare; dhimbje; dhimbje kronike; inflamacioni neurogjenik dhe dhimbje inflamatore; dhimbje neuropatike; dhimbje të syrit; dhimbje të dhëmbit; dhimbje pas kirurgjisë, dhimbje e lidhur me traumën, ku sëmundja është më shumë në mënyrë të preferuar e zgjedhur nga dhimbja, fshikëza tepër aktive, mosmbajtja urinare, dhimbja e kokës, ose migrena.

9. Një antitrop anti-CGRP i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në trajtimin, përmirësimin dhe/ose reduktimin e simptomave të migrenës ose dhimbjes së kokës, opsionalisht migrena të shpeshta episodike ose migrena kronike.

10. Një metodë e bërjes së antitropit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, në një kulturë majaje poliploide që në mënyrë të qëndrueshme shpreh dhe sekreton brenda mjedisit të kulturës të paktën 10-25 mg/litër të antitropit të sipërpërmendur, që përfshin:

- (i) prezantimin e të paktën një vektori shprehës që përmban një ose më shumë polinukleotide heterologe që kodojnë antitropin e sipërpërmendur të lidhur në mënyrë operative të një promotor dhe një sekuencë sinjali brenda një qelize majaje haploide;
- (ii) prodhimin nga çiftëzimi ose shkrirja e sferoplasteve të një majaje poliploidale nga qeliza e majasë haploide e sipërpërmendur;
- (iii) zgjedhjen e qelizave të majasë poliploidale që në mënyrë të qëndrueshme shprehin antitropin e sipërpërmendur; dhe
- (iv) prodhimin e kulturave të qëndrueshme të majasë poliploidale nga qelizat e majasë poliploidale të sipërpërmendura që në mënyrë të qëndrueshme shprehin antitropin e sipërpërmendur brenda mjedisit të kulturës,

ku majaja e sipërpërmendur është opsionalisht një specie e *Pichia* që është e zgjedhur nga *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica* ose *Hansenula polymorpha* (*Pichia angusta*), ku specia e *Pichia* është në mënyrë të preferuar *Pichia pastoris*.

11. Një kompozim farmaceutik që përmban të paktën një antittrup anti-CGRP sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku kompozimi i sipërpërmendur opsionalisht më tej përfshin të paktën një stabilizues dhe është opsionalisht i liofilizuar.

12. Antitrupi anti-CGRP për përdorim i pretendimit 8 ose 9 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 11 ku antitrupi anti-CGRP i sipërpërmendur ose kompozimi farmaceutik është I përshtatshëm për administrim intravenoz.

(11) **10410**

(97) EP3328419 / 25/08/2021

(96) 16831339.3 / 28/07/2016

(22) 31/08/2021

(21) AL/P/ 2021/637

(54) **MOLEKULAT LIDHËSE-PD-1 DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE**

28/10/2021

(30) 201562198867 P 30/07/2015 US; 201562239559 P 09/10/2015 US; 201562255140 P 13/11/2015 US and 201662322974 P 15/04/2016 US

(71) MacroGenics, Inc.

9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, US

(72) JOHNSON, Leslie, S. (14411 Poplar Hill Road, Darnestown, MD 20874); BONVINI, Ezio (11136 Powder Horn Drive, Potomac, MD 20854); SHAH, Kalpana (13013 Ethel Rose Way, Boyds, MD 20841); LA MOTTE-MOHS, Ross (16000 Schaeffer Road, Boyds, MD 20841); KOENIG, Scott (10901 Ralston Road, Rockville, MD 20852); SMITH, Douglas, H. (429 W. Hillsdale Boulevard, San Mateo, CA 94403); MOORE, Paul, A. (10 Turley Court, North Potomac, MD 20878)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një antittrup monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut që përfshin një Zonë të Zinxhirit të Rënd të Ndryshueshëm dhe një Zonë të Zinxhirit të Lehtë të ndryshueshëm, ku:

Zona e Zinxhirit të Rënd të Ndryshueshëm në fjalë përfshin sekuencën e aminoacidit **SEQ ID NO:147**, dhe Zona e Zinxhirit të Lehtë të Ndryshueshëm në fjalë përfshin sekuencën e aminoacidit **SEQ ID NO:153**.

2. Një antittrup monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut e pretendimit 1, ku antitrupi në fjalë përmban një Rajon Fc, dhe ku:

(a) Rajoni Fc në fjalë, është i IgG1, IgG2, IgG3, ose izotipi IgG4;

(b) molekula në fjalë gjithashtu përmban një Zonë Fleksibël (Hinge); ose

(c) Rajoni Fc në fjalë është një Zonë Fc IgG4 dhe antitrupi në fjalë gjithashtu përmban një Zonë Fleksibël IgG4 që përmban një mutacion stabilizues.

3. Antitrupi-PD-1 anti njerëzor i pretendimit 2, ku antitrupi në fjalë përmban: **SEQ ID NOs:264 dhe 266**.

4. Antitropi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut e pretendimit 2, ku Rajoni Fc në fjalë është një variant i Rajonit Fc që përfshin:
 - (a) një ose më shumë modifikime të aminoacideve që zvogëlojnë prirjen e variantit të Rajonit Fc për një FcγR dhe/ose
 - (b) një ose më shumë modifikime të aminoacideve që rrisin gjysmë-jetën e serumit të variantin të Rajonit Fc.
5. Antitropi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut e pretendimit 4, ku:
 - (A) modifikimet në fjalë që zvogëlojnë prirjen e variantit të Rajonit Fc për një FcγR përfshijnë zëvendësimin e L234A; L235A; ose L234A dhe L235A, ku numërimi në fjalë është ai i indeksit të BE si në Kabat; dhe
 - (B) modifikimet në fjalë që rrisin gjysmë-jetën e serumit të variantin të Rajonit Fc përfshijnë zëvendësimin e M252Y; M252Y dhe S254T; M252Y dhe T256E; M252Y, S254T dhe T256E; ose K288D dhe H435K, ku numërimi në fjalë është ai i indeksit të BE si në Kabat.
6. Një përbërje që përmban antitropin lidhës-PD-1 kundër njeriut i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5 dhe një bartës farmaceutikisht i pranueshëm.
7. Antitropi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ose përbërja e pretendimit 6, për përdorim në një metodë për stimulimin e një përgjigjeje imune të ndërmjetësuar nga qeliza T në një subjekt që ka kancer ose një infeksion.
8. Antitropi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ose përbërja e pretendimit 6, për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje ose gjëndjeje të lidhur me një sistem imunitar të dobët, ku sëmundja ose gjendja është kancer ose një infeksion.
9. Antitropi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ose përbërja e pretendimit 6, për përdorim në trajtimin e një kanceri ose një infeksioni.
10. Antitropi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut ose përbërja për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 7-9, ku kanceri në fjalë përzgjidhet nga grupi i përbër nga: një tumor i gjëndrës mbiveshkore, një kancer i lidhur me AIDS-in, një sarkomë e pjesës së butë alveolare, një tumor astrocitik, kancer i fshikëzës, kancer i kockave, një kancer i trurit dhe palcës kurrizore, një tumor metastatik i trurit, një kancer i gjirit, një tumor karotid i trupit, një kancer i qafës së mitrës, një kondrosarkomë, një kordomë, një karcinomë e qelizave renale kromofobe, një karcinomë e qelizës së qartë, kanceri i zorrës së trashë, kanceri kolorektal, një histiocitomë fibroze beninje e lëkurës, një tumor desmoplastik i qelizave të vogla të rrumbullakëta, një ependimomë, një tumor i Ewing , një kondrosarkomë miksoide ekstraskelëta, një fibrogenesis imperfecta ossium, një dysplazi fibroze e kockave, një kancer i fshikëzës së tëmthit ose kanalit biliar, një kancer i stomakut, një sëmundje trofoblastike e shtatëzanisë, një tumor i qelizave germinale, një kancer i qafës dhe kokës, karcinomë hepatocelulare, një tumor i qelizave të ishujve, një Sarcomë e Kaposi-t, një kancer i veshkave, një leuçemi, një tumor lipomatoz lipoma/beninje, një tumor lipomatoz liposarkoma/malinje, një kancer i mëlçisë, një limfomë, një kancer i mushkërive, një medulloblastomë, një melanomë, një meningiomë, një neoplazi endokrine e shumëfishtë, një mielomë e shumëfishtë, një sindromë mielodisplastike, një neuroblastomë, një tumor neuroendokrin, një kancer në vezore, një kancer pankreatik, një karcinomë papilare e tiroides, një tumor paratiroid, një kancer pediatrik, një tumor i veshjes së nervit periferik, një feokromocitomë, një tumor i hipofizës, kanceri i prostatës, një melanomë e mëvonshme uveale, një

çrregullim i rrallë hematologjik, një kancer metastatik i veshkave, një tumor rhabdoid, një rhabdomiosarkomë, një sarkomë, një kancer i lëkurës, një sarkomë e indeve të buta, një kancer i qelizave skuamoze, një kancer i stomakut, një sarkomë sinoviale, një kancer i testikujve, një karcinomë timike, një timomë, një kancer metastatik i tiroides dhe një kancer i mitrës.

11. Antitrupi monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut ose përbërja për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 7-9, ku kanceri në fjalë është kancer kolorektal, karcinomë hepatocelulare, gliomë, kancer i veshkave, kancer i gjirit, mieloma e shumëfishtë, kancer i fshikëzës, neuroblastomë, sarkomë, limfoma jo- Hodgkin, kancer i mushkërive me qeliza të vogla, kancer i vezoreve, kancer pankreatik, kancer i zorrës së trashë, leuçemia mieloide akute (AML), leuçemia kronike mielogjene (CML), leuçemia limfoblastike B akute (B-ALL), leuçemia limfocitike kronike (CLL), leuçemia e qelizave me flokë (HCL), neoplazma plasmacitoide blastike e qelizave dendritike (BPDCN), limfomat jo- Hodgkin (NHL), leuçemia e qelizave mantel të përfshira (MCL), dhe limfoma limfocitare të vogla (SLL), limfoma jo- Hodgkin, mastocitoza sistemike, ose limfoma Burkitt.
12. Përdorimi i antitritit monoklonal monospecifik lidhës-PD-1 kundër njeriut e ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ose përbërja e pretendimit 6, në zbulimin *invitro* të PD-1, ku antitrupi në fjalë është i etiketuar në mënyrë të zbulueshme.

(11) **10413**

(97) EP3481208 / 02/06/2021

(96) 18706211.2 / 05/02/2018

(22) 01/09/2021

(21) AL/P/ 2021/638

(54) **DHOME PJEKJEJE DHE METODE PER PJEKJEN E FRUTAVE**

28/10/2021

(30) 102017105725 16/03/2017 DE

(71) Eienkel / Wirth Gbr

Zörbiger Str. 5, 06188 Landsberg, DE

(72) DE BORTOLI, Valdir (Alameda das Dalias 110, 56332-578 Petrolina (PE))

(74) Vladimir NIKA

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

(57)

1. Një metodë për pjekjen e frutave, në veçanti bananet, ku frutat që duhen pjekur janë rregulluar në një hapësirë pjekjeje të izoluar me gaz (2), dhe ndërsa frutat piqen, matet aktiviteti i tyre i frymëmarrjes, ku, në hapësirën e pjekjes (2), vendoset dhe kontrollohet një përqëndrim i paracaktuar i etilenit i cili ndryshon gjatë kohëzgjatjes së procesit të pjekjes, **karakterizuar në atë që** përqëndrimi i etilenit ndryshon në bazë të rritjes së përqëndrimit të CO₂ dhe/ose në bazë të rënies së përqëndrimit të O₂.

2. Metoda sipas Pretendimit 1, ku pjekja monitorohet dhe kontrollohet në bazë të frymëmarrjes së frutave me anë të një përqëndrimi të CO₂, një përqëndrimi të O₂ dhe një përqëndrimi të etilenit në hapësirën e pjekjes (2).

3. Metoda sipas Pretendimit 1, ku, gjatë futjes së gazit etilen, përqëndrimi i etilenit vendoset në intervalin 50 ppm deri në 300 ppm, mundësisht në rangun prej 80 deri në 250 ppm.

4. Metoda sipas Pretendimit 3, ku pas një periudhe kohe të paracaktuar, përqëndrimi i etilenit mbahet konstant në një nivel më të ulët, veçanërisht në më së shumti 50 ppm, mundësisht në më së shumti 30 ppm.

5. Metoda sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizuar në atë që** procesi i pjekjes përfshin fazë të shumta, të cilat **karakterizohen nga** përqëndrimet e gazit të tyre, ku, në fazën e parë mund të matet një rritje e vazhdueshme e përqëndrimit të CO₂ dhe në fazën përfundimtare, nuk matet asnjë rritje e përqëndrimit të CO₂ në hapësirën e pjekjes (2).

6. Metoda sipas Pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** në një fazë të ndërmjetme, gazi etilen futet sapo të matet një rritje konstante e përqëndrimit të CO₂ dhe/ose një rënie konstante e përqëndrimit të O₂ në fazën e parë.

7. Metoda sipas Pretendimit 5 ose 6, **karakterizuar në atë që** në fazën përfundimtare, përqëndrimi i CO₂ dhe/ose përqëndrimi i O₂ mbahet konstant.

8. Metoda sipas Pretendimit 6, ku në fazën e ndërmjetme, vlera e synuar për furnizimin me etilen komandohet, pra zvogëlohet ose rritet në bazë të përqëndrimit të dioksidit të karbonit, në mënyrë që të parandalohet pjekja shumë e shpejtë ose për të stimuluar procesin e pjekjes.

9. Metoda sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku bëhet monitorimi dhe/ose komandimi i temperaturës (ajri dhe fruti) në hapësirën e pjekjes (2) dhe pra së frutave dhe/ose ku parametrat maten në mënyrë të vazhdueshme ose në intervale.

10. Metoda sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku matjet bëhen manuale dhe/ose në mënyrë automatike, dhe sipas dëshirës, me anë të një algoritmi, bëhet një caktimi i një shkalle pjekjeje të përshkruar nga një indeks pjekjeje.

11. Metoda sipas Pretendimit 10, ku matja e shkallës së pjekjes është pjesë e një cikli kontrolli brenda metodës.

12. Një dhomë pjekjeje (1) për pjekjen e frutave klimaterike, që përfshin një hapësirë pjekjeje të izoluar me gaz (2), ku dhoma e pjekjes (1) është projektuar për të kryer një metodë sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme dhe ka një mjet për qarkullimin e përhershëm të ajrit në hapësirën e pjekjes (2), ku dhoma e pjekjes (1) përfshin mjetet përkatëse (4, 5, 6) për matjen e një përqëndrimi etileni, një përqëndrimi CO₂, një përqëndrimi O₂ dhe opsionalisht një temperaturë brenda hapësirës së pjekjes (2) si dhe mjetet përkatëse (6) për analizimin e vlerave të matura të përfutuara dhe një mjet (16) i cili është i lidhur me një mjet analize (6) dhe që ka për qëllim kontrollin e përqëndrimit të etilenit brenda hapësirës së pjekjes (2) të dhomës (1), dhe opsionalisht përfshin një mjet tjetër (7, 8, 9, 10, 15) i cili është i lidhur me një mjet analize (6) dhe që ka për qëllim kontrollin e një atmosfere brenda hapësirës së pjekjes (2) të dhomës (1).

(11) **10412**

(97) EP3319948 / 30/06/2021

(96) 17772250.1 / 14/09/2017

(22) 02/09/2021

(21) AL/P/ 2021/639

(54) **KOMPOZIMET E KALIUM AÇESULFAMIT DHE PROCESET PËR PRODHIMIN E TYRE**

28/10/2021

(30) 201662397484 P 21/09/2016 US and 201662397495 P 21/09/2016 US

(71) Celanese International Corporation

222 W. Las Colinas Blvd., Suite 900N, Irving, TX 75039, US

(72) MOLLENKOPF, Christoph (Seebachstraße 12, 65929 Frankfurt am Main); GROER, Peter

(Straßburger Straße 25, 64832 Babenhausen) ;YADAV, Arvind (Eppsteiner Weg 5, 65835 Liederbach am Taunus)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

1. Një proces për prodhimin e një kompozimi të përfunduar të kalium acesulfami, proces që përfshin hapin e:
 - (a) formimit të një përbërje të trioksid sulfurit ciklik;
 - (b) hidrolizimin e përbërjes të trioksid sulfurit ciklik për të formuar një kompozim të acesulfam-H që përmban acesulfam-H;
 - (c) neutralizimin e acesulfam-H në kompozimin e acesulfam-H për të formuar një kompozim të kalium acesulfamit të papastër që përmban acesulfam kaliumi dhe më pak se 2800 ppm acid acetoacetamid-N-sulfonik, ku hapi neutralizues kryhet në një pH që varion nga 8 deri 11.0 dhe
 - (d) trajtimit të kompozimit të kalium acesulfamit për të formuar kompozimin përfundimtar të kalium acesulfamit që përmban kalium acesulfam dhe më pak se 37 ppm acid acetoacetamid-N-sulfonik, ku hapi i trajtimit (d) përfshin veprimin e koncentrimit dhe një veprim ndarje, ku veprimi i koncentrimit kryhet në një temperaturë poshtë 90°C dhe veprimi i koncentrimit kryhet ose mbahet në një kohë qëndrimi prej më pak se 180 minuta.
2. Proçesi i pretendimit 1, ku hapi neutralizues (c) përfshin:

veprimin e acesulfam-H me një agjent neutralizues në një përzierje reaksioni acesulfam-H/agjent neutralizues për të formuar kompozimin e kalium acesulfami.
3. Proçesi i pretendimit 2, ku agjenti neutralizues përfshin hidroksid kaliumi.
4. Proçesi i pretendimit 2, ku përzierja e reaksionit acesulfam-H/agjent neutralizues përmban, nga 1 p% deri 95 p% agjent neutralizues dhe nga 1 p% deri 95 p% acesulfam-H, bazuar në peshën totale të përzierjes së reaksionit acesulfam-H/agjent neutralizues.
5. Proçesi i pretendimit 1, ku hapi neutralizues (c) përfshin netralizimin e acesulfam-H në kompozimin e acesulfam-H për të formuar kompozimin e kalium acesulfamit të papastër që përmban më tej acetoacetamid.
6. Proçesi i pretendimit 5, ku hapi neutralizues (c) kryhet në një pH që varion nga 9.0 deri 11.0 dhe kompozimi i acesulfam kaliumit të papastër përfshin nga 20 ppm deri 2500 ppm acid acetoacetamid-N-sulfonik dhe kompozimi i kalium acesulfamit të përfunduar përfshin më pak se 25 ppm acid acetoacetamid-N-sulfonik dhe më pak se 15 ppm acetoacetamid.
7. Proçesi i pretendimit 5, ku hapi neutralizues (c) kryhet në një pH që varion nga 8 deri 10.3 dhe kompozimi i kalium acesulfamit të papastër përfshin më pak se 2400 ppm acid acetoacetamid-N-sulfonik dhe kompozimi i kalium acesulfamit të përfunduar përfshin më pak se 10 ppm acid acetoacetamid-N-sulfonik dhe më pak se 10 ppm acetoacetamid.
8. Proçesi i pretendimit 5, ku kompozimi i kaliumit acesulfamit të papërfunduar përfshin më pak se 37 ppm acetoacetamid.

9. Proçesi i pretendimit 1, ku hapi neutralizues (c) kryhet në një pH që varion nga 9.0 deri 11.0, mundësisht nga 9.0 deri 10.5, mundësisht nga 8.0 deri 10.3.
10. Proçesi i pretendimit 1, ku hapi neutralizues mbahet në një pH në ose poshtë 11.0.

(11) **10414**

(97) EP3606715 / 09/06/2021

(96) 17732587.5 / 04/04/2017

(22) 02/09/2021

(21) AL/P/ 2021/642

(54) **PROCES PËR PRODHIMIN E FSHIKËZËS**

28/10/2021

(30)

(71) Aviorec S.r.l.

Loc. Paduni snc, 03012 Anagni (FR), IT

(72) RECCHIA, Jacopo (c/o Aviorec S.r.l.Loc. Paduni snc, 03012 Anagni (FR))

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një proces për prodhimin e një elementi tubular të përbërë nga goma, që përfshin hapat e mëposhtëm:

- futjen e një komponenti gome në një makinë stampimi ;
- formimin e elementit tubular nëpërmjet një stampe;
- vullkanizimin e elementit tubular të formuar në tunelin e vullkanizimit, **karakterizuar në atë që** më tej përmban një hap të segmentimit të elementit tubular në segmente tubulare me gjatësi të paracaktuara dhe një hap të mbylljes së njërës skaj të secilit element tubular me një tapë fundore të përfutur me komponentin e gomës në fjalë;

procesi përmban më tej një hap të kondicionimit të segmenteve të elementit tubular, ku segmentet tubulare në fjalë janë pozicionuar në planin e një furre të venteluar/autoklave, ku hapi i kondicionimit në fjalë përfshin një kondicionim termal **të karakterizuar nga:**

- një gradient nxehtësie që ndodhet midis 0.5 dhe 10 °C/min;
- një qëndrim prej rreth 2-8 orë në një temperaturë të përfshirë ndërmjet 50 dhe 300°C;
- një gradient shuarjeje më të ulët se 10°C

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku hapi formues në fjalë ndodh sipas specifikave të mëposhtme:

- presioni shpesh në makinën e stampimit është ndërmjet 5 dhe 50 bar;
- temperatura e komponentit në makinën e stampimit është ndërmjet 0 dhe 50°C; dhe
- distanca ndërmjet pllakës së stampimit dhe hyrjes në tunelin e vullkanizimit është ndërmjet 10 dhe 50 mm.

3. Procesi sipas pretendimit 2, ku presioni shtypës në makinën e stampimit ndodhet ndërmjet 15 dhe 35 bar, preferueshëm ndërmjet 20 dhe 25.

4. Procesi sipas pretendimit 2 ose 3, ku temperatura e komponentit në makinën e stampimit ndodhet ndërmjet 10 dhe 35°C, preferueshëm ndërmjet 20 dhe 30°C.
5. Procesi sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, ku hapi vullkanizues ndodh sipas specifikave të mëposhtme:
 - shpejtësia për kalimin në tunelin e vullkanizimit ndodhet ndërmjet 0.5 dhe 2m/min, më preferueshëm ndodhet ndërmjet 0.5 dhe 1 m/min;
 - temperatura në tunelin e vullkanizimit ndodhet ndërmjet 100 dhe 300°C.
6. Procesi sipas njërit nga pretendimet e mëparshme, që përmban më tej një hap të shuarjes së elementit tubular të vullkanizuar.
7. Procesi sipas pretendimit 6, ku hapi shuarës në fjalë sigurohet përmes zhytjes së elementit tubular te vullkanizuar në ujë në rreth 15°C.
8. Procesi sipas një nga pretendimet e mëparshme, ku në planin në fjalë është vendosur paraprakisht një shtresë cope e përshkueshme nga ajri, ku duhet të vendosen segmentet.
9. Procesi sipas një nga pretendimet e mëparshme, ku gradienti nxehës në fjalë ndodhet ndërmjet 0.5 dhe 2°C/min.
10. Procesi sipas një nga pretendimet e mëparshme, ku temperatura është rreth 205± 5°C.
11. Procesi sipas një nga pretendimet e mëparshme, ku gradienti shuarës në fjalë është më i ulët se 5°C/min.
12. Procesi sipas secilit nga pretendimet e mëparshme, ku hapi përmbyllës përfshin nën-hapat e:
 - përgatitjes së skajit në fjalë;
 - formimin e tapës në fjalë;
 - vullkanizimin e tapës në fjalë;
 - kondicionimin e tapës në fjalë.
13. Procesi sipas pretendimit 12, ku nën-hapi i përgatitjes në fjalë kryhet nëpërmjet:
 - pastrimit me aceton të zonës së brendshme të skajit që do të mbyllet;
 - fërkimin me letër zumpare 180-kokrrizshe të pjesës së brendshme në fjalë; dhe
 - pastrimin me aceton të zonës së fërkuar
14. Procesi sipas pretendimit 13, ku zona e brendshme në fjalë përfshin një pjesë prej rreth 30± 5 cm të matur nga skaji në fjalë.
15. Procesi sipas secilit nga pretendimet 12 deri në 14, ku formimi i tapës në fjalë ndodh nëpërmjet derdhjes, pasi është futur sasia e gomës brenda skajit për tu mbyllur.
16. Procesi sipas secilit nga pretendimet 12 deri në 15, ku vullkanizimi i tapës në fjalë ndodh sipas specifikave më poshtë:
 - një gradient nxehës i përfshirë ndërmjet 0.5 dhe 10°C/min;

- një qëndrim prej rreth 10-30 min në një temperaturë midis 50 dhe 300°C;
 - një gradient shuarës më i ulët se 10°C/min.
17. Procesi sipas pretendimit të mëparshëm, ku gradient nxehtë në fjalë përfshihet ndërmjet 0.5 dhe 2°C/min.
18. Procesi sipas pretendimit 16 ose 17, ku temperatura në fjalë është rreth 150 ± 5°C.
19. Procesi sipas secilit nga pretendimet 16 deri në 18, ku gradient shuarës në fjalë është më i ulët se 5°C/min.
20. Procesi sipas njërit nga pretendimet 12 deri në 19, ku kondicionimi në fjalë i tapës në fjalë ndodh sipas specifikave me poshte:
- një gradient nxehtë i përfshirë ndërmjet 0.5 dhe 10°C/min;
 - një qëndrim prej rreth 2 – 10 orë në një temperaturë midis 50 dhe 300°C;
 - një gradient shuarës më i ulët se 10°C/min.
21. Procesi sipas pretendimit të mëparshëm, ku gradienti nxehtë në fjalë ndodhet ndërmjet 0.5 dhe 2°C/min.
22. Procesi sipas pretendimit 20 ose 21, ku koha e qëndrimit është rreth 4 orë.
23. Procesi sipas njërit nga pretendimet 20 deri në 22, ku temperatura në fjalë është rreth 205±5°C.
24. Procesi sipas njërit nga pretendimet 20 deri në 23, ku gradienti shuarës është më i ulët se 5°C/min.

(11) **10415**

(97) EP3512849 / 23/06/2021

(96) 17772322.8 / 06/09/2017

(22) 02/09/2021

(21) AL/P/ 2021/643

(54) **1-ARIL-NAFTIRIDIN-3-KARBOKSAMIDE TË 7-ZËVENDËSUARA DHE PËRDORIMI I TYRE**

29/10/2021

(30) 16188728 14/09/2016 EP and 16202509 06/12/2016 EP

(71) Bayer Aktiengesellschaft and Bayer Pharma Aktiengesellschaft

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, DE ;Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

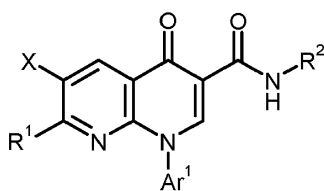
(72) STRAUB, Alexander (Kaulbachstr. 20, 42113 Wuppertal); TINEL, Hanna (In der Beek 16, 42113 Wuppertal); VAKALOPOULOS, Alexandros (Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden); MONDRITZKI, Thomas (Julienstr. 59, 45130 Essen); MARQUARDT, Tobias (Viktoriastr. 81, 42115 Wuppertal); WITTEWER, Matthias, Beat (Rüchlingweg 49, 4125 Riehn); TELLER, Henrik (Am Schwanenteich 10, 18209 Hohenfelde); BOULTADAKIS ARAPINIS, Melissa (Fürstenwall 135, 40215 Düsseldorf); BRECHMANN, Markus (3833 18th Street, San Francisco CA 94114); KULLMANN, Maximilian, Andreas (Am Treppchen 5, 42799 Leichlingen) ;FREUDENBERGER, Till (Zum Jahnsportplatz 44, 42552 Velbert)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Përbërja e formulës (I)



(I),

në të cilën

X përfaqëson halogjen,

R¹ përfaqëson hidrogjen,

ose

përfaqëson -NR⁴R⁵,

në të cilën

R⁴ përfaqëson hidrogjen, metil, (C₂-C₄)-alkil ose (C₃-C₆)-cikloalkil,

ku (C₂-C₄)-alkil mund të jetë i zëvendësuar nga hidroksil ose deri në i trezëvendësuar nga fluori dhe

R⁵ përfaqëson (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₆)-cikloalkil, heterociklil të saturuar me 3- deri në 6-elementë ose (C₁-C₄)-alkilsulfonyl,

ku (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₆)-cikloalkil dhe heterociklil të saturuar me 3-deri në 6-elementë mund të jetë deri në i trezëvendësuar, në mënyrë identike ose në mënyrë të ndryshme, nga metil, difluorometil, trifluorometil, hidroksil, hidroksikarbonil, okso, metoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi dhe ciano, dhe përveç kësaj deri në i katërzëvendësuar nga fluor,

ose

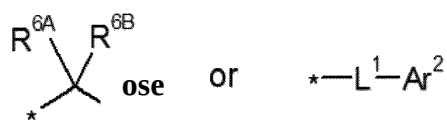
R⁴ dhe R⁵ bashkë me atomin azot të cilin ata janë lidhur formojnë një heterocikël monociklik me 3- deri në 6-elementë ose biciklik me 6- deri në 10-elementë të saturuar ose, pjesërisht të pasaturuar i cili mund të përmbajë një ose dy heteroatome të mëtejshëm, identikë ose të ndryshëm nga grupi i N, O, S, SO dhe/ose SO₂ si elementë të unazës,

ku heterocikli monociklik me 3- deri në 6-elementë ose biciklik me 6- deri në 10-elementë mund të jetë secili i zëvendësuar nga 1 deri në 5 zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i (C₁-C₄)-alkil, difluorometil, trifluorometil, hidroksi, hidroksikarbonil, okso, (C₁-C₃)-alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, ciano, (C₁-C₃)-alkoksikarbonil, aminokarbonil, mono-(C₁-C₃)-alkilaminokarboniloksi, -NHC(=O)R^{14A}, -CH₂NHC(=O)R^{14B}, -OC(=O)R¹⁵, dhe përveç kësaj deri në i katërzëvendësuar nga fluor,

në të cilën (C₁-C₄)-alkil mund të jetë mono- ose i dyzëvendësuar, në mënyrë identike ose në mënyrë të ndryshme, nga hidroksil dhe (C₁-C₃)-alkoksi, dhe deri në i katërzëvendësuar nga fluor, R^{14A} dhe R^{14B} në mënyrë të pavarur nga njëri tjetri përfaqësojnë (C₁-C₃)-alkil ose ciklopropil, dhe në të cilën

R¹⁵ përfaqëson (C₁-C₄)-alkil,

R² përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

* shënon pikën e bashkangjites te atomi azot i pjesës amide,

R^{6A} përfaqëson hidrogjen ose (C₁-C₄)-alkil,

R^{6B} përfaqëson hidrogjen, (C₁-C₄)-alkil, ciklopropil, monofluorometil, difluorometil, trifluorometil, metoksimetil ose trifluorometoksimetil,

R⁷ përfaqëson (C₁-C₆) -alkil ose (C₃-C₅) -cikloalkil i cili është deri në i katërzëvendësuar nga fluor, ku (C₁-C₆)-alkil mund të jetë i zëvendësuar nga amino, hidroksi, (C₁-C₆) -alkoksi dhe deri në i pesëzëvendësuar nga fluor,

ku (C₁-C₆)-alkoksi mund të jetë deri në i pesëzëvendësuar nga fluor,

L¹ përfaqëson një lidhje ose një grup të formulës -C(R^{8A}R^{8B})-(C(R^{9A}R^{9B}))_m-,

në të cilën

m përfaqëson 0 ose 1,

R^{8A} përfaqëson hidrogjen ose metil,

R^{8B} përfaqëson hidrogjen, metil, trifluorometil, pentafluoroetil ose trifluorometoksimetil,

R^{9A} dhe R^{9B} secili në mënyrë të pavarur nga njëri tjetri përfaqësojnë hidrogjen ose metil,

Ar² përfaqëson fenil,

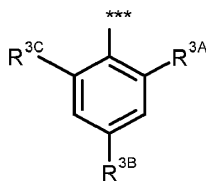
ku fenili mund të jetë mono- deri në i trezëvendësuar, në mënyrë identike ose në mënyrë të ndryshme, nga fluor, klor, (C₁-C₃) -alkil, difluorometoksimetil, trifluorometoksimetil dhe/ose trifluorometil,

ose

përfaqëson një karbocikël ose heterocikël monociklik, biciklik ose triciklik me 5- deri në 10- elementë i cili mund të përmbajë një ose dy heteroatome identikë ose të ndryshëm të mëtejshëm nga grupi i përbërë prej N dhe/ose O si elementë të unazës,

ku karbocikli ose heterocikli monociklik, biciklik ose triciklik me 5- deri në 10-elementë mund të jetë deri në i trezëvendësuar nga zëvendësues identikë ose të ndryshëm nga grupi i përbërë prej (C₁-C₃) -alkil, trifluorometil dhe (C₁-C₄)-alkoksikarbonil dhe për më tepër deri në i katërzëvendësuar nga fluor,

Ar¹ përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

*** shënon pikën e bashkangjites te atomi azot,

R^{3A} përfaqëson fluor, klor, trifluorometil ose metil,

R^{3B} përfaqëson hidrogjen ose fluor

dhe

R^{3C} përfaqëson hidrogjen, fluor, klor ose metil,

ose

përfaqëson një unazë piridine e cila është bashkangjitur nëpërmjet një atomi karbon unazor,

ku unaza piridine mund të jetë mono- ose e dyzëvendësuar nga fluor, klor, ciano, metil ose trifluorometil,

dhe N-oksidet, kripërat, tretësit, kripërat e N-oksideve dhe tretësit e N-oksideve dhe kripërat e tyre.

2. Përbërja e formulës (I) sipas Pretendimit 1, në të cilën

X përfaqëson fluor, klor ose brom,

R^1 përfaqëson hidrogjen,

ose

përfaqëson NR^4R^5 ,

në të cilën

R^4 përfaqëson hidrogjen, metil ose etil, dhe

R^5 përfaqëson (C_1-C_3) -alkil i cili është deri në i katërzëvendësuar nga fluor,

ku (C_1-C_3) -alkil mund të jetë i zëvendësuar nga hidroksi,

ose

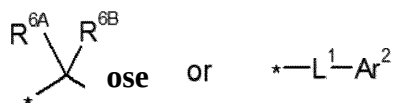
R^4 dhe R^5 bashkë me atomin azot tei cili ata janë bashkangjitur formojnë një heterocikël të saturuar monociklik me 4- deri në 6-elementë ose biciklik me 6- deri në 9-elementë i cili mund të përmbajë një ose dy heteroatome identikë ose të ndryshëm të mëtejshëm nga grupi i përbërë prej N dhe O si elementë të unazës,

ku heterocikli monociklik me 4- deri në 6-elementë ose biciklik me 6- deri në 9-elementë mund të jetë secili i zëvendësuar nga 1 deri në 4 zëvendësues në mënyrë të pavarur nga njëri tjetri të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (C_1-C_4) -alkil, difluorometil, trifluorometil, hidroksi, okso, $(C_1-$

C₃) -alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, (C₁-C₃)-alkoksikarbonil, (C₁-C₃) -alkilaminokarboniloksi dhe -OC(=O)R¹⁵ dhe për më tepër deri në i katërzëvendësuar nga fluor, ku (C₁-C₄)-alkil mund të jetë mono- ose i dyzëvendësuar nga zëvendësues identikë ose të ndryshëm nga grupi i përbërë prej hidroksi dhe (C₁-C₃) -alkoksi, dhe deri në i katërzëvendësuar nga fluor, dhe ku

R¹⁵ përfaqëson (C₁-C₄)-alkil,

R² përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

* shënon pikën e bashkangjites të atomi azot i pjesës amide,

R^{6A} përfaqëson hidrogjen ose (C₁-C₄)-alkil,

R^{6B} përfaqëson metil, etil, isopropil, ciklopropil, monofluorometil, difluorometil ose trifluorometil, dhe

R⁷ përfaqëson (C₁-C₄)-alkil i cili është deri në i pesëzëvendësuar nga fluor, (C₃-C₅) - cikloalkil i cili është deri në i katërzëvendësuar nga fluor, metoksimetil ose trifluorometoksimetil,

L¹ përfaqëson një lidhje ose një grup të formulës -CR^{8A}R^{8B}-,

në të cilën

R^{8A} përfaqëson hidrogjen,

R^{8B} përfaqëson hidrogjen, metil, trifluorometil, pentafluoroetil ose trifluorometoksimetil,

Ar² përfaqëson fenil,

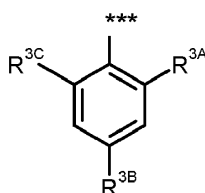
ku fenili mund të jetë mono- deri në i trezëvendësuar nga zëvendësues identikë ose të ndryshëm nga grupi i përbërë prej fluor dhe klor,

ose

përfaqëson një karbocikël biciklik me 5- deri në 7-elementë ose heterocikël me 5- ose 6-elementë i cili përmban një atom azot si element unazor,

ku karbocikli biciklik me 5- deri në 7-elementë ose heterocikli me 5- ose 6-elementë mund në çdo rast të jetë i zëvendësuar nga (C₁-C₄)-alkoksikarbonil dhe përveç kësaj deri në i katërzëvendësuar nga fluor,

Ar¹ përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

*** shënon pikën e bashkangjities te atomi azot,

R^{3A} përfaqëson fluor, klor, trifluorometil ose metil,

R^{3B} përfaqëson hidrogjen ose fluor

dhe

R^{3C} përfaqëson hidrogjen, fluor, klor ose metil,

ose

përfaqëson një unazë piridine e cila është bashkangjitur nëpërmjet një atomi karbon unazor,

ku unaza piridine mund të jetë mono- ose e dyzëvendësuar nga fluor, klor ose ciano, dhe kripërat, tretësit dhe tretësit e kripërave të tyre.

3. Përbërja e formulës (I) sipas Pretendimit 1 ose 2, në të cilën

X përfaqëson fluor, klor ose brom,

R^1 përfaqëson NR^4R^5 ,

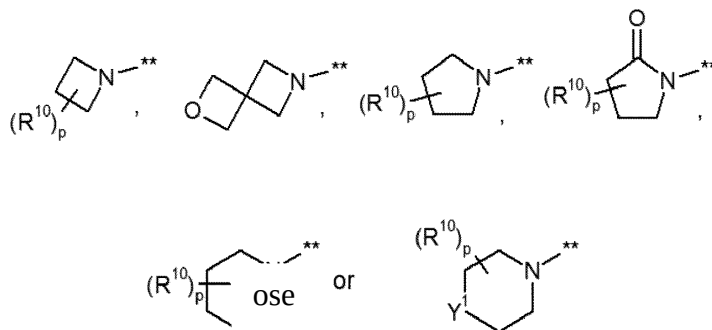
në të cilën

R^4 përfaqëson metil ose etil, dhe

R^5 përfaqëson metil, 2-hidroksietil ose 2-hidroksipropil,

ose

përfaqëson një heterocikël, bashkangjitur nëpërmjet një atomi azot, të formulës



në të cilën

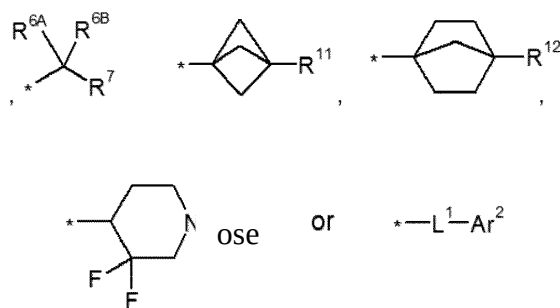
**shënon pikën e bashkangjities te pjesa e mbetur e molekulës,

R^{10} përfaqëson fluor, metil, hidroksi, hidroksimetil, metoksikarbonil ose acetiloksi,

p përfaqëson numrin 0, 1 ose 2, ku, në rastin se zëvendësuesit R^{10} ndodhin më shumë se një herë, kuptimet e tyre mund të jenë në çdo rast identike ose të ndryshme,

Y^1 përfaqëson $-NH-$, $-N(CH_3)-$ ose $-O-$,

R^2 përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

* shënon pikën e bashkangjites te atomi azot i pjesës amide,

R^{6A} përfaqëson hidrogjen, metil ose etil,

R^{6B} përfaqëson metil, etil, trifluorometil, isopropil ose ciklopropil, dhe

R⁷ përfaqëson metil, etil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, pentafluoroetil, isopropil, isobutil, metoksimetil, trifluorometoksimetil ose ciklopropil,

R¹¹ përfaqëson hidrogjen,

R¹² përfaqëson metoksikarbonil,

R¹³ përfaqëson hidrogjen ose tert-butoksikarbonil,

L¹ përfaqëson një lidhje ose një grup të formulës -CR^{8A}R^{8B}-,

në të cilën

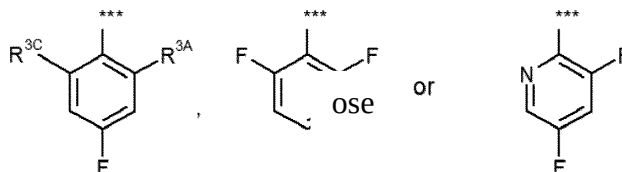
R^{8A} përfaqëson hidrogjen,

R^{8B} përfaqëson hidrogjen, metil ose trifluorometil,

Ar² përfaqëson fenil,

ku fenili mund të jetë mono- deri në i dyzëvendësuar nga zëvendësues identikë ose të ndryshëm nga grupi i përbërë prej fluor dhe klor,

Ar¹ përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

*** shënon pikën e bashkangjites te atomi azot,

R^{3A} përfaqëson fluor ose klor,

dhe

R^{3C} përfaqëson hidrogjen ose fluor,

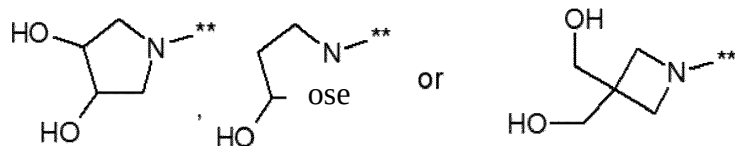
dhe kripërat, tretësit dhe tretësit e kripërave të tyre.

sipas ndonjërit prej Pretendimeve

4. Përbërja e formulës (I) 1 deri në 3, në të cilën

X përfaqëson fluor,

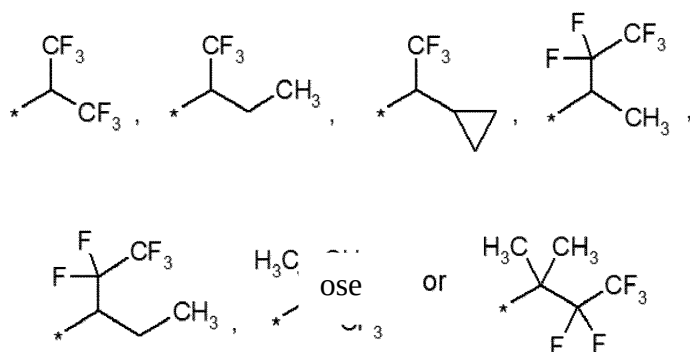
R¹ përfaqëson një heterocikël, bashkangjitur nëpërmjet një atomi azot, të formulës



në të cilën

**shënon pikën e bashkangjities te pjesa e mbetur e molekulës,

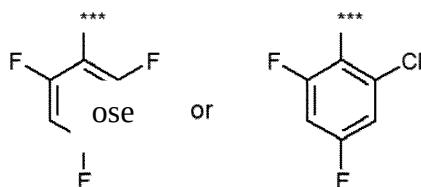
R² përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

* shënon pikën e bashkangjities te atomi azot i pjesës amide,

Ar¹ përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

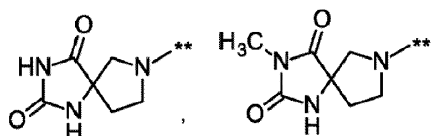
*** shënon pikën e bashkangjities te atomi azot,

dhe kripërat, tretësit dhe tretësit e kripërave të tyre.

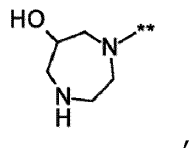
5. Përbërja e formulës (I) sipas Pretendimit 1 ose 2, në të cilën

X përfaqëson fluor,

R¹ përfaqëson një heterocikël, bashkangjitur nëpërmjet një atomi azot, të formulës



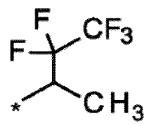
ose



në të cilën

** shënon pikën e bashkangjites te pjesa e mbetur e molekulës,

R² përfaqëson një grup të formulës



EP 3 589 543 B1

Page 1

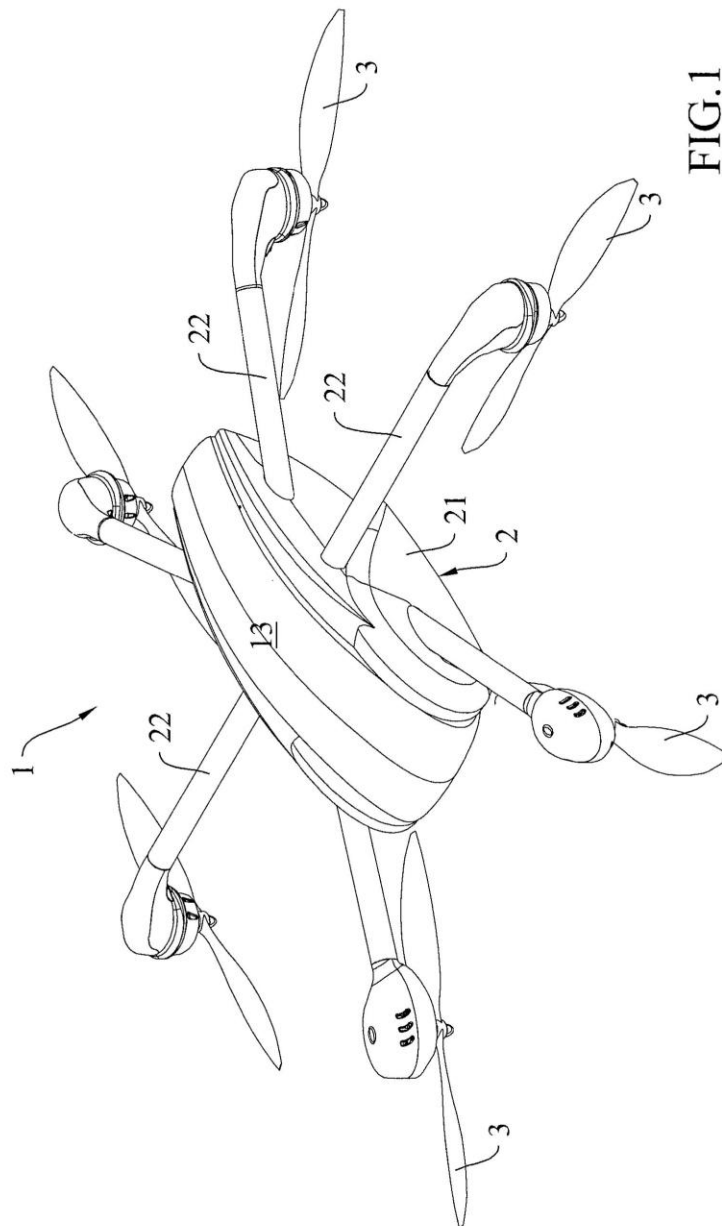


FIG.1

EP 3 589 543 B1

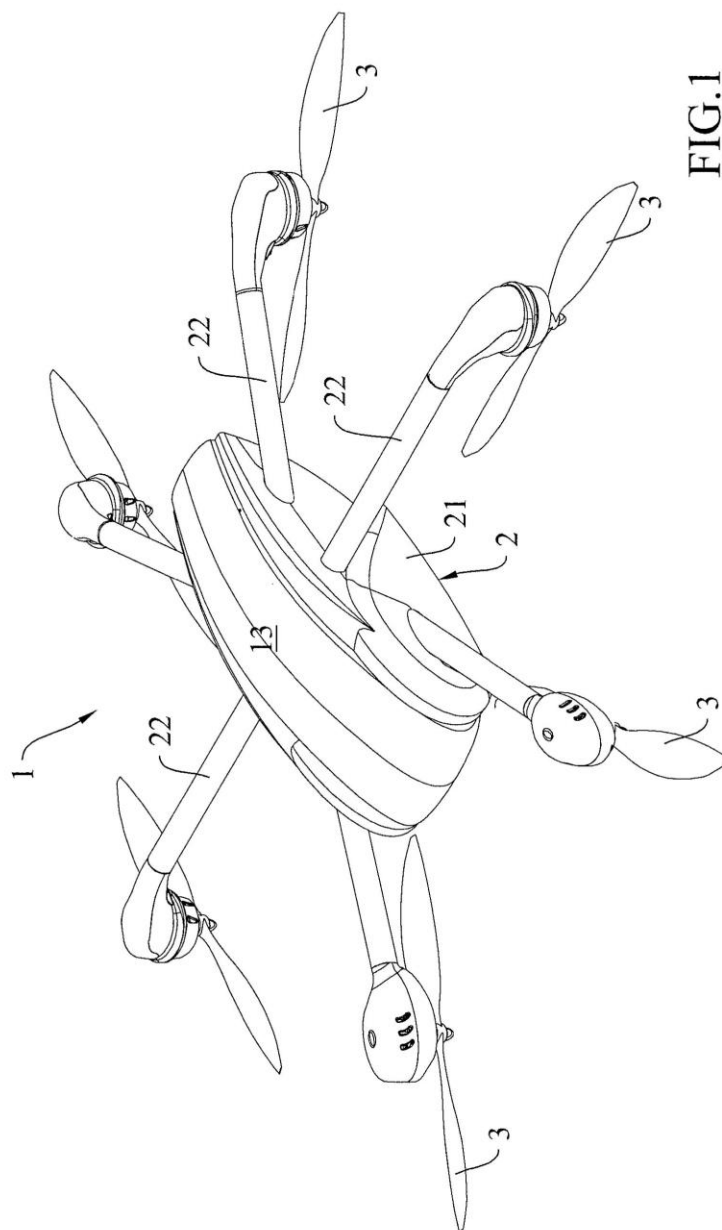
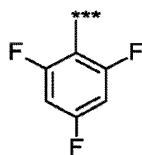


FIG.1

në të cilën

* shënon pikën e bashkangjites te atomi azot i pjesës amide,

Ar¹ përfaqëson një grup të formulës



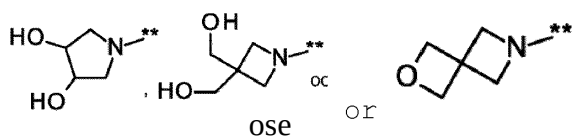
në të cilën

*** shënon pikën e bashkangjites te atomi azot,
dhe kripërat, tretësit dhe tretësit e kripërave të tyre.

6. Përbërja e formulës (I) sipas Pretendimit 1 ose 2, në të cilën

X përfaqëson fluor,

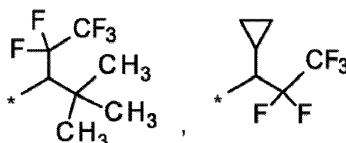
R¹ përfaqëson një heterocikël, bashkangjitur nëpërmjet një atomi azot, të formulës



në të cilën

** shënon pikën e bashkangjites te pjesa e mbetur e molekulës,

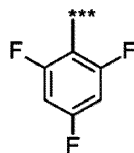
R² përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

* shënon pikën e bashkangjites te atomi azot i pjesës amide,

Ar¹ përfaqëson një grup të formulës

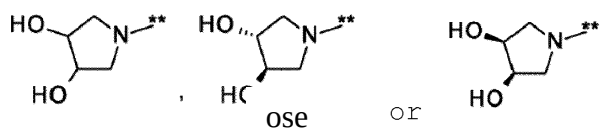


në të cilën

*** shënon pikën e bashkangjites te atomi azot,
dhe kripërat, tretësit dhe tretësit e kripërave të tyre.

7. Përbërja e formulës (I) sipas ndonjërit prej Pretendimeve 1 deri në 3, në të cilën

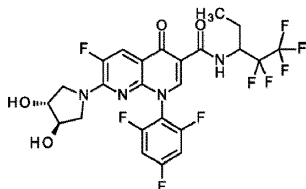
R¹ përfaqëson një heterocikël, bashkangjitur nëpërmjet një atomi azot, të formulës



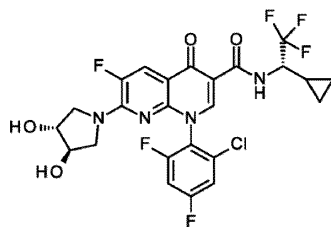
në të cilën

** shënon pikën e bashkangjites te pjesa e mbetur e molekulës.

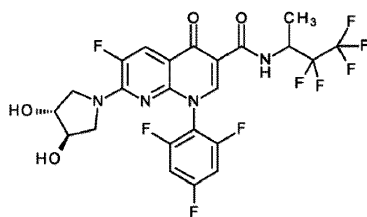
8. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



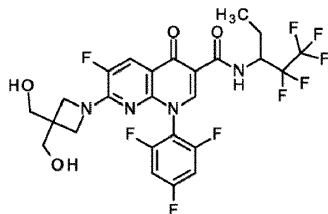
9. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



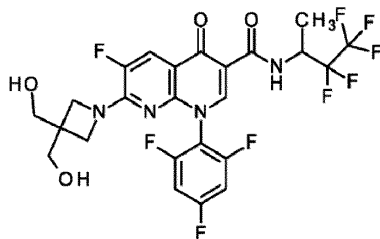
10. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



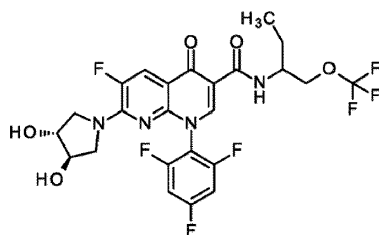
11. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



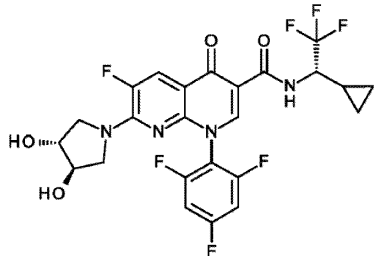
12. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



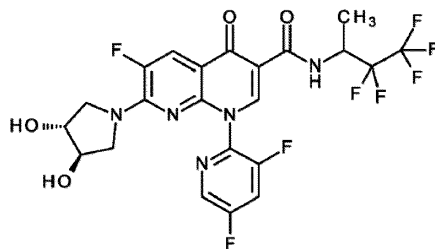
13. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



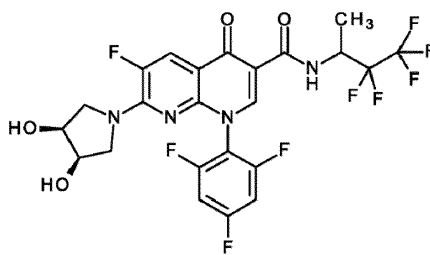
14. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



15. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



16. Përbërja sipas Pretendimit 1, në të cilën përbërja e formulës (I) ka strukturën e mëposhtme



17. Përbërja sipas Pretendimit 10, e cila është diastereomeri 1 e cila është e arritshme nga SFC përgatitore në Daicel Chiralpak AD, 5 μm , 250 $\times$ 30 mm me fazën e lëvizshme 85% dioksid karboni/15% isopropanol në një temperaturë prej 38°C dhe një shpejtësi rrjedhjeje prej 130 ml/min në një presion prej 140 bar nga racemati dhe, nën këto kushte, del pas 3.23 min.

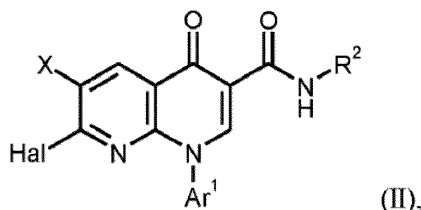
18. Përbërja sipas Pretendimit 10, e cila është diastereomeri 2 e cila është e arritshme nga SFC përgatitore në Daicel Chiralpak AD, 5 μm , 250 $\times$ 30 mm me fazën e lëvizshme 85% dioksid karboni/15% isopropanol në një temperaturë prej 38°C dhe një shpejtësi rrjedhjeje prej 130 ml/min në një presion prej 140 bar nga racemati dhe, nën këto kushte, del pas 4.79 min.

19. Përbërja sipas Pretendimit 16, e cila është diastereomeri 1 e cila është e arritshme nga HPLC përgatitore në Daicel Chiralcel OX-H, 5 μm , 250 $\times$ 30 mm me fazën e lëvizshme 80% n-heptane/20% etanol në një temperaturë prej 25°C dhe një shpejtësi rrjedhjeje prej 40 ml/min nga racemati dhe, nën këto kushte, del pas 6.40 min.

20. Përbërja sipas Pretendimit 16, e cila është diastereomeri 2 e cila është e arritshme nga HPLC përgatitore në Daicel Chiralcel OX-H, 5 μm , 250 $\times$ 30 mm me fazën e lëvizshme 80% n-heptane/20% etanol në një temperaturë prej 25°C dhe një shpejtësi rrjedhjeje prej 40 ml/min nga racemati dhe, nën këto kushte, del pas 8.57 min.

21. Proçesi për përgatitjen e përbërësve të formulës (I) siç përcaktohen në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 20, **karakterizuar në atë që**

[A] një përbërje e formulës (II)



në të cilën X, R² dhe Ar¹ kanë kuptimet e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I)

dhe

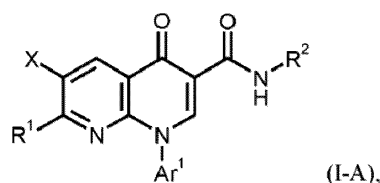
Hal përfaqëson fluor, klor, brom ose jod,

është reaguuar me një përbërje të formulës (III)



në të cilën R¹ ka kuptimin e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I) dhe ku R¹ nuk përfaqëson hidrogjen,

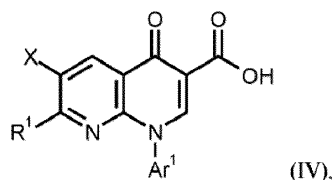
për të dhënë karboksamidin e formulës (I-A)



në të cilën X, R¹, R² dhe Ar¹ kanë kuptimet e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I) dhe ku R¹ nuk përfaqëson hidrogjen,

ose

[B] një përbërje të formulës (IV)

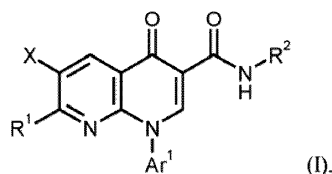


në të cilën X, R¹ dhe Ar¹ kanë kuptimet e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I)

është reaguuar me një përbërje të formulës (V)



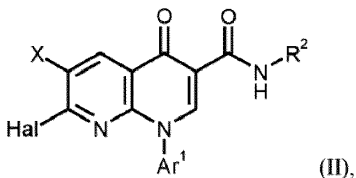
në të cilën R² ka kuptimin e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I), për të dhënë karboksamidin e formulës (I)



në të cilën R¹, R² dhe Ar¹ kanë kuptimet e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I),

dhe përbërjet rezultuese të formulës (I) janë opsionalisht të ndara në enantiomerët e tyre dhe/ose diastereomerët dhe/ose konvertuar me tretësit e përshtatshëm (i) dhe/ose (ii) baza ose acide në tretësit e tyre, kripërat dhe/ose tretësit e kripërave.

22. Përbërja e formulës (II)



në të cilën X, R² dhe Ar¹ kanë kuptimet e dhënë në Pretendimet 1 deri në 20 për përbërjet e formulës (I), dhe

Hal përfaqëson fluor, klor, brom ose jod.

23. Përbërja, siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 20, për përdorim në trajtimin dhe/ose profilaksinë e sëmundjeve.

24. Përbërja e formulës (I), siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 20, për përdorim në një metodë të trajtimit dhe/ose profilaksisë së infarkt, sëmundjes koronare të zemrës, aritmive atriale dhe ventrikulare, insuficiencës renale dhe nefropative.

25. Medikamenti, që përfshin një përbërje siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 20 në kombinim me një ose më shumë principë aktivë të mëtejshëm të zgjedhur nga grupi i përbërë prej principëve aktivë hipotensiv, principëve aktivë antiaritmik, antagonistëve të receptorit të vasopresinës, inhibitorëve PDE 5, inhibitorëve të agregimit të trombociteve, aktivizuesve sGC dhe stimuluesve sGC.

26. Medikamenti, që përfshin një përbërje siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 20 në kombinim me një ndihmës inert, jotoksik, të përshtatshëm farmaceutikisht.

27. Medikamenti sipas Pretendimit 25 ose 26 për përdorim në trajtimin dhe/ose profilaksinë e infarkt, sëmundjes koronare të zemrës, aritmive atriale dhe ventrikulare, insuficiencës renale dhe nefropative.

28. Modulatori alosterik pozitiv i receptorit muskarinergjik M2 të formulës (I) sipas ndonjërit prej Pretendimeve 1 deri në 20.

(11) **10417**

(97) EP3745130 / 28/07/2021

(96) 20176719.1 / 27/05/2020

(22) 03/09/2021

(21) AL/P/ 2021/644

(54) **BIOSENSOR DHE METODEË PËR DIAGNOSTIKIMIN E HERSHËM TË GLAUKOMËS**
29/10/2021

(30) 201900007725 31/05/2019 IT

(71) Eye Pharma S.p.A.

Via F.S. Borghero 9, 16148 Genova (GE), IT

(72) Pulliero, Alessandra (Via Caiero 16, 16166 Genova GE); Saccà, Sergio Claudio (Via Palmaria 9/9, 16121 Genova GE); Maggi, Norbert (Eye Pharma S.p.A. Via Borghero 9,, 16148 Genova GE)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një biosensor i funksionalizuar që përfshin një elektrodë ari, një shtresë molekulash të vetë-montueshme dhe një shtresë identifikimi, shtresa e identifikimit e sipërpërmendur që përfshin antitropa anti-nestin, ku shtresa e vetë-montueshme përfshin molekula bifunksionale të afta të lidhen me arin e elektrodës dhe të funksionalizohen për të lidhur në mënyrë kovalente antitrupat anti-nestin.

2. Një metodë për diagnostikimin e hershëm të glaukomës që përfshin përcaktimin e sasisë së nestinës në një mostër ujore të syrit nga një pacient duke përdorur një biosensor të funksionalizuar me një antitrop anti-nestin, dhe një mikrobilancë kristali të kuarcit.

3. Metoda sipas pretendimit 2 që përfshin hapat e mëposhtëm:

i. matjen e frekuencës së lëkundjeve të kristalit të kuarcit nga mikrobilanca e kristalit të kuarcit në prani të biosensorit të funksionalizuar me antitropa anti-nestin;

ii. shtimin e një mostre ujore të syrit në biosensorin e sipërpërmendur;

iii. matjen e ndryshimit të frekuencës së lëkundjeve të kristalit të kuarcit; dhe

iv. përcaktimin e sasisë së nestinës në mostrën ujore të syrit.

4. Një metodë sipas pretendimit 3 ku përcaktimi i sasisë së nestinës kryhet në mënyrë automatike nëpërmjet një softueri i cili, kur zbatohet në një pajisje elektronike të pajisur me një detektor, është në gjendje të lejojë detektorin të lëshojë një sinjal drite me ngjyra të ndryshme në varësi të pranisë ose mungesës së nestinës në mostër.

5. Një kuti për diagnostikimin e hershëm të glaukomës që përfshin biosensorin e funksionalizuar sipas pretendimit 1 të mbajtur në një pajisje me një kasë plastike dhe një dalje USB e cila lejon lidhjen me një PC për regjistrimin dhe menaxhimin e të dhënave të zbuluara.

(11) **10418**

(97) EP3681351 / 28/07/2021

(96) 18762273.3 / 29/08/2018

(22) 03/09/2021

(21) AL/P/ 2021/646

(54) **PAJISJE MBAJTËSE PËR BEBE OSE FËMIJË TË VEGJËL**
29/10/2021

(30) 102017120964 11/09/2017 DE

(71) Schachtner Vermögensverwaltungs GmbH & Co. KG

Zelterstraße 1, 35043 Marburg-Schröck, DE

(72) SCHACHTNER, Petra (Unter den Steinbrüchen 10, 35041 Marburg)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje mbajtëse (1) që ka një pjesë pritjeje (10) e cila konfiguruar në hapësirë pritëse për të pritur një bebe ose një foshnjë dhe, që ka një sistem parzmore mbajtëse (40) për fiksimin e pjesës pritëse (10) tek një person, ku parzmore mbajtëse sistemi (40) ka një rrip për ijë (44), dhe ku pjesa pritëse (10) ka një pjesë qendrore (11) e cila mbështet beben ose foshnjën dhe e cila është e lidhur me rripin e ijeve (44) në pikën e parë të lidhjes (41),

- ku pjesa qendrore (11) ngushtohet nga një zonë e sipërme (12) në drejtim të rripit të ijeve (44); dhe

- ku, në zonën e sipërme (12), një element zgjerues i parë dhe i dytë (13, 14) janë të lidhur me pjesën qendrore (11);

- ku elementi i parë zgjerues (13) shtrihet në një pikë të dytë lidhëse (42) në rripin e ijeve (44), pozicioni i pikës së dytë të lidhjes së përmendur është në gjendje të përshtatet duke zhvendosur elementin e parë zgjerues (13) përgjatë rripit të ijeve (44); and

- ku elementi i dytë zgjerues (14) shtrihet në një pikë të tretë lidhëse (43) në rripin e ijeve (44), pozicioni i pikës së tretë të lidhjes së përmendur është në gjendje të përshtatet duke zhvendosur elementin e dytë zgjerues (14) përgjatë rripit të ijeve (44).

karakterizuar në atë që, midis elementit të parë dhe të dytë të zgjerimit (13, 14) dhe pjesës së mesme (11) shtrihet një pjesë e ndërmjetme (15, 16), e cila nuk ka lidhje me rripin e ijeve (44), dhe se lidhja e dytë dhe e tretë pika (42, 43) secila ka një lak (19, 20) i cili është i rregulluar në elementët zgjerues (13, 14) dhe është montuar në mënyrë të rrëshqitshme në rripin e ijeve (44).

2. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në pretendimin 1, **karakterizuar në atë që** pjesët e ndërmjetme (15, 16) zgjerohen në secilin rast në drejtim të rripit të ijeve (44).

3. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pjesa qendrore (11) është e lidhur me rripin e ijeve (44) në një mënyrë të parregullueshme në pikën e parë të lidhjes (41).

4. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pika e dytë dhe e tretë e lidhjes (42, 43) janë në gjendje të zhvendosen drejt njëra-tjetrës deri aq sa skajet e jashtme (17, 18) të elementit të parë dhe të dytë zgjerues (13, 14) të konvergojnë në drejtim drejt rripit të ijeve (44).

5. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në njërin prej pretendimeve të mëparshëm, karakterizuar në atë që pika e dytë dhe e tretë e lidhjes (42, 43) janë në gjendje të zhvendosen nga jashtë deri aq sa skajet e jashtme (17, 18) të elementit të parë dhe të dytë zgjerues (13, 14) të ndryshojnë në drejtim drejt rripit të ijeve (44).

6. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** një ndalesë (54) përtej së cilës pika e dytë dhe e tretë e lidhjes (42, 43) nuk janë në gjendje të zhvendosen gjatësisht më larg njëri-tjetrit të jetë konfiguruar.

7. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në njërin prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** fashat (19, 20) në zonën e skajit të sipërm (47) të rripit të ijeve (44) janë konfiguruar në çdo rast në mënyrë që të të jetë më të gjerë në anën e brendshme (45) të rripit të ijeve (44) sesa në anën e jashtme (46).

8. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet 12 deri 14, **karakterizuar në atë që** fashat (19, 20) në anën e brendshme (45) si dhe në skajin e sipërm (47) të rripit të ijeve (44) janë të lidhura në secilin rast me një nga elementët zgjerues (13, 14).

9. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pika e parë e lidhjes (41) është e vendosur në një depresion të skajit të sipërm (47) të rripit të ijeve (44).

10. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** rripi i ijeve (44) ka një rrip të mbushur (49) dhe një rrip të jashtëm të tensionit (50), ku rripi i mbushur

(49) preferohet të vendoset në fashat opsionale (19, 20), dhe rripi i tensionit (50) preferohet të jetë jashtë fashave opsionale (19, 20).

11. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në njërin prej pretendimeve të mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pjesa qendrore (11) ka një formë bazë trapezoidale, ku forma themelore trapezoidale e përmendur është mundësisht një trapezoid me dy brinjë të barabarta, dhe ku më e shkurtra nga dy anët bazë e formës bazë trapezoidale preferohet të vendoset në zonën e pikës së parë të lidhjes (41) ose konfiguroni një skaj lidhës të pikës së parë të lidhjes (41).

12. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pjesa qendrore (11) është e tendosur midis dy litarëve të tensionit (62, 63) të cilët janë të lidhur me rripat (64, 65) të sistemit të parzmoreve mbajtëse (40), ku litarët e tensionit (62, 63) në mënyrë të preferueshme shkojnë deri në pikën e parë të lidhjes (41).

13. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pjesa qendrore (11) në zonën e sipërme (12) është e lidhur indirekt ose drejtpërdrejt me dy rripa mbajtës (56, 57) të sistemit të parzmoreve mbajtëse (40).

14. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** një instalim fiksues (21) me anë të të cilit hapësira e elementeve zgjerues (13, 14) nga rripi i ijeve (44) është në gjendje të jetë i kufizuar është parashikuar.

15. Pajisja mbajtëse (1) siç pretendohet në një nga pretendimet e mëparshëm, **karakterizuar në atë që** pjesa pritëse (10) është konfiguruar në atë mënyrë që lartësia e tij të jetë e ndryshueshme.

(11) **10419**

(97) EP3083616 / 09/06/2021

(96) 14815838.9 / 19/12/2014

(22) 03/09/2021

(21) AL/P/ 2021/647

(54) **PËRBËRJE HETEROCIKLIKE BICIKLIKE DHE PËRDORIMET E TYRE NË TERAPI**
29/10/2021

(30) 201322755 20/12/2013 GB and 201406986 17/04/2014 GB

(71) Astex Therapeutics Limited

436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA, GB

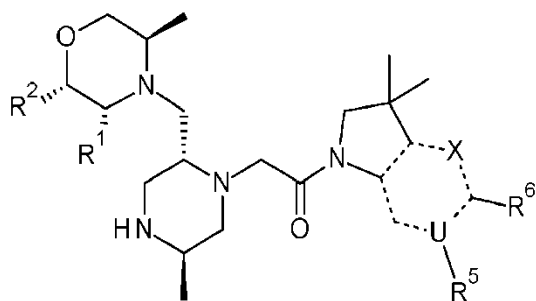
(72) HOWARD, Steven (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); GRIFFITHS-JONES, Charlotte Mary (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); JOHNSON, Christopher Norbert (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); SAXTY, Gordon (c/o Prilaz baruna Filipovica 29,, HR-10000 Zagreb); CHESSARI, Gianni (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); DAY, James Edward Harvey (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); BUCK, Ildiko Maria (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); TAMANINI, Emiliano (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA); WILSHER, Nicola Elizabeth (c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I):



(I)

ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj;

ku

X është CR⁴, N ose NR³;

ku

- kur X është CR⁴, atëherë U përfaqëson nitrogjen dhe R⁶ përfaqëson okso; ose
- kur X është N, atëherë U përfaqëson karbon dhe R⁶ përfaqëson hidroksimetil ose -CH(OR^x)CH₂OR^z; ose
- kur X është NR³, atëherë U përfaqëson karbon dhe R⁶ përfaqëson okso;

lidhja e ndërprerë (-----) përfaqëson një lidhje njëfishe ose dyfishe ku të paktën dy prej lidhjeve të ndërprera të sipërpërmendura përfaqësojnë një lidhje dyfishe;

R¹ dhe R² në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose metil;

R³ përfaqëson hidrogjen, metil ose -NH₂;

R⁴ përfaqëson hidrogjen, metil, hidroksimetil, -NH₂ ose fluor;

R⁵ përfaqëson n-butil të pazëvendësuar ose benzil të zëvendësuar në grupin fenil nga një ose dy fluore; dhe

R^x dhe R^z në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen ose metil.

2. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, ku:

- (i) një prej R¹ dhe R² përfaqëson hidrogjen dhe tjetri përfaqëson metil ose R¹ dhe R² të dy përfaqësojnë hidrogjen; ose
- (ii) R¹ dhe R² të dy përfaqësojnë hidrogjen.

3. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku R⁴ përfaqëson hidrogjen ose metil.

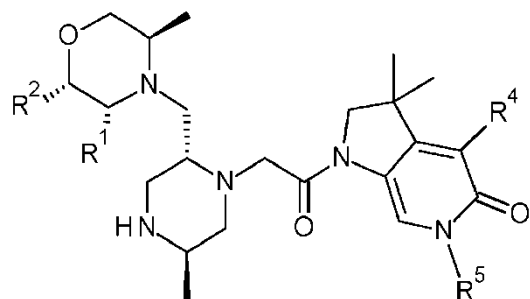
4. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 3, ku:

- (i) R^5 përfaqëson n-butil të pazëvendësuar ose benzil të zëvendësuar nga një ose dy fluore në pozicionet 2,3 dhe/ose 4 të grupit fenil; ose
- (ii) R^5 përfaqëson n-butil të pazëvendësuar; ose
- (iii) R^5 përfaqëson benzil të zëvendësuar nga një fluor në pozicionin 2, 3 ose 4 të grupit fenil, të tillë si 2-fluorobenzil, 3-fluorobenzil ose 4-fluorobenzil, në veçanti R^5 përfaqëson benzil të zëvendësuar nga një fluor në pozicionin 4 të grupit fenil, të tillë si 4-fluorobenzil; ose
- (iv) R^5 përfaqëson benzil të zëvendësuar nga dy fluore në pozicionet 2,3, 3,4 ose 2,4 të grupit fenil, të tillë si 2,3-difluorobenzil, 3,4-difluorobenzil ose 2,4-difluorobenzil, në veçanti R^5 përfaqëson benzil të zëvendësuar nga dy fluore në pozicionet 2,4 të grupit fenil, të tillë si 2,4-difluorobenzil; ose
- (v) R^5 përfaqëson 4-fluorobenzil ose 2,4-difluorobenzil; ose
- (vi) R^5 përfaqëson 4-fluorobenzil.

5. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 4, ku:

- (i) një prej R^x dhe R^z përfaqëson hidrogjen dhe tjetri përfaqëson metil ose R^x dhe R^z të dy përfaqësojnë hidrogjen; ose
- (ii) R^x përfaqëson hidrogjen ose metil dhe R^z përfaqëson hidrogjen.

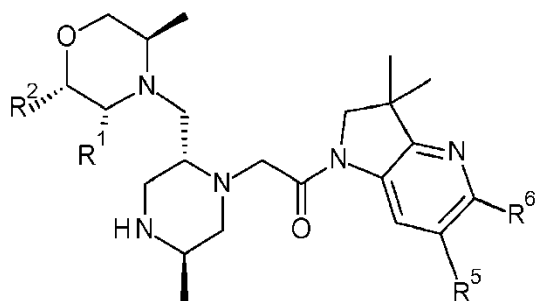
6. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, e cila është një përbërje e formulës (Ia):



(Ia)

ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj; ku R^1 , R^2 , R^4 dhe R^5 janë siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 4.

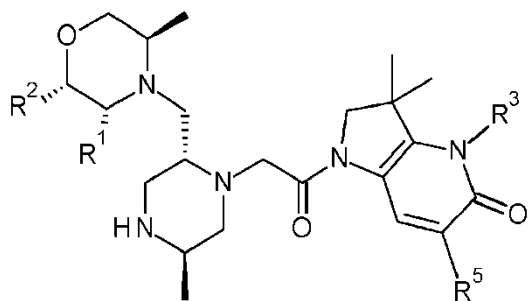
7. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, e cila është një përbërje e formulës (Ib):



(Ib)

ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj; ku R⁶ përfaqëson hidroksimetil ose -CH(OR^x)CH₂OR^z dhe ku R¹, R², R⁵, R^x dhe R^z janë siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1, 2, 4 dhe 5.

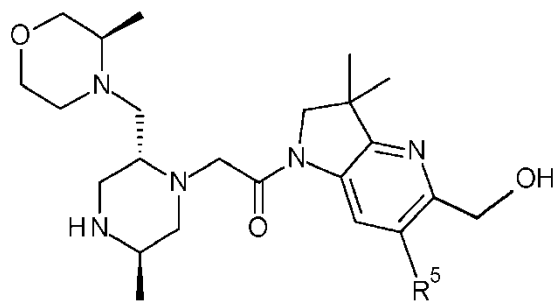
8. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, e cila është një përbërje e formulës (Ic):



(Ic)

ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj; ku R¹, R², R³ dhe R⁵ janë siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1, 2 dhe 4.

9. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, e cila është një përbërje e formulës (Id):



(Id)

ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj; dhe ku R⁵ është siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 dhe 4.

10. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}etan-1-on;
1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;
1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
1-{6-[(2-Fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;
6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3,4-trimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
6-[(2-Fluorofenil)metil]-3,3,4-trimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3,4-trimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
1-{6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;
6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3,4-trimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
1-[5-((R ose S)-1,2-Dihidroksietil)-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;
1-[5-((R ose S)-1,2-Dihidroksietil)-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;
1-{6-[(3-Fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;
1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H,5H,6H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-on;
6-[(4-Fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,5H,6H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[[(2S,5R)-2,5-Dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3,4-trimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3,4-trimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-{2-[(2R,5R)-2-[[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,5H,6H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-on;

1-[5-((R ose S)-1,2-Dihidroksietil)-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-on;

6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-{2-[(2R,5R)-2-[[(2S,5R)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,5H,6H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-on;

4-Amino-6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;

4-Amino-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-{2-[(2R,5R)-2-[[(2S,5R)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3,4-trimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;

1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-((R ose S)-1-hidroksi-2-methoksietil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;

1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-((R ose S)-2-hidroksi-1-methoksietil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;

1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-((R ose S)-1-hidroksi-2-methoksietil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;

1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-((R ose S)-2-hidroksi-1-methoksietil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-on;

4-Amino-6-butil-1-{2-[(2R,5R)-2-[[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3,3,4-trimetil-1-{2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piperazin-1-il]acetil}-1H,2H,3H,5H,6H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-on;

6-Butil-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil}-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
 6-Butil-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil}-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3,4-trimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
 1-[6-Butil-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil}-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-on;
 6-Butil-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]metil}-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,5H,6H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-on;
 2-[(2R,5R)-2-{[(3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]metil}-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-5-((R ose S)-2-hidroksi-1-methoksietil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}etan-1-on; dhe
 6-Butil-1-{2-[(2R,5R)-2-{[(2S,5R)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metil}-5-metilpiperazin-1-il]acetil}-3,3-dimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-on;
 ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

11. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, ku përbërja është 1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil}piperazin-1-il]etan-1-on ose një tautomerik ose formë stereokimikisht izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

12. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, ku përbërja është një laktat, mesilat ose kripë sulfat e 1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil}piperazin-1-il]etan-1-on.

13. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, ku përbërja është kripa L-(+)-laktat e 1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil}piperazin-1-il]etan-1-on.

14. Një përbërje siç përcaktohet në pretendimin 1, ku përbërja është 1-{6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil}piperazin-1-il]etan-1-on forma L-(+)-laktat C, e cila është **e karakterizuar nga** që ka maja kryesore siç matet nga XRPD në $8.7 \pm 0.2^\circ$, $17.1 \pm 0.2^\circ$, $17.9 \pm 0.2^\circ$ dhe $18.9 \pm 0.2^\circ$ 2 θ

15. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14 dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

16. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14, në kombinim me një ose më shumë agjentë terapeutikë.

17. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14 për përdorim në terapi.

18. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14 për përdorim:

(i) në profilaksinë ose trajtimin e kancerit; ose

(ii) në profilaksinë ose trajtimin e një kanceri të ndërmjetësuar nga IAP, të tillë si një XIAP dhe/ose cIAP; ose

(iii) në profilaksinë ose trajtimin e një kanceri i cili shpreh tepër IAP, të tillë si XIAP dhe/ose cIAP; ose

(iv) në profilaksinë ose trajtimin e tumoreve me origjinë epiteliale; tumoreve malinje hematologjike dhe çrregullimeve hematologjike paramalinje dhe çrregullimeve të tumoreve malinje kufitare; tumoreve me origjinë mesenkimale; tumoreve të sistemit nervor qëndror ose periferik; tumoreve endokrin; tumoreve okular dhe adneksal; tumoreve të qelizave germinale dhe trofoblastike; dhe tumoreve pediatrike dhe embrionale; ose sindromave, kongjenitale ose ndryshe, të cilat e lënë pacientin të ndjeshëm ndaj tumoreve malinje; ose

(v) në profilaksinë ose trajtimin e karcinomave të fshikëzës dhe traktit urinar, gjirit, traktit gastrointestinal, mëlçisë, fshikëzës së tëmthit dhe sistemit biliar, pankreasit eksokrin, veshkave, mushkërive (të tilla si adenokarcinoma, karcinoma të mushkërive me qeliza të vogla, karcinoma të mushkërive me qeliza jo të vogla, karcinoma bronkioalveolare ose mesotelioma), të kokës dhe qafës, të vezoreve, të tubave falopian, të peritoneumit, të vaginës, të vulvës, të penisit, të qafës së mitrës, të miometrit, të endometrit, të tiroides, të adrenaleve, të prostatës, të lëkurës ose të adneksit; ose

(vi) në profilaksinë ose trajtimin e mesoteliomës; ose

(vii) në profilaksinë ose trajtimin e karcinomës hepatoqelizore, melanomës, kancereve ezofageal, renal, të zorrës së trashë, kolorektal, të mushkërive, të gjirit, të fshikëzës, gastrointestinal, të vezoreve ose prostatës; ose

(viii) në profilaksinë ose trajtimin e kancereve renal, melanomës, të zorrës së trashë, të mushkërive, të gjirit, të vezoreve ose prostatës, të tillë si melanoma, kanceri i zorrës së trashë, i gjirit ose i vezoreve, në veçanti melanoma; ose

- (ix) në profilaksinë ose trajtimin e kancerit të gjirit, të tillë si kancerit inflamator të gjirit; ose
- (x) në profilaksinë ose trajtimin e një tumori inflamator, të tillë si melanoma, kanceri i zorrës së trashë, i gjirit ose i vezoreve, në veçanti melanoma; ose
- (xi) në profilaksinë ose trajtimin e tumoreve malinje hematologjike dhe gjendjeve të lidhura me prejardhjen limfoide dhe tumoreve malinje hematologjike ose gjendjeve të lidhura me prejardhjen mieloide; ose
- (xii) në profilaksinë ose trajtimin e leuçemive ose limfomave, të tilla si limfoma MALT; ose
- (xiii) në profilaksinë ose trajtimin e leuçemisë akute limfocitike [ALL], leuçemisë kronike limfocitike [CLL], limfomave të qelizave B, limfomës folikulare, limfomës Burkitt, limfomës së qelizave të mbulimit, limfomës së qelizave T dhe leuçemisë, limfomave të qelizave vrasëse natyrale [NK], limfomave Hodgkin, leuçemisë së qelizave me qime, gamopatisë monoklonale me rëndësi të pasigurt, plasmacitomës, mielomës së shumëfishtë ose çrregullimeve limfoproliferative pas-transplantit; ose
- (xiv) në profilaksinë ose trajtimin e limfomës difuze të qelizave B të mëdha [DLBCL]; ose
- (xv) në profilaksinë ose trajtimin e DLBCL refraktare; ose
- (xvi) në profilaksinë ose trajtimin e leuçemisë mielogjene akute [AML], leuçemisë mielogjene kronike [CML], leuçemisë mielomonocitike kronike [CMML], sindromës hipereozinofilike, çrregullimeve mieloproliferative, sindromës mieloproliferative, sindromës mielodisplastike, dhe leuçemisë promielocitike.

19. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14 për përdorim në profilaksinë ose trajtimin e limfomave të qelizave T.

20. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14 në kombinim me:

- (i) një ose më shumë agjentë terapeutikë të tjerë; ose
- (ii) 1 ose 2 agjentë terapeutikë të tjerë; ose
- (iii) një ose më shumë agjentë antikancer të tjerë; ose
- (iv) 1 ose 2 agjentë antikancer të tjerë.

21. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14 në kombinim me:

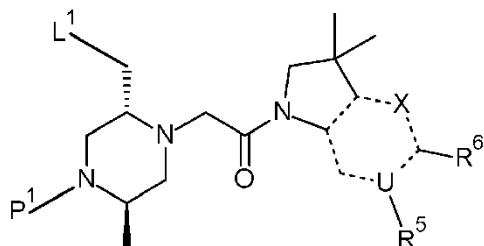
- (i) një ose më shumë agjentë terapeutikë të tjerë; ose
- (ii) 1 ose 2 agjentë terapeutikë të tjerë; ose
- (iii) një ose më shumë agjentë antikancer të tjerë; ose
- (iv) 1 ose 2 agjentë antikancer të tjerë;

për përdorim në terapi, të tillë si në profilaksi ose trajtimin e kancerit.

22. Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës (I) siç përcaktohet në pretendimin 1 i cili përfshin:

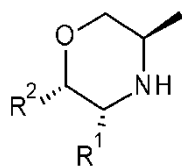
(a)

(i) reagimin e një përbërje të formulës (II):



(II)

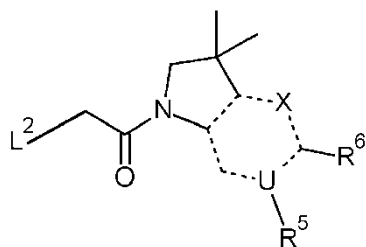
ku R^5 , R^6 , U dhe X janë siç përcaktohet në pretendimin 1 për përbërjet e formulës (I), L^1 përfaqëson një grup largues të përshtatshëm, të tillë si një atom halogjen dhe P^1 përfaqëson hidrogjen ose një grup mbrojtës të përshtatshëm të tillë si një grup tert-butiloksikarbonil (tBoc), me një përbërje të formulës (III):



(III)

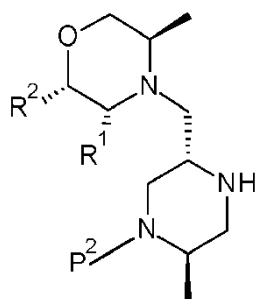
ose një derivat të mbrojtur opsionalisht të saj; ku R^1 dhe R^2 janë siç përcaktohet në pretendimin 1 për përbërjet e formulës (I), të ndjekur nga një reaksion mbrojtjes nga mbrojtja të përshtatshëm për të hequr grupin mbrojtës P^1 dhe çdo grup tjetër mbrojtës sipas nevojës; ose

(ii) reagimin e një përbërje të formulës (IV):



(IV)

ku R^5 , R^6 , X dhe U janë siç përcaktohet në pretendimin 1 për përbërjet e formulës (I), dhe L^2 përfaqëson një grup largues të përshtatshëm të tillë si halogen, me një përbërje të formulës (V):



(V)

ose një derivat të mbrojtur opsionalisht të saj; ku R^1 dhe R^2 janë siç përcaktohet në pretendimin 1 për përbërjet e formulës (I) dhe P^2 përfaqëson hidrogjen ose një grup mbrojtës të përshtatshëm të tillë si një grup tert-butiloksikarbonil (tBoc), të ndjekur nga një reaksion mbrojtjes nga mbrojtja të përshtatshëm për të hequr grupin mbrojtës P^2 dhe çdo tjetër grup mbrojtës sipas nevojës; dhe/ose (b) mbrojtja nga mbrojtja e një derivati të mbrojtur të një përbërje të formulës (I); dhe/ose (c) ndërveprimi i një përbërje të formulës (I) ose derivatit të mbrojtur të saj të një përbërje të mëtejshme të formulës (I) ose të mbrojtur të saj; dhe (d) formimi opsional i një kripe farmaceutikisht të pranueshme të një përbërje të formulës (I).

23. Proçesi siç përcaktohet në pretendimin 22, ku L^1 përfaqëson një atom klor.

24. Proçesi siç përcaktohet në pretendimin 22, ku L^2 përfaqëson klor.