



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 10/2022

Tiranë më, 4 Prill 2022

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Transferim i pronesise	100
Change of Ownership	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	102
Change of address	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

Afghanistan / Afganistani	AF
Albania / Shqipëria	AL
Algeria / Algjeria	DZ
Angola / Anguila	AI
Antigua and Barbuda / Antigua dhe Barbud	AG
Argentina / Argjentina	AR
Aruba / Aruba	AW
Australia / Australia	AU
Austria / Austria	AT
Bahamas / Bahamas	BS
Bahrain / Bahrein	BH
Bangladesh / Bangladeshi	BD
Barbados / Barbados	BB
Belarus / Bjellorusia	BY
Belgium / Belgjika	BE
Belize / Belice	BZ
Benin / Benin	BJ
Bermuda / Bermuda	BM
Bhutan / Bhutan	BT
Bolivia / Bolivia	BO
Bosnia Herzegovina / Bosnja Hercegovina	BA
Botswana / Botsvana	BW
Bouvet Islands / Ishujt Buver	BV
Brazil / Brazili	BR
Brunei Darussalam/Brunei Darusalem	BN
Bulgaria / Bullgaria	BG
Burkina Faso / Burkina Faso	BF
Burma / Burma	MM
Burundi / Burundi	BI
Cambodia / Kamboxhia	KH
Cameroon / Kameruni	CM
Canada / Kanada	CA
Cape Verde / Kepi i 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) **10761**

(97) EP3047188 / 02/06/2021

(96) 14747313.6 / 09/07/2014

(22) 12/08/2021

(21) AL/P/ 2021/596

(54) **LIDHJE TUBI**

24/03/2022

(30) 201312284 09/07/2013 GB

(71) Crane Limited

46-48 Wilbury Way, Hitchin, Hertfordshire SG4 0UD, GB

(72) SHOWKATHALI, Asif Hassan (11 Summer Lodge Horace Gay Gardens, Letchworth, Hertfordshire SG6 4XS); REX, Brian (32 Grays Lane, Hitchin Hertfordshire SG5 2HH)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një lidhje tubi për të siguruar një lidhje me një tub (P), lidhja e tubit përfshin:

një manikotë (103) e cila merr një tub (P) dhe ka një vend (109);

një element i parë vulosës ose kapës (111) i cili është vendosur pranë vendit (109);

një pjesë e ndërmjetme (115) e cila është hedhur pranë elementit të parë të vulosjes ose kapjes (111);

një element i dytë vulosës ose kapës (123) i cili është hedhur pranë pjesës së ndërmjetme (115);

një pjesë fundore (131) e cila është vendosur pranë elementit të dytë të vulosjes ose kapjes (123); dhe

të paktën një fiksion (159) i cili angazhon pjesën fundore (131) dhe është konfiguruar që të zhvendosë të

njëjtin në mënyrë boshtore së brendshme në lidhje me manikotën (103) gjatë rrotullimit;

ku lidhja e tubit përfshin gjithashtu:

të paktën një mbështetëse (151) e cila ndodhet rreth të paktën një fiksioni (159), me të paktën një fiksion

(159) që shtrihet përmes të paktën një mbështetëse (151), dhe e vendosur në mes të njëres prej manikotës

(103) dhe pjesës së ndërmjetme (115) ose pjesës së ndërmjetme (115) dhe pjesës fundore (131), ku të

paktën një mbështetëse (151) është konfiguruar për të mbajtur manikotën (103) dhe pjesën e ndërmjetme

(115) ose pjesën e ndërmjetme (115) dhe pjesën fundore (131) me një lidhje të paracaktuar të vendosur

deri në aplikimin e një force rrotulluese midis manikotës (103) dhe pjesës së ndërmjetme (115) ose pjesës

së ndërmjetme (115) dhe pjesës fundore (131) e cila tejkalon një prag të paracaktuar, ku pjesa fundore

(131) është zhvendosur në lidhje me pjesën e ndërmjetme (115) për të zhvendosur elementin e dytë të

vulosjes ose kapjes (123) përpara zhvendosjes së pjesës së ndërmjetme (115) në lidhje me manikotën

(103) për të zhvendosur vulosjen e parë ose elementin shtrëngues (111) ose pjesa e ndërmjetme (115)

është zhvendosur në lidhje me manikotën (103) për të zhvendosur elementin e parë të vulosjes kapjes

(111) përpara zhvendosjes së pjesës fundore (131) në lidhje me pjesën e ndërmjetme (115) për të

zhvendosur elementin e dytë të vulosjes ose kapjes (123).

2. Lidhja e tubit e pretendimit 1, ku vendi (109) qëndron përballë në mënyrë boshtore nga jashtë, pjesa e ndërmjetme (115) ka një faqe të parë (117) e cila përballët me boshtin nga brenda dhe angazhon elementin e parë të vulosjes ose të kapjes (111) dhe një faqe të dytë (119) e cila përballët në mënyrë boshtore nga jashtë dhe përfshin elementin e dytë të vulosjes ose kapjes (123), dhe pjesa fundore (131) ka një fytyrë (135) e cila përballët me boshtin nga brenda dhe angazhon elementin e dytë të vulosjes ose kapjes (123).

3. Lidhja e tubit e pretendimit 1 ose 2, ku (i) elementi i parë i vulosjes ose kapjes (111) është një element vulosës, opsionalisht një gomë vulosëse, e cila siguron lidhjen e vulosjes me tubin (P), ose një element kapjeje, opsionalisht një unazë mbërthyesë, e cila siguron kapjen e tubit (P), dhe/ose (ii) elementi i dytë i vulosjes ose kapjes (123) është një element vulosës, opsionalisht një gomë vulosëse, e cila siguron lidhjen e vulosjes me tubin (P), ose një element shtrëngues, opsionalisht një unazë kapëse, e cila siguron përfshirjen kapëse me tubin (P).

4. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku të paktën një mbështetëse (151) është e vendosur midis pjesës së ndërmjetme (115) dhe pjesës fundore (131), ku të paktën një mbështetës (151) është konfiguruar për të ruajtur pjesën e ndërmjetme (115) dhe pjesën fundore (131) me një lidhje të paracaktuar në distancë deri në aplikimin e një force rrotulluese midis pjesës së ndërmjetme (115) dhe pjesës fundore (131) e cila tejkalon një prag të paracaktuar, ku pjesa e ndërmjetme (115) është zhvendosur në lidhje me manikotën (103) për të zhvendosur elementin e parë të vulosjes ose kapjes (111) përpara zhvendosjes së pjesës fundore (131) në lidhje me pjesën e ndërmjetme (115) për të zhvendosur elementin e dytë të vulosjes ose kapjes (123),

5. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku të paktën një mbështetëse (151) është konfiguruar të shkurtohet në mënyrë boshtore kur në të zbatohet një forcë rrotulluese e cila tejkalon një prag të paracaktuar, opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) është një strukturë e deformueshme, opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) është konfiguruar të shembet me aplikimin e një force rrotulluese të paracaktuar mbi të, opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) është konfiguruar të shtrëngohet me aplikimin e një force rrotulluese të paracaktuar, opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) përfshin të paktën një amortizator (181) i cili shtrëngohet me aplikimin e një force që është më e madhe se një vlerë e paracaktuar, opsionalisht të paktën një amortizator (181) shtrihet në lidhje thelbësisht-paralele me një forcë të aplikuar nga të paktën një fiks (159), opsionalisht të paktën një amortizator (181) përfshin një seksion të dobësuar (182) në mënyrë që të sigurohet që të paktën një amortizator (181) të shembet në mënyrë të kontrolluar, opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) përfshin një numër të madh të amortizatorëve (181) të rregulluar në marrëdhënie hapësinore, opsionalisht

(i) të paktën një mbështetëse (151) përfshin një pjesë të trupit (183) nga i cili shtrihet një fund i amortizatorëve (181), me fundet e tjera të amortizatorëve (181) që janë të palidhur, ose (ii) të paktën një mbështetëse (151) që përfshin një pjesë trupi (183) nga i cili shtrihet të paktën një amortizator (181), opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) që përfshin pjesët e parë dhe të dytë të trupit (183) midis të cilëve shtrihet të paktën një amortizator (181), opsionalisht (i) secila pjesë e trupit (183) përfshin një unazë pjesërisht rrethore, ose (ii) secila pjesë e trupit (183) ka formën e një unaze rrethore përmes së cilës fiksimi respektiv (159) shtrihet në mënyrë që të mbajë të kapur mbështetjen respektive (151).

6. Lidhja e tubit e pretendimit 5, ku secila pjesë e trupit (183) ka një seksion të hapur dhe lejon montimin e të paktën një mbështetëseje (151) pas montimit të të paktën një fiksimit (159), opsionalisht pjesa e trupit (183) përfshin të paktën një krikë (187) i cili lejon një përshtatje të menjëhershme të të paktën një mbështetëseje (151) në të paktën një fiksion (159), me të paktën një mbështetëse (151) që mbahet i kapur nga të paktën një krikë (187).

7. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku të paktën një mbështetëse (151) përfshin një strukturë rrëshqitëse, opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) përfshin pjesët e parë dhe të dytë (153, 155) të cilat janë konfiguruar për të lejuar zhvendosjen relative vetëm kur një forcë, siç arrihet duke rrotulluar lidhjen e tubit, tejkalon një prag të paracaktuar, opsionalisht pjesët (153, 155) ciftohen në mënyrë të rrëshqitshme me një përshtatje ndërhyrjeje dhe kërkojnë aplikimin e një force të paracaktuar për të shkaktuar rrëshqitje të pjesëve (153, 155), opsionalisht pjesët (153, 155) kanë formën e një rregullimi spigot dhe prizë, opsionalisht në formën e manikotave.

8. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku të paktën një mbështetëse (151) (i) formohet si një përbërës integral, opsionalisht një përbërës plastik i derdhur, ose (ii) përfshin një material të ngjeshshëm, opsionalisht një material shkumëzues ose hoje mjalti.

9. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku të paktën një mbështetëse (151) është konfiguruar të shkurtohet me një shpejtësi të paracaktuar, në mënyrë që të mbajë një ngarkesë në njërin nga elementët e parë të vulosjes ose kapjes (111) ose elementin e dytë të vulosjes ose të kapjes (123) gjatë zhvendosjes së mëvonshme të tjetrit të elementit të parë të vulosjes ose kapjes (111) ose elementit të dytë të vulosjes ose kapjes (123), opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) është konfiguruar të shkurtohet me një shpejtësi të paracaktuar në mënyrë që të mbajë një ngarkesë në elementin e parë të vulosjes ose kapjes (111) gjatë zhvendosjes pasuese të elementit të dytë të vulosjes ose kapjes (123), dhe/ose të paktën një mbështetës (151) është konfiguruar për të siguruar një rezistencë të ndryshme gjatë shkurtimit,

opsionalisht të paktën një mbështetëse (151) paraqet një rezistencë zvogëluese në lidhje me një shkallë të shkurtimit ose një rezistencë të zvogëluar pas një shtrirjeje të paracaktuar të shkurtimit, ku elementi i parë vulosës ose kapës (111) ose elementi i dytë i vulosjes ose i kapjes (123) mban angazhimin me tubin (P) gjatë rrotullimit të mëvonshëm të lidhjes së tubit për të zhvendosur tjetrin prej elementit të parë të vulosjes ose kapjes (111) ose elementit të dytë të vulosjes ose kapjes (123).

10. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 9, ku:

(A) sedilja (109) mbyll një kënd akut me një diametër të jashtëm të një tubi (P), i tillë që, gjatë rrotullimit të lidhjes së tubit, elementi i parë i vulosjes ose kapjes (111) nxitet në përfshirje me një diametër të jashtëm të tubit (P);

(B) pjesa e ndërmjetme (115) (i) mbyll një kënd ngushtë me një diametër të jashtëm të një tubi (P), i tillë që, gjatë rrotullimit të lidhjes së tubit, elementi i parë i vulosjes ose kapjes (111) shtyhet nga jashtë në përfshirje me një mur të brendshëm periferik (106) të një fundi (105) të manikotës (103), dhe/ose (ii) përfshin të paktën një projeksion radial (122) i cili angazhon të paktën një mbështetës (151), opsionalisht në të paktën një projeksion radial (122) sigurohet nga një fllanxhë unazore; dhe/ose

(C) pjesa e fundit (131) mbyll një kënd akut me një diametër të jashtëm të një tubi (P), i tillë që, gjatë rrotullimit të lidhjes së tubit, elementi i dytë i vulosjes ose i kapjes (123) shtyhet në mënyrë radiale nga brenda në përfshirje me një diametri i jashtëm i tubit (P).

11. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 10, që përfshin:

një shumësi mbështetësish (151) të cilët janë të vendosur midis manikotës (103) dhe pjesës së ndërmjetme (115) ose pjesës së ndërmjetme (115) dhe pjesës fundore (131).

12. Lidhja e tubit e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 11, ku:

(A) të paktën një fiksion (159) përfshin një bulon lidhës (161) dhe një dado (163);

(B) pjesa e ndërmjetme (115) përfshin një unazë të ndërmjetme;

(C) pjesa fundore (131) përmban një unazë fundore; dhe/ose

(D) një ose të dy nga elementi i parë i vulosjes ose kapjes (111) ose elementi i dytë i vulosjes ose kapjes (123) përfshin një unazë-Q të dyfishtë.

13. Një çiftim tubi, që përmban:

një lidhje e parë dhe e dytë të tubit (101a, b) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 12; dhe

një çiftues (102) i cili lidh rrjedhshëm lidhjet e tubave (101a, b); opsionalisht të paktën një fiksion (159) shtrihet midis pjesëve fundore (131) të lidhjeve të tubave (101a, b), ose bashkimi i tubit përfshin: një shumicë fiksimesh (159), ku të paktën një fiksion (159) shtrihet midis manikotës (103) dhe pjesës fundore (131) të secilës lidhje tubi (101a, b).

14. Një përshtatës flanaxhë, që përmban:

një lidhje tubi (101a, b) të cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 12; dhe një flanaxhë (171) e cila është e lidhur me manikotën (103) të lidhjes së tubit (101a, b); opsionalisht të paktën një fiksion (159) shtrihet midis pjesës fundore (131) të lidhjes së tubit (101a, b) dhe flanaxhës (171), ose të paktën një fiksion (159) shtrihet midis manikotës (103) dhe pjesës fundore (131) të lidhjes së tubit (101a, b).

(11) **10762**

(97) EP3587418 / 01/09/2021

(96) 19183741.8 / 01/07/2019

(22) 09/09/2021

(21) AL/P/ 2021/661

(54) **FRENUESIT E PROTEINËS LIDHËSE CREB (CBP)**

24/03/2022

(30) 201862692593 P 29/06/2018 US; 201916457596 28/06/2019 US; 201962819490 P 15/03/2019 US; PCT/US2018/051214 14/09/2018 WO; PCT/US2018/051235 14/09/2018 WO and PCT/US2019/039936 28/06/2019 WO

(71) Forma Therapeutics, Inc.

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

(72) Herbertz, Torsten (c/o Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472);

Schiller, Shawn E. R. (c/o Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472);

Li, Hongbin (c/o Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472); Graves,

Bradford (c/o Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472); Mischke,

Steven (c/o Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472); West, Angela V.

(c/o Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472); Ericsson, Anna (c/o

Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472) ;Downing, Jennifer R. (c/o

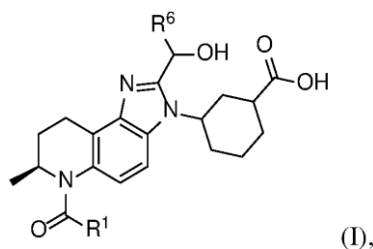
Forma Therapeutics, Inc.500 Arsenal St.,Suite 100, Watertown, MA 02472)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një përbërës i Formulës (I):



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, enantiomer, hidrat, tretës, stereoizomer ose tautomer ku:

R^1 është $-OR^5$;

R^5 është $-C_1-C_6$ alkil;

R^6 është fenil sipas dëshirës i zëvendësueshëm me një ose më shumë R^{10} ;

Secila R^{10} është në mënyrë të pavarur, në çdo rast, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_2-C_6$ alkenil, $-C_2-C_6$ alkinil, $-C_3-C_8$ cikloalkil, $-C_4-C_8$ cikloalkenil, heterociklil, heteroaril, aril, $-OH$, halogjen, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6$ alkil, $-OC_3-C_6$ cikloalkil, $-O$ aril, $-O$ heteroaril, $-NHC_1-C_6$ alkil, $-N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ alkil), $-S(O)_2N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ alkil, $-C(O)C_1-C_6$ alkil, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, $-C(O)OC_1-C_6$ alkil, $-N(C_1-C_6$ alkil) $SO_2C_1-C_6$ alkil, $-S(O)(C_1-C_6$ alkil), $-S(O)N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, ose $-N(C_1-C_6$ alkil) $S(O)(C_1-C_6$ alkil), ku çdo alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklil, heteroaril, ose aril është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me një ose më shumë $-R^{12}$;

ku çdo dy R^{10} kur ndodhen në atome jo të afërta, mund të kombinohen për të formuar një cikloalkil lidhës ose heterociklil lidhës;

ku çdo dy R^{10} kur ndodhen në atome të afërta, mund të kombinohen për të formuar një cikloalkil, heterociklil, aril ose heteroaril;

R^{12} është në mënyrë të pavarur, në çdo rast, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_2-C_6$ alkenil, $-C_2-C_6$ alkinil, $-C_3-C_8$ cikloalkil, $-C_4-C_8$ cikloalkenil, heterociklil, heteroaril, aril, $-OH$, halogjen, okso, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6$ alkil, $-NHC_1-C_6$ alkil, $-N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ alkil), $-S(O)_2N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ alkil, $-C(O)C_1-C_6$ alkil, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alkil), $-C(O)N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, $-C(O)OC_1-C_6$ alkil, $-N(C_1-C_6$ alkil) $SO_2C_1-C_6$ alkil, $-S(O)(C_1-C_6$ alkil), $-S(O)N(C_1-C_6$ alkil) $_2$, ose $-N(C_1-C_6$ alkil) $S(O)(C_1-C_6$ alkil).

2. Përbërësi i pretendimit 1 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, enantiomer, hidrat, tretës, stereoizomer ose tautomer, ku

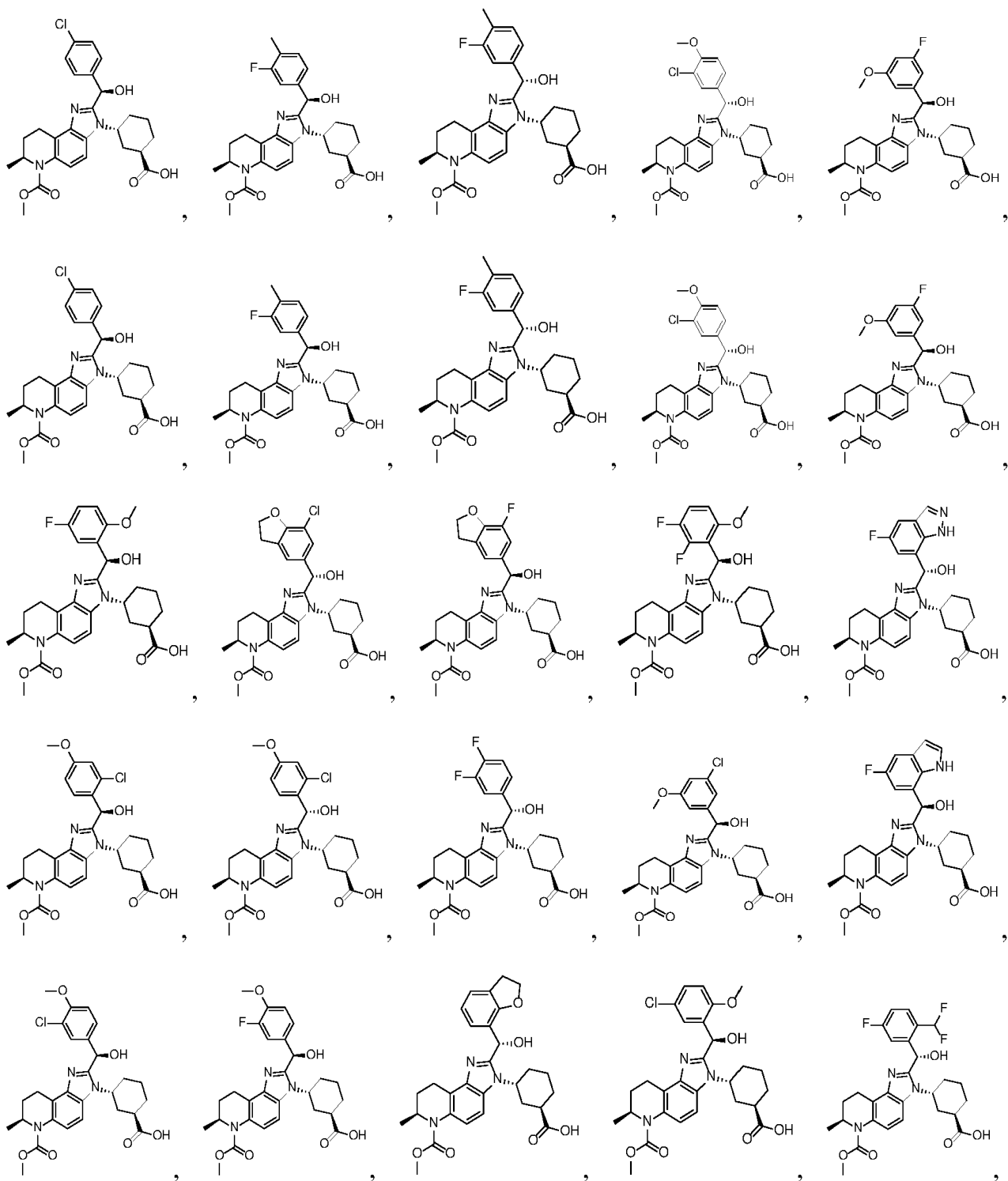
R^5 është $-C_1-C_3$ alkil;

R^{10} është në mënyrë të pavarur, në çdo rast halogjen, $-OC_1-C_6$ alkil, $-OC_3-C_6$ cikloalkil, $-O$ aril, ose $-O$ heteroaril, ku çdo alkil, cikloalkil, aril ose heteroaril është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me një ose më shumë $-R^{12}$;

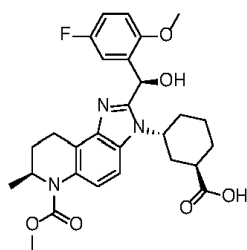
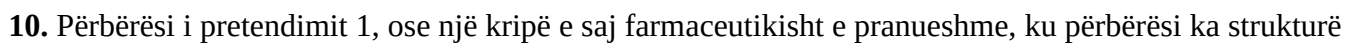
R^{12} është halogjen.

3. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku çdo dy R^{10} kur ndodhen në atome jo të afërta, mund të kombinohen për të formuar një cikloalkil lidhës ose heterociklil lidhës.
4. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku çdo dy R^{10} kur ndodhen në atome të afërta, mund të kombinohen për të formuar një cikloalkil, heterociklil, aril ose heteroaril.
5. Përbërësi i pretendimit 1, ku R^5 është metil.
6. Përbërësi i pretendimit 5, ku të paktën një R^{10} është $-OC_1-C_6$ alkil.

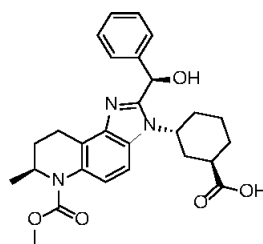
7. Përbërësi i pretendimit 5, ku të paktën një R^{10} është $-C_1-C_6$ alkil.
8. Përbërësi i pretendimit 5, ku të paktën një R^{10} është $-OC_3-C_6$ cikloalkil.
9. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërësi është zgjedhur nga



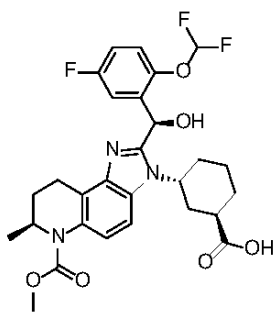




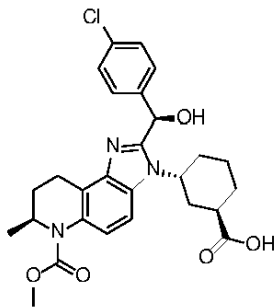
11. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërësi ka strukturën



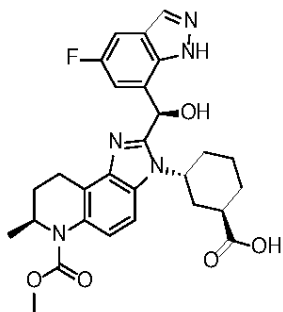
12. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërësi ka strukturë



13. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërësi ka strukturë



14. Përbërësi i pretendimit 1, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku përbërësi ka strukturë



15. Një përbërje farmaceutike përmban një përbërës të ndonjë prej pretendimeve nga 1-14, ose një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **10763**

(97) EP3240430 / 08/09/2021

(96) 15823372.6 / 28/12/2015

(22) 04/10/2021

(21) AL/P/ 2021/718

(54) **METODË PËR PRODHIMIN E NJË PRODUKTI USHQIMOR TË BAZUAR-NË DJATHË, NË MËNYRË TË FAVORSHME NJË DJATHË, SPECIALITET DJATHI OSE ZËVENDËSUES DJATHI**

24/03/2022

(30) 1463439 30/12/2014 FR

(71) Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement and Institut Supérieur Des Sciences Agronomiques, Agroalimentaires, Horticoles Et Du Paysage
147 rue de l'Université, 75007 Paris, FR ;65 Rue de Saint Briec, 35000 Rennes, FR

(72) GARRIC, Gilles (17 rue de la Santé, 35000 Rennes); LEONIL, Joëlle (40 rue Pierre Corneille, 35000 Rennes); JEANTET, Romain (36 rue Marcel Planiol, 35000 Rennes); GAUCHERON, Frédéric (1 allée Claude Monet, 35830 Betton); SCHUCK, Pierre (6 allée de Savoie, 35131 Chartres de Bretagne); LORTAL, Sylvie (14 rue Tardif, 35000 Rennes)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor të bazuar-në djathë, në mënyrë të favorshme një djathë, specialitet djathi ose zëvendësues djathi,

metoda në fjalë **karakterizohet në atë që** përfshin hapat vijues të mëposhtëm:

a) një hap sigurues A) të:

- të paktën një matricë aromatizuese, në një konsistencë që varion nga e lëngshme në pastë, matrica aromatizuese në fjalë që rezulton nga një hap i kultivimit të të paktën një mikroorganizmi që prodhon aromë në një mjedis kultivimi,
- të paktën një matricë strukturë, në një qëndrueshmëri që varion nga e lëngshme në pastë, matrica strukturë në fjalë është e përshtatshme për të siguruar cilësi të produktit ushqimor në fjalë,

të paktën një matricë strukturë në fjalë përfshin ndërmjet 5% dhe 25% sipas peshës në proteina dhe ndërmjet 3% dhe 30% sipas peshës në yndyrë, të paktën disa nga proteinat e përmendura të përbëra nga proteina koaguluese të cilat janë në gjendje të koaguloohen në mënyrë që të formojnë një xhel, më tej

b) një hap përzierës B) të të paktën një matrice aromatizuese dhe të të paktën një matricë strukturë në fjalë, nga të cilat proteinat koaguluese nuk i ishin nënshtruar një koagulimi paraprak,

më tej

c) një hap strukturues C), gjatë së cilës përzierja që vjen nga hapi i përzierjes B) i nënshtrohet kushteve të strukturës fiziko-kimike të cilat kanë për qëllim të sigurojnë koagulimin e proteinave koaguluese në fjalë në mënyrë që të formohet xheli në fjalë, kushtet fiziko-kimike të strukturës në fjalë janë përshtatur sipas strukturës përfundimtare të kërkuar për produktin ushqimor të bazuar-në djathë,

ku matrica e strukturës konsiston në një ruajtësi i cili vjen nga një teknikë e filtrimit të një produkti të qumështit dhe/ose një lëngu të bimës dhe ku mbahet në veçanti të paktën një pjesë e proteinave të produktit të qumështit dhe/ose të lëngut të bimës.

2. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor të bazuar-në djathë, sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** matrica e strukturës përbëhet nga një para-djathë i lëngshëm, i përbërë nga një ruajtës i filtrimit të një qumështi, ku ruhen në veçanti proteinat e qumështit.

3. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2, **karakterizuar në atë që**, gjatë hapit të strukturimit C), kushtet fiziko-kimike të strukturimit zgjidhen nga temperatura, pH, doza e koagulantëve dhe doza e NaCl.

4. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë që** hapi strukturues C) është rregulluar me kushtet e mëposhtme fizio-kimike të strukturës:

- një pH midis 4 dhe 6.5,
- një temperaturë midis 15°C dhe 50°C,
- një përqëndrim në NaCl midis 0.1 dhe 2%, dhe
- ku është e aplikueshme, një dozë e koagulantit midis 0 dhe 50 g / 100 L.

5. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, **karakterizuar në atë që**, gjatë hapit të përzjerjes B), matrica aromatizuese është midis 0.5 dhe 50% sipas peshës, më e preferuar 0.5 deri në 10% sipas peshës, përzjerjes totale, limiteve të përfshira.

6. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** ajo përfshin, në vijim të hapit strukturues C), një hap i aplikimit të të paktën një mikroorganizmi të maturimit në sipërfaqe.

7. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, **karakterizuar në atë që** hapat e siguruar përbëhen nga:

- një metodë për prodhimin e matricës aromatizuese në fjalë, që përfshin hapin e kulturës në fjalë të të paktën një mikroorganizmi që prodhon aromë në mjedisin e kulturës në fjalë, dhe/ose
- një metodë për prodhimin e matricës strukturë në fjalë, në kushte fiziko-kimike që synojnë të parandalojnë formimin e xhelit.

8. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas pretendimit 7, **karakterizuar në atë që**, për prodhimin e një djathi të tipit të pjekur, gjatë metodës së prodhimit të matricës aromatizuese,

mikroorganizmat aromatizues përfshijnë mikroorganizma të pjekur.

9. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas pretendimit 8, **karakterizuar në atë që**, mjedisi i kulturës përbëhet nga qumështi ose një produkt i përfutur duke përdorur qumështin e zgjedhur nga kremi, hirrat e bëra-nga djathi, filtrimi përshkues.

10. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas pretendimit 7, **karakterizuar në atë që**, për prodhimin e një zëvendësuesi të djathit, gjatë metodës së prodhimit të matricës aromatizuese, mjedisi i kulturës përbëhet nga një lëng bimor, për shembull një lëng i zgjedhur nga lëngu i sojës, lëngu i lupinit, lëngu i tërshërës, lëngu i orizit ose një përzierje e të paktën dy nga lëngjet e përmendura.

11. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas secilit prej pretendimeve 8 deri në 10, **karakterizuar në atë që** hapi i kulturës zbatohet gjatë një periudhe prej 1 deri në 4 ditë.

12. Metoda për prodhimin e një produkti ushqimor me bazë-djathi, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11, **karakterizuar në atë që**, gjatë hapit të përzjerjes B), të paktën një mikroorganizëm aromatizues në fjalë është i gjallë.

(11) **10764**

(97) EP3728215 / 13/10/2021

(96) 18816110.3 / 18/12/2018

(22) 27/10/2021

(21) AL/P/ 2021/788

(54) **PROCES ME NJË ENË PËR PËRGATITJEN E NIKOTINËS RACEMIKE NËPËRMJET REAKTIMIT TË ETIL NIKOTINATIT ME N-VINILPIRROLIDONE NË PRANI TË ETANOLATIT TË NATRIUMIT OSE ETANOLATIT T3 KALIUMIT OSE PËRZIERJEVE TË TYRE**

24/03/2022

(30) 17210187 22/12/2017 EP

(71) Siegfried AG and Contraf-Nicotex-Tobacco GmbH

Untere Brühlstrasse 4, 4800 Zofingen, CH ;Herbststraße 8, 74072 Heilbronn, DE

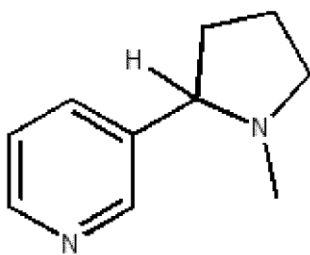
(72) WEBER, Beat (Wiesenstrasse 4, 4800 Zofingen); LOTHSCHÜTZ, Christian (Warmbacherstr. 66, 79618 Rheinfelden) ;PAN, Ben (Hongyang Building 4 Room 1403, East Youth Road, Nantong Chongchuan Area, Jiangsu Province, 226001)

(74) KRENAR LOLOÇI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një metodë e përgatitjes së përbërjes së Formulës I-a, që përfshin



(I-a)

- (i) reaktimin e etil nikotinatit dhe N-vinilpirrolidone në prani të një baze alkoolat me 3-nikotinoil-1-vinilpirrolidin-2-one;
- (ii) reaktimin e 3-nikotinoil-1-vinilpirrolidin-2-one me një acid në miozminë;
- (iii) reduktimin e miozminës në nornikotinë duke përdorur një agjent reduktues; dhe
- (iv) metilimin e nornikotinës për të përfutur përbërjen e formulës Ia,

ku baza alkoolat në hapin (i) është një alkoolat metal alkali i zgjedhur nga etanolat natriumi, etanolat potasiumi, dhe përzierje të tyre, dhe ku metoda kryhet në një proces me një enë.

3. Metoda e pretendimit 2, ku tretësi aromatik është benzen, toluen, ose një përzierje e tyre.
4. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku baza alkoolat shtohet në hapin (i) në sasinë prej ndërmjet 1.4 dhe 2 ekuivalentëve, bazuar në 1 ekuivalent të etilit nikotinat.
5. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hapi (ii) kryhet duke përdorur një acid inorganik në një temperaturë ndërmjet 90 dhe 115°C, në mënyrë të preferuar ndërmjet 100 dhe 105°C.
6. Metoda e pretendimit 5, ku acidi inorganik është HCl.
7. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hapi (iv) kryhet duke përdorur acid formik dhe paraformaldehid, ose acid formik dhe formaldehid, në mënyrë të preferuar në një temperaturë ndërmjet dhe duke përfshirë 40 deri në 95°C, më tej në mënyrë të preferuar ndërmjet dhe duke përfshirë 60 deri në 85°C, edhe më tej në mënyrë të preferuar në një temperaturë nga 60 deri në 70°C, edhe më tej në mënyrë të preferuar 65 ± 2°C.
8. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hapi (iii) kryhet duke përdorur NaBH₄ si agjent reduktimi.
9. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej reaktimin e përbërjes së formulës I-a me një bazë organike në një temperaturë ndërmjet 140 dhe 160°C.
10. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej enantiomerët ndarës të përbërjes së formulës I-a nëpërmjet shtimit të një acidi tartarik të zbërthyer O,O'-kiral, në mënyrë të preferuar acid tartarik dibenzoil.
11. Metoda e pretendimit 10, ku acidi tartarik dibenzoil është O,O'-dibenzoil-L-acid tartarik.
12. Metoda e pretendimit 10, ku acidi tartarik dibenzoil është një përzierje e O,O'-dibenzoil-L-acid tartarik (L-DBTA) dhe O,O'-dibenzoil-D-acid tartarik (D-DBTA) me një raport molar prej L-DBTA deri në D-DBTA prej 80:20 ose më shumë.

(11) **10765**

(97) EP3737839 / 18/08/2021

(96) 19712266.6 / 25/01/2019

(22) 10/11/2021

(21) AL/P/ 2021/825

(54) **PAJISJE ENERGJIE GJEOTERMIKE**

24/03/2022

(30) AP2018014694 06/02/2018 GE

(71) BERIDZE, Enriko; IORAMASHVILI, Solomon and KOCHLADZE, Shalva

	10;	Titcian	Tabidze	I	Lane	Apt.		4	
0179	Tbilisi	/	GE,	GE;	10,	Z.	Paliashvili Street,	App.	13
0179	Tbilisi	/	GE,	GE	;11a,	A.	Kazbegi Avenue,	App.	42

0160 Tbilisi / GE, GE

(72) IORAMASHVILI, Solomon (10, Z. Paliashvili Street, App.13

0179 Tbilisi / GE); KOCHLADZE, Shalva (11a, A. Kazbegi Avenue, App.42

0160 Tbilisi / GE); JINCHARADZE, David ()

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje e energjisë gjeotermike që përmban tuba poshtë (4) dhe lart (3) të vendosur në një pus, të mbyllur në mënyrë të njëanshme (13) vetëm nga sipërfaqja e tokës (2) që janë të mbushur me një agjent termik të lëngshëm dhe të lidhur me njëri-tjetrin me një shkëmbyes nxehtësie (6) në thellësinë e pusit (1), në këtë rast, tubi i poshtëm (4) është i pajisur me të paktën një, ose disa valvula mekanike të kthimit (12) të njëpasnjëshme, dhe në tubin poshtë (4) në sipërfaqen e tokës (2) është instaluar gjithashtu një pompë shtytëse poshtë (5) për agjentin termik dhe kondensimin e tij me avull dhe, fundi i tubit lart (3) në sipërfaqen e tokës (2) është i lidhur me një turbinë me avull (7), e cila nga ana e saj, lidhet me pompën e përmendur (5) me anë të një tubacioni dhe një kondensuesi me avull (9) për kondensimin dhe dërgimin në pompë (5) të avullit të shkarkimit të kaluar përmes turbinës (7), **karakterizohet nga fakti që** fundi i tubit lart (3) është i lidhur me turbinën (7) me anë të një përshpejtuesi impulsiv që përbëhet nga një valvulë e kontrolluar (10) e parashikuar për të kthyer agjentin termik nga faza e lëngshme në atë të gaztë, një pajisje kontrolli që menaxhon kohëzgjatjen dhe frekuencën mbyllje-hapjes së valvulës (10) në mënyrë që të lëkund avullin e agjentit termik në një frekuencë rezonuese dhe, një grykë e dretuar nga turbina (11) që përshpejton avullin e agjentit termik që spërkatet përmes valvulës (10).

2. Pajisja e energjisë gjeotermale e pretendimit 1, **karakterizuar nga** gryka e përmendur (11) e kryer si një "grykë Laval".

3. Pajisja e energjisë gjeotermale e pretendimit 1, **karakterizuar nga** valvula e përshpejtuesit të impulsit në fund të tubit lart (3), e kryer në formën e valvulës elektromagnetike ose elektro-mekanike të kontrollueshme.

4. Pajisja e energjisë gjeotermale e pretendimit 1, **karakterizuar nga** turbina (7) në fundin e tubit lart (3) i projektuar si një turbinë me avull e tipit të kondensimit (7).

5. Pajisja e energjisë gjeotermale e pretendimit 1, **karakterizuar nga** një substancë me një temperaturë të ulët avullimi të përdorur si agjent termik, p.sh., izobutani, ose një përzierje e izobutanit dhe izopentanit.

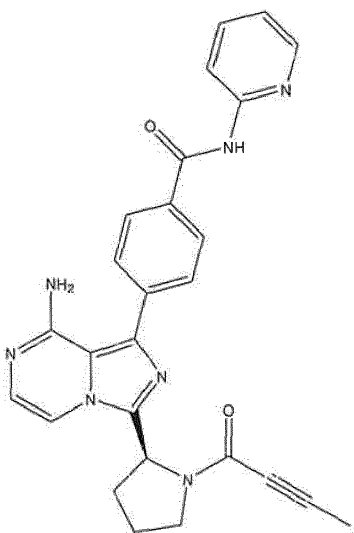
(11) **10766**

(97) EP3179991 / 06/10/2021

(96) 15757002.9 / 11/08/2015

(22) 24/11/2021

(21) AL/P/ 2021/870



2. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi BCL-2 është për tu administruar para administrimit të frenuesit BTK.

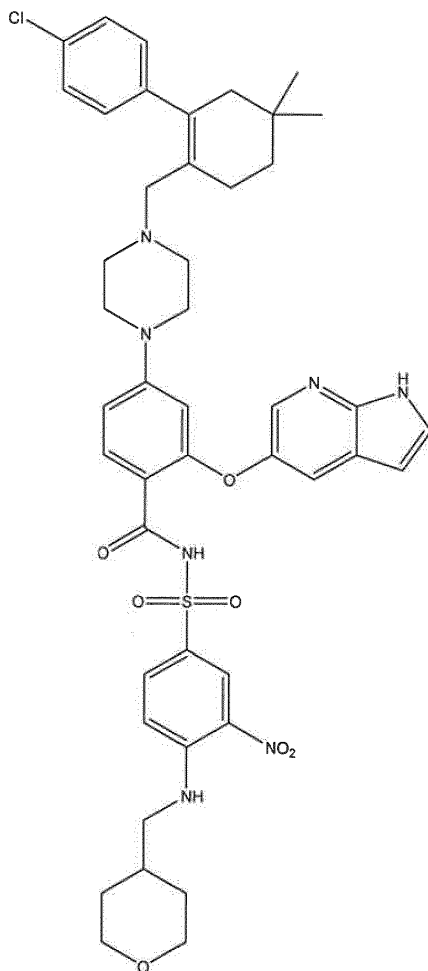
3. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi BCL-2 është për tu administruar njëkohësisht me administrimin e frenuesit BTK.

4. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi BCL-2 është për tu administruar te subjekti pas administrimit të frenuesit BTK.

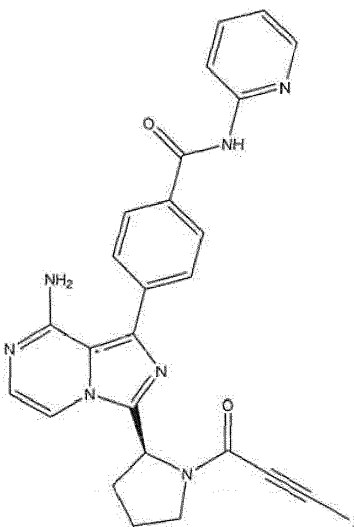
5. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku kombinimi më tej përfshin një antitrop anti-CD20 të zgjedhur nga grupi i përbërë prej rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab dhe ibritumomab.

6. Kombinimi farmaceutik për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku kanceri është një sëmundje malinje hematologjike e zgjedhur nga grupi i përbërë prej leuçemisë limfocitike kronike (CLL), leuçemisë limfocitike të vogël (SLL), limfomës jo-Hodgkin (NHL), limfomës difuze të qelizave të mëdha B (DLBCL), limfomës folikulare (FL), limfomës së qelizave të mantelit (MCL), limfomës Hodgkin, leuçemisë limfoblastike akute të qelizave B (B-ALL), limfomës Burkitt, makroglobulinemisë Waldenström (WM), mielomës së shumëfishtë, dhe mielofibrozes.

7. Një kompozim farmaceutik që përfshin (1) një frenues BCL-2 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe (2) një frenues BTK ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij për përdorim në trajtimin e kancerit në një subjekt human, ku frenuesi BCL-2 është një përbërje e formulës:



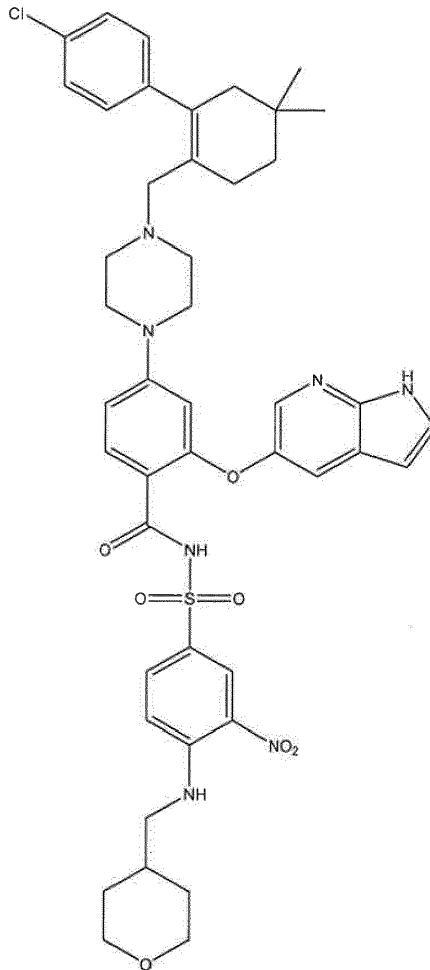
dhe frenuesi BTK është një përbërje e formulës:



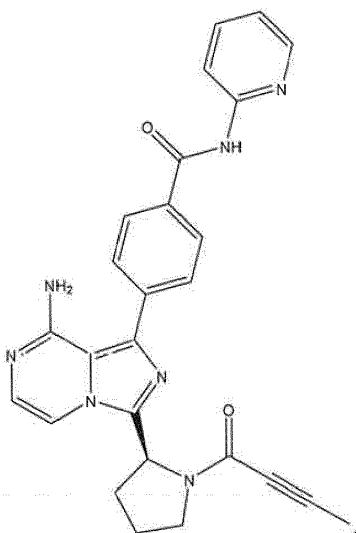
8. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 7, që përfshin një sasi të frenuesit BTK të zgjedhur nga grupi i përbërë prej 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, dhe 550 mg.

9. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 7, që përfshin një sasi të frenuesit BCL-2 të zgjedhur nga grupi i përbërë prej 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, dhe 500 mg.

10. Një kuti veglash që përfshin (1) një kompozim që përfshin një frenues BCL-2 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe (2) një kompozim që përfshin një frenues BTK ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, ku kutia e veglave është për bashkë-administrimin e një frenuesi BCL-2 dhe një frenuesi BTK, ose njëherësh ose veçmas për përdorim në trajtimin e kancerit në një subjekt human, ku frenuesi BCL-2 është një përbërje e formulës:



dhe frenuesi BTK është një përbërje e formulës:



(11) **10759**

(97) EP3357067 / 28/09/2021

(96) 16865181.8 / 13/11/2016

(22) 02/12/2021

(21) AL/P/ 2021/887

(54) **Sistemet dhe Metodat për stabilitetin e pozicionit të Plazmës FRC**

24/03/2022

(30) 201562255258 P 13/11/2015 US and 201662309344 P 16/03/2016 US

(71) TAE Technologies, Inc.

19631 Pauling, Foothill Ranch, CA 92610, US

(72) GONZALEZ, Jesus Antonio Romero (19631 Pauling, Foothill Ranch, California 92610)

(74) Eno Dodbiba

Rr.Naim Frasheri, Pall 60/3, shk 1, ap.16, Tirane

(57)

1.Një mënyrë stabilizimin e plazmës së konfigurimit të kundërt të fushës (FRC) që përfshin hapat e:

formimit të një plazme FRC të pozicionuar përgjatë një aksi gjatësor të një dhome izolimi (100) ngjitur me një plan të mesëm të dhomës së izolimit (100) duke formuar një fushë magnetike FRC rreth një plazme rrotulluese në dhomën e izolimit (100), dhe stabilizimi i plazmës FRC në një drejtim radial normal me boshtin gjatësor për të pozicionuar aksimetrikisht plazmën FRC rreth boshtit gjatësor duke akorduar një fushë magnetike të aplikuar të krijuar brenda dhomës (100) nga komponentët simetrikë të rrymës për të nxitur stabilitetin radial dhe paqëndrueshmërinë aksiale në plazmën FRC; **karakterizuar në atë që** plazma FRC stabilizohet në një drejtim aksial përgjatë boshtit gjatësor duke krijuar fusha

magnetike radiale të para dhe të dyta, ku fushat magnetike radiale të para dhe të dyta ndërveprojnë me plazmën FRC për të lëvizur aksialisht plazmën FRC për të pozicionuar aksimetrikisht plazmën FRC në planin e mesëm.

2.Mënyra e pretendimit 1, ku fusha magnetike e aplikuar gjenerohet brenda dhomës (100) nga mbështjelljet kuazidc (412) që shtrihen rreth dhomës (100).

3.Mënyra e pretendimeve 1 ose 2, ku hapi i stabilizimit të plazmës FRC përfshin monitorimin e pozicionit të plazmës FRC.

4.Mënyra e pretendimit 3, ku hapi i monitorimit të pozicionit të plazmës FRC përfshin monitorimin e matjeve magnetike të lidhura me plazmën FRC.

5.Mënyra e pretendimeve 3 ose 4, ku fushat magnetike radiale të para dhe të dyta gjenerohen për shkak të rrymave të shkaktuara në drejtimet kundër në spiralet radiale të para dhe të dyta (530, 531) të pozicionuara rreth dhomës së izolimit (100), duke përfshirë më tej hapin e matjes së rrymës në mbështjelljet radiale të parë dhe të dytë (530, 531).

6.Mënyra e pretendimit 5 që përfshin më tej hapin e monitorimit të shpejtësisë së plazmës FRC.

7.Mënyra e pretendimeve 1 deri në 5 përfshin më tej ruajtjen e plazmës FRC në ose rreth një vlere konstante pa prishje duke injektuar rreze të atomeve neutrale të shpejtë nga injektorët e rrezeve neutrale (600, 615) në plazmën FRC në një kënd drejt planit të mesëm të dhomës së izolimit (100) dhe injektimi i një plazme kompakte toroid në plazmën FRC.

8.Mënyra e pretendimeve 1 deri në 7, ku hapi i formimit të plazmës FRC përfshin formimin e një plazme formimi FRC në një seksion formimi (200) të lidhur me një fund të dhomës së izolimit (100) dhe përshpejtimin e formimit të plazmës FRC drejt planit të mesëm të dhomës (100) për të formuar plazmën FRC.

9.Mënyra e pretendimit 8, ku hapi i formimit të plazmës FRC përfshin një nga: formimin e plazmës FRC të formimit duke përshpejtuar formimin e plazmës FRC drejt planit të mesëm të dhomës së izolimit (100) ose formimin e një plazme FRC formimi dhe më pas përshpejtimin e formimit të plazmës FRC drejt planit të mesëm të dhomës (100).

10.Mënyra e pretendimit 8 që përfshin më tej hapin e drejtimit të sipërfaqeve të fluksit magnetik (452, 455) të plazmës FRC në devijues (300,302) të lidhur me skajet e seksioneve të formimit të parë dhe të dytë (200).

11.Mënyra e pretendimeve 1 deri në 10 që përfshin më tej hapin e kondicionimit të sipërfaqeve të brendshme të dhomës së izolimit (100), seksioneve të formimit (200) dhe devijuesve (300,302) me një sistem grumbullimi (800).

12.Mënyra e pretendimit 11 ku sistemi grumbullues (800) përfshin një nga një sistem depozitimi titani (810) dhe një sistem depozitimi litiumi (820) ose që përfshin më tej hapin e injektimit aksial të plazmës në plazmën FRC nga armët plazmë të montuara aksialisht (350).

13.Mënyra e pretendimeve 1 deri në 12 që përfshin më tej hapin e kontrollit të profilit të fushës elektrike radiale në një shtresë buzë (456) të plazmës FRC.

14.Një sistem për gjenerimin dhe stabilizimin e plazmës së konfigurimit të kundërt të fushës (FRC) të konfiguruar për të kryer mënyrën e pretendimit 1, që përfshin

një dhomë izolimi (100), seksionet e para dhe të dyta diametralisht të kundërta të formimit të plazmës FRC (200) të shoqëruara me dhomën e izolimit (100), seksioni i formimit (200) që përfshin sisteme formimi të moduluar për gjenerimin e një plazme FRC dhe përkthimin e plazmës FRC drejt një plani të mesëm të dhomës së izolimit (100), devijuesit e parë dhe të dytë (300, 302) të bashkuar me seksionet e formimit të parë dhe të dytë (200), armët plazmë aksiale të para dhe të dyta (350) të lidhura në mënyrë funksionale me devijuesit e parë dhe të dytë (300, 302), seksionet e para dhe të dyta të formimit (200) dhe dhoma e izolimit (100), një shumësi të injektuesve të rrezeve të atomit neutral (600, 615) të shoqëruar me dhomën e izolimit (100) dhe të orientuar për të injektuar rrezet e atomit neutral drejt një plani të mesëm të dhomës së izolimit (100) në një kënd më të vogël se normal në një aks gjatësor të dhomës së izolimit (100), një sistem magnetik (400) që përfshin një shumicë të mbështjelljeve kuazi-dc (412, 414) të pozicionuara rreth dhomës së izolimit (100), seksionet e para dhe të dyta të formimit (200), dhe devijuesit e parë dhe të dytë (300, 302), grupi i parë dhe i dytë i mbështjellësve të pasqyrave kuazi-dc (420, 430) të pozicionuar midis dhomës së izolimit (100) dhe seksioneve të para dhe të dyta të formimit (200), dhe prizat e para dhe të dyta të pasqyrës (440) të vendosura midis seksioneve të formimit të parë dhe të dytë (200) dhe devijuesve të parë dhe të dytë (300, 302), një sistem tërheqës (800) i bashkuar me dhoma

e izolimit (100) dhe devijuesve e parë dhe të dytë (300, 302), **të karakterizuar nga që** përfshijnë më tej:

grupi i parë dhe i dytë i spiraleve të fushës magnetike radiale (530,531) të konfiguruar për të gjeneruar fusha magnetike radiale të para dhe të dyta brenda dhomës (100), dhe një sistem kontrolli (224) i shoqëruar në mënyrë operative me shumësinë e mbështjelljeve kuazi-dc (412,414) dhe setin e parë dhe të dytë të grupit të spiraleve të fushës magnetike radiale (530,531), sistemi i kontrollit (224) duke përfshirë një procesor të lidhur me një memorie jo kalimtare që përfshin një sërë udhëzimesh që kur ekzekutohen shkaktojnë që procesori të akordojë fushën magnetike të gjeneruar nga shumësia e mbështjellësve kuazi-dc (412,414) dhe grupi i parë dhe i dytë i mbështjelljeve të fushës radiale (530, 531) për të stabilizuar plazmën FRC në një drejtim radial normal me një aks gjatësor të dhomës (100) dhe për të pozicionuar në mënyrë aksisimetrike plazmën FRC në lidhje me boshti gjatësor dhe në një drejtim aksial përgjatë boshtit gjatësor për të pozicionuar në mënyrë aksisimetrike plazmën FRC rreth planit të mesëm.

15.Sistemi i pretendimit 14, ku sistemi është konfiguruar më tej për të gjeneruar një plazmë FRC dhe për të ruajtur plazmën FRC në ose rreth një vlere konstante pa prishje, ndërsa rrezet e atomit neutral injektohen në plazmën FRC ose ku fushat magnetike radiale të para dhe të dyta janë antisimetrike për planin e mesëm.

(11) **10760**

(97) EP3463608 / 22/09/2021

(96) 17801831.3 / 22/05/2017

(22) 15/12/2021

(21) AL/P/ 2021/916

(54) **METODE PER HEQJEN E GAZIT NGA SHKUMA DHE BULEZAT**

24/03/2022

(30) 2016901965 24/05/2016 AU

(71) Glencore Technology Pty Ltd.

160 Ann Street Level 10, Brisbane, Queensland 4000, AU

(72) WOODALL, Peter (3 Ulmus Street, Mount Isa, Queensland 4825); SMITH, Daniel (25 Balmerino Drive, Carina, Queensland 4152) ;SMITH, Brendan Scott (39 Serpentine Road, O'Halloran Hill, SouthAustralia 5158)

(74) Vladimir Nika

Rr. Fadil Rada Pall. Gener 2, Shk. C, Nr. 2/1, Tiranë

(57)

1. Metodë për heqjen e gazit nga një shkumë në një enë (10), ku ena (10) përfshin një qelizë flotacioni me shkumë ose një kuti me pompë që merr shkumën nga një qelizë flotacioni me shkumë, ku metoda përfshin

furnizimin e shkumës nga ena (10) në një kabinë (13), duke siguruar një rrjedhje të lëngut përmes kabinës (13), ku rrjedha e lëngut është e tërthortë me një hapje të kabinës (13) ose e tërthortë me një kanal hyrës në kabinën (13), duke futur shkumën në lëng në mënyrë që të paktën një pjesë e gazit në shkumë të hiqet nga shkuma dhe të futet në lëng për të formuar një përzierje lëngu dhe gazi të mbartur dhe më pas të dërgojë një pjesë të përzierjes së lëngut dhe gazit të mbartur përsëri në enën (10), ku një pompë (12) ndodhet midis enës (10) dhe kabinës (13), e tillë që shkuma të transferohet nga ena (10) në pompën (12) dhe të paktën një pjesë e shkumës të nxirret nga pompa (12) drejt kabinës (13).

2. Metodë sipas pretendimit 1, ku shkuma hyn në kabinë nga ena përmes një hapjeje brenda, ose një kanali hyrës të lidhur me kabinën.

3. Metodë sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku shkuma nxirret nga një bobinë thithëse e pompës (12).

4. Metodë sipas pretendimit 3, ku shkuma nxirret nga një pikë në ose ngjitur me një qendër të bobinës thithëse.

5. Metodë sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku përzierja që përmban grimca të ngurta pezull në lëng dhe shkumë nxirret nga trupi i pompës (12).

6. Metodë sipas pretendimit 2, ku hapja ndodhet brenda një pjese të kufizuar të një kalimi të rrjedhës në kabinën (13) dhe shkuma tërhiqet në kalimin e rrjedhës përmes krijimit të një zone me presion të ulët ose vakum të pjesshëm në kalimin e rrjedhës ose në kanalin e hyrjes.

(11) **10767**

(97) EP3127553 / 01/12/2021

(96) 16180729.2 / 02/05/2003

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/924

(54) **ÇIFTET DERIVAT TË KALIKEAMICIN-BARTËS**

25/03/2022

(30) 377440 P 02/05/2002 US

(71) Wyeth Holdings LLC

235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US

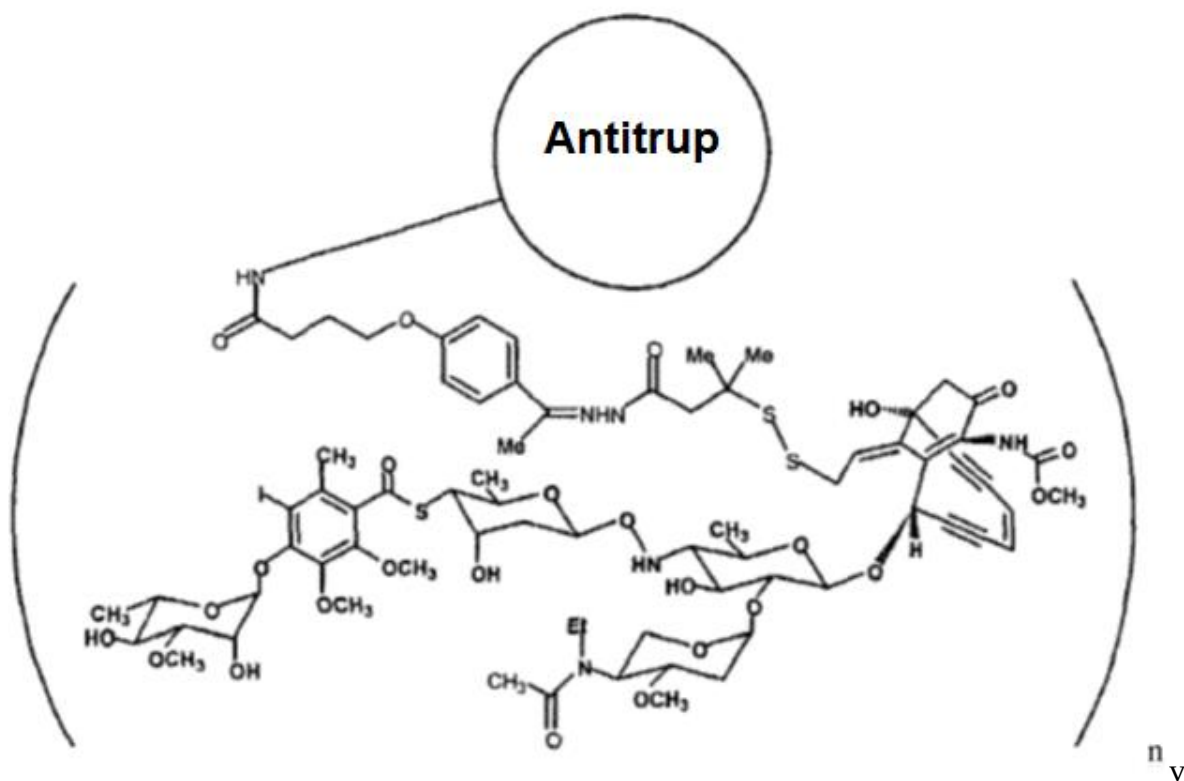
(72) POPPLEWELL, Andrew George (, StainesMiddlesex TW18 2RN); KUNZ, Arthur (, New City, NY 10956); JAIN, Neera (, New City, NY 10956); MERCHANT, Nishith (, Palisades Park, NJ 07650); MORAN, Justin Keith (, Valley Cottage, NY 10989); RUBINO, Joseph Thomas (, Towaco, NJ 07082); VIDUNAS, Eugene Joseph (, Middletown, NY 10940); SIMPSON, John McLean (, Upper Nyack, NY 10960); ROBBINS, Paul David (, Upper Nyack, NY 10960); DIJOSEPH, John Francis (, Woodbridge, NJ 07095); RUPPEN, Mark Edward (, Garnerville, NY 10923) ;DAMLE, Nitin Krishnaji (, Upper Saddle River, NJ 07458)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

1. Një kompozim që përmban njëçift ilaçi, ku çifti i ilaçit në fjalë përfshin derivate të kalikeamicinës dhe një antittrup anti-CD22 dhe ka formulën:



ku antitropi përfshin SEQ ID NO: 1 për CDR-H1, mbetjet 50-66 të SEQ ID NO: 27 për CDR-H2, SEQID NO: 3 për CDR-H3, SEQ ID NO: 4 për CDR-L1, SEQ ID NO: 5 për CDR-L2 dhe SEQ ID NO: 6 për CDR-L3.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku n është (i) 1, 2, 3, 4, 5, ose (ii) 3 deri në 9, ose (iii) ku ngarkesa e ilaçit është 4 - 10 % të peshës së ilaçit citotoksik.

3. Kompozimi sipas ose pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku kompozimi është më pak se 10% e peshës së antitropit të paçiftuar.

4. Kompozimi sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitropi anti-CD22 përfshin një zonë të ndryshueshme të vargut të lehtë siç përcaktohet në SEQ ID NO: 19 dhe një zonë të ndryshueshme të vargut të rëndë siç përcaktohet në SEQ ID NO: 27.

5. Kompozimi sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitropi anti-CD22 përfshin një varg të lehtë të përbërë prej mbetjeve 21 deri në 239 të SEQ ID NO: 28 dhe një varg të rëndë të përbërë prej mbetjeve 20 deri 466 të SEQ ID NO: 30, dhe ku antitropi shprehet në një qelizë gjitari.

6. Kompozimi sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitropi anti-CD22 përfshin një varg të lehtë të përbërë prej një sekuence aminoacidi që rezulton nga shprehja e SEQ ID NO: 29 në një qelizë gjitari dhe një varg të rëndë që përbërë prej një sekuence aminoacidi që rezulton nga shprehja e SEQ ID NO: 31 në një qelizë gjitari.

7. Kompozimi sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitropi anti-CD22 përfshin një domen të ndryshueshëm vargu të rëndë që përfshin një zonë kuadr vargu të rëndë që përmban mbetje dhuruese në

pozicionet 1, 28, 48, 72 dhe 97 të SEQ ID NO: 8 të zëna respektivisht nga Glu, Arg, Ile, Ala, dhe Thr, ku pjesa e mbetur e zonës kuadër të vargut të rëndështë zënë nga mbetet korresponduese të kuadrit pranues të njeriut prej SEQ ID NOs: 21 ose 22.

8. Kompozimi sipas cildo prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitrupi anti-CD22 përfshinnjë domein të ndryshueshëm vargu të rëndë që përfshin një zonë kuadër vargu të rëndë që përmban mbetje dhuruese në pozicionet 1, 28, 48, 68, 70, 72 dhe 97 të SEQ ID NO: 8 të zëna respektivisht nga Glu, Arg, Ile, Ala, Leu, Ala, dhe Thr, ku pjesa e mbetur e zonës kuadër të vargut të rëndështë zënë nga mbejtet korresponduese të kuadrit pranues të njeriut prej SEQ ID NOs: 21 ose 22.

9. Kompozimi sipas cildo prej pretendimeve 1 deri në 3 ose 7, ku antitrupi anti-CD22 përfshinnjë domein të ndryshueshëm vargu të lehtë që përfshin një zonë kuadër vargu të lehtë që përmban mbetje dhuruese në pozicionet 2, 4, 42, 43, 50, dhe 65 of SEQ ID NO: 7 të zëna respektivisht nga Val, Val, Leu, His, Gln, dhe Asp, ku pjesa e mbetur e zonës kuadër të vargut të lehtështë zënë nga mbejtet korresponduese të kuadrit pranues të njeriut prej SEQ ID NOs: 17 ose 18.

10. Kompozimi sipas cildo prej pretendimeve 1 deri në 3, ku antitrupi anti-CD22 përfshinnjë domein të ndryshueshëm vargu të lehtë që përfshin një zonë kuadër vargu të lehtë që përmban mbetje dhuruese në pozicionet 2, 3, 4, 42, 43, 50, dhe 65 të SEQ ID NO: 7 të zëna respektivisht nga Val, Val, Val, Leu, His, Gln, dhe Asp, ku pjesa e mbetur e zonës kuadër të vargut të lehtështë zënë nga mbejtet korresponduese të kuadrit pranues të njeriut prej SEQ ID NOs: 17 ose 18.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin kompozimin e çdo pretendimi paraprijës dhe një eksipient, hollues ose bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

12. Kompozimi i çdo pretendimi paraprijës ose kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 11 i cili është liofilizuar.

(11) **10768**

(97) EP3652176 / 15/12/2021

(96) 18735588.8 / 06/07/2018

(22) 22/12/2021

(21) AL/P/ 2021/938

(54) **DERIVATET E ZËVENDESIMIT TË KSANTINËS**

25/03/2022

(30) 17180721 11/07/2017 EP

(71) Boehringer Ingelheim International GmbH and Hydra Biosciences, LLC

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE ; 405 Concord Avenue P.O. Box 147, Belmont, MA 02478, US

(72) GERLACH, Kai (c/o Boehringer Ingelheim International GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein); EICKMEIER, Christian (c/o Boehringer Ingelheim International GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein); SAUER, Achim (c/o Boehringer Ingelheim International GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein); JUST,

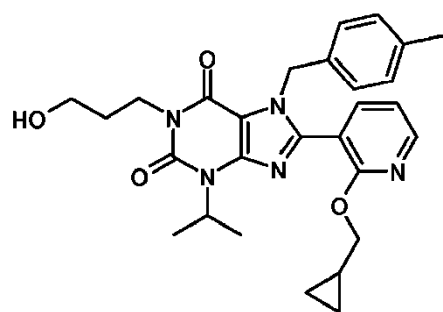
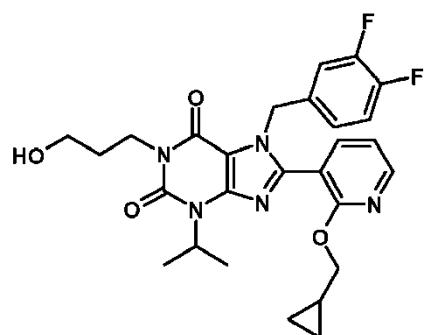
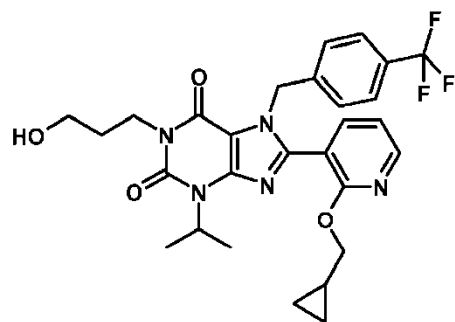
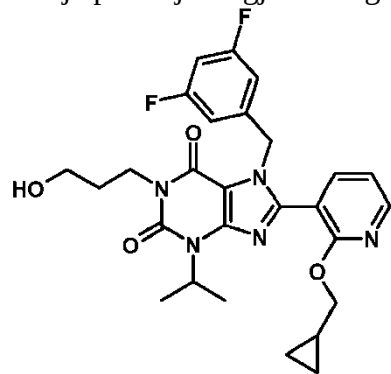
Stefan (c/o Boehringer Ingelheim International GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein) ; CHENARD, Bertrand L. (7 Whaling Drive, Waterford, Connecticut 06385)

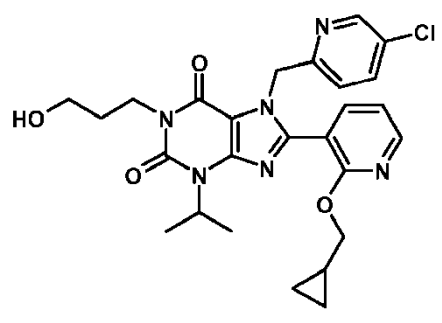
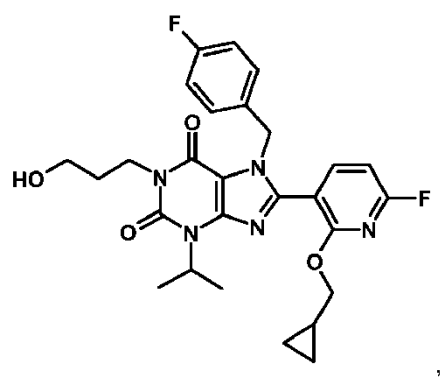
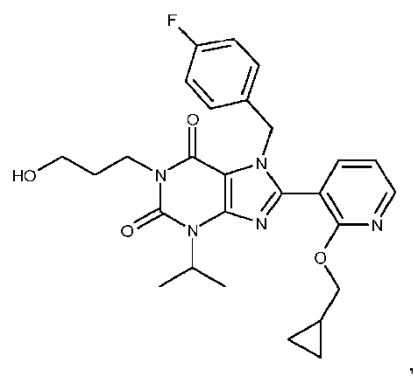
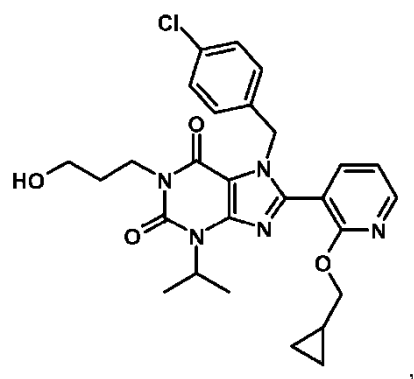
(74) Krenar Loloçi

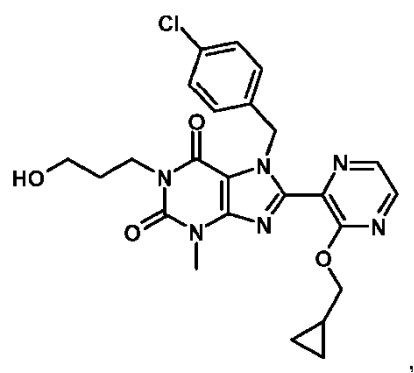
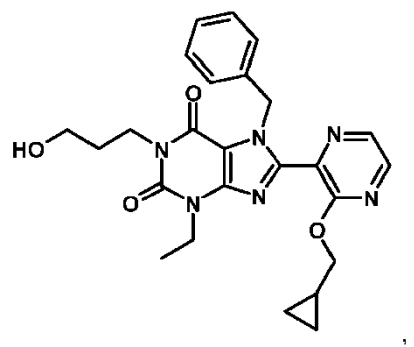
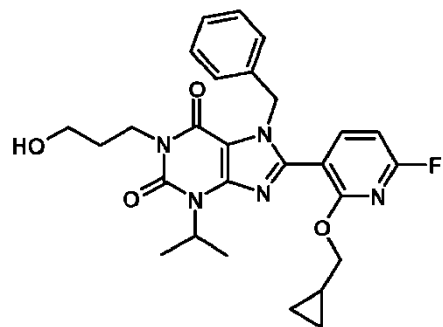
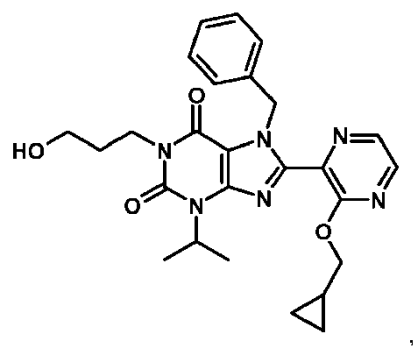
Rr. “ Dëshmorët e 4 Shkurtit”, Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

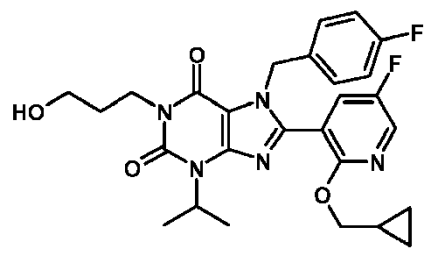
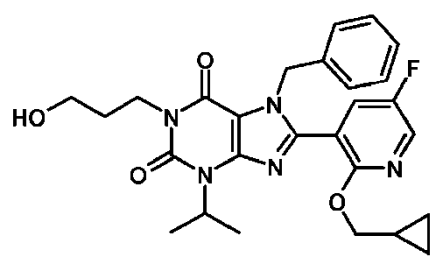
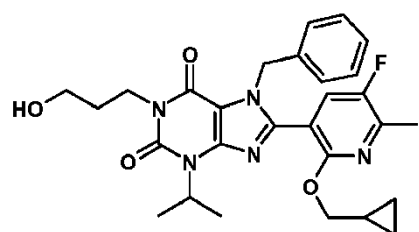
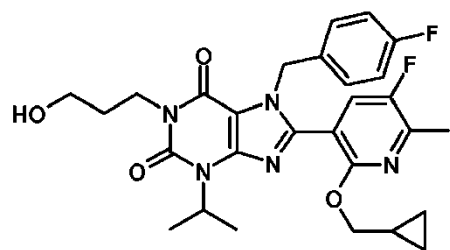
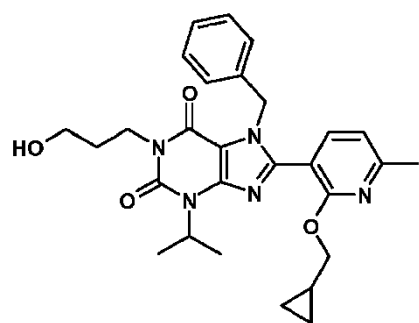
(57)

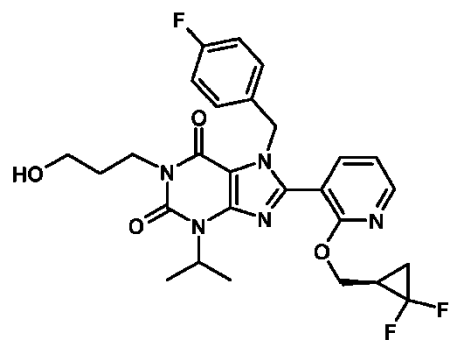
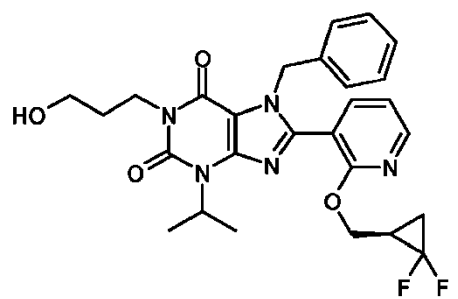
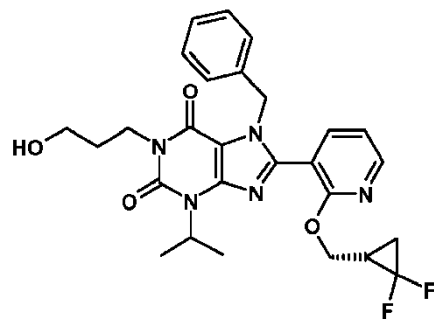
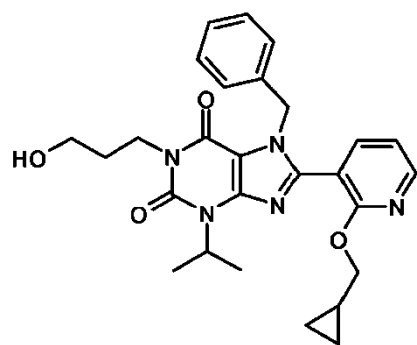
1. Një përbërje e zgjedhur nga grupi që përbëhet nga

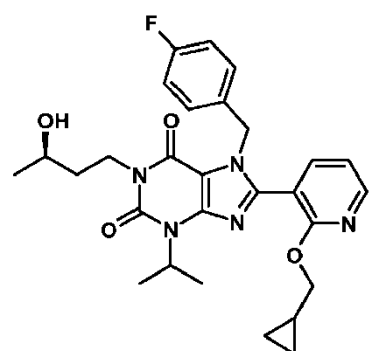
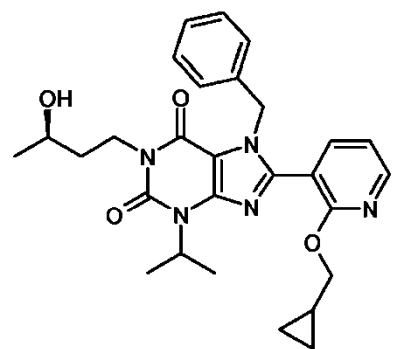
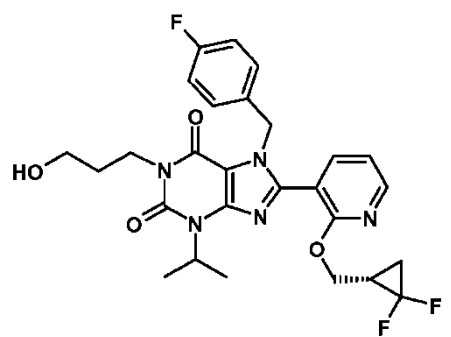




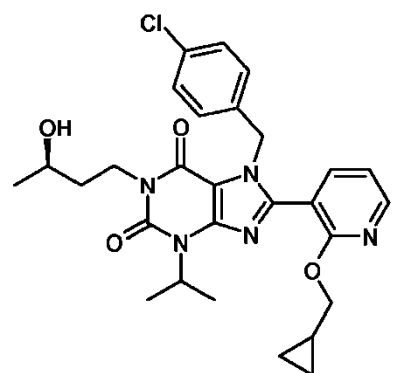




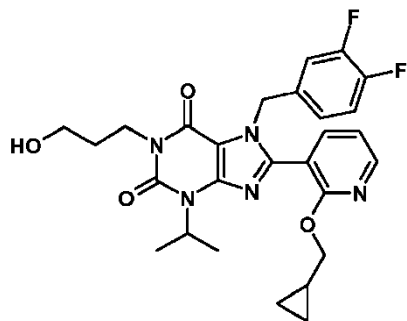




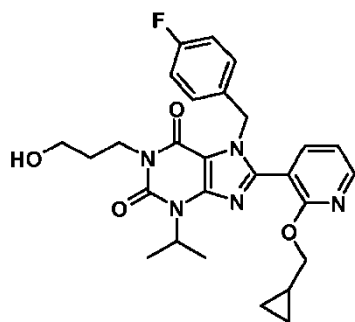
dhe



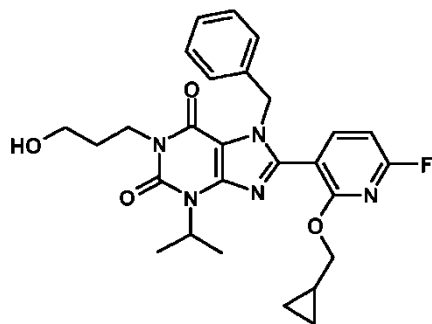
2. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



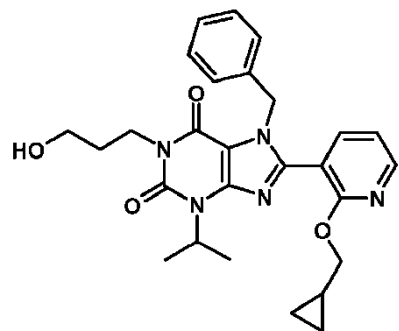
3. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



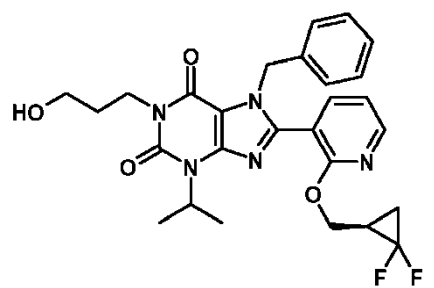
4. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



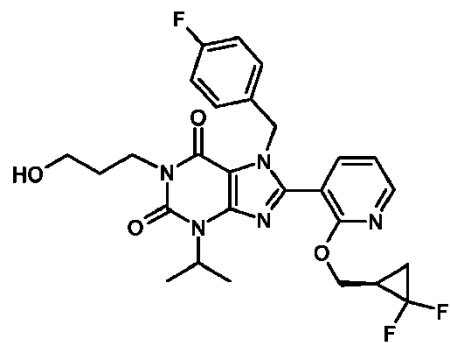
5. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



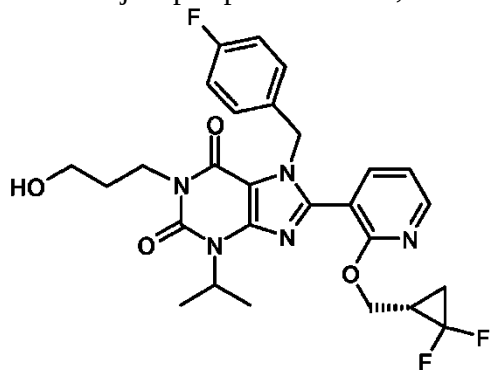
6. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



7. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



8. Përbërja sipas pretendimit 1, domethënë



9. Një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme.

10. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-8 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 9 për përdorim si një medikament.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-8 ose kripën farmaceutikisht të pranueshme të pretendimit 9.

12. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-8 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 9 për përdorim në trajtimin e një gjendjeje psikiatrike, neurologjike ose neurodegenerative, ku frenimi i aktivitetit të kanalit të kationit të receptorit kalimtar TRPC5 është me përfitim terapeutik.

13. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme për përdorim sipas pretendimit 12, ku gjendja psikiatrike, neurologjike ose neurodegenerative zgjidhet nga grupi që përbëhet nga sëmundje të lidhura me përpunim emocional të çrregulluar (p.sh. çrregullime të personalitetit kufitar ose çrregullime depressive si depresioni madhor, çrregullimi depresiv madhor, depresioni psikiatrik, disthimia dhe depresioni pas lindjes, dhe çrregullimet bipolare), ankthi dhe çrregullimet e lidhura me frikën (p.sh. çrregullimi i stresit post-traumatik, çrregullimi i panikut, agorafobia, fobitë sociale, çrregullimi ankthi i përgjithësuar, çrregullimi i panikut, çrregullimi i ankthit social, çrregullimi obsesiv-kompulsiv dhe ankthi i ndarjes), çrregullime të kujtesës (p.sh. sëmundja e Alzheimerit, amnezia, afazia, dëmtimi i trurit, tumori i trurit, sindroma e lodhjes kronike, sëmundja Creutzfeldt-Jakob, amnezia disociative, amnezia e fugës, sëmundja e Huntingtonit, çrregullimet e të mësuarit, çrregullimet e gjumit, çrregullime të shumëfishta të personalitetit, dhimbje, stres post-traumatik çrregullimi, skizofrenia, lëndimet sportive, goditjet në tru dhe sindroma Wernicke-Korsakoff), çrregullime të lidhura me kontrollin dhe varësinë e impulseve të dëmtuara, si dhe sëmundjen e Alzheimerit, sëmundjen e Parkinsonit, sëmundjen e Huntingtonit, sklerozën anësore amiotrofike dhe çrregullime të tjera të trurit të shkaktuara nga trauma ose sëmundje të tjera duke përfshirë plakjen.

(11) **10769**

(97) EP3678692 / 20/10/2021

(96) 18854165.0 / 10/09/2018

(22) 22/12/2021

(21) AL/P/ 2021/939

(54) **STRAFIKIMI I GJENOTIPIT NË TRAJTIMIN DHE PARANDALIMIN E DIABETIT**
25/03/2022

(30) 1751094 08/09/2017 SE

(71) Diamyd Medical AB

AB Box 7349 SE-103 90, Stockholm, SE

(72) ESSEN-MÖLLER, Anders (Djurgårdsbrunnsvägen 54, 115 25 Stockholm)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një autoantigjen GAD për përdorim në një metodë për trajtimin ose parandalimin e diabetit autoimun në një individ, që përfshin

- Përcaktimin e haplotipit HLA të individit; dhe
- Nënshtrimin e individit ndaj një regjimi trajtimi të bazuar në haplotipin në fjalë,

ku një individ që ka një haplotip HLA DR3-DQ2 i nënshtrohet trajtimit me të paktën një autoantigjen GAD.

2. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas pretendimit 1, që përfshin

- Përcaktimin e haplotipit HLA të individit;
- Përcaktimin e specifikës të autoantitropave të shfaqur fillimisht në lidhje me sëmundjen autoimune tek individit; dhe
- Nënshtrimin e individit ndaj një regjimi trajtimi bazuar në haplotipin në fjalë dhe specifikën e autoantitropave të shfaqur fillimisht në fjalë.

3. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas pretendimit 1 ku diabeti autoimun zgjidhet nga Diabeti Mellitus i Tipit 1, diabeti 1,5, LADA, LADY, SPIDDM dhe PIDM.

4. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku individit më tej paraqitet me GADA fillimisht.

5. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku një individ që ka një gjenotip HLA DR3/4-DQ2/8 i nënshtrohet trajtimit me të dyja një autoantigjen GAD dhe një autoantigjen insulinë në të njëjtat formulime ose të ndara.

6. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku një individ që ka një gjenotip HLA-DR3/3-DQ2/2 i nënshtrohet trajtimit me një autoantigjen GAD.

7. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku një administrim i antigjenit GAD është një nga subkutan, intradermal ose intra-limfatik.

8. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-7 ku antigjeni GAD është formuluar me shap.

9. Autoantigjeni GAD për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-8, ku autoantigjeni GAD zgjidhet nga grupi i përbërë nga GAD38, GAD65 dhe GAD67.

(11) **10754**

(97) EP3137169 / 10/11/2021

(96) 15785884.6 / 30/04/2015

(22) 30/12/2021

(21) AL/P/ 2021/945

(54) **FRENUESIT E DIMETILAZËS-1 SPECIFIKE TË LIZNËS**

24/03/2022

(30) 201461987354 P 01/05/2014 US

(71) Celgene Quantice Research, Inc.

9393 Towne Centre Drive, Suite 110, San Diego, CA 92121, US

(72) KANOUNI, Toufike (, La Jolla, CA 92037); STAFFORD, Jeffrey Alan (, San Diego, CA 92130);

VEAL, James, Marvin (, Apex, NC 27502); CHEN, Young, K. (, San Marcos, CA 92078) ;KALDOR,

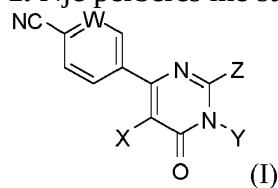
Stephen W. (, San Diego, CA 92127)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me strukturë sipas Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij,



ku,

W është N, C-H, ose C-F;

X është hidrogjen, halogjen, -CN, alkil jodetyrimisht i zëvendësuar, alkinil jodetyrimisht i zëvendësuar, karbociklilalkinil jodetyrimisht i zëvendësuar, aril jodetyrimisht i zëvendësuar, ose heteroaril jodetyrimisht i zëvendësuar;

Y është hidrogjen, alkil jodetyrimisht i zëvendësuar, cikloalkil jodetyrimisht i zëvendësuar, ose cikloalkilalkil jodetyrimisht i zëvendësuar;

Z është një grup jodetyrimisht i zëvendësuar i përzgjedhur nga alkil, karbociklil, heterociklil i lidhur me C, heterociklil i lidhur me N, heterociklilalkil, heterociklilalkenil, -O-heterociklil, -N(R)-heterociklil, -O-heterociklilalkil, -N(R)-heterociklilalkil, -N(R)(C₁-C₄alkilen)-NR₂, -O(C₁-C₄alkilen)-NR₂; dhe

R është hidrogjen ose C₁-C₄ alkil.

2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku W është C-H ose ku W është C-F.

3. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku X përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, halogjen, alkin alkinil jodetyrimisht i zëvendësuar, karbociklilalkinil jodetyrimisht i zëvendësuar, aril jodetyrimisht i zëvendësuar dhe heteroaril jodetyrimisht i zëvendësuar.

4. Përbërësi sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku arili jodetyrimisht i zëvendësuar është një fenil jodetyrimisht i zëvendësuar.

5. Përbërësi sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku heteroarili jodetyrimisht i zëvendësuar përzgjidhet nga një piridinil jodetyrimisht i zëvendësuar, pirazolil jodetyrimisht i zëvendësuar, ose indazolil jodetyrimisht i zëvendësuar.

6. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-5, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku Z përzgjidhet nga grupi i përbërë nga -O-heterociklilalkil jodetyrimisht i zëvendësuar, -N(H)-heterociklilalkil jodetyrimisht i zëvendësuar, -N(Me)-heterociklilalkil jodetyrimisht i zëvendësuar dhe heterociklil i lidhur me N jodetyrimisht i zëvendësuar.

7. Përbërësi sipas pretendimit 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij,
 ku grupi heterociklilalkil ka formulë —R^c-heterociklil dhe R^c është një zinxhir alkileni C₁-C₃ jodetyrimisht i zëvendësuar, ose
 ku grupi heterociklilalkil ka formulë —R^c-heterociklil dhe R^c është një zinxhir alkileni C₁ jodetyrimisht i zëvendësuar, ose
 ku grupi heterociklilalkil ka formulë —R^c-heterociklil dhe heterociklili është një heterociklil 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarësh që përmban azot, jodetyrimisht i zëvendësuar.

8. Përbërësi sipas pretendimit 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij,
 ku heterociklili i lidhur me N jodetyrimisht i zëvendësuar është një heterociklil i lidhur me N 4-, 5-, 6-, ose 7-anëtarësh, ose

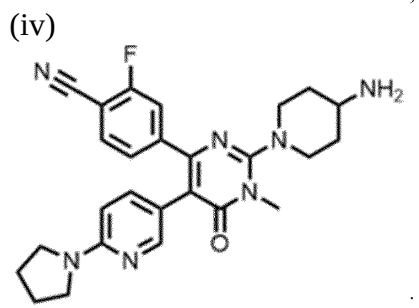
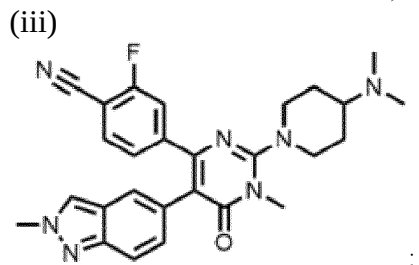
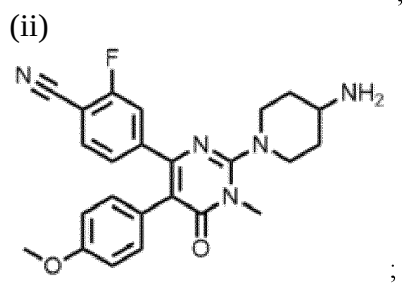
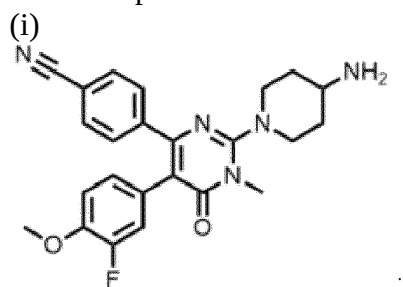
ku heterociklili i lidhur me N jodetyrimisht i zëvendësuar është një heterociklil i lidhur me N 6-anëtarësh, ose
 ku heterociklili i lidhur me N jodetyrimisht i zëvendësuar është një piperidin jodetyrimisht i zëvendësuar.

9. Përbërësi sipas pretendimit 8, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku piperidini jodetyrimisht i zëvendësuar është 4-aminopiperidin.

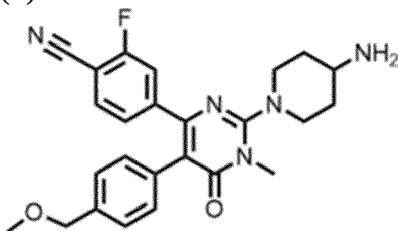
10. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku Y përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, cikloalkil jodetyrimisht i zëvendësuar dhe alkil jodetyrimisht i zëvendësuar.

11. Përbërësi sipas pretendimit 10, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku alkili jodetyrimisht i zëvendësuar është një alkil C₁-C₃ jodetyrimisht i zëvendësuar, ose ku alkili jodetyrimisht i zëvendësuar është një alkil C₁ jodetyrimisht i zëvendësuar, ose ku alkili jodetyrimisht i zëvendësuar është një grup metil.

12. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, që ka cilëndo prej strukturave të mëposhtme:

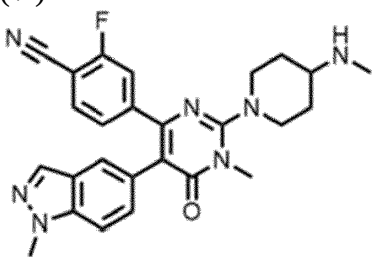


(v)

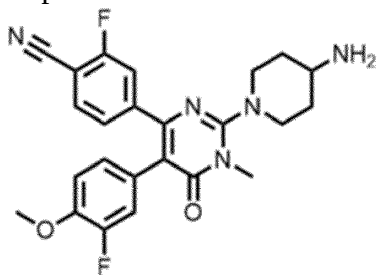


or

(vi)



13. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, që ka strukturën e mëposhtme:



14. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, që ka cilëndo prej strukturave të mëposhtme:

- 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-okso-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-etil-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
- 2-fluor-4-[5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

2-fluor-4-[5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-etil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciklopentiltinil-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 [2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-6-okso-6H-pirimidin-1-il]- acid acetik
 2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-6-okso-6H-pirimidin-1-il]-acetamid
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3-hidroksi-propil)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il] -2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-benzofuran-5-il-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-5-karbonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-chloro-1-metil-6-okso-pirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril 2-fluor-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
 4-[2-(2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-il)-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-{2-(4-aminopiperidil)-1-metil-6-okso-5-[6-(trifluormetil)(3-piridil)] hidropirimidin-4-il}-2-fluorbenzenkarbonitril
 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oksohidropirimidin-4-il]benzenkarbonitril
 4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1-metil-6-oksohidropirimidin-4-il]-2-fluorbenzenkarbonitril
 4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(5-fluor-6-metoksi(3-5,6-dihidropiridyl))-1-metil-6-oksohidropirimidin-4-il]-2-fluorbenzenkarbonitril
 4-[2-((3R)-3-aminopirrolidinil)-5-(3-fluor-4-metoksifenil)-1-metil-6-oksohidropirimidin-4-il]-2-fluorbenzenkarbonitril
 4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(4-metoksifenil)-1-metil-6-oksohidropirimidin-4-il]-2-fluorbenzenkarbonitril
 4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(1-metil(1H-indazol-5-il))-6-oksohidropirimidin-4-il]benzenkarbonitril
 4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-okso-5-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-okso-5-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oksohidropirimidin-4-il]-2-fluorbenzenkarbonitril

4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(3,5-difluor-4-metoksifenil)-1-metil-6-oksohidropirimidin-4-il]benzenkarbonitril

4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-ciano-3-fluorfenil)-3-metil-4-okso-3-hidropirimidin-5-il]acid benzoik {4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-okso(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorfenil}-N-metilkarboksamid

4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-okso(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorbenzamid

4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-okso-5-(1-okso-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

3-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-acid benzoik

4-{5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitril

4-{5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitril

4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

2-fluor-4-[5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-piperazin-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

4-[5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2'-dimetilamino-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluor-benzonitril

5-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-piridine-2-karboxilic acid metilamid

2-fluor-4-{5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitril

2-fluor-4-{5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitril

2-fluor-4-[5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

2-fluor-4-[5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-2-(metil-(3S)-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

2-fluor-4-[5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-2-(metil-piperidin-4-il-amino)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

2-fluor-4-[5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-2-(metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

2-fluor-4-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril

4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-okso-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril

4-[2-(3-amino-azetidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 2-fluor-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
 4-[2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(3-aminometil-azetidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 2-fluor-4-[5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-2-(3-metilaminometil-azetidin-1-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitril
 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-5-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-6-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indazol-6-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-((4R, 3S)-4-amino-3-fluor-piperidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-((4S, 3R)-4-amino-3-fluor-piperidin-1-il)-5-(4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2'-dimetilamino-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-5-(2H-indazol-6-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-deuteratedmetil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluor-4-deuteratedmetoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluor-benzonitril
 2-fluor-4-[1-metil-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-5-(1-metilindazol-5-il)-6-oksopirimidin-4-il]benzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[5-(4-aminofenil)-2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril

4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-[4-(metilamino)fenil]-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[3-fluor-4-(metilamino)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-(6-metoksipiridin-3-il)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-ethoksi-5-fluorpiridin-3-il)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-ethoksi-3-il)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-ethoksifenil)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroksiethoksi)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroksiethoksi)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-benzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-metoksiethoksi)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroksietil)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(hidroksimetil)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorfenil)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorfenil)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,5-difluorfenil)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorfenil)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-chlorofenil)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(metoksimetil)fenil]-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oksopirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciklopropilmetil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciklopropilmetil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril
 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-5-karbonitril
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metoksifenil)-6-okso-1 H-pirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

15. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, që ka strukturën e mëposhtme:

4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-1-metil-6-okso-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorbenzonitril.

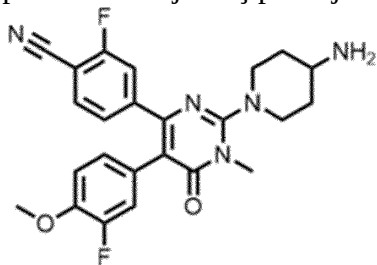
16. Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës me Formulë (I), sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.

17. Përbërësi me Formulë (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 16 për përdorim si një ilaç.

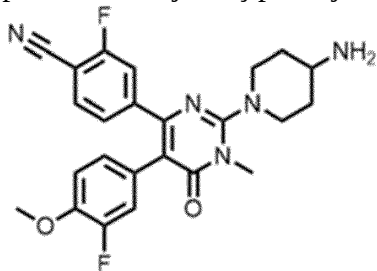
18. Përbërësi me Formulë (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 16 për përdorim si një ilaç për mjekimin e kancerit.

19. Përbërësi, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim sipas pretendimit 18, ku kanceri është leucemia mieloide akute (AML), kancer i prostatës, dhe kancer i gjirit.

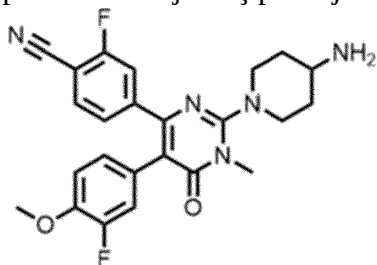
20. Një përbërës me Formulë (I), sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim si një ilaç për mjekimin e leucemisë mieloide akute (AML), ku përbërësi ka strukturën:



21. Një përbërës me Formulë (I), sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim si një ilaç për mjekimin e kancerit të prostatës, ku përbërësi ka strukturën:



22. Një përbërës me Formulë (I), sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim si një ilaç për mjekimin e kancerit të gjirit, ku ku përbërësi ka strukturën:



(11) 10755

(97) EP3762380 / 15/12/2021

(96) 19711769.0 / 04/03/2019

(22) 07/01/2022

(21) AL/P/ 2022/10

(54) AGONISTË TË RECEPTORIT TË FENILPIRROLIDINONIT ME FORMULË PEPTIDI 2
24/03/2022

(30) 201862638556 P 05/03/2018 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

(72) SHIRUDE, Pravin Sudhakar (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone

Biocon Park, Plot No. 2 & 3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road, Bommasandra,

Bangalore Karnataka 560 099); BALIGAR, Vishweshwaraiah (c/o Syngene International Limited Biocon

Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2 & 3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link

Road, Bommasandra, Bangalore Karnataka 560 099); SESHADRI, Balaji (c/o Syngene International

Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2 & 3 Bommasandra Industrial Area IV

Phase Jigani Link Road, Bommasandra, Bangalore Karnataka 560 099); CHATTOPADHYAY, Amit

Kumar (c/o Syngene International Limited Biocon Special Economic Zone Biocon Park, Plot No. 2 & 3

Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Link Road, Bommasandra, Bangalore Karnataka 560 099);

WURTZ,, Nicholas R. (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road,

Princeton, New Jersey 08543); KICK, Ellen K. (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and

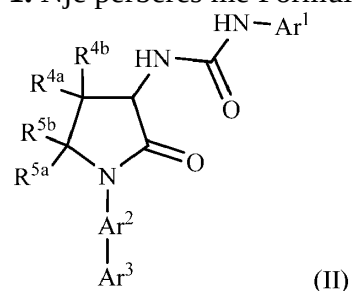
Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (II):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Ar¹ është aril i zëvendësuar me 1-2 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b} ose heteroaril monociklik me 1-3 heteroatome të përzgjedhur nga azot, oksigjen, dhe squfur, dhe i zëvendësuar me 1-2 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b};

Ar² është aril i zëvendësuar me 1-4 R^{2a} ose heteroaril 6-anëtarësh me 1-2 atome azot, dhe i zëvendësuar me 1-4 R^{2a};

Ar³ është aril i zëvendësuar me 1-4 R^{3a} ose heteroaril monociklik me 1-3 heteroatome të përzgjedhur nga azot, oksigjen, dhe squfur, dhe i zëvendësuar me 1-4 R^{3a};

R^{1a} është hidrogjen ose halo;

R^{1b} është halo, haloalkil, alkoksi, ose haloalkoksi;

R^{2a} është hidrogjen, ciano, halo, alkil, hidroksialkil, haloalkil, cikloalkil, alkoksi, ose haloalkoksi; përndryshe, dy grupe fqinje R^{2a} merren së bashku me atomet e karbonit të cilët ata bashkohen (fqinjëzohen) për të formuar një heterocikël me 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga azot, oksigjen, dhe squfur;

R^{3a} është ciano, halo, alkil, alkoksi, hidroksialkil, alkoksialkil, haloalkil, (R¹R²N)alkil, R¹R²N, alkilC(O)(R²)Nalkil, (alkil)₂(O)P, (alkoksi)₂(O)P, (alkoksi)(alkil)(O)P, (alkil)(O)(NR¹)S, alkilSO₂, ose alkilSO₂NH; përndryshe, dy grupe fqinje R^{3a} merren së bashku me atomet e karbonit të cilët ata bashkohen për të formuar një heterocikël me 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga azot, oksigjen, dhe squfur;

R^{4a} ose R^{4b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, alkil, alkoksi, hidroksialkil, alkoksialkil, ose haloalkoksi; përndryshe, R^{4a} dhe R^{4b} merren së bashku me atomin e karbonit të cili të dy ata bashkohen për të formuar një C₃₋₆ cikloalkil;

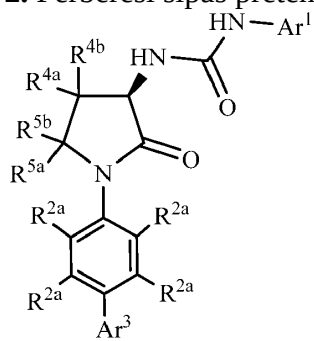
R^{5a} ose R^{5b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, alkil, hidroksialkil, alkoksialkil ose haloalkoksi;

R¹ është hidrogjen ose alkil; dhe

R^2 është hidrogjen ose alkil; ose R^1R^2N të marrë së bashku (si një e tërë) është azetidinil, oksazolil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, ose morfolinil, dhe është i zëvendësuar me 0-3 zëvendësues të përzgjedhur nga halo, alkil, dhe okso;

alkil do të thotë një grup alkil i drejtë ose i degëzuar i përbërë nga 1 deri 6 atome karbon; cikloalkil do të thotë një sistem unazor monociklik i përbërë nga 3 deri 7 atome karbon.

2. Përbërësi sipas pretendimit 1, me Formulë (III):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Ar^1 është fenil i zëvendësuar me 1-2 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b} ose heteroaril 6-anëtarësh me 1-3 atome azot dhe i zëvendësuar me 1 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b} ;

Ar^3 është fenil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a} ose heteroaril 5- deri 6- anëtarësh me 1-3 atome azot dhe i zëvendësuar me 1-3 R^{3a} ;

R^{1a} është hidrogjen ose halo;

R^{1b} është halo, C_{1-4} haloalkil, C_{1-4} alkoksi, ose C_{1-4} haloalkoksi;

R^{2a} është hidrogjen, halo, C_{1-4} alkil, C_{1-4} hidroksialkil, C_{1-4} haloalkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{1-4} alkoksi, ose C_{1-4} haloalkoksi;

R^{3a} është ciano, halo, C_{1-4} alkil, C_{1-4} hidroksialkil, C_{1-4} alkoksialkil, C_{1-4} haloalkil, $(R^1R^2N)C_{1-4}$ alkil, R^1R^2N , C_{1-4} alkilC(O)(R^2)NC $_{1-4}$ alkil, $(C_{1-4}$ alkil) $_2$ (O)P, $(C_{1-4}$ alkoksi) $_2$ (O)P, $(C_{1-4}$ alkoksi)(C_{1-4} alkil)(O)P, C_{1-4} alkilSO $_2$, ose C_{1-4} alkilSO $_2$ NH;

R^1R^2N të marrë së bashku është oksazolil ose pirrolidinil dhe është i zëvendësuar me 0-3 zëvendësues të përzgjedhur nga halo, alkil, dhe okso;

R^{4a} ose R^{4b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_{1-4} alkil, ose C_{1-4} hidroksilalkil; përndryshe,

R^{4a} dhe R^{4b} merren së bashku me atomin e karbonit të cili të dy ata bashkohen për të formuar një C_{3-6} cikloalkil; dhe

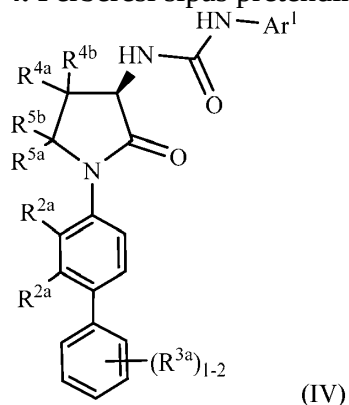
R^{5a} ose R^{5b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} hidroksilalkil, ose C_{1-4} alkoksialkil.

3. Përbërësi sipas pretendimit 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Ar^1 është fenil i zëvendësuar me 1-2 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b} , piridinil i zëvendësuar me 1 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b} , ose pirazinil i zëvendësuar me 1 R^{1a} dhe 1-2 R^{1b} ; dhe

Ar^3 është fenil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a} , pirazolil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a} , piridinil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a} , ose pirimidinil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a} .

4. Përbërësi sipas pretendimit 2 ose 3, me Formulë (IV):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Ar¹ është fenil i zëvendësuar me 1-2 R¹ᵃ dhe 1-2 R¹ᵇ, piridinil i zëvendësuar me 1 R¹ᵃ dhe 1-2 R¹ᵇ, ose pirazinil i zëvendësuar me 1 R¹ᵃ dhe 1-2 R¹ᵇ;

R¹ᵃ është hidrogjen ose halo;

R¹ᵇ është halo, C₁-₄ haloalkil, C₁-₄ alkoksi, ose C₁-₄ haloalkoksi;

R²ᵃ është hidrogjen, halo, C₁-₄ alkil, C₁-₄ hidroksialkil, C₁-₄ haloalkil, C₃-₆ cikloalkil, C₁-₄ alkoksi, ose C₁-₄ haloalkoksi;

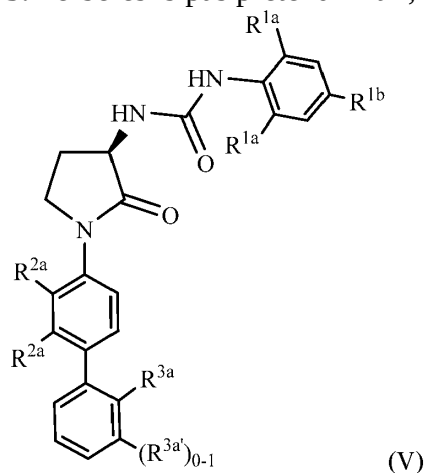
R³ᵃ është ciano, halo, C₁-₃ alkil, C₁-₃ hidroksialkil, C₁-₃ alkoksialkil, C₁-₃ haloalkil, R¹R²N, (C₁-₃ alkil)₂(O)P, (C₁-₃ alkoksi)₂(O)P, (C₁-₃ alkoksi)(C₁-₃ alkil)(O)P, C₁-₃ alkilSO₂, ose C₁-₃ alkilSO₂NH;

R⁴ᵃ ose R⁴ᵇ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C₁-₃ alkil, ose C₁-₃ hidroksilalkil; përndryshe,

R⁴ᵃ dhe R⁴ᵇ merren së bashku me atomin e karbonit të cili të dy ata bashkohen për të formuar një C₃-₆ cikloalkil; dhe

R⁵ᵃ ose R⁵ᵇ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C₁-₃ alkil, C₁-₃ hidroksilalkil, ose C₁-₃ alkoksialkil.

5. Përbërësi sipas pretendimit 4, me Formulë (V):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R¹ᵃ është hidrogjen ose F;

R¹ᵇ është halo, C₁-₂ haloalkil, ose C₁-₂ alkoksi;

R²ᵃ është hidrogjen, halo, C₁-₃ alkil, C₁-₃ haloalkil, ose C₃-₆ cikloalkil;

R³ᵃ është halo, hidroksialkil, alkoksialkil, (C₁-₂ alkil)₂(O)P, (C₁-₂ alkoksi)₂(O)P, (C₁-₂ alkoksi)(C₁-₂ alkil)(O)P, C₁-₂ alkilSO₂, ose C₁-₂ alkilSO₂NH; dhe

R³ᵃ' është halo.

6. Përbërësi sipas pretendimit 5, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R^{1a} është hidrogjen ose F;

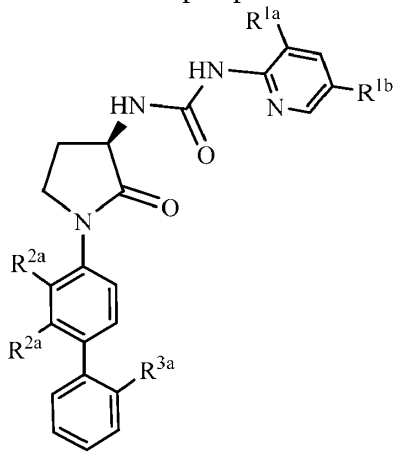
R^{1b} është F, Cl, ose CF₃;

R^{2a} është hidrogjen, F, Cl, izopropil, CF₃, ose ciklopropil;

R^{3a} është (CH₃)₂(O)P, (CH₃CH₂)₂(O)P, (CH₃CH₂O)(CH₃)(O)P, CH₃SO₂, ose CH₃SO₂NH; dhe

R^{3a'} është F.

7. Përbërësi sipas pretendimit 4, me Formulë (VI):



(VI)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

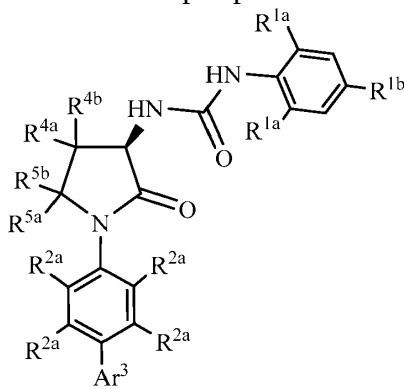
R^{1a} është hidrogjen ose halo;

R^{1b} është halo, C₁₋₂haloalkil, ose C₁₋₂ alkoksi;

R^{2a} është hidrogjen, halo, C₁₋₃ alkil, ose C₃₋₆ cikloalkil;

R^{3a} është (C₁₋₂ alkil)₂(O)P, (C₁₋₂ alkoksi)₂(O)P, (C₁₋₂ alkoksi)(C₁₋₂ alkil)(O)P, C₁₋₂ alkilSO₂, ose C₁₋₂ alkilSO₂NH.

8. Përbërësi sipas pretendimit 2 ose 3, me Formulë (VII):



(VII)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Ar³ është pirazolil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a}, piridinil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a}, ose pirimidinil i zëvendësuar me 1-3 R^{3a};

R^{1a} është hidrogjen ose halo;

R^{1b} është halo, C₁₋₄ haloalkil, C₁₋₄ alkoksi, ose C₁₋₄ haloalkoksi;

R^{2a} është hidrogjen, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄hidroksialkil, C₁₋₄haloalkil, C₃₋₆ cikloalkil, C₁₋₄ alkoksi, ose C₁₋₄haloalkoksi;

R^{3a} është ciano, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄hidroksialkil, C₁₋₄ alkoksialkil, (R¹R²N)C₁₋₄ alkil, R¹R²N-, (C₁₋₄ alkil)₂(O)P, (C₁₋₄ alkoksi)₂(O)P, (C₁₋₄ alkoksi)(C₁₋₄ alkil)(O)P, C₁₋₄ alkilSO₂, ose C₁₋₄ alkilSO₂NH;

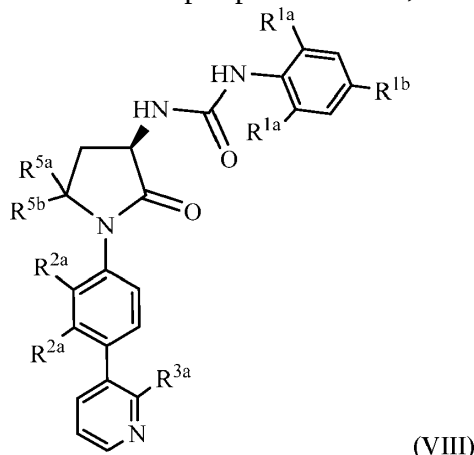
R¹ është hidrogjen ose alkil;

R^2 është hidrogjen ose alkil; ose R^1R^2N të marrë së bashku është oksazolil ose pirrolidinil, dhe është i zëvendësuar me 0-3 zëvendësues të përzgjedhur nga halo, alkil, ose okso;

R^{4a} ose R^{4b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksialkil, ose C_{1-4} haloalkoksi; R^{4a} dhe R^{4b} merren së bashku me atomin e karbonit të cili të dy ata bashkohen për të formuar një C_{3-6} cikloalkil; dhe

R^{5a} or R^{5b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkoksialkil, ose C_{1-4} haloalkoksi.

9. Përbërësi sipas pretendimit 8, me Formulë (VIII):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R^{1a} është hidrogjen ose halo;

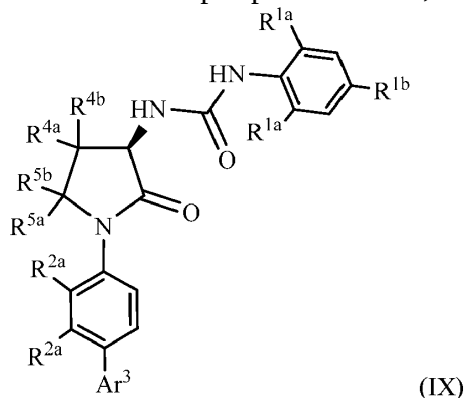
R^{1b} është halo, C_{1-2} haloalkil, ose C_{1-2} alkoksi;

R^{2a} është hidrogjen, halo, C_{1-3} alkil, ose C_{3-6} cikloalkil;

R^{3a} është $(C_{1-2}$ alkil) $_2$ (O)P, $(C_{1-2}$ alkoksi) $_2$ (O)P, $(C_{1-2}$ alkoksi)(C_{1-2} alkil)(O)P, C_{1-2} alkilSO $_2$, ose C_{1-2} alkilSO $_2$ NH; dhe

R^{5a} ose R^{5b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C_{1-2} alkil.

10. Përbërësi sipas pretendimit 1, me Formulë (IX):



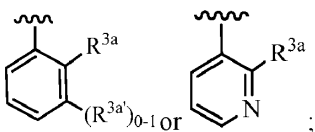
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R^{1a} është hidrogjen ose halo;

R^{1b} është halo, C_{1-2} haloalkil, ose C_{1-2} alkoksi;

R^{2a} është hidrogjen, halo, C_{1-2} haloalkil, C_{1-3} alkil, ose C_{3-6} cikloalkil;

Ar^3 është



R^{3a} është $(C_{1-2}$ alkil) $_2$ (O)P, $(C_{1-2}$ alkoksi)(C_{1-2} alkil)(O)P, ose C_{1-2} alkilSO $_2$ NH;

R^{3a} është halo;

R^{4a} ose R^{4b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_{1-2} alkil, ose C_{1-2} hidroksialkil; ose R^{4a} dhe R^{4b} merren së bashku me atomin e karbonit të cili të dy ata bashkohen për të formuar një C_{3-6} cikloalkil; dhe

R^{5a} ose R^{5b} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_{1-2} alkil, C_{1-2} hidroksialkil, ose C_{1-2} alkoksialkil.

11. Përbërësi sipas pretendimit 4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R^{4a} është hidrogjen;

R^{4b} është hidrogjen;

R^{5a} është C_{1-2} alkil, C_{1-2} hidroksialkil, ose C_{1-2} alkoksialkil; dhe

R^{5b} është hidrogjen.

12. Përbërësi sipas pretendimit 4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

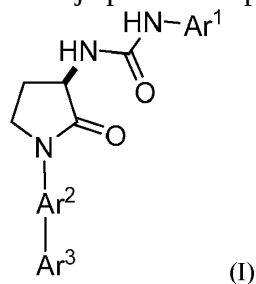
R^{4a} është C_{1-2} alkil;

R^{4b} është C_{1-2} alkil;

R^{5a} është hidrogjen; dhe

R^{5b} është hidrogjen.

13. Një përbërës sipas pretendimit 1, me Formulë (I):



ku:

Ar^1 është fenil, piridinil, ose piridazinil dhe është i zëvendësuar me 1 zëvendësues halo, haloalkil ose haloalkoksi në pozicionin 4 dhe me 0-2 zëvendësues shtesë halo ose haloalkil;

Ar^2 është fenil ose piridinil dhe është i zëvendësuar me 0-2 zëvendësues të përzgjedhur nga ciano, fluoro, alkil, haloalkil, cikloalkil, alkoksi, dhe haloalkoksi;

Ar^3 është fenil ose piridinil dhe është i zëvendësuar me 0-2 zëvendësues të përzgjedhur nga ciano, halo, hidroksialkil, alkoksialkil, (R^1R^2N) alkil, $(alkil)_2(O)P$, $(alkil)(O)(NR^1)S$, $alkilSO_2$, dhe $alkilSO_2NH$;

R^1 është hidrogjen ose alkil; dhe

R^2 është hidrogjen ose alkil;

ose $(R^1)(R^2)N$ të marrë së bashku është azetidini, pirrolidini, piperidini, piperazini, ose morfolini dhe është i zëvendësuar me 0-3 zëvendësues të përzgjedhur nga halo dhe alkil; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

14. Një përbërës sipas pretendimit 13, ku Ar^1 është fenil i zëvendësuar me 1 zëvendësues halo, haloalkil ose haloalkoksi në pozicionin 4 dhe me 0-2 zëvendësues shtesë halo ose haloalkil.

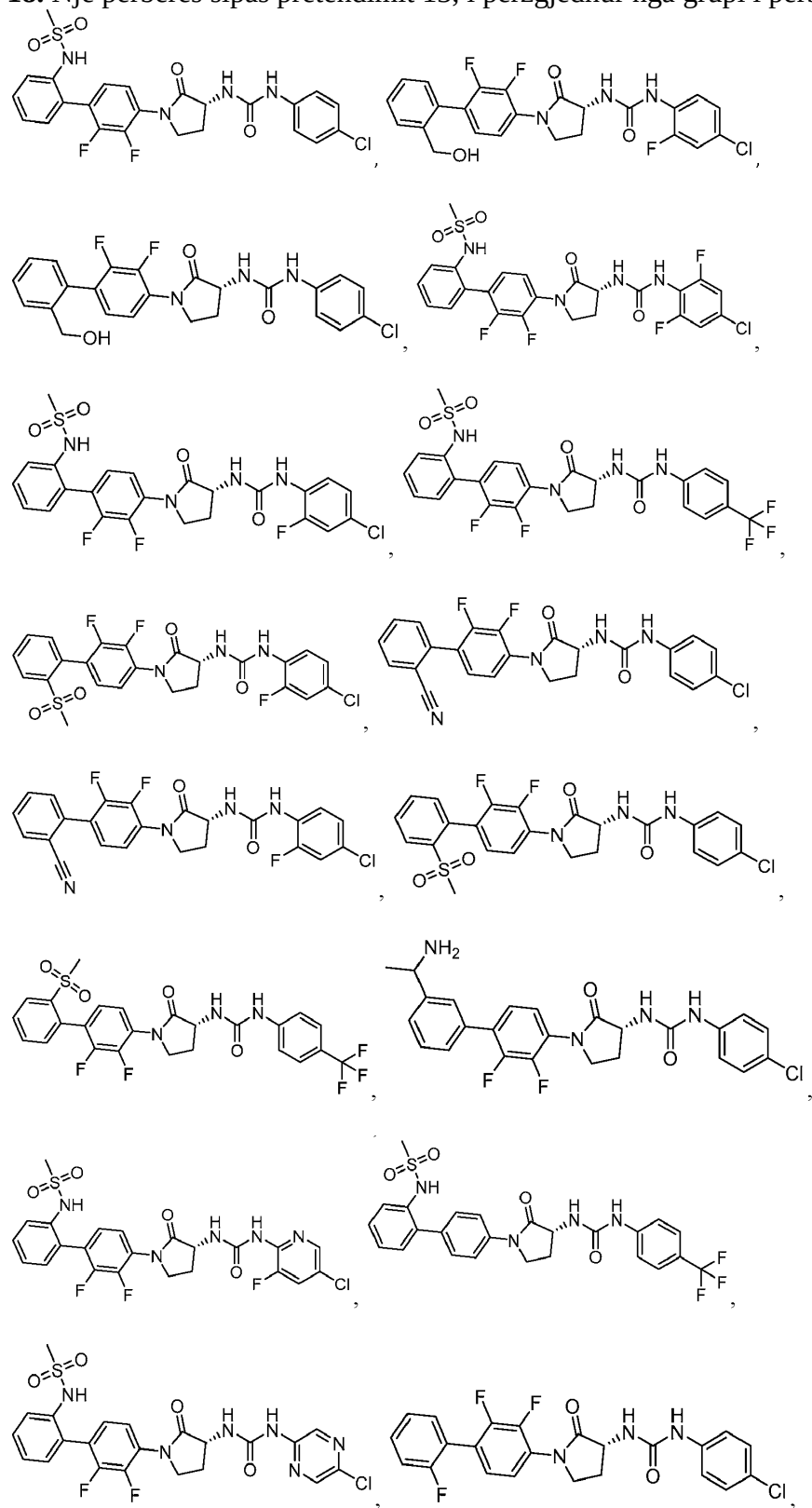
15. Një përbërës sipas pretendimit 13, ku Ar^2 është fenil i zëvendësuar me 0 zëvendësues, 1 zëvendësues alkil ose cikloalkil, ose 1-2 zëvendësues fluori.

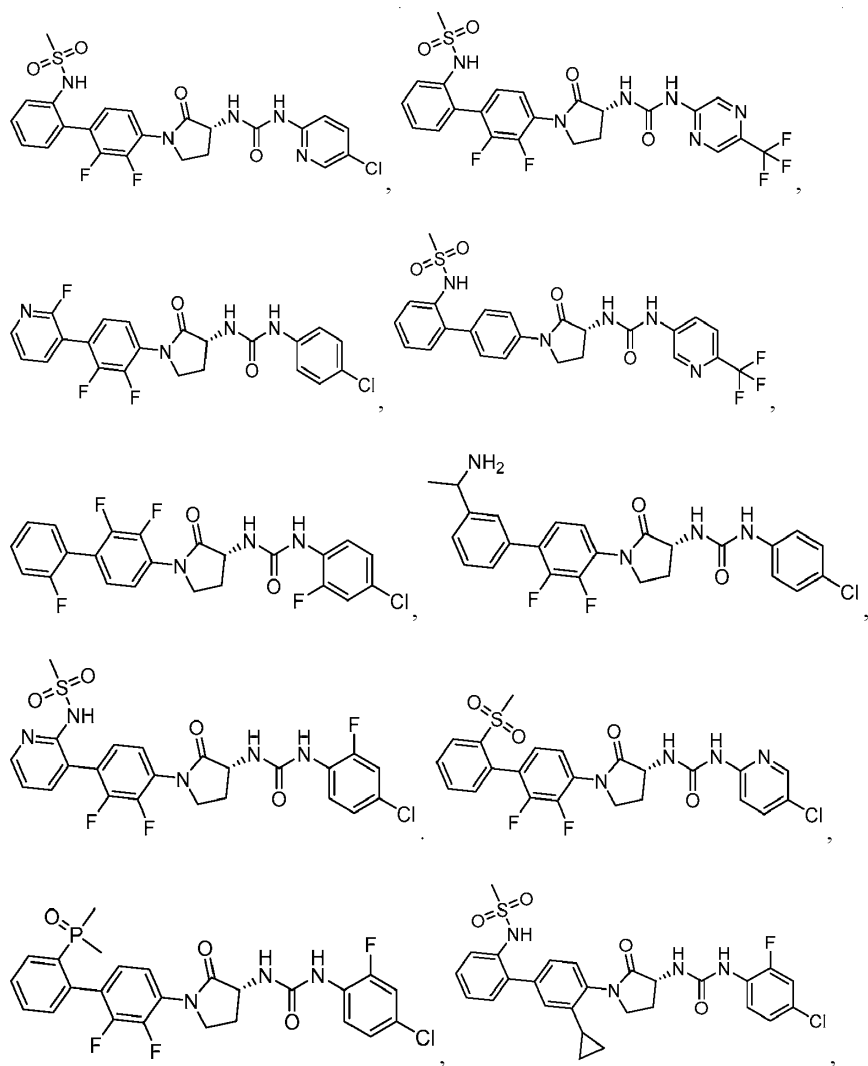
16. Një përbërës sipas pretendimit 13, ku Ar^3 është fenil i zëvendësuar me 1-2 zëvendësues të përzgjedhur nga ciano, halo, hidroksialkil, alkoksialkil, (R^1R^2N) alkil, $(alkil)_2(O)P$, $(alkil)(O)(NR^1)S$, $alkilSO_2$, dhe

alkilSO₂NH.

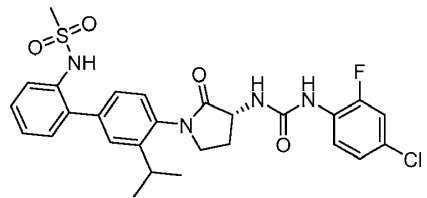
17. Një përbërës sipas pretendimit 13, ku R¹ është hidrogjen dhe R² është hidrogjen.

18. Një përbërës sipas pretendimit 13, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga



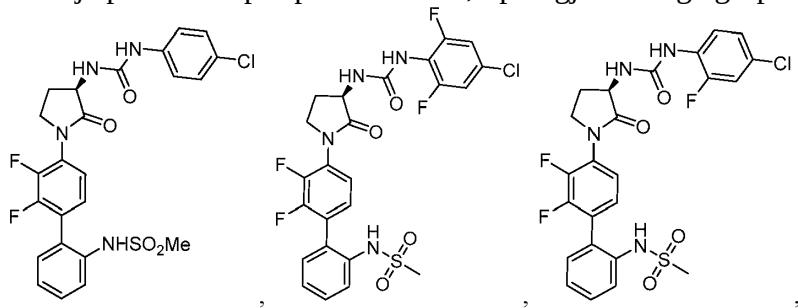


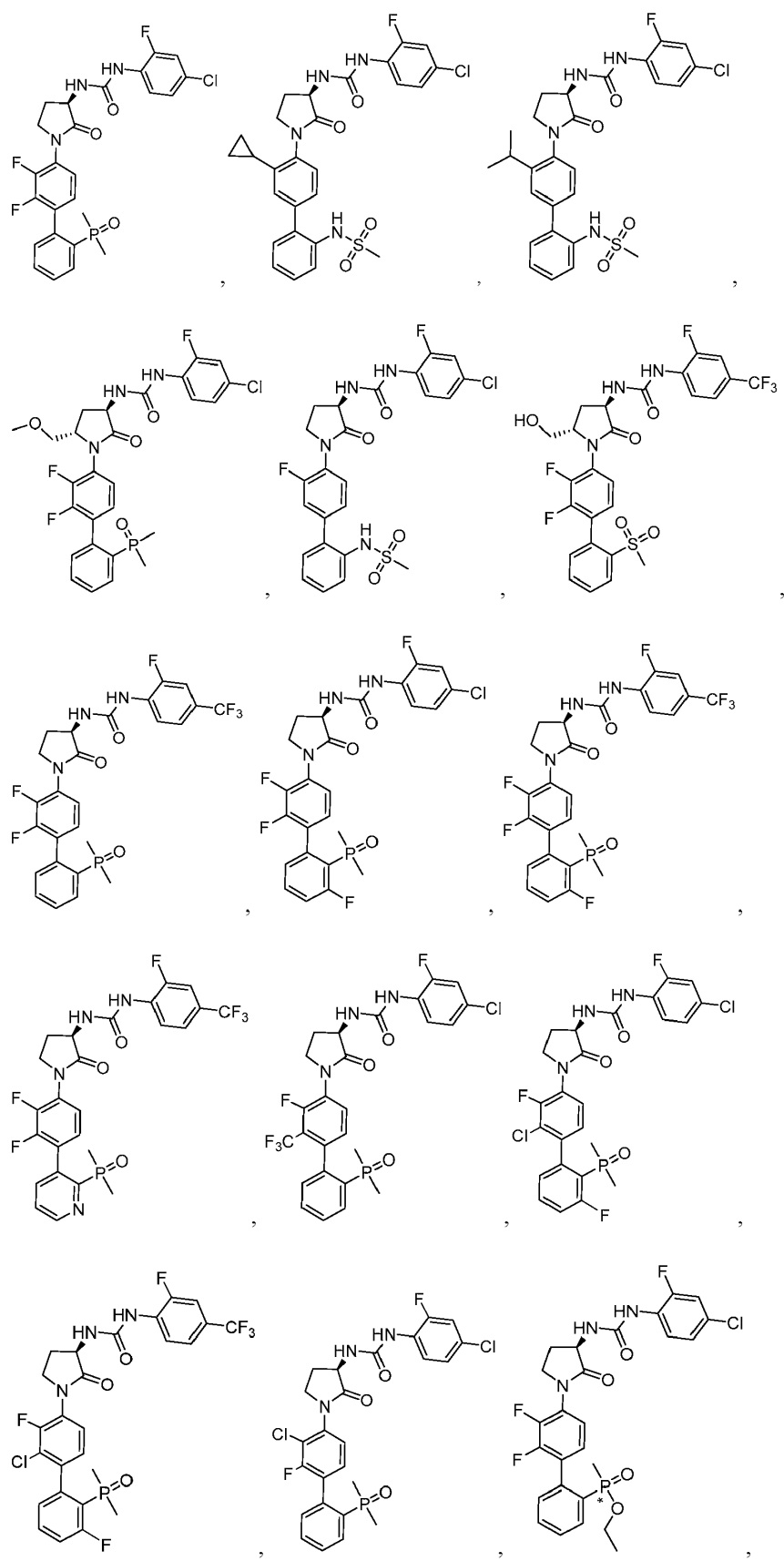
dhe

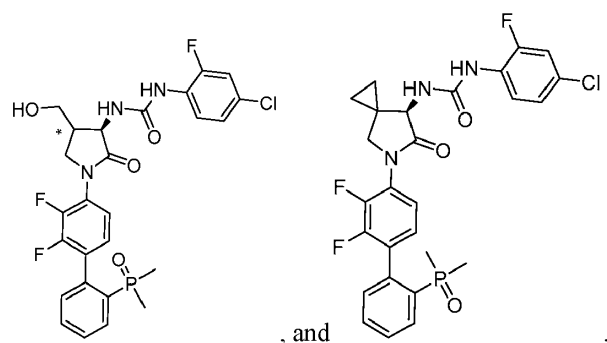
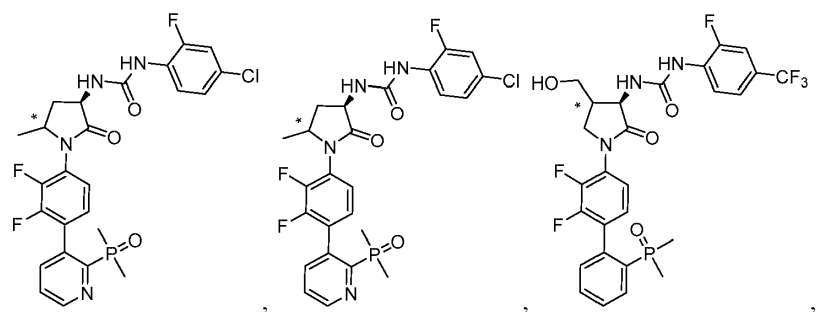
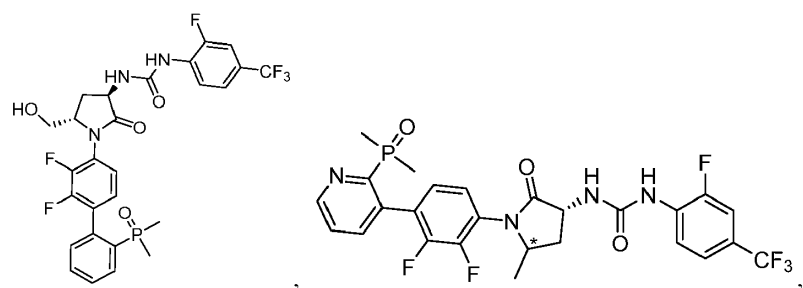
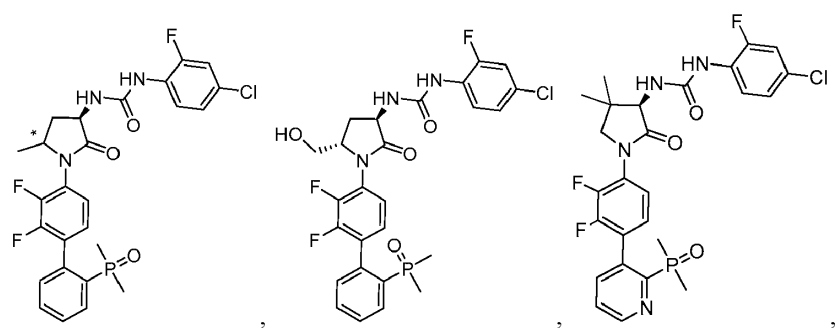


ose një krupë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

19. Një përbërës sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

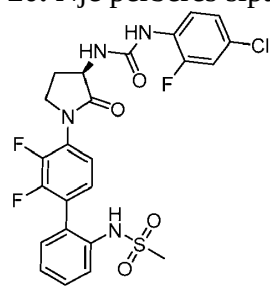






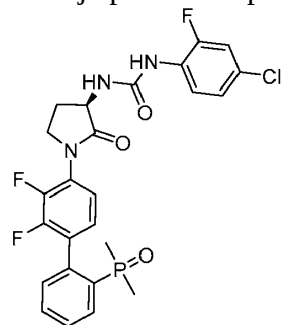
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

20. Një përbërës sipas pretendimit 19, që është



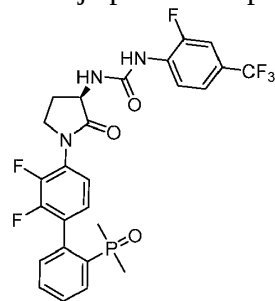
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

21. Një përbërës sipas pretendimit 19, që është



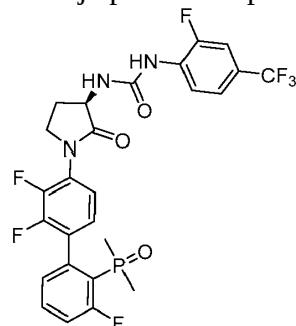
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

22. Një përbërës sipas pretendimit 19, që është



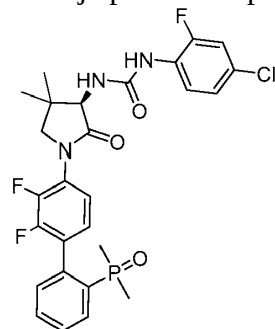
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

23. Një përbërës sipas pretendimit 19, që është



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

24. Një përbërës sipas pretendimit 19, që është



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

25. Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një bartës, tretës ose mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.

26. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij ose një përbërje sipas pretendimit 25 për përdorim në terapi.

27. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e sëmundjes së zemrës në një pacient në nevojë për të.

28. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 27, ku sëmundja e zemrës përzgjidhet nga grupi i përbërë nga angina pectoris, angina e paqëndrueshme, infarkti i miokardit, dështimi i zemrës, sëmundja koronare akute, dështimi akut i zemrës, dështimi kronik i zemrës dhe dëmtimi kardial iatrogjenik.

29. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 28, ku dështimi i zemrës përzgjidhet nga grupi i përbërë nga insufiçenca kardiake kongjестive, insufiçenca kardiake sistolike, insufiçenca kardiake diastolike, insufiçenca kardiake me fraksion nxjerrjeje të pakësuar (HFREF), insufiçenca kardiake me fraksion nxjerrjeje të ruajtur (HFPEF), insufiçenca kardiake akute, insufiçenca kronike e zemrës me origjinë ishemike dhe joishemike.

30. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 28, ku sëmundja e zemrës është dështimi i zemrës.

(11) **10756**

(97) EP3728220 / 05/01/2022

(96) 18829962.2 / 21/12/2018

(22) 10/01/2022

(21) AL/P/ 2022/14

(54) **PËRGATESA FARMACEUTIKE**

24/03/2022

(30) 201721812 22/12/2017 GB

(71) Reviral Limited

Stevenage Bioscience Catalyst Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2FX, GB

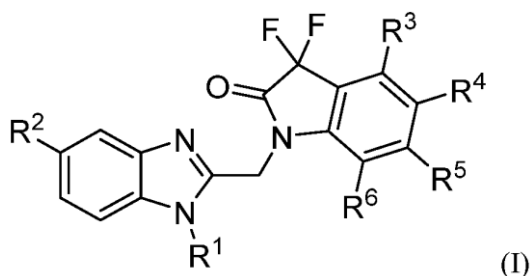
(72) GOOD, James (c/o ReViral Limited Stevenage Bioscience Catalyst Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2FX)

(74) Arben Kryeziu

Rruga "Idriz Dollaku", Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tiranë, Kutia Postare 8198

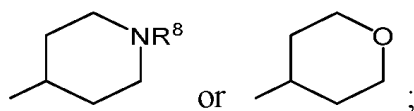
(57)

1. Përgatesë e cila është një benzimidazole e formulës (I):



ku:

R¹ është -(CH₂)_m-R⁷,

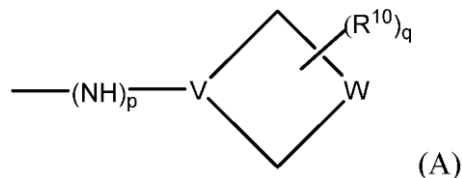


R^2 është H, halo, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=NH)-NH_2$ ose $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NHR^9$;

R^3 është H, F ose Cl;

secila prej R^4 , R^5 dhe R^6 është në mënyrë të pavarur nga njera tjetra H ose F;

R^7 është C_1-C_6 alkil, CF_3 , $-SO_2R^{11}$, $-NH-(CH_2)_2-(NH)_r-R^8$, $-NH-CH(R^8R^9)$ ose një grup i formulës së mëposhtme (A):



W është $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_r-S(O)_2-CH_2-$ ose $-(CH_2)_r-NR^8-CH_2-$;

m është një numër i plotë nga 1 deri 3;

n është 1 ose 2;

p është 1 dhe V është CH; ose p është 0 dhe V është N;

q është 0 ose 1;

r është 0 ose 1;

R^8 është H, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2CF_3$, $-COR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^9)_2$ ose $-(CH_2)_nSO_2R^{11}$;

R^9 është H ose C_1-C_6 alkil, ku secila nga R^9 është e njëjtë ose e ndryshme kur dy janë të pranishme;

R^{10} është $-SO_2R^{11}$, $-SO_2CF_3$, $-COR^{11}$, $-CON(R^9)_2$ ose $-(CH_2)_nSO_2R^{11}$; dhe

R^{11} është C_1-C_6 alkil;

ose një krupë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

2. Përgatësë sipas pretendimit 1 ku R^1 është $-(CH_2)_m-R^7$ në të cilën m është 2 ose 3 dhe R^7 përzgjidhet nga:

(i) $-NH-(CH_2)_2-(NH)_r-R^8$ ku r është 0 ose 1 dhe R^8 përzgjidhet nga $-SO_2Me$, $-SO_2Et$ dhe $-SO_2CF_3$;

(ii) C_1-C_6 alkil, CF_3 ose $-SO_2R^{11}$;

(iii) $-NH-CH(R^8R^9)$ ku R^8 është $-CONH_2$ ose $-CONMe_2$ dhe R^9 është C_1-C_6 alkil.

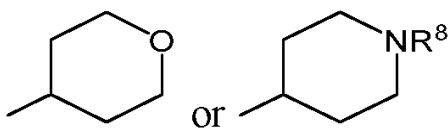
(iv) një grup i formulës (A) në të cilin p është 1, q është 0, V është CH dhe W është $-(CH_2)_r-S(O)_2-CH_2-$ ose $-(CH_2)_r-NR^8-CH_2-$ ku r është 0 dhe R^8 është $-SO_2Me$ ose $-SO_2Et$;

(v) një grup i formulës (A) ku p është 0, V është N, W është $-(CH_2)_m-$ ku m është një numër i plotë prej 1 deri 3, q është 1 dhe R^{10} është $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-CONH_2$ ose $-CONMe_2$; dhe

(vi) një grup i formulës (A) ku p është 0, V është N, q është 0 dhe W është $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_r-S(O)_2-CH_2-$ ose $-(CH_2)_r-NR^8-CH_2-$ ku r është 0 ose 1 dhe R^8 është $-SO_2Me$, $-SO_2Et$ ose $-COMe$.

3. Përgatësë sipas pretendimit 1 ku:

R^1 është



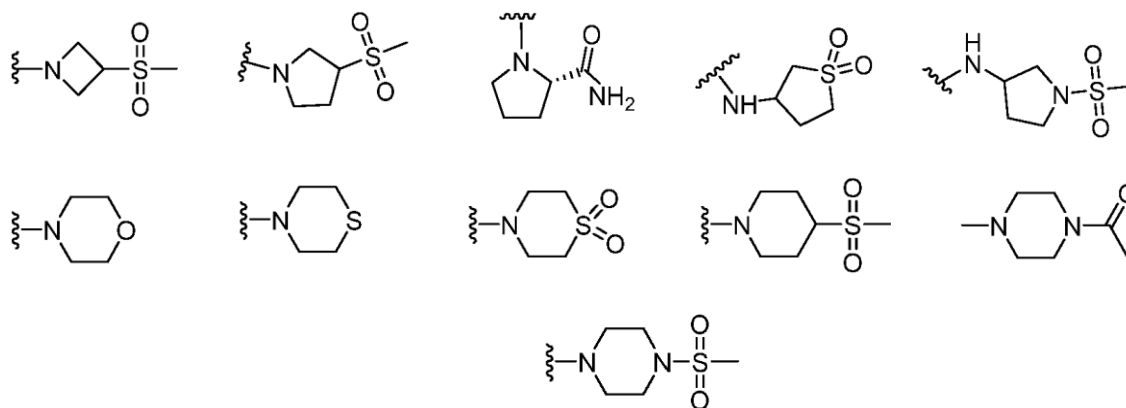
në të cilën R^8 është H, $-SO_2R^{11}$, $-COMe$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^9)_2$ ose $-(CH_2)_nSO_2R^{11}$.

4. Përgatesë sipas pretendimit 3 ku

-SO₂R¹¹ është -SO₂Me ose -SO₂Et;
 -CON(R⁹)₂ është -CONH₂ ose -CONMe₂; dhe
 -(CH₂)_nSO₂R¹¹ është -CH₂CH₂SO₂Me.

5. Përgatesë sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku R² është Cl ose -CH₂NH₂.

6. Përgatesë sipas pretendimit 1 ose 2 ku grupi i formulës (A) përzgjidhet nga strukturat e mëposhtme:



7. Përgatesë sipas pretendimit 1 e cila përzgjidhet nga:

1-{{5-Kloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-[3-(4-metanesulfonilpiperazin-1-il)propil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-[3-((2-metanesulfoniletil)amino)propil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-[3-(3-metanesulfonilpirrolidin-1-il)propil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-(3-metanesulfonilpropil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 tert-Butil 4-{{5-kloro-2-[(3,3-difluoro-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metil]-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidine-1-karboksilate;
 1-{{5-Kloro-1-(piperidin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-(1-metanesulfonilpiperidin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-[1-(etanesulfonil)piperidin-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-(oksan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-(oksan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3,6-trifluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;
 1-{{5-Kloro-1-(oksan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil}-3,3,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-one;

1-{{[5-(Aminometil)-1-(3-metilbutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-one;
1-{{[5-(Aminometil)-1-(3-metilbutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}-3,3,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-one;
1-{{[5-(Aminometil)-1-(3-metilbutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}-4-kloro-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-one; dhe
1-{{[5-(Aminometil)-1-(3-metilbutil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}-3,3,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-one;

dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

8. Përbërje farmaceutike e cila përfshin një përgatesë ashtu siç përcaktohet nëçdonjerin prej pretendimeve 1 deri në 7 dhe një mbartës ose diluent farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Përgatesë siç përcaktohet nëçdonjerin prej pretendimeve 1-7, për t'u përdorur në trajtimin e trupit të njeriut ose të kafshës me anë të terapisë.

10. Përgatesë siç përcaktohet nëçdonjerin prej pretendimeve 1 deri në 7, për t'u përdorur në trajtimin ose parandalimin e një infeksioni RSV .

11. Produkt që përmban:

(a)një përgatesë siç përcaktohet nëçdonjerin prej pretendimeve 1 deri në 7; dhe
(b)një ose më shumë agjentë të tjerë terapeutikë;

për përdorim simultan, veç e veç ose të një pas njëshëm në trajtimin e një subjekti që vuan ose që dyshohet se vuan nga një infeksion RSV.

12. Produkt sipas pretendimit 11, ku agjenti tjetër terapeutik është:

- (i) një inhibitor i proteinës së nukleoapsid (N) i RSV;
- (ii) një inhibitor proteine, si psh ai që frenon proteinën fosfoproteine (P) dhe/ose proteinën e madhe (L);
- (iii)një antitруп monoklonal anti-RSV, si psh një antitруп i proteinës F;
- (iv)një përgatesë e receptorit e tipit Toll imunomodulator;
- (v)një anti-viral i virusit respirator, si p.sh. një përgatesë anti-influenca dhe/ose anti-rhinovirus; dhe/ose
- (vi)një përgatesë anti-inflamatore.

13. Përbërje farmaceutike që përbëhet nga (a) një përgatesë ashtu siç përcaktohet nëçdonjerin prej pretendimeve 1 deri në 7, dhe (b) një ose më shumë agjentë terapeutikë siç përcaktohet në pretendimin 12, së bashku me një mbartës ose një diluent farmaceutikisht të pranueshëm .

14. Proçes për prodhimin e një kripe farmaceutikisht të pranueshme të përcaktuar në pretendimin 1, proçes i cili përfshin trajtimin e benzimidazoles të formulës (I) siç përcaktohet në pretendimin 1 me një acid të përshtatshëm në një solvent të përshtatshëm.

15. Proçes sipas pretendimit 14, ku acidi që përdoret në të përzgjidhet nga acidi hidroklorik, acidi hidrobromik, acidi hidrojodik, acidi sulfurik, acidi nitrik, acidi fosforik, acidi metanesulfonik, acidi

benzenesulfonik, acidi formik, acidi acetik, acidi trifluoroacetik, acidi propionik, acidi oksalik, acidi malonik, acidi succinik, acidi fumarik, acidi maleik, acidi laktik, acidi malik, acidi tartarik, acidi citrik, acidi etansulfonik, acidi aspartik dhe acidi glutamik.

(11) **10757**

(97) EP3693025 / 13/10/2021

(96) 20151479.1 / 20/04/2012

(22) 11/01/2022

(21) AL/P/ 2022/15

(54) VIRIONET E VIRUSIT TË LIDHUR ME ADENO ME VARIANTIN KAPSID DHE METODA E PËRDORIMIT TË TYRE

24/03/2022

(30) 201161478355 P 22/04/2011 US

(71) The Regents of the University of California

1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, US

(72) KLIMCZAK, Ryan R. (53 Clarendon Avenue, San Francisco, CA 94114); BYRNE, Leah C.T. (112 Barker Hall University of California, Berkeley, CA 94720); SCHAFFER, David V. (7112 Pelican St., Danville, CA 94506-1176); FLANNERY, John G. (1054 Cragmont Avenue, Berkeley, CA 94708-1434); DALKARA MOUROT, Deniz (30 rue Maurice BarresDombasle sur Meurthe, 54110 Paris); VISEL, Meike (6532 Knott Avenue, El Cerrito, CA 94530); KOERBER, James, T. (325 Lenox Avenue 402, Oakland, CA 94610)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

1. Një virus rikombinant I lidhur me adeno (rAAV) virion, ose një kompozim farmaceutik që përmban virusin e përmendur, për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje okulare në një primat njeri ose jo-njeri në nevojë të saj, ku kompozimi për më tepër për përmban një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm, dhe ku virusi rikombinant I lidhur me adeno (rAAV) përmban:

a) një variant të proteinës kapsid AAV2, ku variant I proteinës kapsid AAV përmban një futje të një peptide në lakun GH të protein skapsid krahasuar me një protein kapsidi ke prindërore korresponduese AAV, ku futja përfshin një sekuencë aminoacidi LALGETTRPA (SEQ ID NO:45); dhe

b) një acid nukleik heterolog që përfshin një sekuencë nukleotidi që kodon një product gjeni; ku variant I proteinës kapside AAV2 jep infektivitet të rritur të një qelize të retinës nga virionir AAV, krahasuar me infektivitetin e qelizës së retinës nga një virion AAV që përmban një protein kapside AAV2 të llojit të egër, dhe ku trajtimi në fjale është me injeksion intravitreal të varionitr AAV ose kompozimit farmaceutik.

2. Virionir AAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku vendndodhja e futjes është brenda aminoacideve 570-611 të proteinës kapside AAV2 të parashtruar në SEQ ID NO:1.

3. Virionir AAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimet 1, ku vendndodhja e futjes është Brenda aminoacideve 587-588 të proteinës kapside AAV2 të parashtruar në SEQ ID NO:1.

4. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik përpërdorim sipas pretendimet 3, ku futja përbëhet nga sekuenca e aminoacidit LALGETTRPA (SEQ ID NO:45) I tillë që proteina kapsid AAV2 përfshin sekuencën NLALGETTRPAR.
5. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik përpërdorim sipas cilido prej pretendimeve 1-4, ku sëmundja okulare është glaukomë, retinitis pigmentosa, degjenerimimakular, retinoskizi, Leber Congenital Amaurosis, reteinopatiadiabetike, akromotopsia, oseverbëria e ngjyrave.
6. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas cilido prej pretendimeve 1-4, ku produkti I gjenit është njënjë ARN ndërhyrëse, një aptamer ose një polipeptid.
7. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimet 6, ku produkti I gjenit është një polipeptidi zgjedhur nga grupi që përbëhet prej:faktorit neurotrofik të rrjedhur nga glial, faktorit 2 të rritjesfibroblast, neurturin, faktorit neurotrofikciliar, faktorit të rritjes së nervit, faktorit neurotrofik të rrjedhur nga truri, faktorit të rritjesepidermal, rhodopsin, inhibitorittëapoptozistëlidhur me X, retinoschisin, RPE65, proteinës 1 qëndër vepron me retinitis pigmentosa GTPase, peripherin, peripherin-2, një rhodopsin, dhe Sonic hedgehog.
8. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimet 6, ku produkti I gjenit është një polipeptid I zgjedhur nga një receptor I tretshëm I faktorit të rritjes endotelialevaskulare (VEGF), një antitrupe që lidh VEGF, dhe një polipeptidfuzioni Fc që përfshin një polipeptid të tretshëm Fit.
9. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimet 6, ku produkti I gjenit është një polipeptid, dhe ku polipeptidi është një polipeptid fuzioni Fc që përfshin një polipeptid të tretshëm Fit.
10. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimet 6, ku produkti I gjenit është një polipeptid, dhe ku polipeptidi është një nën-njësi alfa e kanalit kation të mbyllur me fotoreceptorkonik cGMP (CNGA3)ose nën-njësi beta e kanalit kation të mbyllur me fotoreceptorkonik cGMP (CNGB3).
11. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimet6, ku produkti I gjenit është një polipeptid, dhe ku polipeptidi është L-opsin, M-opsin, ose S-opsin.
12. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas cilido prej pretendimeve 1-4 ose 6-11, ku sëmundja okulare është degjenerimi makulareksudativi lidhur me moshën.
13. VirionirAAV ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas cilido prej pretendimeve 1-4 ose 6-11, ku sëmundja okulare është edema makulareadiabetike.

(11) **10758**

(97) EP3030519 / 05/01/2022

(96) 14834292.6 / 08/08/2014

(22) 11/01/2022

(21) AL/P/ 2022/16

(54) **PËRBËRJET BENZOKSABOROLE TRICIKLIKE DHE PËRDORIMET E TYRE**

24/03/2022

(30) 201361864496 P 09/08/2013 US and 201361918976 P 20/12/2013 US

(71) GlaxoSmithKline Intellectual Property (No. 2) Limited and Anacor Pharmaceuticals, Inc.

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB ;235 East 42nd Street , New York, NY 10017, US

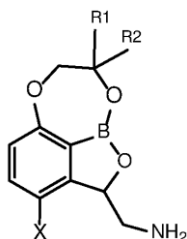
(72) BARROS-AGUIRRE, David (c/o GlaxoSmithKlineParque Tecnologico de MadridCalle Doctor Severo Ochoa, 28760 Tres Cantos, Madrid); GIORDANO, Ilaria (c/o GlaxoSmithKlineParque Tecnologico de MadridCalle Doctor Severo Ochoa, 28760 Tres Cantos, Madrid); LI, Xianfeng (c/o Anacor Pharmaceuticals Inc.1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303); PLATTNER, Jacob J. (c/o Anacor Pharmaceuticals Inc.1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303); ALLEY, M.R.K. (Dickon) (c/o Anacor Pharmaceuticals Inc.1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303);HERNANDEZ, Vincent S. (c/o Anacor Pharmaceuticals Inc.1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303)

(74) Gazmir Isakaj

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

(57)

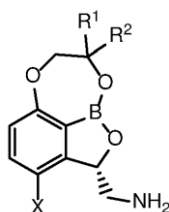
1. Një përbërje që ka strukturën si tregohet në Formulën II:



Formula II

ku X është zgjedhur nga klor ose brom dhe R^1 dhe R^2 janë zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga H dhe $-CH_3$; ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

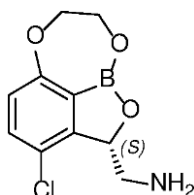
2. Një përbërje sipas pretendimit 1 që ka një strukturë si tregohet në Formulën IIa:



Formula IIa

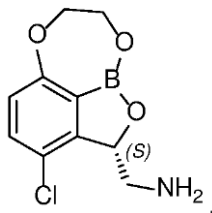
ku X është klor ose brom dhe R^1 dhe R^2 janë zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga H dhe $-CH_3$, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose 2, e cila është (S)-(3-kloro-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioksa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamin që ka formulën:



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

4. Një kripë farmaceutikisht e pranueshme e një përbërje sipas cilido prej pretendimeve 1 deri në 3, e cila është (S)-(3-kloro-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioksa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamin, që ka formulën:



5. Një përbërje sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një kripë dihidrogjensulfati.

6. Një përbërje sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një kripë hidrokloruri.

7. Një kripë farmaceutikisht e pranueshme e një përbërje sipas çdo pretendimi të mëparshëm, e cila është dihidrogjensulfat•H₂O ((S)-(3-kloro-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioksa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamine.

8. Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërje ose kripë sipas cilido prej pretendimeve 1 deri 4, së bashku me së paku një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 8, ku përbërja është dihidrogjensulfat•H₂O ((S)-(3-kloro-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioksa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamine.

10. Një formulim farmaceutik që përmban një agjent të parë terapeutik, ku agjenti i parë terapeutik i përmendur është në një sasi terapeutikisht efektive të një përbërje të Formulës II ose Formulës Ila, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, sipas cilido prej pretendimeve 5 deri në 7, dhe një eksipient, ndihmës ose hollues farmaceutikisht i pranueshëm.

11. Formulimi farmaceutik sipas pretendimit 10, që përmban për më tepër një agjent terapeutik të dytë dhe jodetyrimisht një agjent terapeutik të tretë, të katërt, të pestë dhe të gjashtë, ku agjenti terapeutik fakultativ i tretë, i katërt, i pestë dhe i gjashtë nuk është një përbërje sipas pretendimeve 1 deri në 6.

12. Formulimi farmaceutik sipas pretendimit 11, ku agjenti i dytë dhe jodetyrimisht i tretë, i katërt, i pestë dhe i gjashtë është zgjedhur nga një agjent terapeutik i miratuar ose rekomanduar për trajtimin e turbekulozit.

13. Formulimi farmaceutik sipas pretendimit 11, ku agjenti terapeutik i dytë dhe jodetyrimisht i tretë, i katërt, i pestë dhe i gjashtë është zgjedhur nga isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, moxifloxacin, rifapentine, clofazimine, bedaquiline (TMC207), nitroimidazo-oxazine PA-824, delamanid

(OPC-67683), një oxazolidinone, analog SQ109 i EMB, një benzothiazinone, një dinitrobenzamide dhe një agjent antiviral duke përfshirë një agjent antiretroviral.

14. Formulimi farmaceutik sipas pretendimit 13, ku oxazolidinone është linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), ose posizolid (AZD-5847).

15. Formulimi farmaceutik sipas pretendimit 13, ku agjenti antiretroviral është zidovudine, didanosine, lamivudine, zalcitabine, abacavir, stavudine, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudine, todoxil, emtricitabine, alovudine, amdoxovir, elvucitabine, nevirapine, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirine, lersivirine, GSK2248761 , TMC-278, TMC-125, etravirine, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS- 663068 dhe BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosine, tenofovir, lopinavir, ose darunavir.

16. Një përbërje ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme sipas cildo prej pretendimeve 1 deri në 7, për përdorim në terapi.

17. Një përbërje ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme sipas cildo prej pretendimeve 1 deri në 7, për përdorim në trajtimin e një infeksioni mykobakterial, ku infeksioni mykobakterial është një infektion i një mykobakteri të zgjedhur nga *Mycobacterium tuberculosis* dhe *Mycobacterium avium*.

18. Një përbërje ose një kripë prej saj farmaceutikisht e pranueshme sipas cildo prej pretendimeve 1 deri në 7, për përdorim në trajtimin e tuberkulozit.

(11) **10748**

(97) EP3416747 / 05/01/2022

(96) 17702895.8 / 08/02/2017

(22) 12/01/2022

(21) AL/P/ 2022/21

(54) **SHPËRNDARËS ME TUB SHPËRNDARËS TË ARTIKULUAR**

23/03/2022

(30) 16155950 16/02/2016 EP

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

Viale Amelia, 70, 00181 Roma, IT

(72) MASCIAMBRUNI, Roberto (Via Malagrida 38, 65124 Pescara)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

EUROMARKPAT ALBANIA SH.P.K., Rruga A.Z. Çajupi, P .20/4, Ap.15

(57)

1. Një set konteiner-shpërndarës (10) për të mbajtur një substancë dhe për ta transportuar atë në një formë spërkatësi në një zonë të caktuar, ku seti (10) përmban:

një konteiner (12) dhe një pompë (14) të montuar tek konteineri i përmendur (12) për të thithur një sasi të substancës nga konteineri i përmendur (12) dhe për ta transportuar atë përgjatë një tubi shkarkues (142);

një buton (16) për të aktivizuar pompën e përmendur (14), ku butoni i përmendur (16) përmban një sipërfaqe anësore të pajisur me buton (16b);

një trup (18) të montuar tek konteineri (12) dhe që përfshin të paktën një pjesë të sipërfaqes anësore të pajisur me buton (16b); dhe

një pipëz shpërndarëse (20) të konfiguruar për të kaluar në një pozicion pushimi dhe në një pozicion veprimi;

karakterizuar në atë që

seti (10) për më tej përmban një veshje pipëze (22) brenda së cilës kryesisht gjatësia e plotë e pipëzës (20) mund të mbahet në një mënyrë të sigurtë kur seti (10) është në pozicionin e tij të pushimit, dhe **në atë që**

trupi i përmendur (18) është konfiguruar të mbajë dhe të drejtojë butonin e përmendur (16) në një lëvizje rrëshkitëse,

trupi i përmendur (18) përmban një element i cili ngjitet për lart lart duke filluar nga elementi i përmendur (12),

ku një sipërfaqe e brendshme e elementit të përmendur përballet drejtpërsëdrejti me një pjesë përkatëse të sipërfaqes anësore të pajisur me buton (16b), dhe

butoni i përmendur (16) ka një formë jo-rrethore të krijuar nga një prerje tërthore me një bosht të vogël dhe një bosht të madh me një gjatësi më të madhe sesa gjatësia e boshtit të vogël të përmendur.

2. Seti (10) i pretendimit 1, ku elementi i përmendur ndjek të paktën një pjesë të konturit të konteinerit (12).
3. Seti (10) i pretendimeve 1 ose 2, ku elementi i përmendur përmban dy krahë (18a, 18b) të cilat zgjaten për lart duke ndjekur një pjesë të konturit të konteinerit (12).
4. Seti (10) i pretendimit 3, ku dy krahët e përmendur (18a, 18b) ndahen nga një çarje për pipëzën (20).
5. Seti (10) i secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku veshja e pipëzës e përmendur (22) përmban një kanal i cili zgjatet kryesisht përgjatë një boshti paralel tek një bosht gjatësor i setit (10).
6. Seti (10) i secilit prej pretendimeve, gjithashtu përmban një dhëmbëz kapëse (12c) të konfiguruar për të shtrënguar pipëzën (20) me majat e gishtave ose të thonjve dhe ta nxjerrë, të paktën pjesërisht, pipëzën (20) jashtë veshjes (22).
7. Seti (10) i pretendimit 5, ku kanali i përmendur (22) është mbyllur në fund (22a) në mënyrë të tillë që aktivizimi i pompës së përmendur (14) pengohet kur pipëza shpërndarëse (20) kalon në pozicionin e saj të pushimit.
8. Seti (10) i secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku pipëza e përmendur (20) varet në mënyrë rrotulluese tek butoni i përmendur (16).
9. Seti (10) i secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku seti i përmendur (10) ka një formë jo-rrethore të krijuar nga një prerje tërthore me një bosht të vogël dhe një bosht të madh me një gjatësi më të madhe se gjatësia e boshtit të vogël të përmendur.

10. Seti (10) i pretendimit 9, që përmban një faqe të lakuar (10b) të përshtatur për të hyrë në kontakt me pëllëmbën e dorës së një përdoruesi dhe një faqe të sheshtë (10f) të përshtatur të hyjë në kontakt me gishtat e dorës së përdoruesit.
11. Seti (10) i secilit prej pretendimeve të përmendura, ku substanca e përmendur është një larës goje ose e ngjashme që do të shpërndahet në një formë spërkatësi në një kavitet oral të një qenieje njerëzore.

(11) **10749**

(97) EP3447052 / 20/10/2021

(96) 18183579.4 / 21/01/2013

(22) 12/01/2022

(21) AL/P/ 2022/22

(54) **METODA E PËRGATITJES SË FRENUESVE TË RINJ IDH1**

23/03/2022

(30) PCT/CN2012/070601 19/01/2012 WO

(71) Les Laboratoires Servier SAS

50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, FR

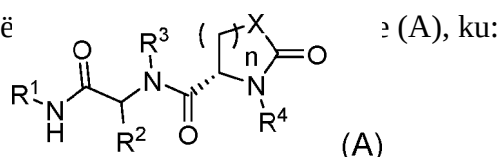
(72) POPOVICI-MULLER, Janeta (12 Clarke Farm Rd., Windham, NH 03087); LEMIEUX, Rene M. (3 Essex Street No. 14, Charlestown, MA 02129); TRAVINS, Jeremy (59 Flagg Road, Southborough, MA 01772); CAI, Zhenwei (33 Autumn Lane, Skillman, NJ 08558); CUI, Dawei (9-1001, Yaxiang Road No. 288 Jiading District, Shanghai, 201802); ZHOU, Ding (Room 101, Bldg. No. 27909 Wangyue Road Xuhui District, Shanghai, 200231)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një metodë për të bërë një pë



R¹ është zëvendësuar në mënyrë opsionale C₄-C₆ karbociklil ;

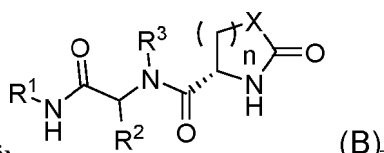
çdo R² dhe R³ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga aril i zëvendësuar në mënyrë opsionale ose heteroaril i zëvendësuar në mënyrë opsionale;

R⁴ është aril i zëvendësuar në mënyrë opsionale ose heteroaril i zëvendësuar në mënyrë opsionale, n është 1 ose 2; dhe

X është -CH₂-, O, -NH- ose -CH(OH)-;

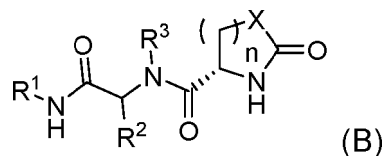
metodë që përfshin:

bashkëveprimin e një përbërjeje të formulës B:



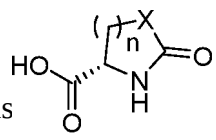
me R⁴-Br nën kushtet e Buchwald që përmban përdoruesit e një katalizatori paladium, një ligand dhe një bazë në një tretës organik për të siguruar përbërjen e formulës strukturore (A), ku tretësi organik është dioksani, katalizatori paladium është Pd₂(dba)₃, ligandi është Xant-Phos dhe baza është karbonat ceziumi.

2. Një metodë për të bërë një përbërje të formulës strukturore (B),



metodë që përfshin:

bashkëveprimin e një përbërjeje të formulës strukturore (C):



me R^1NC , R^2CHO dhe R^3-NH_2 nën kushtin e bashkimit Ugi për të siguruar përbërjen e formulës strukturore (B) ku:

R^1 është i zëvendësuar në mënyrë opsionale C_4-C_6 karbociklil;

çdo R^2 dhe R^3 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga aril i zëvendësuar në mënyrë opsionale ose heteroaril i zëvendësuar në mënyrë opsionale;

n është 1 ose 2; dhe

X është $-CH_2-$, O , $-NH-$ ose $-CH(OH)-$.

3. Metoda e pretendimit 2 ku bashkimi Ugi ndodh në metanol.

(11) **10750**

(97) EP3429928 / 10/11/2021

(96) 17767071.8 / 16/03/2017

(22) 12/01/2022

(21) AL/P/ 2022/23

(54) **MËNYRË PËR PRODHIMIN E NJË PRODUKTI CELULOZE, APPARATET PËR FORMIMIN E PRODUKTIT TË CELULOZËS DHE PRODUKTI I CELULOZËS**

23/03/2022

(30) 1630058 18/03/2016 SE

(71) Pulpac AB

Å vägen 6, 412 50 Göteborg, SE

(72) LARSSON, Ove (Fullriggaregatan 10b, 426 74 Västra Frölunda) ;LARSSON, Linus (Chalmersgatan 19b, 411 35 Göteborg)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një mënyrë për prodhimin e produktit të celulozës, që përfshin hapat e:

formimit në të thatë të një forme të celulozës (1a) në një njësi formimi në të thatë (11);

vendosjen e formës së celulozës (1a) në një kallëp formues (3), në të cilin kallëpi formues (3)

përmban një pjesë të kallëpit formues pozitiv (2a) dhe një pjesë të kallëpit formues negativ (2b);

ngrohjes së formës së celulozës (1a) në një temperaturë formimi në hapësirë prej 100°C deri

200°C ; dhe presimin e formës së celulozës (1a) në një kallëp formues (3) me një persion formimi

në hapësirën prej 1 MPa deri 100 MPa, në të cilën gjatë formimit në të thatë të formës së

celulozës (1a) në njësinë e formimit në të thatë (11), fibrat e celulozës (12) janë transportuar de

formuar deri në formën e celulozës (1a) me ajër si suport i transportit, forma e celulozës (1a) është

e formuar si një rrjetë e vazhdueshme e celulozës (16) në njësinë e formimit në të thatë (11), në të cilën rrjeta e vazhdueshme e celulozës (16) ushqehet në mënyrë të ndërprerë në kallëpin formues (3) me një njësi ushimi (17) dhe në të cilën forma e celulozës (1a) është formuar në një produkt të celulozës që ka një formë tridimensionale.

2. Një mënyrë sipas pretendimit 1, në të cilin ngrohja e formës së celulozës (1a) ka ndodhur të paktën pjesërisht para presimit të formës së celulozës (1a).

3. Një mënyrë sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilën kallëpi formues (3) është ngrohur para presimit të formës së celulozës (1a).

4. Një mënyrë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, në të cilin njësia e formimit në të thatë (11) përmban një njësi ndarjeje (13), një tel formimi (14) dhe një njësi kompaktimi (15), mënyra përmban gjithashtu hapat e:

ndarjes së celulozës në fibra celulozë të shkëputura (12) në njësinë e ndarjes (13);

vendosjes së fibrave të celulozës (12) në telin e formimit (14); dhe

kompaktimit të fibrave të celulozës (12) në njësinë e kompaktimit (15) për të formuar një formë celuloze (1a)

5. Një mënyrë sipas pretendimit 4, që përmban gjithashtu hapat e:

aplikimit të një agjenti izolues mbi fibrat e celulozës (12) për të zmadhuar vetitë hidrofobe dhe/ose rezistencën mekanike të formës së celulozës (1a).

6. Aparat për formimin e produktit të celulozës (18) për të prodhuar një produkt të celulozës nga forma e celulozës (1a), aparati i formimit të produktit të celulozës (18) që përmban:

një njësi ngrohjeje (19) për ngrohjen e formës së celulozës (1a) në një temperaturë formimi në hapësirën prej 100°C deri 200°C;

një kallëp formues (3) për formimin e produktit të celulozës duke presuar formën e celulozës (1a) në kallëpin e formimit (3) me një presion formimi në hapësirën prej 1 MPa deri 100 MPa;

në të cilën aparati i formimit të produktit të celulozës përmban gjithashtu një njësi të formimit në të thatë (11) për të formuar formën e celulozës (1a), ose fibrat e celulozës (12) të jenë të transportuara dhe të formuara deri në formën e celulozës (1a) nga ajri në formë suporti të transportit, në të cilën njësia e formimit në të thatë (11) është përshtatur për të formuar një formë celuloze (1a) në formën e një rrjete celuloze të vazhdueshme,

në të cilën kallëpi formues (3) përmban një pjesë të kallëpit formues pozitiv (2a) dhe një pjesë të kallëpit formues negativ (2b), në të cilin aparati i formimit të produktit të celulozës (18) përmban një njësi të ushqimit (17) të adaptuar për ushqimin me ndërprerje të rrjetës së vazhdueshme të celulozës (16) në kallëpin formues (3), në të cilin forma e celulozës (1a) është formuar në një produkt celuloze që ka një formë tridimensionale.

7. Aparat i formimit të produktit të celulozës (18) sipas pretendimit 6, në të cilin njësia e formimit në të thatë (11) përmban:

një njësi të ndarjes (13) për ndarjen e celulozës në fibra të shkëputura celulozës (12);

një tel formimi (14) për fibrat e celulozës (12); dhe

një njësi kompaktimi (15) për kompaktimin e fibrave të celulozës (12) për të formuar një formë celuloze (1a).

8. Aparat për formimin e produktit të celulozës (18) sipas pretendimit 6 ose 7, në të cilin kallëpi formues (3) përmban njësinë e ngrohjes (19).

9. Aparat për formimin e produktit të celulozës (18) sipas cdonjërit prej pretendimeve 6 deri 8, në të cilët aparati i formimit të produktit të celulozës (18) përmban një njësi aplikimi (20) të përshtatur për aplikimin e agjentëve izolues ose substancave të tjera mbi fibrat e celulozës (12).

10. Një produkt celuloze i prodhuar me mënyrën sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku produkti i celulozës ka një formë tridimensionale dhe në atë që produkti i celulozës përmban të paktën 90 përqind të peshës në fibra të celulozës.

(11) **10751**

(97) EP3262059 / 05/01/2022

(96) 16756316.2 / 24/02/2016

(22) 12/01/2022

(21) AL/P/ 2022/24

(54) **PLATFORMAT E PARAQITJES SË TËRËSIVE TË ADRESUARA NË MËNYRË HAPËSINORE TË KODUARA KIMIKISHT**

23/03/2022

(30) 201562120262 P 24/02/2015 US

(71) City of Hope

1500 East Duarte Road, Duarte, CA 91010, US

(72) BERLIN, Jacob (1074 Norumbega Dr., Monrovia, CA 91016); COPELAND, Gregory (785 W. 9th St., Claremont, CA 91711); ELISON, Kathleen (2784 N. Sierra Way, San Bernardino, CA 92405)

;MURADYAN, Hurik (1506 Glenwood Rd., Glendale, CA 91201)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një mikrogrimcë e palëvizur në një mbështetëse të ngurtë, ku mikrogrimca e sipërpërmendur më tej është bashkëngjitur në mënyrë kovalente te:

(i) një fushë ligandi përmes një lidhësi të parë; dhe

(ii) një fushë e acidit nukleik përmes një lidhësi të dytë;

ku fusha e acidit nukleik të sipërpërmendur është një etiketë koduese e identifikimit të fushës së ligandit të sipërpërmendur;

ku lidhësi i dytë i sipërpërmendur është i copëtueshëm dhe lidhësi i parë i sipërpërmendur nuk është i copëtueshëm nën një gjendje që lidhësi i dytë i sipërpërmendur është i copëtueshëm; dhe lidhësi i parë i sipërpërmendur përfshin -C(O)NH- ose -NHC(O)-, dhe lidhësi i dytë i sipërpërmendur përfshin -C(O)O- ose -OC(O)-.

2. Mikrogrimca e pretendimit 1, ku mikrogrimca e sipërpërmendur është një mikrorruazë, një mikrorruazë e funksionalizuar, një mikrorruazë magnetike, një mikrorruazë metalike, një mikrorruazë silici, një mikrorruazë polimerike, një dendrimer ose një polimer i degëzuar.

3. Mikrogrimca e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku fusha e ligandit të sipërpërmendur është një molekulë e vogël.

4. Mikrogrimca e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku fusha e ligandit të sipërpërmendur është një peptide ose një proteinë.

5. Mikrogrimca e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku fusha e ligandit të sipërpërmendur përfshin një pjesë reaktive bashkëngjitur në mënyrë kovalente te një pjesë mbrojtëse e lëvizshme.

6. Mikrogrimca e pretendimit 5, ku pjesa reaktive e sipërpërmendur është zgjedhur nga një anë e zinxhirit amino acid, një fund amino, ose një fund karboksi.

7. Mikrogrimca e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku fusha e acidit nukleik të sipërpërmendur është lidhur te një sekuencë plotësuese e acidit nukleik, ku sekuenca plotësuese e sipërpërmendur e acidit nukleik përfshin një pjesë të dallueshme.

8. Mikrogrimca e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku fusha e ligandit të sipërpërmendur lidhet te një lidhës ligand.

9. Një mbështetëse e ngurtë që përfshin një shumicë muresh, ku secili prej shumicës së sipërpërmendur të mureve përfshin një mikrogrimcë të kapur, ku mikrogrimca e sipërpërmendur është bashkëngjitur në mënyrë kovalente te:

(i) një fushë ligandi përmes një lidhësi të parë; dhe

(ii) një fushë e acidit nukleik përmes një lidhësi të dytë;

ku fusha e acidit nukleik të sipërpërmendur është një etiketë e koduar identifikuese e fushës së ligandit të sipërpërmendur;

ku lidhësi i dytë i sipërpërmendur është i copëtueshëm dhe lidhësi i parë i sipërpërmendur nuk është i copëtueshëm nën një gjendje që lidhësi i dytë i sipërpërmendur është i copëtueshëm; dhe lidhësi i parë i sipërpërmendur përfshin -C(O)NH- ose -NHC(O)-, dhe lidhësi i dytë i sipërpërmendur përfshin -C(O)O- ose -OC(O)-;

dhe

ku fusha e ligandit të parë është e aftë të lidhet te një lidhës ligand zgjedhur nga një proteinë, një përzierje e proteinave, një molekulë e vogël, një përzierje e molekulave të vogla, një element, një përzierje e elementëve, një polimer sintetik, një përzierje e polimerëve sintetik, ose një qelizë lizatë.

10. Mbështetësi i ngurtë i pretendimit 9, ku fusha e ligandit është një peptide, molekulë e vogël ose proteinë.

11. Mbështetësi i ngurtë i pretendimit 9 ose pretendimit 10, ku fusha e ligandit të sipërpërmendur përfshin një pjesë reaktive bashkëngjitur në mënyrë kovalente te një pjesë mbrojtëse e lëvizshme.

12. Mbështetësi i ngurtë i çdonjërit prej pretendimeve 9 deri në 11, ku fusha e acidit nukleik të sipërpërmendur është lidhur te një acid nukleik plotësues që përfshin një pjesë të zbulueshme.

13. Mbështetësi i ngurtë i çdo njërit prej pretendimeve 9 deri në 12, ku fusha e ligandit të sipërpërmendur lidhet te lidhësi ligand i sipërpërmendur.

14. Mbështetësi i ngurtë i çdo njërit prej pretendimeve 9 deri në 13, ku mikrogrimcat që përmbajnë mikrogrimcat e sipërpërmendura janë bashkuar në mbështetësen e ngurtë të rregulluar për të formuar një grup të rregulluar që përmban të paktën 10,000 mikrogrimca për milimetër katror.

(11) **10752**

(97) EP3701959 / 22/12/2021

(96) 20156693.2 / 13/03/2017

(22) 12/01/2022

(21) AL/P/ 2022/25

(54) **REPLIKON ARN PËR SHPREHJE TË GJENIT VERSATIL DHE EFIKAS**

23/03/2022

(30) PCT/EP2016/056165 21/03/2016 WO

(71) TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH and BioNTech SE

Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE ;An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE

(72) SAHIN, Ugur (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); BEISSERT, Tim (Edith-Stein-Weg 4, 64521 Gross-Gerau) ;PERKOVIC, Mario (In der Weidbach 2d, 63477 Maintal)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje farmaceutike që përmban një replikon ARN dhe opsionalisht një tretës farmaceutikisht të pranueshëm, dhe/ose një përshpejtues të pranueshëm farmaceutikisht dhe/ose një transportues të pranueshëm farmaceutikisht dhe/ose një mjet të pranueshëm farmaceutikisht, replikoni i sipërpërmendur përfshin një sekuençë njohjeje të replikonit 5' të modifikuar të alfavirus, ku sekuenca njohëse e replikonit 5' të modifikuar **karakterizohet në atë** që të gjitha kodonet inicuese janë hequr nga elementi 2 i sekuençës së ruajtur (CSE 2) të sekuençës njohëse së replikonit 5' të alfavirus natyral dhe ku sekuenca njohëse e replikonit 5' e modifikuar përfshin një ose më shumë ndryshime të nukleotideve shtesë që kompensojnë ndërprerjet e çiftëzimit të nukleotideve brenda një ose më shumë laqeve rrënjë (SL) të paraqitura nga heqja e kodoneve fillestare,

ku shtrirjet e përmendur CSE 2 nga SL2 deri të SL4 dhe përfshin kodonin fillestar që kodon mbetjet e aminoacideve të para të proteinës jo-strukturore alfavirus nsP1, dhe

ku sekuenca njohëse e replikonit 5' e modifikuar **karakterizohet nga** një strukturë sekondare e parashikuar që është ekuivalente me strukturën sekondare të parashikuar të sekuençës njohëse të replikonit 5' të alfaviral gjenomik ARN.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku replikoni ARN përfshin një sekuençë njohëse të replikonit 3'.
3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ose 2, ku replikoni ARN përfshin një kornizë lexuese të hapur të parë që kodon një proteinë interesi, ku mundësisht proteina e interesit mund të shprehet nga replikoni ARN si një shabllon.
4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3, ku replikoni ARN përfshin një promovues subgjenomik që kontrollon prodhimin e ARN-së subgjenomike që përfshin kornizën lexuese të hapur të parë që kodon një proteinë interesi, ku mundësisht proteina e interesit e koduar nga korniza lexuese e hapur e parë mund të shprehet nga replikoni ARN dhe ARN subgjenomike.
5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3, ku replikoni ARN përfshin një promovues subgjenomik që kontrollon prodhimin e ARN-së subgjenomike që përfshin një kornizë lexuese të hapur sekondare që kodon një proteinë interesi, të cilat janë mundësisht të vendosura nga korniza lexuese e hapur e parë që kodon një proteinë interesi.
6. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 3 deri në 5, ku proteina e interesit e koduar nga korniza lexuese e hapur e parë dhe/ose e dytë është proteina jo-strukturore funksionale alfavirus.
7. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6, ku replikoni mund të replikohet nga proteina jo-strukturore funksionale alfavirus.
8. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku replikoni nuk përfshin një kornizë të hapur lexuese që kodon proteinën jo-strukturore funksionale alfavirus.
9. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe 8, duke përfshirë më tej një konstrukt ARN-je për shprehjen e proteinës jo-strukturore funksionale alfavirus, ku replikoni ARN mund të replikohet nga proteina jo-strukturore funksionale alfavirus *në trans*.
10. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku alfavirus është Semliki Forest Virus.
11. Përbërja farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 10, që përfshin një formulim grimcash të replikonit të ARN-së, ku grimca është ose një grimcë proteinike ose një grimcë që përmban lipide.
12. Përbërja farmaceutike e pretendimit 11, ku grimca që përmban lipide përfshin të paktën një lipid kationik dhe ku lipidi kationik është mundësisht 1,2-di-O-oktadecenil-3-trimetilammonium propane (DOTMA); dimetildioktadecilammonium (DDAB); 1,2-dioleoil-3-trimetilammonium-propane (DOTAP); 1,2-dioleoil-3-dimetilammonium-propane (DODAP); 1,2-diaciloksi-3-dimetilammonium propanes; 1,2-dialkiloksi-3-dimetilammonium propanes; dioctadecildimetil ammonium kloride (DODAC), 1,2-dimiristoiloksipropil-1,3-dimetilhidroksietil ammonium (DMRIE), dhe 2,3-dioleoiloksi-N-[2(spermine carboksamide)etil]-N,N-dimetil-1-propanamium trifluoroacetate (DOSPA), ku lipidet kationike mundësisht përfshijnë gjithashtu lipide me një grup amin terciar, duke përfshirë 1,2-dilinoleiloksi-N,N-dimetil-3-aminopropane (DLinDMA).
13. Përbërja farmaceutike e pretendimit 11 ku grimca që përmban lipide është një kompleks lipid/ARN, një liposome, një lipopleks ose një polipleks dhe ku lipopleks është mundësisht i formuar nga liposome kationike dhe, opsionalisht përfshin një lipid ndihmës neutral.
14. Një përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13 për përdorim në terapi, ku terapia përfshin administrimin e përbërjes farmaceutike te një subjekt.
15. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 14, ku administrimi është intravenoz (i.v.), nën lëkurë (s.c.), intradermal (i.d.), nëpërmjet administrimit inhalator, intranazal, intraokular, intraperitoneal, intersticial, bukal, transdermal ose nëngjuhësor.

(96) 15790211.5 / 28/10/2015

(22) 13/01/2022

(21) AL/P/ 2022/26

(54) **FORMULIMI I METOTREKSATIT**

28/03/2022

(30) 201419261 29/10/2014 GB

(71) Therakind Ltd.

314 Regents Park Road, London, Greater London N3 2JX, GB

(72) FRODSHAM, Michael (c/o Quay PharmaQuay House28 ParkwayDeeside Industrial Park, Flintshire CH5 2NS) ;PENTON, Julie-Ann (c/o Therakind Ltd314 Regents Park Road, LondonGreater London N3 2JX)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" pallati "Dilo" shkalla 5 apt.25 Yzberisht Tiranë

(57)

1. Një proces për përgatitjen e një përbërjeje farmaceutike të lëngëshme, përfshin shtimin e zbutësit të acidi i lirë nga metotreksati për të rregulluar pH në 6.6 deri në 7 dhe shtimin e një ose më shumë konservues, përbërës aromatizues, përbërës ëmbëltues dhe/ose bashktretës, ku përqëndrimi i zbutësit në përbërje është në rangun nga 0.05 M në 0.1 M.
2. Një proces sipas pretendimit 1, ku pH e përbërjes rregullohet në 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 ose 7.
3. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përqëndrimi i zbutësit në përbërje është 0.05 M.
4. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku zbutësi është zbutës citrat natriumi ose zbutës fosfati.
5. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja e lëngëshme është një tretësirë ose një suspension.
6. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja akoma përmban një ose më shumë konservues, ku një ose më shumë konservues përmbajnë etil parahidroksibenzoati dhe/ose metil parahidroksibenzoati.
7. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja akoma përmban një ose më shumë përbërës aromatizues dhe/ose agjent ëmbëltues, ku një ose më shumë përbërës aromatizues dhe/ose agjent ëmbëltues përmbajnë aromë portokalli ose aromë luleshtrylle dhe/ose sukralozë.
8. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja akoma përmban glicerinë dhe/ose glikol polietileni.
9. Një proces sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku zbutësi citrat natriumi ose zbutës fosfati shtohen me 0.4 – 20 mg/ml acid të lirë nga metotreksati, ku përbërja përmban:

PEG 400;

etil parahidroksibenzoati;

kripë natrium metil parahidroksibenzoati;

glicerinë;

aromë portokalli; dhe

sukralozë.

10. Një përbërje farmaceutike e lëngëshme e përgatitur nga procesi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme.
11. Një përbërje farmaceutike e lëngëshme sipas pretendimit 10, për administrim nga goja.
12. Një përbërje sipas pretendimit 10 ose 11 për përdorim në terapi, ku administrimi bëhet nëpërmjet gojës.
13. Një përbërje sipas pretendimit 10 ose 11 për përdorim në një metodë të administrimit të metotreksatit te një pacient që ka nevojë për terapi, përfshin administrimin oral te pacienti të një sasie terapeutikisht të efektshme të një përbërësi farmaceutik të lëngshëm sipas ndonjë prej pretendimeve 10 ose 11.
14. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 12 ose 13, ku terapia është për psoriasis, artriti psoriatik, dermatomioziti sistemik, artriti seronegativ, artriti reumatoid i të rriturve, artriti reumatoid rezistent i të miturve, format poliartrike të artritit idiopatik aktiv të të miturve (JIA), sëmundja e transplantit kundrejt bujtësit, mykozi fungoid, spondiloartropatia, spondiloartropatitë, spondilit ankilozant, neoplaziti, leucemia akute limfoblastike, profilaksia e leucemisë meningeale, kanceri i gjirit, kanceri i fshikëzës urinare, kanceri i kokës, kanceri i qafës, limfoma jo-Hodgkin, sarkoma osteogjenike, sarkoma e indeve të buta të të rriturve, koriokarcinoma ose kanceri i mushkërive, hemoblastoza ose ndonjë tumor tjetër malinj ose kushtet për të cilat metotreksati rekomandohet.
15. Një përbërje për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 12 në 14, ku pacienti është një fëmijë.

(11) **10771**

(97) EP3268493 / 05/01/2022

(96) 16713202.6 / 11/03/2016

(22) 13/01/2022

(21) AL/P/ 2022/27

(54) **MARKERËT MRNA ME BAZË GJAKUN KOMPLET PËR PARASHIKIMIN E KANCERIT TË PROSTATËS DHE METODAT E ZBULIMIT TË TYRE**

28/03/2022

(30) 201562132064 P 12/03/2015 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) RICCI, Deborah (920 Route 22, Raritan, New Jersey 08869); GORMLEY, Michael (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); THOMAS, Shibu (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); RAJPUROHIT, Yashoda (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477); SCHAFFER, Michael (Welsh & McKean Roads, Spring House, Pennsylvania 19477)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" pallati "Dilo" shkalla 5 apt.25 Yzberisht Tiranë

(57)

1. Një metodë për zbulimin e biomarkerëve mRNA specifik të kancerit të prostatës në një kampion gjaku komplet nganjë pacient përfshin:

izolim e RNA prej kampionit të gjakut komplet;
sintetizimin e cDNA prej RNA të izoluar; dhe

matjane nivelit tëshprehjessëKLK3, ACADL, GRHL2, HOXB13, HSD3B1, TMP.ERG, ARV7, ARV567, FOLH1, KLK2, HSD3B2, AGR2, AZGP1, STEAP2, KCNN2, GPX8, TMEFF2, SPINK1, SFRP4, NROB1, FAM13C, HNF1A, CDH12, PGR, PITX2, MYBPC1, FOXA1, SRD5A2, COL1A1, NPY, UGT2B17, CLUL1, C9orf152, FLNC, GPR39, RELN, THBS2, CYP17A1, CYP3A5, BRS3, SNAI2, CDH12, NKX3.1, LGR5, TRPM8, dhe SLCO1B3.

2. Metoda e pretendimit 1, kucDNA parapërforcohet pas hapit të sintetizimit.
3. Metoda e pretendimit 2, ku cDNA është parapërforcuar për 14 cikle; dhe/ose ku cDNA parapërforcohet nga qRT-PCR.
4. Metoda e ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 3, ku metoda më tej përfshin identifikimin e riskut të lartë për kancer në prostat nëse zbulohet një shprehje në nivel të rritur tëKLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1, HOXB13, COL1A1, GPX8, FAM13C, SLCO1B3, KLK2, TMEFF2, NROB1, PITX2, ACADL, SFRP4, AGR2, HNF1A, GRHL2, ose ndonjë kombinim i tyre.
5. Metoda e pretendimt 4, ku shprehja e rritur e KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1 dhe HOXB13 tregon risk të lartë të kacerit të prostatës.
6. Metoda e ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 3, ku metoda më tej përfshin

krahasimin e nivelit të shprehjes sëARV7 nga kampioni i gjakut komplet të pacientit me një nivel shprehje referencë të ARV7, sipas dëshirës ku niveli referencë i ARV7 është një nivel shprehje e ARV7 në një kampion gjaku komplet nga një individ pa kancer në prostat; dhe/ose përcaktimin nëse niveli i shprehjes se ARV7 nga kampioni i gjakut komplet të pacientit është rritur ose zvogëluar në lidhje me nivelin e referencës së shprehjes të ARV7.

7. Metoda e ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 6, ku kampioni i gjakut komplet mbledhet në një tub për mbledhjen e gjakut.
8. Përdorimi i një çipi gjenetik, i përbërë nga çifte primar dhe një panel sondash të konfiguruar për të përforcuar dhe zbuluar
KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1, HOXB13, COL1A1, GPX8, FAM13C, SLCO1B3, KLK2, TMEFF2, NROB1, PITX2, ACADL, SFRP4, AGR2, HNF1A, GRHL2, ose ndojë kombinim i tyre, për metodat e ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 7.
9. Përdorimi i pretendimit 8, ku çipi gjenetik përfshin çifte primar dhe një panel sondash të konfiguruar për të përforcuar dhe zbuluarKLK3, ACADL, GRHL2, HOXB13, HSD3B1, TMP.ERG, ARV7, ARV567, FOLH1, KLK2, HSD3B2, AGR2, AZGP1, STEAP2, KCNN2, GPX8, TMEFF2, SPINK1, SFRP4, NROB1, FAM13C, HNF1A, CDH12, PGR, PITX2, MYBPC1, FOXA1, SRD5A2, COL1A1, NPY, UGT2B17, CLUL1, C9orf152, FLNC, GPR39, RELN, THBS2, CYP17A1, CYP3A5, BRS3, SNAI2, CDH12, NKX3.1, LGR5, TRPM8 dhe SLCO1B3.
10. Një metodë për identifikimin e një patienti me risk të lartë të kancerit të prostatës përfshin:

përfitim e cDNA nga kampioni i gjakut komplet të pacientit;
bashkimin e cDNA me një çip gjenetik, ku çipi gjenetik përfshin një grup çiftesh primar dhe një panel sondash specifike për biomarkerët mRNA tregues të riskut të lartë të kancerit të prostatës, ku biomarkerët mRNA përzgjidhen nga grupi i përbër prej KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1, HOXB13, COL1A1, GPX8, FAM13C, SLCO1B3, KLK2, TMEFF2, NROB1, PITX2, ACADL, SFRP4, AGR2, HNF1A, dhe GRHL2;

dhe matjen e nivelit të shprehjes të të gjithë biomarkerëve mRNA; dhe
 kunjë rritje e nivelit të shprehjes matet te të paktën tetë nga biomarkerët mRNA krahasuar me një
 nivel referencë të të paktën tetë biomarkerëve mRNA.

(11) **10772**

(97) EP3556752 / 05/01/2022

(96) 19176610.4 / 26/11/2015

(22) 17/01/2022

(21) AL/P/ 2022/33

(54) **PËRBËRËSIT N-((HET)ARILMETIL)-HETEROARIL-KARBOKSAMIDET SI FRENUES
 TË KALIKREINËS SË PLAZMËS**

28/03/2022

(30) 201421083 27/11/2014 GB

(71) Kalvista Pharmaceuticals Limited

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

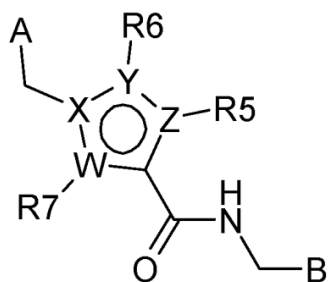
(72) EVANS, David Michael (c/o KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED) Porton Science
 Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF); DAVIE, Rebecca Louise (c/o KALVISTA
 PHARMACEUTICALS LIMITED) Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF);
 EDWARDS, Hannah Joy (c/o KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED) Porton Science
 Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF); HODGSON, Simon Teanby (Orchard House The
 Avenue, Ampthill Bedfordshire MK45 2NR)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" pallati "Dilo" shkalla 5 apt.25 Yzberisht Tiranë

(57)

1. Një përbërje farmaceutike përmban: (i) një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm, tretës
 ose eksipient, dhe (ii) një përbërës të formulës (I), ose një tautomer, sereoizomer (përfshirë
 një enantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), ose një kripë
 farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre, ku përbërësi i formulës (I) është,



Formula (I)

ku

Bështetfenili zëvendësuar me 1 deri në 4 zëvendësues të përzgjedhur nga
 alkil^b, alkoksi, OH, halo, CN, heteroaril, COOR⁸, NHCOR⁸, CONR⁸R⁹, OCF₃, dhe CF₃;

ose Bështë përzgjedhur nga benzotiofenili, benzofuranili, dhe një unazë heterociklike⁵ose⁶ anëtar që përban një ose dy heteroatome të përzgjedhura nga N, O ose S; ku unaza heterociklike⁵ose⁶ anëtar në fjalë mund të jetë aromatike ose jo-aromatike; dhe ku benzotiofenili në fjalë, benzofuranili në fjalë, ose unaza heterociklike⁵ose⁶ anëtar në fjalë janë të zëvendësuar me 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga

alkil^b, alkoksi, OH, okso, halo, CN, heteroaril, COOR⁸, NHCOR⁸, CONR⁸R⁹, OCF₃ dhe CF₃;

Wështë C dhe X, Y dhe Z janë në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga C, N, O dhe S, të tillë që unaza që përmban W, X, Y dhe Z është një heterociklik aromatik pesë anëtar;

R⁵ dhe R⁶ janë në mënyrë të pavarur mungesë ose në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga H, alkil, cicloalkil, -NR⁸R⁹, CN, -NR⁸COR⁹ dhe CF₃; ku të paktën njëri prej R⁵ dhe R⁶ është i pranishëm dhe nuk është H;

R⁷ është H;

A është përzgjedhur nga aril dhe heteroaril; ku aril është i zëvendësuar me

1,2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, metilenedioksi, etilenedioksi, OH, halo, CN, heteroaril, -(CH₂)₀₋₃-O-

heteroaril, aril^b, -O-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroaril, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -(CH₂)₀₋₃-NR¹⁰R¹¹, OCF₃ dhe CF₃; dhe heteroarili është i zëvendësuar me

1,2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur

nga alkil, alkoksi, OH, OCF₃, halo, CN, aril, -(CH₂)₁₋₃-aril, -(CH₂)₀₋₃-NR¹⁰R¹¹, heteroaril^b, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ dhe CF₃;

R⁸ dhe R⁹ janë në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga H dhe alkil;

alkil është një hidrokarbur linear i ngopur që ka deri në 10 atome karboni (C₁-C₁₀) ose një hidrokarbur i ngopur i degëzuar me numër midis 3 dhe 10 atome karboni (C₃-C₁₀); alkil sipas dëshirës mund të jetë i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, fluor dhe NR¹⁰R¹¹;

alkil^b është një hidrokarbur linear i ngopur që ka deri në 6 atome karboni ose një hidrokarbur i ngopur i degëzuar me numër midis 3 dhe 6 atome karboni (C₃-C₆); alkil^b sipas dëshirës mund të jetë i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹ dhe fluor;

cicloalkil është një hidrokarbur monociklik i ngopur me numër midis 3 dhe 6 atome karbon;

alkoksi është një hidrokarbur linear i lidhur me O me numër midis 1 dhe 6 atome karbon (C₁-C₆) ose një hidrokarbur i degëzuar i lidhur me O me numër midis 3 dhe 6 atome karbon (C₃-C₆); alkoksi sipas dëshirës mund të zëvendësohet me 1 ose 2 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH, CN, CF₃, CONR¹⁰R¹¹, fluor dhe NR¹⁰R¹¹;

aril është fenil, bifenil ose naftil, aril sipas dëshirës mund të zëvendësohen

me 1,2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga

alkil, alkoksi, metilenedioksi, etilenedioksi, OH, halo, CN, heteroaril, -(CH₂)₀₋₃-O-

heteroaril, aril^b, -O-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroaril, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -(CH₂)₀₋₃-NR¹⁰R¹¹, OCF₃ dhe CF₃;

aril^b është fenil, bifenil ose naftil, të cilët sipas dëshirës mund të zëvendësohen me

1,2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, OH, halo, CN, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, CF₃ dhe NR¹⁰R¹¹;

heteroarilështë një unazë aromatike bi ose mono-ciklike 5,6,9ose10anëtar, që përmban, ku është e mundur, unazë1,2,3ose4anëtar të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, NR8,Sdhe O;heteroarilisipas dëshirës mund të zëvendësohet me 1,2ose3zëvendësues tëpërzgjedhur në mënyrë të pavarur ngaalkil,alkoksi,OH,OCF₃,halo,CN,aril,-(CH₂)₁₋₃-aril,-(CH₂)₀₋₃-NR10R11,heteroaril^b, -COOR10,-CONR10R11dheCF₃;

heteroaril^bështë një unazë aromatike bi ose mono-ciklike 5,6,9ose10anëtar, që përmban, ku është e mundur, unazë1,2,3ose 4anëtar të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, NR8,Sdhe O; kuheteroaril^bsipas dëshirës mund të zëvendësohet me 1,2ose3zëvendësues tëpërzgjedhur në mënyrë të pavarur ngaalkil,alkoksi,OH,halo,CN,aril,-(CH₂)₁₋₃-aril,-COOR10,-CONR10R11,CF₃dheNR10R11;

R10dheR11janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur ngaH,alkil,aril^bdheheteroaril^boseR10dheR11sëbashku me atomin e azotit me të ciliata janë bashkalidhur formojnë njëunazë heterociklik 4-, 5-,6-ose7-anëtar që përmban karbon,sipas dëshirës përmban një heteroatom shtesë të përzgjedhur nga N,SdheO,të cilët mund të jenë të ngopur ose të pangopur me 1ose2 lidhje të dyfishtë dhe të cilët mund të jenë sipas dëshirës tek- ose dopio-të zëvendësuar me zëvendësues të përzgjedhurngaokso,alkil,alkoksi,OH, halodheCF₃.

2. Një përbërës i formulës (I), ose njëtautomer,stereoizomer(përfshirë njëenantiomernjëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre),ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre,

për përdorim në mjeksi,

ku përbërësi i formulës (I) është përcaktuar në pretendimin 1.

3. Një përbërës i formulës (I), ose njëtautomer,stereoizomer(përfshirë njëenantiomernjëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre),

për përdorimnë një metodë të trajtimit të një sëmundjeje ose gjendjeje në të cilën impikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën aplikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës përzgjidhet ngamprehtësia e dëmtuar e shikimit, retinopatia diabetike, edema makulare diabetike, angioedema e trashëguar, diabeti, pankreatiti, hemorragjia cerebrale, nefropatia, kardiomiopatia, neuropatia, sëmundjet inflamatore të zorrëve, artriti, inflamacioni, shoku septik,hipotensioni, kanceri, sindroma e shqetësimit të frymëmarrjes tek të rriturit, koagulimi intravaskular i përhapur, operacioni i bypass-it kardiopulmonar dhe post operacioni kirurgjikal,

ku përbërësi i formulës (I) është përcaktuar në pretendimin 1.

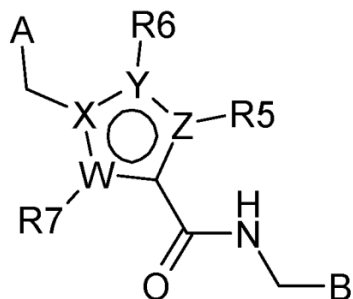
4. Një përbërës i formulës (I), ose njëtautomer,stereoizomer(përfshirë njëenantiomernjëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre),

për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundjeje ose gjendjeje në të cilën impikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën aplikohet aktiviteti i

kalikreinës së plazmës është përshkueshmëria vaskulare e retinës e shoqëruar me retinopati diabetike dhe edemë makulare diabetike,

ku përbërësi i formulës (I) është përcaktuar në pretendimin 1.

5. Një përbërës i formulës (I),



Formula (I)

ku

Bështëfenil i zëvendësuar me 1 deri në 4 zëvendësues të përzgjedhur nga alkil^b, alkoksi, OH, halo, CN, heteroaril, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, dhe CF₃;

ose Bështë përzgjedhur nga benzotiofenili, benzofuranili, dhe një unazë heterociklike 5 ose 6 anëtar që përban një ose dy heteroatome të përzgjedhura nga N, O ose S; ku unaza heterociklike 5 ose 6 anëtar në fjalë mund të jetë aromatike ose jo-aromatike; dhe ku benzotiofenili në fjalë, benzofuranili në fjalë, ose unaza heterociklike 5 ose 6 anëtar në fjalë janë të zëvendësuar me 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga alkil^b, alkoksi, OH, okso, halo, CN, heteroaril, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ dhe CF₃;

W është C dhe X, Y dhe Z janë në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga C, N, O dhe S, të tillë që unaza që përmban W, X, Y dhe Z është një heterociklik aromatik pesë anëtar;

R₅ dhe R₆ janë në mënyrë të pavarur mungesë ose të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, alkil, cicloalkil, -NR₈R₉, CN, -NR₈COR₉ dhe CF₃; ku të paktën njëri prej R₅ dhe R₆ është i pranishëm dhe nuk është H;

R₇ është H;

A është përzgjedhur nga aril dhe heteroaril; ku aril është i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, metilenedioksi, etilenedioksi, OH, halo, CN, heteroaril, -(CH₂)₀₋₃-O-heteroaril, aril^b, -O-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroaril, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁, OCF₃ dhe CF₃; dhe heteroaril është i zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, OH, OCF₃, halo, CN, aril, -(CH₂)₁₋₃-aril, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁, heteroaril^b, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁ dhe CF₃;

R₈ dhe R₉ janë në mënyrë të pavarur të përzgjedhur nga H dhe alkil;

alkilështë një hidrokarbur linear i ngopur që ka deri në 10 atome karboni (C₁-C₁₀)ose një hidrokarbur i ngopur i degëzuar me numër midis 3dhe10atome karbon(C₃-C₁₀);alkil sipas dëshirës mund të jetë i zëvendësuar me 1ose2zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga (C₁-C₆)alkoksi,OH,CN,CF₃,COOR₁₀,CONR₁₀R₁₁,fluor dheNR₁₀R₁₁;

alkil^bështë një hidrokarbur linear i ngopur që ka deri në 6 atome karbon ose një hidrokarbur i ngopur i degëzuar me numër midis 3 dhe6atome karbon(C₃-6);alkil^bsipas dëshirës mund të jetë i zëvendësuar me 1ose2zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga(C₁-C₆)alkoksi,OH,CN,CF₃,COOR₁₀,CONR₁₀R₁₁ dhefluor;

cicloalkilështë një hidrokarbur monociklik i ngopur me numër midis 3dhe6atome karbon; alkoksieshtë një hidrokarbur linear i lidhur me O me numër midis 1 dhe6atome karbon(C₁-C₆)ose një hidrokarbur i degëzuar i lidhur me O me numër midis 3 dhe6 atome karbon(C₃-C₆);alkoksisipas dëshirës mund të zëvendësohet me 1 ose2 zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga OH,CN,CF₃,CONR₁₀R₁₁,fluor dheNR₁₀R₁₁;

arilështëfenil,bifenilosenaftil, aril sipas dëshirës mund të zëvendësohen me1,2ose3zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil,alkoksi,metilenedioksi,etilenedioksi,OH,halo,CN,heteroaril,-(CH₂)₀₋₃-O-heteroaril,aril^b,-O-aril^b,-(CH₂)₁₋₃-aril^b,-(CH₂)₁₋₃-heteroaril,-COOR₁₀,-CONR₁₀R₁₁,-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁,OCF₃dheCF₃;

aril^bështëfenil,bifenilosenaftil,të cilët sipas dëshirës mund të zëvendësohen me 1,2ose3zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur ngaalkil,alkoksi,OH,halo,CN,-COOR₁₀,-CONR₁₀R₁₁,CF₃dheNR₁₀R₁₁;

heteroarilështë një unazë aromatike bi ose mono-ciklike 5,6,9ose10anëtar, që përmban, ku është e mundur, unazë1,2,3ose 4anëtar të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, NR₈,Sdhe O;heteroarilisipas dëshirës mund të zëvendësohet me 1,2ose3zëvendësues tëpërzgjedhur në mënyrë të pavarur ngaalkil,alkoksi,OH,OCF₃,halo,CN,aril,-(CH₂)₁₋₃-aril,-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁,heteroaril^b,-COOR₁₀,-CONR₁₀R₁₁dheCF₃;

heteroaril^bështë një unazë aromatike bi ose mono-ciklike 5,6,9ose10anëtar, që përmban, ku është e mundur, unazë1,2,3ose 4anëtar të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, NR₈,Sdhe O; ku heteroaril^bsipas dëshirës mund të zëvendësohet me 1,2ose3zëvendësues tëpërzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil,alkoksi,OH,halo,CN,aril,-(CH₂)₁₋₃-aril,-COOR₁₀,-CONR₁₀R₁₁,CF₃dheNR₁₀R₁₁;

R₁₀dheR₁₁janë përzgjedhur në mënyrë të pavarur

ngaH,alkil,aril^bdheheteroaril^boseR₁₀dheR₁₁sëbashku me atomin e azotit me të cili ata janë bashkalidhur formojnë njëunazë heterociklik 4-, 5-,6-ose7-anëtar që përmban karbon,sipas dëshirës përmban një heteroatomshtesë të përzgjedhur nga N,SdheO,të cilët mund të jenë të ngopur ose të pangopur me 1ose2 lidhje të dyfishtë dhe që mund të jenë sipas dëshirës tek-ose dopio-të zëvendësuar me zëvendësues të përzgjedhur nga okso,alkil,alkoksi,OH, halodheCF₃;

dhe tautomer, sereoizomer (përfshirëenantiomere, diastereoizomere dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre),kripra farmaceutikisht të pranueshëm ose tretësiratë tyre;

ku përbërësi nuk është përzgjedhur nga:

acidi benzoik, 3-[[[1-[(3-klorofenil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]karbonil]amin]metil]-;

acidi benzoik, 4-[[[1-[(3-klorofenil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]karbonil]amin]metil]-;

2-furankarboksilik acidi, 5-[[[1-[(3-klorofenil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]karbonil]amin]metil]-;

acidi benzoik, 5-[[[1-[(3-klorofenil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]karbonil]amin]metil]-2-metoksi-;

3-furankarboksilik acidi, 5-[[[1-[(3-klorofenil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]karbonil]amin]metil]- 2-metil-; dhe

acidi benzoik, 4-[[[1-[(3-klorofenil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]karbonil]amin]metil]-2-metoksi-.

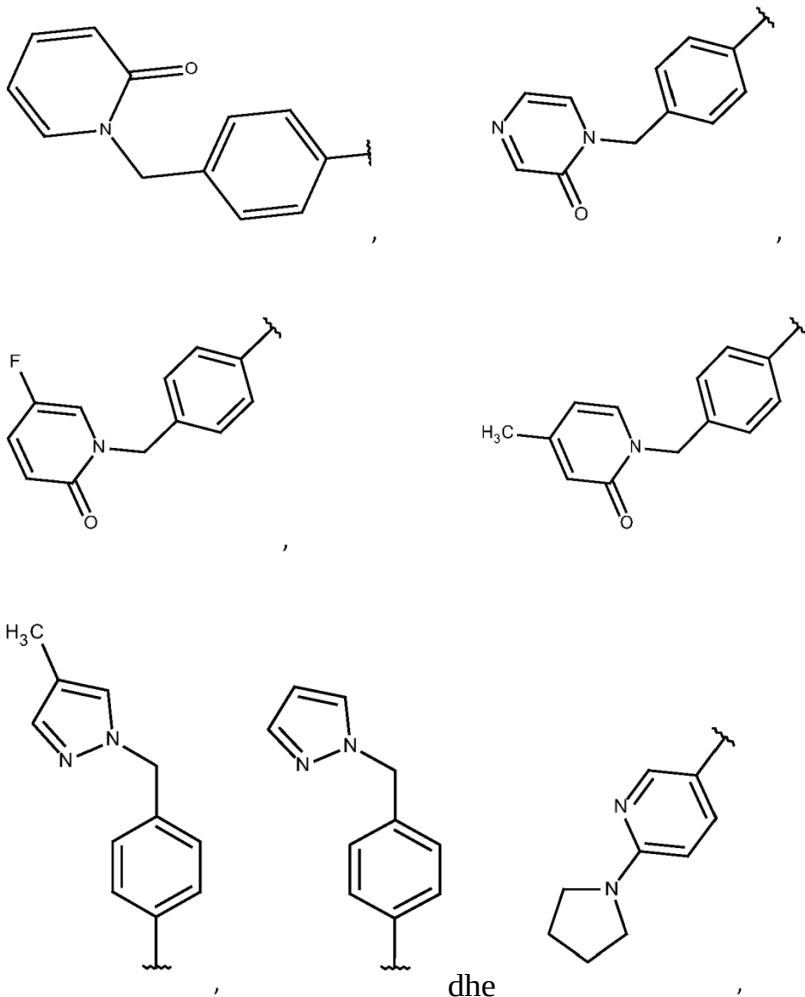
6. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 1; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4; ose një përbërës sipas pretendimit 5, ku B përzgjidhet nga fenil, tiofenil, benzotiofenili dhe piridil, secili i zëvendësuar me 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga alkil^b, alkoksi, halo, CN, COOR⁸, CONR⁸R⁹, OCF₃ dhe CF₃; kualkil^b, alkoksi, R⁸ dhe R⁹ janë të përcaktuar në pretendimin 1, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
7. Një përbërje farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 6; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose 6; ose një përbërës sipas ndonjë prej pretendimeve 5 dhe 6, ku B është përzgjedhur nga fenil dhe piridil, secili i zëvendësuar me 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga alkil^b, alkoksi, CF₃ dhe halo; kualkil^b dhe alkoksia janë të përcaktuar në pretendimin 1, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
8. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 6; një përbërës për përdorim sipas pretendimit 6; ose një përbërës sipas pretendimit 6, ku B është piridil i zëvendësuar me 1 deri në 3 zëvendësues të përzgjedhur nga alkil^b, alkoksi, CF₃ dhe halo; kualkil^b dhe alkoksia janë të përcaktuar në pretendimin 1, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
9. Një përbërje farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 ose 6 në 8; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose nga 6 në 8; ose një përbërës sipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 8, ku W është CdheX, Y dhe Z janë të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga CdheN, e tillë që unaza që përmban W, X, Y dhe Z është një heterociklik aromatik pesë anëtar, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.

- 10.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 ose 6 në 9; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose nga 6 në 9; ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 9,
ku W është C, X është N dhe Y dhe Z janë të përzgjedhur nga C dhe N,
osenjëtautomer, stereoizomer (përfshirë njëenantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
- 11.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 ose 6 në 10; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose nga 6 në 10, ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 10,
ku R5 dhe R6 janë në mënyrë të pavarur mungesë ose të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, CH₂OCH₃, cicloalkil, -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, CN dhe CF₃; ku cicloalkil, R⁸ dhe R⁹ janë të përcaktuara në pretendimin 1; dhe ku të paktën një prej R⁵ dhe R⁶ është i pranishëm dhe nuk është H,
osenjëtautomer, stereoizomer (përfshirë njëenantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
- 12.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve nga 1, 6, 7 ose 9 në 11; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, 6, 7 ose 9 në 11; ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 7, ose 9 në 11, ku R⁵ është CH₂OCH₃,
osenjëtautomer, stereoizomer (përfshirë njëenantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
- 13.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 ose 6 në 12; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose 6 në 12; ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 12,
ku A është fenili zëvendësuar me -(CH₂)₁₋₃-heteroaril ose -(CH₂)₁₋₃-NR¹⁰R¹¹ dhe, sipas dëshirës, 1 ose 2 zëvendësues shtesë të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, halo dhe CF₃; ku alkil, heteroaril, R¹⁰ dhe R¹¹ janë të përcaktuara në pretendimin 1,
osenjëtautomer, stereoizomer (përfshirë njëenantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
- 14.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 ose 6 në 12; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose 6 në 12; ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 12,
ku A është piridili zëvendësuar me heteroaril^b ose -NR¹⁰R¹¹ dhe, sipas dëshirës, 1 ose 2 zëvendësues shtesë të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil,
halo dhe CF₃; ku alkil, heteroaril^b, R¹⁰ dhe R¹¹ janë të përcaktuara në pretendimin 1,
osenjëtautomer, stereoizomer (përfshirë njëenantiomer njëdiastereoizomer, dhe përzjerjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.
- 15.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve 13 ose 14; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve 13 ose 14; ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimeve 13 ose 14,

ku R10 dhe R11 së bashku me atomin e azotit me të cilin ata janë bashkalidhur formojnë një unazë heterociklik 5- ose 6-anëtar që përmban karbon, sipas dëshirës përmban një atom N, që mund të jetë i ngopur ose i pangopur me 1 ose 2 lidhje të dyfishtë, dhe sipas dëshirës tek- ose dopio-të zëvendësuar me zëvendësues të përzgjedhur nga okso, metil, Cl dhe F,

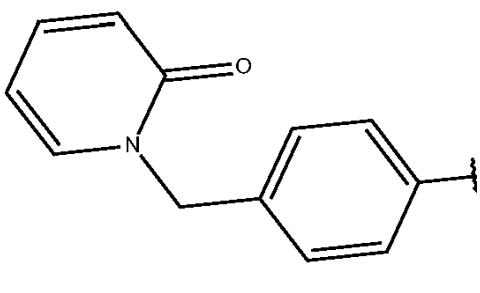
ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.

- 16.** Një përbërje farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 ose 6 në 12; një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4, ose 6 në 12; ose një përbërës sipas ndonjë prej pretendimeve nga 5 në 12, ku A është përzgjedhur nga:



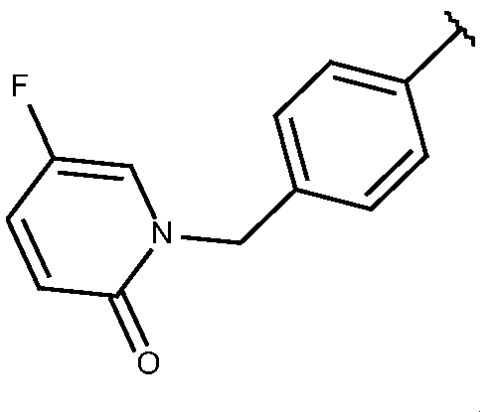
ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.

- 17.** Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 16; një përbërës për përdorim sipas pretendimit 16; ose një përbërës sipas pretendimit 16, ku A është përzgjedhur nga:



ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.

- 18.** Një përbërje farmaceutikesipas ndonjë prej pretendimeve nga 1,6,7ose9në11;një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga2në4,6, 7,ose9në11;ose një përbërëssipas ndonjë prej pretendimimevenga 5në7ose 9 në11,ku Aëstë përzgjedhur nga:



ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe përzierjet racemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose tretësirë e tyre.

- 19.** Një përbërje farmaceutikesipas pretendimit 1;një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga2 në4;ose një përbërës sipas pretendimeve 5, ku përbërësi është përzgjedhur nga:

3-Amin-1-[4-(2-okso-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-acidkarboksilik2-fluor-3-metoksi-benzi-lamid;

N-[(2-fluor-3-metoksifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-5-metoksifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-karboksamid;

N-{[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(4-klor-2,6-difluorfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{3-klor-2-fluor-6-(trifluormetil)fenil}metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazole-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(5-klor-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-fluor-6-(trifluormetil)fenil}metil}-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-karboksamid;

3-ciklopropil-N-[(2-fluor-3-metoksifenil)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-3-metoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-3,6-dimetoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

3-(dimetilamin)-N-[(2-fluor-3-metoksifenil)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-5-metoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-(difluormetil)fenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-(difluormetil)-3-metoksifenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

3-amin-N-{{2-fluor-6-(trifluormetil)fenil}metil}-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

3-acetamid-N-[(2-fluor-3-metoksifenil)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazole-4-karboksamid;

N-[(3-klor-2,6-difluorfenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(5-klor-2-cianfenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(6-cian-2-fluor-3-metoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{5-metoksi-2-(trifluormetil)fenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-(difluormetil)-6-fluorfenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-(difluormetil)-5-metoksifenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-(difluormetil)-6-fluor-3-metoksifenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-karbamoil-6-fluorfenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-karbamoil-5-metoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{3-(difluormetoksi)-2-fluorfenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-{{2-(difluormetoksi)-6-fluorfenil}metil}-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2,5-difluor-3-metoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2-fluor-6-metilfenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(6-klor-2-fluor-3-metoksifenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

3-amin-N-[(2-fluor-3-hidroksifenil)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(3-etil-2-fluorfenil)metil]-3-(metoksimetil)-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

3-(metoksimetil)-N-[(3-metoksifenil)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

N-[(2,6-difluor-3-metoksifenil)metil]-1-({4-[(5-fluor-2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoksimetil)pirazol-4-karboksamid;

3-amin-N-[(7-klor-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoksazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid;

3-amin-N-[(7-klor-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oksopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-karboksamid

dhe kripëra dhe tretësiratë tyre farmaceutikisht të pranueshme.

20. Një përbërje farmaceutike përmban (i) një përbërës, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe një përzjerjeracemike dhe skalemike të tyre), një kripë farmaceutikisht pranueshme ose tretësirë e tyre, si pretendohet në pretendimin 5, dhe (ii) një mbartës, tretësirë ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

21. Një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 3,6 në 7,9 në 11,13 në 17, ose 19, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe një përzjerje racemike dhe skalemike të tyre), për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose gjendjeje në të cilën impikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën aplikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës është angioedema e trashëguar.

22. Një përbërës për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 3,6 në 7, 9 në 11, 13 në 17, ose 19, ose një tautomer, stereoizomer (përfshirë një enantiomer një diastereoizomer, dhe një përzjerjeracemike dhe skalemike të tyre), për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose gjendjeje në të cilën impikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës, ku sëmundja ose gjendja në të cilën aplikohet aktiviteti i kalikreinës së plazmës është edema makulare diabetike.

(11) **10773**

(97) EP3700913 / 10/11/2021

(96) 18785394.0 / 17/10/2018

(22) 17/01/2022

(21) AL/P/ 2022/34

(54) **PROMEDIKAMENTET E DERIVATEVE TË ZËVENDËSUARA TË TRIAZOLIT DHE PËRDORIMET E TYRE**

28/03/2022

(30) 17197935 24/10/2017 EP

(71) Bayer Aktiengesellschaft and Bayer Pharma Aktiengesellschaft

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

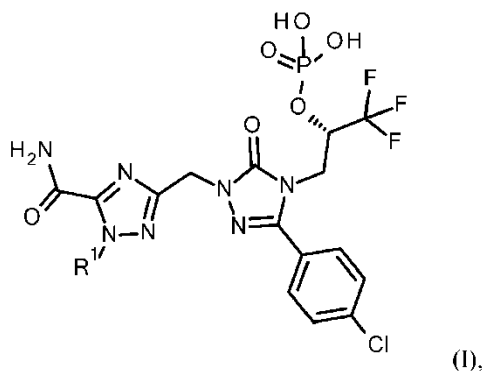
(72) TINEL, Hanna (, 42113 Wuppertal); LUSTIG, Klemens (, 42113 Wuppertal); KRENZ, Ursula (, 42799 Leichlingen); SCHMECK, Carsten (, 45472 Mülheim); KOLKHOF, Peter (, 42113 Wuppertal); KRETSCHMER, Axel (, 42113 Wuppertal); MONDRITZKI, Thomas (, 45130 Essen); POOK, Elisabeth (, 42109 Wuppertal); WASNAIRE, Pierre (, 40225 Düsseldorf); SCHIRMER, Heiko (, 42655 Solingen); NEUBAUER, Thomas (, 42111 Wuppertal); WITTWER, Matthias, Beat (, 4125 Riehen); CERNECKA, Hana (, 42119 Wuppertal); COLLIN-KROEPELIN, Marie-Pierre (, 42113 Wuppertal); FUERSTNER, Chantal (, 45478 Mülheim/Ruhr); DROEBNER, Karoline (, 42553 Velbert); BUCHMUELLER, Anja (, 45259 Essen); FRICKE, Robert (, 50735 Köln); LEVILAIN, Guillaume (, 42117 Wuppertal); WITOWSKI, Norbert (, 38302 Wolfenbüttel)

(74) Krenar Loloçi

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

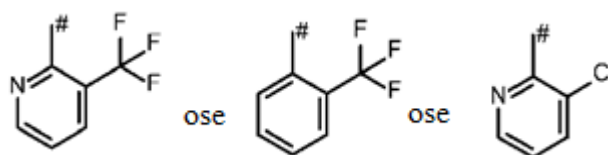
(57)

1. Një përbërje e formulës së përgjithshme (I)



në të cilën

R¹ përfaqëson një grup të formulës

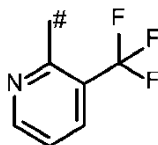


në të cilën

përfaqëson pikën e lidhjes me unazën 1,2,4-triazolil,

ose një nga kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme, tretësirat e tij ose tretësirat e kripërave të tij.

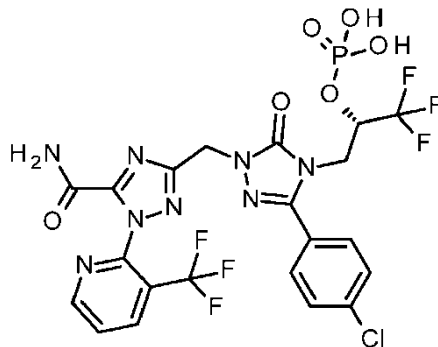
2. Një përbërje e formulës së përgjithshme (I) sipas Pretendimit 1, karakterizuar në atë që R¹ përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

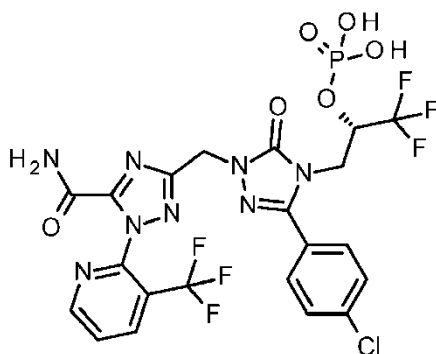
përfaqëson pikën e lidhjes me unazën 1,2,4-triazolil.

3. (2S)-3-[1-({5-Karbamoil-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-3 -(4-klorofenil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-il fosfat dihidrogjen sipas Pretendimit 1 të formulës së mëposhtme



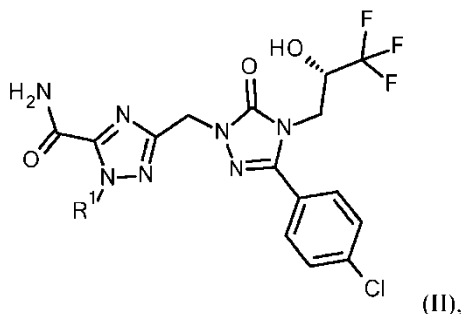
ose një nga kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme, tretësirat e tij ose tretësirat e kripërave të tij.

4. (2S)-3-[1-({5-Karbamoil-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-3 -(4-klorofenil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-il fosfat dihidrogjen sipas Pretendimit 1 të formulës së mëposhtme



5. Procesi për përgatitjen e një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I) ose një prej kripërave të saj farmaceutikisht të pranueshme, tretësirave të saj ose tretësirave të kripërave të saj sipas Pretendimit 1, karakterizuar në atë që

[A] një përbërje e formulës

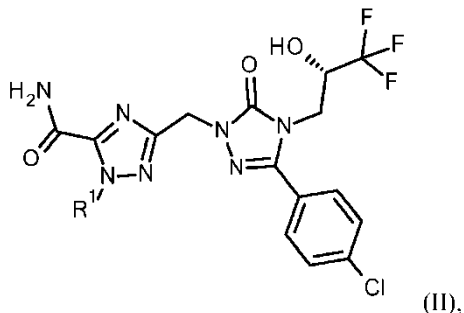


në të cilën

R^1 ka kuptimin siç përkufizohet për përbërjet e formulës së përgjithshme (I) të dhënë në pretendimin 1, bashkëvepron në hapin e parë me oksikloridi i fosforit dhe në hapin e dytë hidrolizohet për të dhënë një përbërje të formulës së përgjithshme (I).

ose

[B] një përbërje e formulës



në të cilën

R^1 ka kuptimin siç përkufizohet për përbërjet e formulës së përgjithshme (I) të dhënë në pretendimin 1, bashkëvepron në hapin e parë me tetrabenzil difosfat dhe në hapin e dytë grupet benzil hiqen nën kushte reduktimi për të dhënë një përbërje të formulës së përgjithshme.

ndiqet në mënyrë opsionale, aty ku është e përshtatshme, nga konvertimi i përbërjes së formulës së përgjithshme (I) në kripërat e saj përkatëse farmaceutikisht të pranueshme, tretësirat e tij ose tretësirat e kripërave të tij nga trajtimi me tretësit dhe/ose bazat përkatëse.

6. Përbërja siç përkufizohet në çdonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 4 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve.

7. Përbërja siç përkufizohet në çdonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 4 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve akute dhe kronike të veshkave duke përfshirë nefropatinë diabetike, dështimin

akut dhe kronik të zemrës, preeklampsinë, sëmundjen arteriale periferike (PAD), mosfunksionimin koronar mikrovaskular (CMD), sindromën

Raynaud, dismenorrenë, sindromën kardioresnale, hiponatreminë hipervolemike dhe euvolemike, cirrozen e mëlçisë, ascitin, edemen dhe sindromën e sekretimit joadekuat të ADH (SIADH).

8. Përdorimi i një përbërjeje siç përkufizohet në çdonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 4 për prodhimin e një kompozimi farmaceutik për trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve akute dhe kronike të veshkave duke përfshirë nefropatinë diabetike, dështimin akut dhe kronik të zemrës, preeklampsinë, sëmundjen arteriale periferike (PAD), mosfunksionimin koronar mikrovaskular (CMD), sindromën e Raynaud-it, dismenorrenë, sindromën kardioresnale, hiponatreminë hipervolemike dhe euvolemike, cirrozen e mëlçisë, ascitin, edemen dhe sindromën e sekretimit joadekuat të ADH (SIADH).

9. Kompozimi farmaceutik që përfshin një përbërje siç përkufizohet në çdonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 4 dhe një ose më shumë ekscipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

10. Kompozimi farmaceutik i Pretendimit 9 që përfshin një ose më shumë përbërës të parë aktivë, në veçanti përbërës të formulës së përgjithshme (I) sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, dhe një ose më shumë përbërës të tjerë aktivë, në veçanti një ose më shumë agjentë terapeutikë shtesë të zgjedhur nga grupi i përbërë nga diuretikët, të gjithë antagonistët e angiotenzinës, frenuesit ACE, bllokuesit beta-receptorëve, antagonistët e receptorëve mineralokortikoidë, nitratet organike, dhuruesit e NO, aktivizuesit dhe stimuluesit e guanilat ciklazës të tretshme dhe agjentët pozitiv-inotropikë, agjentët antiinflamatorë, agjentët imunosupresivë, lidhësit e fosfatit dhe/ose përbërjet që rregullojnë metabolizmin e vitaminës D.

11. Kompozimi farmaceutik siç përkufizohet në Pretendimin 9 ose 10 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve akute dhe kronike të veshkave duke përfshirë nefropatinë diabetike, dështimin akut dhe kronik të zemrës, preeklampsinë, sëmundjen arteriale periferike (PAD), mosfunksionimin koronar mikrovaskular (CMD), sindromën Raynaud, dismenorrenë, sindromën kardioresnale, hiponatreminë hipervolemike dhe euvolemike, cirrozen e mëlçisë, ascitin, edemen dhe sindromën e sekretimit joadekuat të ADH (SIADH).

(11) **10774**

(97) EP3571193 / 01/12/2021

(96) 18704122.3 / 23/01/2018

(22) 18/01/2022

(21) AL/P/ 2022/35

(54) **MODULATORË TË KANALIT TË KALIUMIT**

28/03/2022

(30) 201762449270 P 23/01/2017 US

(71) Cadent Therapeutics, Inc.

60 Hamilton Street, Cambridge, MA 02139, US

(72) JEFSON, Martin, R. (, StoningtonCT 06378); AMRUTKAR, Dipak, Vasantrao (, DK-2750

Ballerup); FOSTER, Kelly (, WatertownMA 02139); JACOBSEN, Thomas, Amos (, DK-3310 Oested);

KEANEY, Gregg, F. (, LexingtonMA 02421); LARSEN, Janus, Schreiber (, DK-4300 Holbaek)

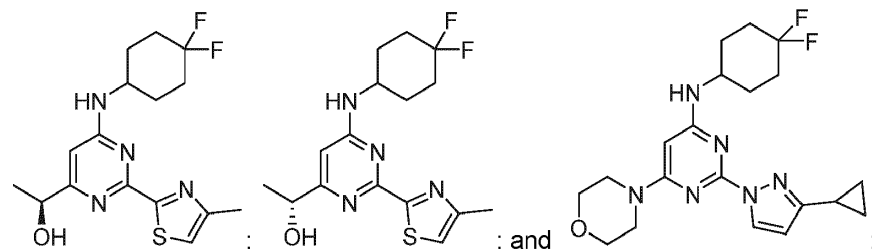
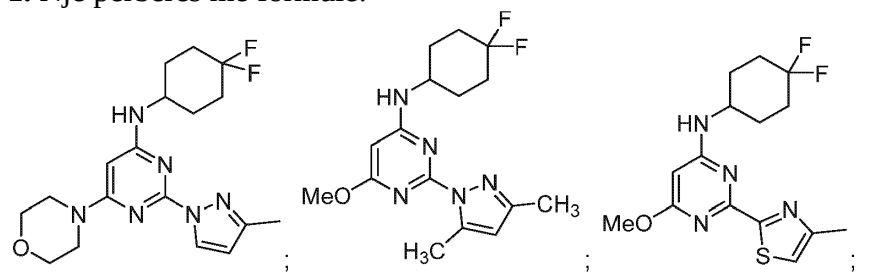
;NIELSEN, Karin, Sandager (, DK-3480 Fredensborg)

(74) Fatos DEGA

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

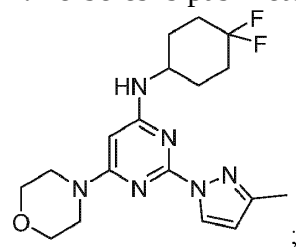
(57)

1. Një përbërës me formulë:



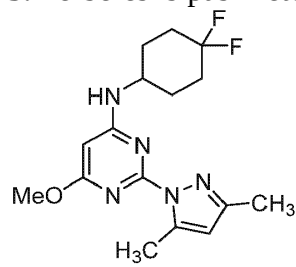
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

2. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku përbërësi ka formulë



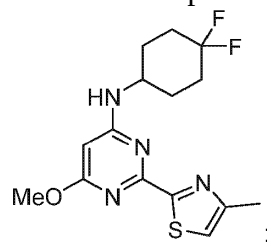
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

3. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku përbërësi ka formulë



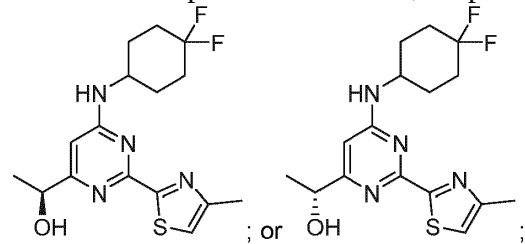
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

4. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku përbërësi ka formulë

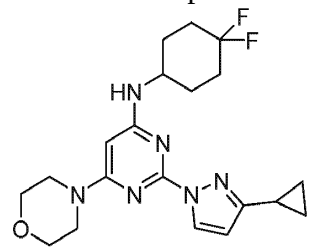


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

5. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku përbërësi ka formulë



6. Përbërësi sipas Pretendimit 1, ku përbërësi ka formulë



7. Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 6, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

8. Një përbërës sipas cilitdo prej Pretendimeve 1 deri 6, ose një përbërje sipas Pretendimit 7, për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje ose kondicioni që i përgjigjet modulimit të kanalit të kaliumit të aktivizuar nga kalciumi me përçueshmëri të vogël (kanali SK).

9. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 8, ku sëmundja ose kondicioni i përgjigjet modulimit të kanalit SK2.

10. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 8, ku sëmundja ose kondicioni përzgjidhet nga një sëmundje neurodegenerative, demenca, sëmundje e zemrës, simptoma e tërheqjes (heqjes dorë) që lidhet me ndërprerjen e varësisë, sëmundja metabolike dhe sëmundja e fshikëzës.

11. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 8, ku sëmundja ose kondicioni përzgjidhet nga ataksia, dystonia, dridhjet, sëmundja e Parkinsonit, ishemia, dëmtimi traumatik i trurit, skleroza amiotrofike anësore, hipertensioni, ateroskleroza, diabeti, aritmia, fshikëza tepër aktive dhe simptomat e tërheqjes të shkaktuara nga ndërprerja e abuzimit me alkoolin dhe barnat e tjera të abuzimit.

12. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 11, ku sëmundja ose kondicioni është dridhja esenciale.

13. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 11, ku sëmundja ose kondicioni është ataksia.

14. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 13, ku sëmundja ose kondicioni është ataksia spinocerebellare.

15. Përbërësi për përdorim ose përbërja për përdorim sipas Pretendimit 8, ku sëmundja ose kondicioni është ankthi.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 8115
(21) AL/P/ 2019/132
(54) KOMPONIME HETEROARIL PER FRENIMIN E KINAZES
(97) EP3157916 / 12/12/2018
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4 - chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, JP
(74) Eno DODBIBA
RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 10769

(21) AL/P/ 2021/939

(54) STRAFIKIMI I GJENOTIPIT NË TRAJTIMIN DHE PARANDALIMIN E DIABETIT

(97) EP3678692 / 20/10/2021

(73) Diamyd Medical AB

AB Box 7349 SE-103 90, Stockholm, SE

(74) Krenar LOLOÇI

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