



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



**BULETINI I PRONËSISË  
INDUSTRIALE  
(Patenta)**

Nr. 10/2021  
Tiranë më, 26 Prill 2021

<b>Kodet e përdorura në gazette.....</b>	<b>3</b>
INID Codes used in gazette	
<b>Kodet e shteteve.....</b>	<b>4</b>
States codes	
<b>Patenta të lëshuara.....</b>	<b>9</b>
Granted Patents	
<b>Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....</b>	<b>67</b>
Lapsed patents	
<b><i>Ndryshim i pronësisë</i>.....</b>	<b>69</b>
Change of ownership	

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

**Patentat.**

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

### Kodet e shteteve

Afghanistan / Afganistani		AF
Albania / Shqipëria		AL
Algeria / Algjeria		DZ
Angola / Anguila		AI
Antigua and Barbuda / Antigua dhe Barbud		AG
Argentina / Argjentina	AR	
Aruba / Aruba	AW	
Australia / Australia	AU	
Austria / Austria		AT
Bahamas / Bahamas		BS
Bahrain / Bahrein		BH
Bangladesh / Bangladeshi		BD
Barbados / Barbados		BB
Belarus / Bjellorusia		BY
Belgium / Belgjika		BE
Belize / Belice		BZ
Benin / Benin		BJ
Bermuda / Bermuda		BM
Bhutan / Bhutan		BT
Bolivia / Bolivia		BO
Bosnia Herzegovina / Bosnja Hercegovina		
Bosnja Hercegovina		BA
Botswana / Botsvana		BW
Bouvet Islands / Ishujt Buver		BV
Brazil / Brazili		BR
Brunei Darussalam/Brunei Darusalem		BN
Bulgaria / Bullgaria		BG
Burkina Faso / Burkina Faso		BF
Burma / Burma		MM
Burundi / Burundi		BI
Cambodia / Kamboxhia		KH
Cameroon / Kameruni		CM
Canada / Kanada		CA
Cape Verde / Kepi i Gjelbër		CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman		KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore		CF
Chad/ Cadi	TD	
Chile / Kili	CL	
China / Kina		CN
Colombia / Kolumbia		CO
Comoros / Komoros		KM
Congo / Kongo		CG
Cook Islands / Ishujt Kuk		

Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'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
Finland / 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) **9823**

(97) EP3253402 / 29/04/2020

(96) 15821025.2 / 02/11/2015

(22) 12/06/2018

(21) AL/P/ 2018/382

(54) **BAKTERE PROBIOTIKE RIKOMBINANTE**

13/04/2021

(30) WO2015EP52345 04/02/2015 WO

(71)

Aurealis

OY

Microkatu 1 70210 Kuopio , FI

(72) WIRTH, Thomas (Järvihelmenkatu 9 A 45 FI-70840 Kuopio ); YRJÄNHEIKKI, Juha (Pakkaskatu 10 FI-70840 Kuopio ); SAMARANAYAKE, Haritha (Metsurintie 11 B 34 FI-70150 Kuopio ); MIERAU, Igor. (Kanaaldijk 75b 8191 Wapenveld); BACHMANN, Herwig. (Stuurmankade 290 1019WD Amsterdam); WEBER, Dirk. (Schuhausstrasse 4 8916 Jonen ) ; BRON, Peter Allard. (Jan Slauerhoffstraat 11 6708RJ Wageningen)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(57) **1.** Bakterie probiotike rikombinante, që përmbajnë

(a) sekuencë(a) e acidit nukleik që kodon për një faktor heterolog të parë, (a) sekuencë(a) e acidit nukleik që kodon për një faktor heterolog të dytë, dhe preferueshëm (a) sekuencë(a) e acidit nukleik që kodon për një faktor heterolog të tretë, me kusht që faktori i parë i përmendur, faktori i dytë i përmendur, dhe faktori i tretë i përmendur janë funksionalisht të ndryshëm nga njëri-tjetri,

ku faktori i parë i përmendur është një faktor i rritjes, ku faktori i dytë i përmendur është përzgjedhur nga grupi që konsiston në faktorë M2-polarizues, dhe ku preferueshëm faktori i tretë i përmendur është përzgjedhur nga grupi që konsiston në faktorë M2-polarizues dhe faktorë të rritjes, ku faktori M2-polarizues i përmendur është përzgjedhur nga grupi që konsiston në interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), interleukin 13 (IL-13), faktori-1 i stimulimit të kolonisë (CSF1), interleukin 34 (IL34), dhe përzierje të tyre, dhe

ku faktori i rritjes i përmendur është përzgjedhur nga grupi që konsiston në faktorët e rritjes së fibroblastit (FGF), faktorët e rritjes endoteliale vaskulare (VEGF), faktorët e rritjes epidermale (EGF), faktori i rritjes EGF i lidhur me heparinën (HB-EGF), faktori i rritjes transformuese  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), faktorët e rritjes të insulinës (IGF), faktorët e rritjes së të përfutuara nga pllakëzat e gjakut (PDGF), faktori i rritjes transformuese beta (TGF- $\beta$ ), dhe përzierje të tyre.

**2.** Bakterie probiotike rikombinante sipas pretendimit 1, ku sekuenca(t) e përmendur(a) e acidit nukleik është/janë vendosur të paktën në njërin nga kromozomet dhe plasmidet të bakterieve probiotike rikombinante.

3. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2, ku një shprehje e sekuençës(ve) së acidit nukleik në fjalë është/janë e/të kontrolluar(a) nga një nxites bazë ose nga një nxites induktiv.
4. Bakterie probiotike rikombiante sipas pretendimit 3, ku shprehja e sekuençës(ve) të përmendur(a) të acidit nukleik është/janë të kontrolluara nga një nxites induktiv, ku sekuenca(t) e acidit nukleik të përmendur bëhet e shprehshme në praninë e të paktën një indukuesi.
5. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 3 ose 4, ku nxitesi I induktueshem i përmendur, i cili është I induktueshem nga një indukues, është një nxites për një gjen mikrobial i cili kodon për një peptid lantibiotik një analog funksional të tij, ku preferueshëm nxitesi I induktueshem i përmendur është PnisA, PnisZ, PnisQ, PnisF, PnisU, ose kombinime të tyre të *Lactococcus lactis*.
6. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 4 ose 5, ku induktuesi është të paktën një peptid lantibiotik ose një analog funksional i tij, preferueshëm i përzgjedhur nga grupi që konsiston në nisin A, nisin Z, nisin Q, nisin F, nisin U, analogë funksionalë të tyre, dhe përzierje të tyre.
7. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku bakteria probiotike e përmendur përmban më tej të paktën një gjen të paaktivizuar që kodon për një proteinë thelbësore të nevojshme për qëndrueshmërinë e bakteries probiotike të përmendur.
8. Bakterie probiotike rikombiante sipas pretendimit 7, ku të paktën një gjen i paaktivizuar në fjalë i nevojshëm për qëndrueshmërinë e bakterieve probiotike të përmendura është përzgjedhur nga grupi që konsiston në alaninë racemasë (alaR), timidilat sintazë (thyA), asparaginë sintazë (asnH), CTP sintazë (pyrG), triptofan sintazë (trpBA), dhe kombinime të tyre.
9. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 7 ose 8, ku gjeni i përmendur çaktivizohet nëpërmjet fshirjes së gjenit të përmendur, mutacionit të gjenit të përmendur, modifikimit epigjenetik të gjenit të përmendur, shuarjes së gjenit (ARNi) nëpërmjet interferencës së ARN, frenimit përkthyes të gjenit të përmendur, ose kombinime të tyre.
10. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku të paktën njëri faktor i parë i përmendur, faktor i dytë i përmendur, dhe faktor i tretë i përmendur është I çlirueshëm nga bakteriet probiotike rikombiante të përmendura.
11. Bakterie probiotike rikombiante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku faktorët e rritjes fibroblast të përmendur (FGF) janë përzgjedhur nga grupi

që konsiston në faktorin 1 të rritjes fibroblast, faktorin 2 të rritjes fibroblast, faktorin 7 të rritjes fibroblast (faktori i rritjes keratinocit), faktorin 10 të rritjes fibroblast (faktori 2 i rritjes keratinocit) dhe përzierje të tyre.

**12.** Bakterie probiotike rikombinante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku faktori heterolog i parë, i dytë, dhe i tretë i përmendur është një kombinim i

- faktorit 2 të rritjes së fibroblastit, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 4,
- faktorit 2 të rritjes së fibroblastit, interleukin 34 dhe interleukin 4,
- faktorit 2 të rritjes së fibroblastit, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 13,
- faktorit 2 të rritjes së fibroblastit, interleukin 34 dhe interleukin 13,
- faktorit 2 të rritjes së fibroblastit, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 10,
- faktorit 2 të rritjes së fibroblastit, interleukin 34 dhe interleukin 10,
- faktorit 7 të rritjes së fibroblastit, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 4,
- faktorit 7 të rritjes së fibroblastit, interleukin 34 dhe interleukin 4,
- faktorit 7 të rritjes së fibroblastit, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 13,
- faktorit 7 të rritjes së fibroblastit, interleukin 34 dhe interleukin 13,
- faktorit 7 të rritjes së fibroblastit, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 10,
- faktorit 7 të rritjes së fibroblastit, interleukin 34 dhe interleukin 10,
- transformimit të faktorit beta të rritjes, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 4,
- transformimit të faktorit beta të rritjes, interleukin 34 dhe interleukin 4,
- transformimit të faktorit beta të rritjes, faktori-1 të stimulimit të kolonisë dhe interleukin 13,
- transformimit të faktorit beta të rritjes, interleukin 34 dhe interleukin 13
- transformimit të faktorit beta të rritjes, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 10,
- transformimit të faktorit beta të rritjes, interleukin 34 dhe interleukin 10,
- transformimit të faktorit alfa të rritjes, faktori-1 të stimulimit të kolonisë dhe interleukin 4,
- transformimit të faktorit alfa të rritjes, interleukin 34 dhe interleukin 4,
- transformimit të faktorit alfa të rritjes, faktori-1 të stimulimit të kolonisë dhe interleukin 13,

- transformimit të faktorit alfa të rritjes, interleukin 34 dhe interleukin 13
  - transformimit të faktorit alfa të rritjes, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 10,
  - transformimit të faktorit alfa të rritjes, interleukin 34 dhe interleukin 10
  - faktorit të rritjes BB që përftohet nga pllakëzat e gjakut, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 4,
  - faktori i rritjes BB që përftohet nga pllakëzat e gjakut, interleukin 34 dhe interleukin 4,
  - faktorit të rritjes BB që përftohet nga pllakëzat e gjakut, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 13,
  - faktorit të rritjes BB që përftohet nga pllakëzat e gjakut, interleukin 34 dhe interleukin 13
  - faktorit të rritjes BB që përftohet nga pllakëzat e gjakut, faktori-1 i stimulimit të kolonisë dhe interleukin 10, ose
  - faktorit të rritjes BB që përftohet nga pllakëzat e gjakut, interleukin 34 dhe interleukin 10.
- 13.** Bakterie probiotike rikombinante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku faktori heterolog i parë, i dytë, dhe i tretë përmendur është një kombinim i faktorit 2 të rritjes fibroblast, faktorit-1 të stimulimit të kolonisë dhe interleukin 4, analogë funksional të tyre, dhe produkte biofarmaceutike të ngjashme të tyre.
- 14.** Bakterie probiotike rikombinante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku bakteriet probiotike të rikombinante janë bakterie të acidit laktik, preferueshëm një specie e *Lactobacillus*-it ose e *Lactococcus*-it.
- 15.** Bakterie probiotike rikombinante sipas pretendimit 14, ku specia e përmendur e *Lactococcus*-it është *Lactococcus lactis*, preferueshëm nënspecia *cremoris* e *Lactococcus lactis*-it.
- 16.** Bakterie probiotike rikombinante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 15, ku bakteriet probiotike rikombinante ndodhen në një tretësirë, janë të ngrira ose të thara, preferueshëm të liofilizuara ose të thara me spërkatje.
- 17.** Bakterie probiotike rikombinante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16, ku bakteriet probiotike rikombinante të përmendura do të administrohen në mënyrë lokale dhe/ose nëpërmjet injeksionit nën lëkurë.
- 18.** Bakterie probiotike rikombinante për tu përdorur në trajtimin e një plage kronike, ku bakteriet probiotike rikombinante të përmendura janë Bakterie probiotike rikombinante sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16.
- 19.** Bakterie probiotike rikombinante sipas pretendimit 18, ku plagët kronike të përmendura janë të paktën një prej ulçerave venoze kronike, një ulcer arteriale kronike, një ulcer diabetike kronike, një ulcer presioni kronike dhe një fazë paraulçeroze e tyre.

(11) **9820**

(97) EP3150256 / 15/07/2020

(96) 16185090.4 / 01/11/2013

(22) 18/08/2020

(21) AL/P/ 2020/541

(54) **KOMBINIMI I ANTITRUPAVE ANTI-CD20 DHE FRENUESIT SELEKTIV TË PI3 KINAZËS**

13/04/2021

(30) 4595CH2012 02/11/2012 IN and 201361771812 P 02/03/2013 US

(71) Rhizen Pharmaceuticals S.A.; TG Therapeutics Inc. and Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Fritz Courvoisier 40, 2300 La Chaux de Fonds, CH; 2 Gransevoort Street, 9th Floor, New York, NY 10014, US ;3, avenue des Tropiques, ZA Courtaboeuf,, 91940 Les Ulis, FR

(72) Weiss, Michael (2 Gansevoort St., 9th Floor, New York, NY 10014); Miskin, Hari (2 Gansevoort St.,9th Floor, New York, NY 10014); Sportelli, Peter (2 Gansevoort St.,9th Floor, New York, NY 10014) ;Vakkalanka, Swaroop K.V.S (Rhizen Pharmaceuticals S.A.Fritz Courvoisier 40, 2300 La Chaux de Fonds)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një metodë in vitro e frenimit të përhapjes së një popullate qelizore që përfshin kontaktimin e popullatës me një kombinim që përfshin

(i) një përbërje të formulës A,



(A)

një stereoizomer të saj, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme, ose tretës të saj, dhe

(ii) një antitrup anti-CD20 ose fragment lidhës të antigenit të tij.

2. Metoda e pretendimit 1, ku antitrupi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab ose lidhet me të njëjtin epitop si ublituksimab ose është një fragment që lidhet me antigenin e antitrupit të sipërpërmendur.

3. Metoda e pretendimit 1, ku antitrupi ose fragmenti i sipërpërmendur përmban rajonin VH CDR1, CDR2 dhe CDR3 të sekuencave SEQ ID NO: 1, 2, dhe 3, dhe rajonin VL CDR1, CDR2 dhe CDR3 të sekuencave SEQ ID NO: 6, 7, dhe 8, në mënyrë opsionale, ku antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij përfshin VH të SEQ ID NO: 4 dhe VL të SEQ ID NO: 9.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ku përbërja e sipërpërmendur e formulës A është (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; ose (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.

5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku popullata kontaktohet me një kompozim që përfshin

(i) një përbërje të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; dhe (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on, dhe

(ii) antitrupi anti-CD20.

6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku popullata kontaktohet me

(i) një kompozim të parë që përfshin një përbërje të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; dhe (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on, dhe

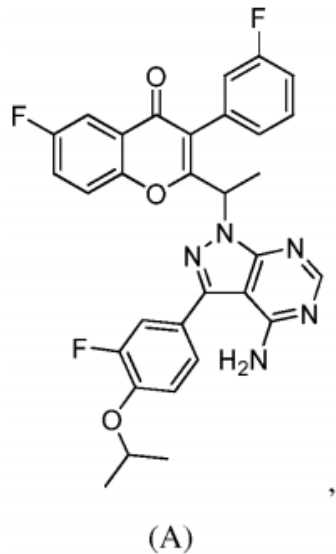
(ii) një kompozim të dytë që përfshin antitrupin anti-CD20.

7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku antitrupi anti-CD20 është ublituksimab.

8. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-7, ku përbërja e formulës A është (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.

9. Një kombinim terapeutik që përfshin:

(i) një përbërje të formulës A,



një stereoizomer të saj, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme, ose tretës të saj;

dhe

(ii) një antitруп anti-CD20 ose fragment lidhës i antigenit të tij, për përdorim si një ilaç për trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të lidhur me përhapjen e tepërt të qelizave B, kancerin ose një sëmundje ose çrregullimi autoimun.

10. Një përbërje e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, për përdorim si ilaç në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të shoqëruar me përhapjen e tepërt të qelizave B, kancerin ose një sëmundje ose çrregullim autoimun, metodë që përfshin administrimin e përbërjes në kombinim me një antitруп anti-CD20 ose fragment lidhës të antigenit të tij.

11. Një antitруп anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij për përdorim si ilaç në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të lidhur me përhapjen e tepërt të qelizave B, kancerin ose një sëmundje ose çrregullimi autoimun, metoda që përfshin administrimin e antitрупave anti-CD20 ose fragmentit në kombinim me një përbërje të formulës (A) ose një stereoizomer të saj, një kripë farmaceutikisht të pranueshme, ose tretës të saj.

12. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitрупi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-11, ku antitрупi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab ose lidhet me të njëjtin epitop si ublituksimab, ose është një fragment që lidhet me antigenin e antitрупit të sipërpërmendur.

13. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitрупi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-11, ku antitрупi anti-CD20 i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej



rituksimab, ofatumumab, okrelizumab, veltuzumab, GA101, AME-133v, PRO131921, tositumomab, hA20, dhe PRO70769, ose është një fragment që lidhet me antigenin e antitrupit të sipërpërmendur.

14. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-13 ku përbërja është zgjedhur nga (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; dhe (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.

15. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-12 ose 14, ku antitrupi anti-CD20 është ublituksimab.

16. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-15, ku përbërja e formulës A është (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.

17. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-12 dhe 14-16 ku përbërja e sipërpërmendur është një kripë p-toluenesulfonat e (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on, dhe antitrupi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab.

18. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-17, ku kanceri është një malinjitet hematologjik, në mënyrë opsionale ku malinjiteti hematologjik është limfoma ose leucemi, në mënyrë opsionale ku malinjiteti hematologjik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej leuçemisë limfocitike akute (ALL), leucemia mieloid akute (AML), leuçemia limfocitare kronike (CLL), limfoma limfocitike e vogël (SLL), mieloma e shumëfishtë (MM), limfoma jo-Hodgkin (NHL), limfoma qelizore e manteleve (MCL), limfoma folikulare, makroglobulinmia e Waldenstrom (WM), limfoma qelizore B dhe limfoma e madhe e qelizave B difuze (DLBCL).

19. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-18, ku kanceri mbishpreh CD20 dhe / ose ku kanceri është rezistent ndaj kimioterapisë.

20. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-19, ku subjekti është trajtuar më parë me kimioterapi, rituksimab, ose një kombinim të tyre.

21. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-20, ku përbërja e sipërpërmendur dhe antitrupi ose fragmenti anti-CD20 i sipërpërmendur janë administruar në subjekt në mënyrë sekuenciale ose njëkohësisht, në mënyrë opsionale ku përbërja e sipërpërmendur e formulës A dhe antitrupi ose fragmenti anti-CD20 i sipërpërmendur përmbahen në të njëjtën përbërje farmaceutike ose përbërje të veçantë farmaceutike.

22. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-21, ku metoda e sipërpërmendur përfshin administrimin ose kombinimi terapeutik i sipërpërmendur përfshin të paktën një agjent terapeutik shtesë, në mënyrë opsionale ku agjenti terapeutik shtesë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një frenues proteazom, Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (PR-171), PR-047, disulfiram, lactacistin, PS-519, eponemicin, epoksomicin, aclacinomicin, CEP-1612, MG-132, CVT-63417, PS-341, frenuesit vinyl sulfon tripeptid, ritonavir, PI-083, (+/-)-7-metilomuralid, (-)-7-metilomuralid, lenalidomid, dhe kombinimet e tyre.

23. Kombinimi terapeutik, përbërja e formulës (A), ose një stereoizomer i saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, ose antitrupi anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij, për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-22, ku metoda e sipërpërmendur përfshin administrimin ose kombinimi terapeutik i sipërpërmendur përfshin të paktën dy agjentë terapeutikë shtesë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

a) CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vincristin, prednison);

b) R-CHOP (rituksimab-CHOP);

c) hiperCV AD (ciklofosfamid e hiperfraksionuar, vincristin, doksorubicin, deksametason, metotreksat, citarabin);

d) R-hiperCV AD (rituksimab-hiperCV AD);

e) FCM (fludarabin, ciklofosfamid, mitoksantron);

f) R-FCM (rituksimab, fludarabin, ciklofosfamid, mitoksantron);

g) bortezomib dhe rituksimab;

h) temsirolimus dhe rituksimab;

i) temsirolimus dhe Velcade.RTM.;

j) Iodin-131 tositumomab (Bexxar.RTM.) dhe CHOP;

k) CVP (ciklofosfamid, vincristin, prednison);

l) R-CVP (rituksimab-CVP);

m) ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid);

n) R-ICE (rituksimab-ICE);

o) FCR (fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab);

p) FR (fludarabin, rituksimab); dhe

q) D.T. PACE (Deksametason, Thalidomid, Cisplatin, Adriamicin, Ciklofosamid, Etoposid).

24. Një mjet që përfshin (i) një përbërje e formulës A, një stereoizomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose tretës i saj, dhe (ii) një antitруп anti-CD20 ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij.

25. Një mjet sipas pretendimit 24, ku antitрупi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab ose lidhet me të njëjtin epitop si ublituksimab, ose është një fragment që lidhet me antigjenin e antitрупit të sipërpërmendur.

26. Një mjet sipas pretendimit 24, ku antitрупi anti-CD20 i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej rituksimab, ofatumumab, okrelizumab, veltuzumab, GA101, AME-133v, PRO131921, tositumomab, hA20, dhe PRO70769, ose është një fragment që lidhet me antigjenin e antitрупit të sipërpërmendur.

27. Mjeti sipas ndonjërit prej pretendimeve 24-26, ku përbërja e formulës A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; dhe (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.

28. Mjeti i çdo njërit prej pretendimeve 24, 25 ose 27, ku antitрупi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab.

29. Mjeti i çdo njërit prej pretendimeve 24-28, ku përbërja e sipërpërmendur e formulës A është (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.

30. Mjeti i çdo njërit prej pretendimeve 24, 25 ose 27-29, ku përbërja e sipërpërmendur është një kripë p-toluenesulfonat e (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on, dhe antitрупi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab.

31. Mjeti i çdo njërit prej pretendimeve 24-30, ku antitрупi ose fragmenti anti-CD20 i sipërpërmendur dhe përbërja e sipërpërmendur përmbahen në të njëjtën përbërje ose janë në përbërje të veçantë

32. Mjeti i çdo njërit prej pretendimeve 24-31, që përfshin më tej një ose më shumë agjentë aktivë shtesë.

33. Një kompozim farmaceutik që përfshin

(i) një përbërje të formulës A të zgjedhur nga grupi i përbërë prej (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on; dhe (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on, dhe

(ii) një antitруп anti-CD20 ose një fragment lidhës i antigjenit të tij.

34. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 33, ku antitrupi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab ose lidh të njëjtin epitop si ublituksimab ose është një fragment që lidhet me antigenin e antitritit të sipërpërmendur.
35. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 33 ose 34, ku përbërja e sipërpërmendur e formulës A është (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on.
36. Kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 33-35, ku përbërja e sipërpërmendur është një kripë p-toluenesulfonat e (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-kromen-4-on, dhe antitrupi anti-CD20 i sipërpërmendur është ublituksimab.

(11) **9821**

(97) EP3191139 / 07/10/2020

(96) 15825383.1 / 17/07/2015

(22) 12/11/2020

(21) AL/P/ 2020/755

(54) **TERAPIA E GJENEVE RPGR PËR RETINITIN PIGMENTOZ**

13/04/2021

(30) 201462028638 P 24/07/2014 US

(71) Massachusetts Eye & Ear Infirmary; UCL Business Ltd and The Government of the United States of America as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services

243 Charles Street, Boston, MA 02114, US; The Network Building, 97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, GB ;The Office of Technology Transfer, National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660, Bethesda, MD 20892-7660, US

(72) SANDBERG, Michael A. (935 Main Street, Reading, Massachusetts 01867);

PAWLYK, Basil (35 Alexis Lane, Hampton Falls, New Hampshire 03844); LI, Tiansen

(14917 Little Bennett Drive, Clarksburg, Maryland 20871); SHU, Xinhua (92 Hillend

Crescent, Glasgow G76 7XY); WRIGHT, Alan Finlay (43 Thorburn Road, Edinburgh

EH13 0BN) ;ALI, Robin (14917 Little Bennett Drive, Clarksburg, Maryland 20871)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një acid nukleik që përmban një ADN komplementare (cDNA) të shkurtuar të RPGR-së humane, ku ADN-ja komplementare e shkurtuar e RPGR-së humane kodon një proteinë RPGR e cila është të paktën 95% identike me gjatësinë e plotë të SEQ ID NR: 2.

2. Acidi nukleik i pretendimit 1, ku:

- (a) ADN-ja komplementare e RPGR-së kontrollohet nga një nxitës i rodopsinë-kinazës humane (hRK); dhe/ose
  - (b) nxitësi i hRK-së përmban SEQ ID NR:5; dhe/ose
  - (c) nxitësi i hRK-së përbëhet në thelb nga SEQ ID NR:5.
3. Acidi nukleik i pretendimit 1 ose 2, ku ADN-ja komplementare e RPGR-së humane kodon një proteinë që përmban SEQ ID NR: 2.
  4. Acidi nukleik i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku ADN-ja komplementare e RPGR-së humane është të paktën 95% identike me gjatësinë e plotë të SEQ ID NR: 1.
  5. Acidi nukleik i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4 për përdorim në trajtimin e një subjekti human që ka retinit pigmentoz të lidhur me kromozomin X (XLRP) ose një sëmundje tjetër oftalmologjike të shkaktuar nga një mutacion i shoqëruar me humbje të funksionit në gjenin që kodon proteinën rregulluese të GTPase të retinitit pigmentoz (RPGR).
  6. Një vektor viral që përmban acidin nukleik të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4.
  7. Vektori viral i pretendimit 6, i cili është një vektor viral i adeno-shoqëruesit, ku në mënyrë opsionale vektori viral adeno-shoqërues është AAV-2, serotipi-8 (AAV2/8) ose AAV-8.
  8. Vektori viral i pretendimit 6 ose 7 për përdorim në trajtimin e subjekteve humane që kanë retinit pigmentoz të lidhur me kromozomin X (XLRP) ose një sëmundje tjetër oftalmologjike të shkaktuar nga një mutacion që shoqërohet me humbje të funksionit në gjenin që kodon proteinën rregullatore GTPaza të retinitit pigmentoz (RPGR).
  9. Një qelizë e izoluar pritëse që përmban acidin nukleik të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose vektorin viral të pretendimit 6 ose 7.
  10. Qeliza e izoluar pritëse e pretendimit 9, ku qeliza shpreh një proteinë të shkurtuar RPGR humane.

11. Një vektor viral adeno-shoqërues që përmban një ADN komplementare të shkurtuar të RPGR humane, ku ADN-ja komplementare e shkurtuar RPGR humane kodon një proteinë që është të paktën 95% identike me gjatësinë e plotë të SEQ ID NR: 2 për përdorim në trajtimin e subjekteve humane që kanë retinit pigmentoz të lidhur me kromozomin X (XLRP) ose një sëmundje tjetër oftalmologjike të shkaktuar nga një mutacion që shoqërohet me humbje të funksionit në gjenin që kodon proteinën rregullatore GTPaza të retinitit pigmentoz (RPGR).
12. Vektori viral për përdorim sipas pretendimit 11, ku ADN-ja komplementare e RPGR-së kontrollohet nga një nxitës i rodopsinë-kinazës humane (hRK).
13. Vektori viral për përdorim sipas pretendimit 11 ose 12, ku:
  - (a) vektori viral adeno-shoqërues është AAV-2, serotipi-8 (AAV2/8) ose AAV-8; dhe/ose
  - (b) nxitësi i hRK-së përmban ose përbëhet në thelb nga SEQ ID NR:5; dhe/ose
  - (c) ADN-ja komplementare e RPGR-së përmban ose përbëhet kryesisht nga një sekuencë që është të paktën 95% identike me SEQ ID NR: 1.
14. Vektori viral për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 11 deri në 13, ku ADN-ja komplementare e RPGR-së humane kodon një proteinë që përmban SEQ ID NR: 2.
15. Vektori viral për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 11 deri në 14:
  - (a) ku përdorimi përfshin administrimin e acidit nukleik në një dozë të ulët prej rreth  $2 \times 10^{10}$  vg/mL, një dozë mesatare prej rreth  $2 \times 10^{11}$  vg/mL ose një dozë të lartë prej rreth  $2 \times 10^{12}$  vg/mL; dhe/ose
  - (b) ku acidi nukleik administrohet në hapësirën nënretinale;ku, në mënyrë opsionale, në hapësirën nënretinale futet një kanulë e vogël injektimi, në drejtim temporal me nervin optik dhe direkt mbi enët e mëdha arkade, në mënyrë që qarkullimi i fluidit të drejtohet drejt makulës.

(11) **9843**

(97) EP3570884 / 30/09/2020

(96) 18713735.1 / 16/01/2018

(22) 25/11/2020

(21) AL/P/ 2020/803

(54) **Formulime Antitropash Subkutan HER2**

19/04/2021

(30) 201762447359 P 17/01/2017 US

(71) Genentech, Inc. and F. Hoffmann-La Roche AG

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, US ;Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH

(72) ENG-WONG, Jennifer (c/o Genentech Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA

94080); KIRSCHBROWN, Whitney (c/o Genentech Inc. 1 DNA Way, South San

Francisco, CA 94080); KHAN, Tarik (c/o F. Hoffmann-La Roche AG Grenzacherstrasse

124, 4070 Basel); LIN, Jasper (c/o Genentech Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA

94080); ALAVATTAM, Sreedhara (c/o Genentech Inc. 1 DNA Way, South San Francisco,

CA 94080); GARG, Amit (c/o Genentech Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA

94080); HEESON, Sarah (c/o Roche Products Limited Hexagon Place 6 Falcon Way Shire

Park, Welwyn Garden City Greater London AL7 1TW); BADOVINAC-CRNJEVIC, Tanja

(c/o F. Hoffmann-La Roche AG Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel) ;WURTH, Christine

(c/o F. Hoffmann-La Roche AG Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel)

(74) Eno DODBIBA

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

1. (57) Një përbërje e lëngshme farmaceutike që përfshin 600 mg pertuzumab me përqendrim 60 mg/ml, 600 mg trastuzumab me përqendrim 60 mg/ml, 2000 U/mL rHuPH20, 20 mM His-HCl pH 5,5, 105 mM trehalozë, 100 mM sukrozë, 0,04% polisorbitat 20, 10 mM metioninë dhe ujë steril për injektim deri në një volum total prej 10 ml.

2. Përbërja e lëngshme farmaceutike e pikës 1 ndodhet në një ampulë 15 ml.

3. Një përbërje e lëngshme farmaceutike që përfshin 1200 mg pertuzumab me përqendrim 80 mg/ml, 600 mg trastuzumab me përqendrim 40 mg/ml, 2000 U/mL rHuPH20, 20 mM His-HCl pH 5,5, 70 mM trehalozë, 133 mM sukrozë, 0,04% polisorbitat 20, 10 mM metioninë dhe ujë steril për injektim deri në një volum total prej 15 ml.

4. Përbërja e lëngshme farmaceutike e pikës 3 ndodhet në një ampulë 20 ml.

5. Një artikull prodhimi i përbërë nga një përbërje e lëngshme farmaceutike e një prej pikave 1-4.

6. Artikulli i prodhimit i pikës 5, i cili përfshin më tej një fletëpalosje paketimi me udhëzime për marrjen në rrugë nënlëkurore të përbërjes së lëngshme farmaceutike, që ndodhet aty, te një subjekt njeriu me kancer pozitiv HER2.

7. Artikulli i prodhimit i pikës 6, në të cilën kanceri pozitiv HER2 është zgjedhur nga grupi që përfshin kancerin e gjirit, kancerin peritoneal, kancerin e tubit falopian, kancerin e

mushkërive, kancerin kolorektal, kancerin e tëmthit dhe kancerin e fshikëzës së urinës.

8. Artikulli i prodhimit i pikës 7, ku kanceri i gjirit është kanceri i hershëm i gjirit (EBC) ose kanceri metastatik i gjirit (MBC) ose.

9. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2, i cili përfshin administrimin e pertuzumab nën lëkurë të një subjekti njeriu me dozë ngarkimi fikse prej 1200 mg të pasuar nga të paktën një dozë mirëmbajtjeje prej 600 mg.

10. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 të pikës 9, ku administrimi i dozës së ngarkimit pasohet nga administrimi i disa dozave të mirëmbajtjes.

11. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i një prej pikave 9 ose 10, ku doza e parë e mirëmbajtjes e pertuzumab administrohet te subjekti i njeriut në fjalë rreth dy javë ose rreth tri javë pas administrimit të dozës së ngarkimit të pertuzumab.

12. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i një prej pikave 9 deri në 11, ku dozat fikse të pertuzumab administrohen te subjekti i njeriut në fjalë rreth çdo 2 javë ose rreth çdo 3 javë.

13. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i një prej pikave 9 deri në 12, ku kanceri zgjidhet nga grupi që përfshin kancerin e gjirit, kancerin peritoneal, kancerin e tubit falopian, kancerin e mushkërive, kancerin kolorektal, kancerin e tëmthit dhe kancerin e fshikëzës së urinës.

14. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 të pikës 13, ku kanceri është kanceri i hershëm i gjirit (EBC) ose kanceri metastatik i gjirit (MBC).

15. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i një prej pikave 9-14, i cili përfshin administrimin e një agjenti të dytë terapeutik për pacientin.

16. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i një prej pikave 9-15, ku doza fikse e pertuzumab administrohet nën lëkurë në kombinim me trastuzumab të administruar nën lëkurë.

17. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 të pikës 16, ku doza fikse e pertuzumab dhe trastuzumab administrohen njëkohësisht nën lëkurë si dy injektive të veçanta nën lëkurë ose ku doza fikse e pertuzumab përzihet së bashku me dozën fikse të trastuzumab, dhe administrohen si një injektim i vetëm nën lëkurë.

18. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i pikës 16, ku doza fikse e pertuzumab dhe doza fikse e trastuzumab administrohen si një formulë e vetme e përbashkët për administrimin nën lëkurë.



19. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i një prej pikave 16 deri në 18, ku formula e përbashkët është një përbërje të lëngshme farmaceutike e një prej pikave 1 deri në 4.

20. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i pikës 15, ku agjenti i dytë terapeutik është agjenti kimioterapeutik, ku mundësisht agjenti kimioterapeutik zgjidhet nga grupi që përfshin taksana dhe antraciklina.

21. Pertuzumab për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit pozitiv HER2 i pikës 20, ku taksana është paclitakseli ose docetakseli, ku antraciklina përfshin daunorubicinë, doksorubicinë ose epirubicinë.

(11) **9822**

(97) EP3466949 / 23/12/2020

(96) 18192207.1 / 23/12/2014

(22) 14/01/2021

(21) AL/P/ 2021/21

(54) **PËRBËRËS TRICIKLIK SI AGJENTË ANTIKANCER**

13/04/2021

(30) 201361920500 P 24/12/2013 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

(72) GAVAI, Ashvinikumar V. (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); DELUCCA, George V. (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); O'MALLEY, Daniel (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); GILL, Patrice (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); QUESNELLE, Claude A. (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); LEE, Francis Y. (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); NORRIS, Derek J. (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); VACCARO, Wayne (Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); DEBENEDETTO, Mikkel V. (Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); DEGNAN, Andrew P. (Bristol-

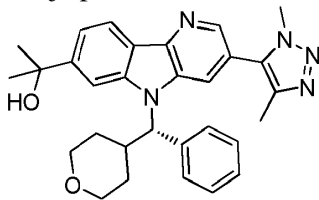
Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); FANG, Haiquan (304 County Road, Madison, Connecticut 06443); HILL, Matthew D. (Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); HUANG, Hong (475 Powder Hill Road, Durham, Connecticut 06422); SCHMITZ, William D. (Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); STARRETT, JR, John E. (132 Niantic River Road, Waterford, Connecticut 06385); HAN, Wen-Ching (Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); TOKARSKI, John S. (Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492); MANDAL, Sunil Kumar (Syngene International Limited, Biocon Park, Plot Nos. 2&3, Bommasandra IV Phase, Jigani Link Road, Bangalore, Karnataka 56009)

(74) Fatos DEGA

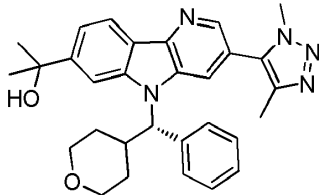
Rr. "Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë

(57)

1. Një përbërës me formulë



2. Një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërësit që ka strukturë



3. Një përbërje farmaceutikisht e pranueshme që përmban një përbërës sipas pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një ose më shumë bartës (transportues), tretës ose ndihmës farmaceutikisht të pranueshëm.

4. Përbërësi sipas pretendimit 1 për përdorim në mjekimin e kancerit në një pacient, ku kanceri është kancer i mushkërisë me qeliza të vogla, kancer i mushkërisë me qeliza jo të vogla, kancer kolorektal, mielomë e shumëfishtë ose AML.

5. Kripa farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 2 për përdorim në mjekimin e kancerit në një pacient, ku kanceri është kancer i mushkërisë me qeliza të vogla, kancer i mushkërisë me qeliza jo të vogla, kancer kolorektal, mielomë e shumëfishtë ose AML.

(11) **9824**

(97) EP3580211 / 02/12/2020

(96) 18703958.1 / 02/02/2018

(22) 14/01/2021

(21) AL/P/ 2021/22

(54) **2-HETEROARIL-3-OKSO-2,3-DIHIDROPIRIDAZINË-4-KARBOKSAMIDE PËR TRAJTIMIN E KANCERIT**

13/04/2021

(30) 17155406 09/02/2017 EP and 17202882 21/11/2017 EP

(71) Bayer Aktiengesellschaft; Bayer Pharma Aktiengesellschaft and Deutsches Krebsforschungszentrum

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, DE; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE ;Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, DE

(72) BADER, Benjamin (Hillmannstrasse 14, 13467 Berlin); STÖCKIGT, Detlef (Clara

Zetkinstrasse 27, 14471 Potsdam); ZORN, Ludwig (Osianderweg 45A, 13509 Berlin);

IRLBACHER, Horst (Winsstrasse 47, 10405 Berlin); GUTCHER, Ilona (Paul

Robesonstrasse 28, 10439 Berlin); RÖHN, Ulrike (Boyenstrasse 42, 10115 Berlin);

SCHMEES, Norbert (Bondickstrasse 61, 13469 Berlin); RÖSE, Lars (Fuchsring 82, 13465

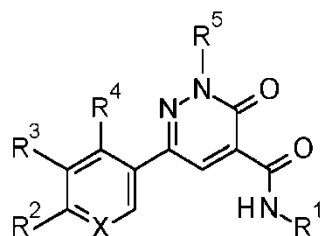
Berlin); KOBER, Christina (Am Alten Bahnhof 8, 35457 Lollar); CARRETERO, Rafael

(Mühlingstrasse 6, 69121 Heidelberg) ;PLATTEN, Michael (Cambridgestrasse 7, 69115 Heidelberg)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një përbërje e formulës së përgjithshme (I):



(I),

në të cilën

R<sup>1</sup> përfaqëson C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-hidroksialkil, ku grupet C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-hidroksialkil të sipërpërmendura janë zëvendësuar në mënyrë opsionale një herë me ciano, -COOR<sup>10</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi

ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil dhe në mënyrë opsionale një deri në tre herë me halogjen, ose

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen, ose

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen, ose

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen, ose heterocikloalkil me 4 në 6 elementë të zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen;

R<sup>2</sup> përfaqëson kloro, ciano, dimetilamino, metil, fluorometil, difluormetil, trifluormetil, metoksi, difluormetoksi ose trifluormetoksi;

R<sup>3</sup> përfaqëson hidrogjen, fluor, kloro ose metil;

R<sup>4</sup> përfaqëson hidrogjen ose fluor;

R<sup>5</sup> përfaqëson heteroaril monociklik, i cili zëvendësohet në mënyrë opsionale një deri në tre herë, në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, me R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> përfaqëson C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, halogjen ose ciano;

X përfaqëson CH ose N;

R<sup>10</sup> përfaqëson C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil;

R<sup>11</sup> dhe R<sup>12</sup> janë të njëjtë ose të ndryshëm dhe përfaqësojnë, në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, hidrogjen ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil, ose

së bashku me atomin e azotit në të cilin janë bashkangjitur formojnë një unazë heterociklike që përmban azot me 4 në 6 elementë, unaza e sipërpërmendur që përmban në mënyrë opsionale një heteroatom shtesë të zgjedhur nga O, S, NH, NR<sup>a</sup> në të cilën R<sup>a</sup> përfaqëson një grup C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil;

polimorfet, enantiomeret, diastereomeret, racematet, tautomeret, N-oksidet e tyre, hidraton dhe tret, si dhe kripërat fiziologjike të pranueshme të tyre dhe tretës të këtyre kripërave, si dhe përzierje të së njëjtës.

## 2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku:

R<sup>1</sup> përfaqëson C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-hidroksialkil, ku grupet C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-hidroksialkil e sipërpërmendura janë zëvendësuar në mënyrë opsionale një herë me ciano, -COOR<sup>10</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoksi ose ciklopropil dhe në mënyrë opsionale një deri në tre herë me halogjen, ose

C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen, ose

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil-metil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen, ose  
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil)<sub>2</sub>-metil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen, ose  
heterocikloalkili me 5 ose 6 elementë zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil dhe/ose një deri në tre herë me halogjen;  
R<sup>2</sup> përfaqëson kloro, ciano, dimetilamino, metil, fluorometil, difluormetil, trifluormetil, metoksi, difluormetoksi ose trifluormetoksi;  
R<sup>3</sup> përfaqëson hidrogjen ose fluor;  
R<sup>4</sup> përfaqëson hidrogjen ose fluor;  
R<sup>5</sup> përfaqëson heteroaril monociklik, i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale një deri në tre herë, në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, me R<sup>6</sup>;  
R<sup>6</sup> përfaqëson metil, difluormetil, metoksi, halogjen ose ciano;  
X përfaqëson CH ose N;  
R<sup>10</sup> përfaqëson C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil;  
R<sup>11</sup> dhe R<sup>12</sup> janë të njëjtë ose të ndryshëm dhe përfaqësojnë, në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri, hidrogjen ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil, ose  
së bashku me atomin e azotit në të cilin janë bashkangjitur formojnë një unazë heterociklike që përmban azot me 4 në 6 elementë, unaza e sipërpërmendur që përmban në mënyrë opsionale një heteroatom shtesë të zgjedhur nga O, S, NH, NR<sup>a</sup> në të cilin R<sup>a</sup> përfaqëson një grup C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil;  
polimorfet, enantiomeret, diastereomeret, racematet, tautomeret, N-oksidet e tyre, hidraton dhe tret, si dhe kripërat fiziologjike të pranueshme të tyre dhe tretës të këtyre kripërave, si dhe përzierje të së njëjtës.

### 3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku:

R<sup>1</sup> përfaqëson C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-hidroksialkil, ku grupet C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-hidroksialkil e sipërpërmendura janë zëvendësuar në mënyrë opsionale një herë me ciano, -COOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, metoksi ose ciklopropil dhe në mënyrë opsionale një deri në tre herë me fluor, ose  
C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil zëvendësuar një herë me hidroksi dhe në mënyrë opsionale një herë me metil dhe/ose një në dy herë me fluor, ose

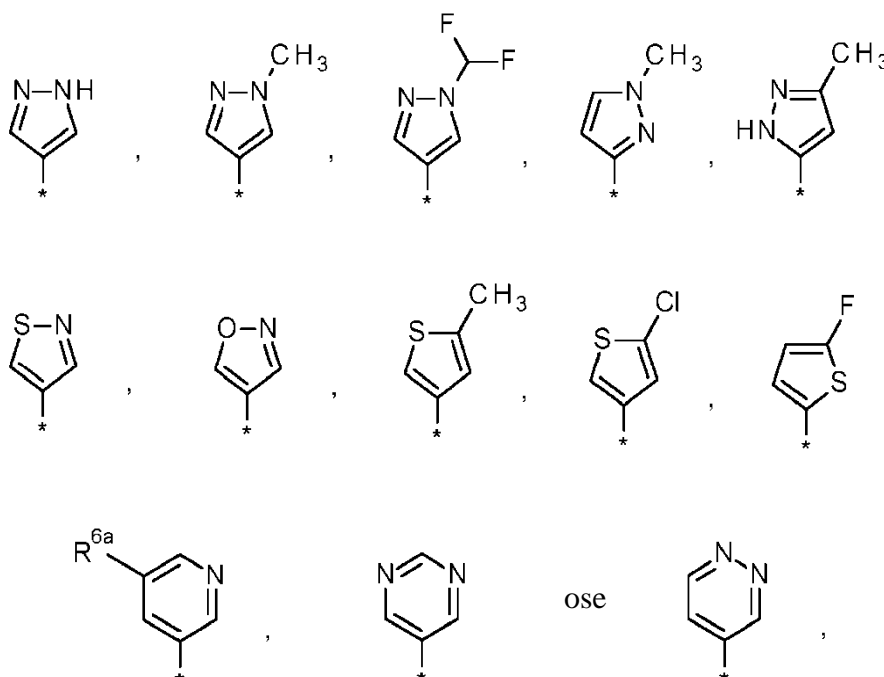
C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cikloalkil-metil zëvendësuar një herë me hidroksi, ose heterocikloalkil me 5 ose 6 elementë zëvendësuar një herë me hidroksi, heterocikloalkili i sipërpërmendur përmban një atom oksigjeni;

R<sup>2</sup> përfaqëson kloro, dimetilamino, metil, fluorometil, difluormetil, trifluormetil, difluormetoksi ose trifluormetoksi;

R<sup>3</sup> përfaqëson hidrogjen;

R<sup>4</sup> përfaqëson hidrogjen ose fluor;

R<sup>5</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga:



ku \* tregon pikën e lidhjes të grupit të sipërpërmendur me pjesën tjetër të molekulës;

R<sup>6a</sup> përfaqëson hidrogjen, metil, fluor ose kloro;

X përfaqëson CH ose N;

polimorfet, enantiomeret, diastereomeret, racematet, tautomeret, N-oksidet e tyre, hidraton dhe tret, si dhe kripërat fiziologjike të pranueshme të tyre dhe tretës të këtyre kripërave, si dhe përzierje të së njëjtës.

**4.** Përbërja sipas pretendimit 1, 2 ose 3 e cila është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

N-(1-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-1-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksibutan-2-il)-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-1-hidroksibutan-2-il]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksibutan-2-il]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksipropan-2-il)-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-1-hidroksipropan-2-il]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(3,3-difluor-2-hidroksipropil)-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-3,3-difluor-2-hidroksipropil]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-3,3-difluor-2-hidroksipropil]-6-(4-metilfenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksiopropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksiopropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksiopropil)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroksiopropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksiopropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(3,3-difluor-2-hidroksiopropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-3,3-difluor-2-hidroksiopropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-3,3-difluor-2-hidroksiopropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(2-hidroksi-3-metoksiopropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-2-hidroksi-3-metoksiopropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-2-hidroksi-3-metoksiopropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(2,3-dihidroksiopropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-2,3-dihidroksiopropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-2,3-dihidroksiopropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;



6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1,3-dihidroksiopropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksiopropil)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksiopropil]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksiopropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-1-hidroksiopropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksiopropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(1-ciklobutil-1H-pirazol-4-il)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(3R,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(3S,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1S,2R)-2-hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-2-(1 -metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3R,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3S,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-(1-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

1,5-anhidro-2-({[6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazin-4-il]karbonil} amino)-2,4-dideoksi-D-eritro-pentitol;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(trans)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3R,4S)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3S,4R)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-(1-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1,3-dihidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(2,3-dihidroksipropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-2,3-dihidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-2,3-dihidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksi-3-metoksiopropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-1-hidroksi-3-metoksiopropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metoksiopropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3-hidroksiopropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-ciklopropil-2-hidroksietil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1R)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(3,3-difluor-2-hidroksipropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-3,3-difluor-2-hidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-3,3-difluor-2-hidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2R)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(1-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1,3-dihidroksipropan-2-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2R)-1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-fluoro-3-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-1-fluoro-3-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-ciklopropil-2-hidroksietil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-ciklopropil-2-hidroksietil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(2,3-dihidroksipropil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2R)-2,3-dihidroksipropil]-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-2,3-dihidroksipropil]-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(3,3-difluor-2-hidroksipropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(2-hidroksiciklopentil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1R,2R)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1R,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2R)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksi-3-metoksiopropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksi-3-metoksiopropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(2,3-dihidroksipropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-2,3-dihidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-2,3-dihidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1,3-dihidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2R)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;



N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(cis)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1R,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(trans)-3,3-difluor-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2R)-3,3-difluor-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1R,2S)-3,3-difluor-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(trans)-3,3-difluor-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1S,2R)-3,3-difluor-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(1R,2S)-3,3-difluor-2-hidroksicikloheksil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S,2R)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-ciklopropil-2-hidroksietil)-6-[4-(difluormetil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-6-[4-(difluormetil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(difluormetil)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksipropan-2-il)-6-(4-metilfenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-6-(4-metilfenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(trans)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(3S,4R)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(3R,4S)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3S,4S)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3R,4R)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(trans)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3S,4R)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(3R,4S)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-kloro-2-fluorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-kloro-2-fluorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksicikloheksil]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(1S,2R)-2-hidroksicikloheksil]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksiciklopentil]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(1S,2R)-2-hidroksiciklopentil]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(trans)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(3S,4R)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(3R,4S)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(3R,4R)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(3S,4S)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(trans)-2-hidroksiciklopentil]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(1S,2S)-2-hidroksiciklopentil]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

1,5-anhidro-2-({[6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il]karbonil} amino)-2,4-dideoksi-cis-pentitol;

1,5-anhidro-2-({[6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il]karbonil} amino)-2,4-dideoksi-D-eritro-pentitol;

1,5-anhidro-2,4-dideoksi-2-[(f3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazin-4-il] karbonil) amino]-cis-pentitol;

1,5-anhidro-2,4-dideoksi-2-[(3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazin-4-il] karbonil) amino]-D-eritro-pentitol;

3-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide; 3-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

6-(4-cianofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-cianofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

3-(4-klorofenil)-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-6-okso-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(cis)-4-metiltetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(3R,4S)-4-metiltetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[6-(difluormetil)piridin-3-il]-N-[(3S,4R)-4-metiltetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1-hidroksiciklopropil)metil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1-hidroksiciklobutil)metil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(1 H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1 H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

6-(4-klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide;

N-[(1-Hidroksiciklobutil)metil]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(+)-3-Okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 2

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(1-hidroksiciklobutil)metil]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-1-fluoro-3-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-1-Fluoro-3-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(1S,2R)-2-Hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide,

N-[(2S)-1-Hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide,

N-[(1S)-1-Ciklopropil-2-hidroksietil]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-(2-Hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide



N-[(1S,2S)-2-Hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-1-Fluoro-3-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

3-Okso-2-(1H-pirazol-4-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

3-Okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-[1-(Difluormetil)-1H-pirazol-4-il]-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-cis-4-Hidroksitetrahydrofuran-3-il-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

3-Okso-2-(1 H-pirazol-4-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(+)-N-cis-2-Hidroksiciklobutil-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 1

(+)-N-cis-4-Hidroksitetrahydrofuran-3-il-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 2

N-[(2S)-3,3-Difluor-2-hidroksipropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-(5-fluoro-2-tienil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-1-Fluoro-3-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-[1-(Difluormetil)-1 H-pirazol-4-il]-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-cis-2-Hidroksiciklobutil-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-(5-metil-3-tienil)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(1S)-1-ciano-2-hidroksietil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-[1-(Difluormetil)-1 H-pirazol-4-il]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(+)-N-cis-4-Hidroksitetrahydrofuran-3-il-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 1

(-)-N-(3,3-Difluor-2-hidroksipropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 2

(-)-N-cis-4-Hidroksitetrahydrofuran-3-il-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 1

6-(4-Klorofenil)-2-(5-kloro-3-tienil)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-(1,2-oksazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-[1-(Difluormetil)-1 H-pirazol-4-il]-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(1S)-1-Ciklopropil-2-hidroksietil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(1R,2S)-2-Hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-(2-Hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(-)-3-Okso-2-(piridin-3-il)-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 1

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(5-metil-3-tienil)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-(5-kloro-3-tienil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-1-Hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1 H-pirazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Fluoro-2-hidroksipropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(5-metil-3-tienil)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-(3,3-Difluor-2-hidroksipropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 1

N-[(1R,2R)-2-Hidroksiciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(+)-6-(4-Klorofenil)-N-cis-2-hidroksiciklobutil-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 1

6-(4-Klorofenil)-2-(5-kloro-3-tienil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-1-Hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(-)-N-cis-4-Hidroksitetrahidrofuran-3-il-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide, enantiomer 2

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1,2-oksazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(1S)-1-ciano-2-hidroksietil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Fluoro-2-hidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-[1-(difluormetil)-1 H-pirazol-4-il]-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-1-Hidroksi-3-metoksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-cis-2-hidroksiciklobutil-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(1S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1H-pirazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-[1-(Difluormetil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-[1-(Difluormetil)-1H-pirazol-4-il]-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(1-hidroksiciklopropil)metil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-[1-(difluormetil)-1 H-pirazol-4-il]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-(2-Hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(1H-pirazol-4-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

Metil N-{[6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazin-4-il]karbonil}-D-serinat

(-)-N-cis-2-Hidroksiciklobutil-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide enantiomer 2

6-(4-Klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(1,2-oksazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-3-fluoro-2-hidroksipropil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-[1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(1S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

Metil N-{{[6-(4-klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il]karbonil}-D-serinat

6-[4-(Fluorometil)fenil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-[1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il]-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(-)-6-(4-Klorofenil)-N-cis-2-hidroksiciklobutil-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide, enantiomer 2

6-[4-(Fluorometil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3-hidroksipropan-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Fluorometil)fenil]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-1-Amino-3-hidroksi-1-oksopropan-2-il]-6-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-cis-4-Hidroksitetrahidrotiofen-3-il-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

(-)-N-cis-4-Hidroksitetrahidrotiofen-3-il-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetil)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide, enantiomer 2

N-(2-Hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

3-Okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3,3-Difluor-2-hidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Fluoro-2-hidroksipropil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(4,4,4-trifluor-3-hidroksibutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide Izomer 1

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(4,4,4-trifluor-3-hidroksibutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide Izomer 2

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(4,4,4-trifluor-3-hidroksibutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide Izomer 3

6-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-(4,4,4-trifluor-3-hidroksibutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide Izomer 4

6-(4-Klorofenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(cis)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-2-(5-kloropiridin-3-il)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(5-metilpiridin-3-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetoksi)fenil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetoksi)fenil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide Izomer 1

6-[4-(Difluormetoksi)fenil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-N-(1,1,1-trifluor-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide Izomer 2

6-[4-(Difluormetoksi)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetoksi)fenil]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Dimetilamino)fenil]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Dimetilamino)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetil)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetoksi)fenil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetil)fenil]-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide izomer 1

6-(4-Klorofenil)-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-(2-hidroksi-2-metilciklopentil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetil)fenil]-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide izomer 1

6-[4-(Difluormetil)fenil]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetil)fenil]-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide izomer 2

3-(4-Klorofenil)-6-okso-N-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroksiopropil]-6H-1,4'-bipiridazinë-5-karboksamide

6-[4-(Difluormetil)fenil]-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(Difluormetil)fenil]-N-[(cis)-4-hidroksitetrahydrofuran-3-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide izomer 2

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-1-hidroksiopropan-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-Klorofenil)-N-[(2R)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2R)-3-Hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(1,2-tiazol-4-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(cis)-2-hidroksi-2-metilciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(cis)-2-hidroksi-2-metilciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide, izomer 1



N-[(cis)-2-hidroksi-2-metilciklopentil]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide, izomer 2

6-[4-(difluormetoksi)fenil]-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(difluormetoksi)fenil]-N-[(2S)-1-hidroksiopropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(difluormetoksi)fenil]-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-[4-(difluormetoksi)fenil]-N-[(2S,3S)-3-hidroksibutan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

6-(4-klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksi-2-metilciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide; izomer 1

6-(4-Klorofenil)-N-[(cis)-2-hidroksi-2-metilciklopentil]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-okso-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide; izomer 2

2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2S)-1-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroksiciklopentil]-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(1S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil]-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2S)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(1S)-1-ciano-2-hidroksietil]-2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(2R)-3-hidroksi-3-metilbutan-2-il]-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

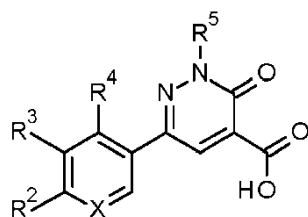
1,5-anhidro-2,4-dideoksi-2-[(2-(5-fluoropiridin-3-il)-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-il}karbonil)amino]-D-eritro-pentitol

2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-okso-6-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

N-[(2S)-1-hidroksipropan-2-il]-3-okso-2-(piridin-3-il)-6-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]-2,3-dihidropiridazinë-4-karboksamide

polimorfet, enantiomeret, diastereomeret, racematet, tautomeret, N-oksidet e tyre, hidraton dhe tret, si dhe kripërat fiziologjike të pranueshme të tyre dhe tretës të këtyre kripërave, si dhe përzierje të së njëjtës.

5. Një metodë e përgatitjes së një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, metoda e sipërpërmendur që përfshin hapin e lejimit të një përbërjeje të ndërmjetme të formulës së përgjithshme (VII):



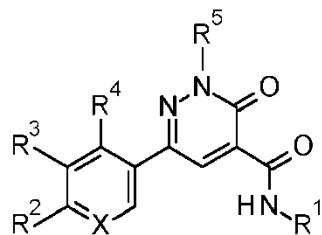
(VII),

në të cilën X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, të reagojë me një përbërjeje të formulës së përgjithshme (VIII):



në të cilën R<sup>1</sup> është siç përcaktohet në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3,

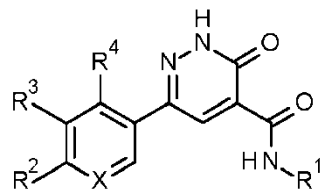
duke dhënë kështu një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I):



(I),

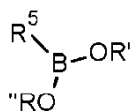
në të cilën X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3.

6. Një metodë e përgatitjes së një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, metoda e sipërpërmendur që përfshin hapin e lejitimit të një përbërjeje të ndërmjetme të formulës së përgjithshme (XII):



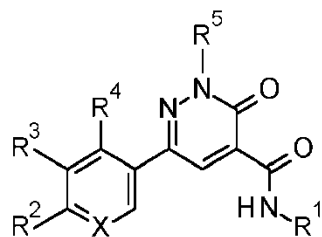
(XII),

në të cilën X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, të reagojë me një përbërjeje të formulës së përgjithshme (XIV):



(XIV),

në të cilën R<sup>5</sup> është siç përcaktohet në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 dhe R' dhe R'' përfaqësojnë njëkohësisht H ose C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil ose formojnë së bashku një grup C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkilene si pjesë e një esteri boronik 1,2- ose 1,3-diol ose një grupi -CO-CH<sub>2</sub>-(NCH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CO-; duke dhënë kështu një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I):



(I),

në të cilën X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3.

7. Një përbërjeje e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 për përdorim në trajtimin ose profilaksinë e një sëmundjeje.

8. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 dhe një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Një kombinim farmaceutik që përfshin:

- një ose më shumë përbërës të parë aktiv, në veçanti përbërjet e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, dhe
- një ose më shumë përbërje farmaceutike aktive kundër kancerit ose
- një ose më shumë frenues farmaceutik të pikave të kontrollit imun aktiv.

10. Një kombinim farmaceutik sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** frenuesi farmaceutik i pikave të kontrollit imun aktiv është një antittrup.

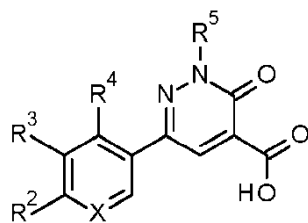
11. Një kombinim farmaceutik sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** frenuesi farmaceutik i pikave të kontrollit imun aktiv është një antittrup TPP-3911.

12. Përbërje për përdorim të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 për trajtimin ose profilaksinë e një sëmundjeje.

13. Përdorimi i një përbërje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 për përgatitjen e një ilaçi për trajtimin ose profilaksinë e një sëmundjeje.

14. Përbërje për përdorim sipas pretendimit 12 ose 13, ku sëmundja është kancer ose gjendje me përgjigje imunitare të parregulluar ose çrregullime të tjera të shoqëruara me sinjalizimin aberrant AHR, siç janë tumoret e lëngët dhe të ngurtë.

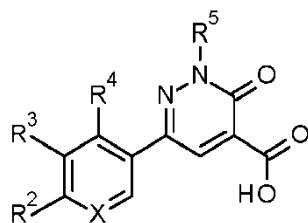
15. Një përbërje e formulës së përgjithshme (VII):



(VII),

në të cilën X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3.

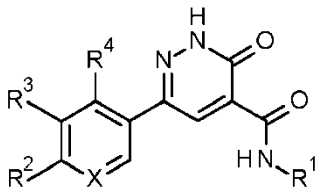
**16. Përdorimi i një përbërje të formulës së përgjithshme (VII)**



(VII),

në të cilën X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, për përgatitjen e një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4.

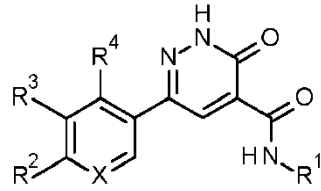
**17. Një përbërje e formulës së përgjithshme (XII):**



(XII),

në të cilën X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3.

**18. Përdorimi i një përbërje të formulës së përgjithshme (XII)**



(XII),

në të cilën X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> janë siç përcaktohen në përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, për përgatitjen e një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4.

(11) **9825**

(97) EP3638370 / 11/11/2020

(96) 18749124.6 / 25/06/2018

(22) 14/01/2021

(21) AL/P/ 2021/24

(54) **TRAJTIMI I MIGRENËS ME ACETIL-LEUCINË**

13/04/2021

(30) 201709459 14/06/2017 GB

(71) IntraBio Ltd

Summit House, 170 Finchley Road, London NW3 6BP, GB

(72) STRUPP, Michael (The Department of Neurology and German Center for, Vertigo and Balance Disorders, Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, Campus Grosshadern, Marchioninstr. 15, 81377 Munich) ;FACTOR, Mallory (9 Hill Street, London W1J 5LF)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një migrene, ose një ose më shumë simptomave të shoqëruara me të.

**2.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj zvogëlon frekuencën e, lehtëson ose eliminon një ose më shumë simptoma të migrenës të zgjedhura nga dhimbja e kokës, lodhja, aura, të përziera, të vjella, ndjeshmëri ndaj dritës, ndjeshmëria ndaj zërit, ndjeshmëria ndaj nuhatjes, djersitja, përqëndrimi i dobët, ndjenja e nxehtësisë, ndjenja e të ftohtit, dhimbja e barkut dhe diarreja.

**3.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj zvogëlon, lehtëson ose eliminon

dhimbjet e kokës nga migrena, ose është për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një aure, në mënyrë të preferueshme acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një aure të shoqëruar me një dhimbje koke migrene, ose për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një aure pa një dhimbje kokë migrene.

**4.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj zvogëlon frekuencën e, lehtëson ose eliminon një ose më shumë simptoma të zgjedhura nga probleme vizuale ose shqetësime vizuale, mpirje ose ndjesi shpimi gjilpërash, marramendje, probleme ekuilibri, probleme motorike, vështirësi në të folur dhe humbje të vetëdijes.

**5.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një migrene që nuk është e shoqëruar me një aurë, ose një migrenë e shoqëruar me një aurë.

**6.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një migrene hemiplege, një migrene sporadike hemiplege, një migrene vestibulare, një migrene e tipit bazilar ose një migrene retinale.

**7.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një migrene që nuk është një migrenë vestibulare; trajtimin ose parandalimin e një migrene që nuk është një migrenë vestibulare e shoqëruar me simptoma të marramendjes; trajtimin ose parandalimin e një migrene që nuk është e shoqëruar me marramendje ose simptoma të marramendjes; dhe/ose trajtimin ose parandalimin e një migrene që nuk është e shoqëruar me marramendje akute ose marramendje për shkak të një lezioni akut periferik vestibular.

**8.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e migrenës kronike, migrenës episodike, një ose më shumë simptoma prodromale të shoqëruara me një migrenë, dhimbje të shoqëruar me një migrenë, ose një ose më shumë simptoma postdromale të shoqëruara me një migrenë

**9.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve paraardhës, ku acetil-leucina është një formë racemike, ose ku acetil-leucina është në një tepricë enantiomerike të L-entianomer, ose në një tepricë enantiomerike të D-entianomer.

**10.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve paraardhës, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për

administrim një herë në ditë, dy herë në ditë ose tre herë në ditë.

**11.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve paraardhës, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim për një kohëzgjatje të trajtimit prej dy javësh ose më shumë.

**12.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve paraardhës, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në një dozë prej rreth 500 mg në rreth 15 mg në ditë, në mënyrë të preferueshme acetil-leucina, ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në një dozë prej rreth 1500 mg në rreth 6000 mg në ditë, në mënyrë më të preferueshme acetil-leucina, ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në një dozë prej rreth 2500 mg në rreth 5500 mg në ditë, në mënyrë më të preferueshme acetil-leucina, ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në një dozë totale prej rreth 3000 mg në ditë, ose në një dozë totale prej rreth 4500 mg në ditë, ose në një dozë totale prej rreth 5000 mg në ditë, në një dozë totale prej rreth 5500 mg në ditë.

**13.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në një dozë prej rreth 1500 mg tre herë në ditë, në mënyrë të preferueshme tre tableta 500 mg për administrim tre herë në ditë.

**14.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në një dozë prej katër tabletash 500 mg, dhe dy doza prej tre tabletash 500 mg.

**15.** Acetil-leucina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 12, ku acetil-leucina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, është për administrim në dy doza prej katër tabletash 500 mg, dhe një dozë prej tre tabletash 500 mg.



(11) **9826**

(97) EP3482754 / 23/12/2020

(96) 18210763.1 / 11/08/2017

(22) 14/01/2021

(21) AL/P/ 2021/25

(54) **KOMPOZIMET FARMACEUTIKE DHE PËRDORIMET DREJTUAR TEK ÇRREGULLIMET E RUAJTJES LYSONALE**

13/04/2021

(30) 201613828 11/08/2016 GB; 201702552 16/02/2017 GB; 201705762 10/04/2017 GB and 201706854 28/04/2017 GB

(71) IntraBio Ltd

Summit House, 170 Finchley Road, London NW3 6BP, GB

(72) STRUPP, Michael (Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, c/oThe Department of Neurology and German Center, Campus Grosshadern Marchioninstr. 15, 81377 Munich)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e sëmundjes Niemann-Pick të tipit C ose një ose më shumë simptomave të lidhura me sëmundjen Niemann-Pick të tipit C në nevojë të tij, ku përdorimi përfshin administrimin e një sasive terapeutike efektive të acetil-leucinës tek subjekti në nevojë të tij për një kohëzgjatje të zgjedhur nga të paktën rreth 6 muaj, të paktën rreth 1 vit, të paktën rreth 2 vjet dhe të paktën rreth 5 vjet.

**2.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e pretendimit 1 për të vonuar progresin e sëmundjes Niemann-Pick të tipit C ose një ose më shumë simptomave të lidhura me sëmundjen Niemann-Pick të tipit C me kalimin e kohës krahasuar me përparimin tipik të sëmundjes, ku përdorimi përfshin administrimin e një sasive terapeutike efektive të Acetil-leucinës tek subjekti në nevojë të tij për një kohëzgjatje të zgjedhur nga të paktën rreth 6 muaj, të paktën rreth 1 vit, të paktën rreth 2 vjet, dhe të paktën rreth 5 vjet.

**3.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e pretendimit 1 për të ndryshuar progresin e sëmundjes Niemann-Pick të tipit C ose një ose më shumë simptomave të lidhura me sëmundjen Niemann-Pick të tipit C me kalimin e kohës, ku përdorimi përfshin administrimin e një sasive terapeutike efektive të Acetil-leucine subjektit në nevojë të tij për një kohëzgjatje të zgjedhur nga të paktën rreth 6 muaj, të paktën rreth 1 vit, të paktën rreth 2 vjet dhe të paktën rreth 5 vjet.

- 4.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e pretendimit 1 për të përmirësuar në një subjekt në nevojë të tij një shënues biokimik të sëmundjes Niemann-Pick të tipit C me kalimin e kohës, ku përdorimi përfshin administrimin e një sasive terapeutike efektive të Acetil-leucinës tek subjekti në nevojë të tij për një kohëzgjatje të zgjedhur nga të paktën rreth 6 muaj, të paktën rreth 1 vit, të paktën rreth 2 vjet dhe të paktën rreth 5 vjet.
- 5.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për pretendimin 4, ku shënuesi biokimik është vëllimi i rritur lizozomal.
- 6.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1-5, ku metoda përfshin fillimin e administrimit të një sasive terapeutike efektive të Acetil-leucinës te subjekti në nevojë të tij kur subjekti është asimtomatik.
- 7.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e pretendimit 6, ku administrimi fillestar ndodh pasi subjekti të jetë gjetur që ka një shënues gjenetik dhe/ose shënues biokimik të sëmundjes Niemann-Pick të tipit C.
- 8.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1-7, ku Acetil-leucina është acetyl-DL-leucine.
- 9.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1-7, ku Acetil-leucine ka një tepçicë enantiomerike të L-enantiomerit ose D-enantiomerit.
- 10.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1-7, ku Acetil-leucine është në një formë të vetme enantiomerike ose të L-enantiomerit ose D-enantiomerit.
- 11.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e pretendimit 10, ku forma e vetme enantiomerike është L-enantiomeri.
- 12.** Acetil-leucine, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve 1-7, ku sasia terapeutike efektive e Acetil-leucinës është nga rreth 1 g deri në rreth 15 g në ditë, nga rreth 1 g deri në rreth 10 g në ditë, nga rreth 1.5 g deri në rreth 7 g në ditë, nga rreth 4 g deri në rreth 6 g në ditë, ose nga rreth 4 g deri në rreth 5 g në ditë.

# **PATENTA TË SKADUARA PËR MOSPAGESËN E RIPËRTËRITJES**

**( 11 ) 6270**

( 97 ) EP2632934 / 30/11/2016

( 96 ) 11776156.9 / 26/10/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/720

( 22 ) 20/12/2016

( 54 ) PROCESI PËR PRODHIMIN E DEGARELIKS DHE NDËRMJETËSVE TË TIJ

( 73 ) Ferring B.V.

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

( 74 ) Krenar Loloçi

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

**( 11 ) 7479**

( 97 ) EP3087075 / 14/02/0218

( 96 ) 14827669.4 / 22/12/2014

( 21 ) AL/P/ 2018/193

( 22 ) 19/03/2018

( 54 ) FRENUESIT E SYK

( 73 ) Gilead Sciences, Inc.

333

Lakeside

Drive

Foster City, CA 94404 / US, US

( 74 ) Ardit Loloçi

Rr."Sulejman Delvina" Pall/16, Ap2/16 Tirane

**( 11 ) 8274**

( 97 ) EP3021055 / 18/07/2018

( 96 ) 14822203.7 / 10/07/2014

( 21 ) AL/P/ 2018/706

( 22 ) 18/10/2018

( 54 ) SHKEMBYES PER KALDAJA NGROHJE

( 73 ) Cordon Urbiola, Jose, Luis

C/ San Francisco Javier 37, E-31589 Sartaguda (Navarra), ES

( 74 ) Ardit Loloçi

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

## **NDRYSHIM I PRONËSISË**

**( 11) 9524**

( 21 ) AL/P/ 2020/563

( 54) SISTEM PËR REALIZIMIN E REAGIMEVE

( 97 ) EP2758172 / 03/06/2020

( 73 ) Abbott Diagnostics Scarborough, Inc.

10 Southgate Road, Scarborough ME 04074, US

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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