



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# **BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)**

**Nr. 20/2021**  
Tiranë më, 12 Korrik 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>Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....</b>	<b>203</b>
Change of address	
<b>Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....</b>	<b>205</b>
Lapsed patents	
<b>Modele Përdorimi te leshuara.....</b>	<b>227</b>
Granted Utility Models	

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

**Patentat.**

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

**Kodet e shteteve**

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

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

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

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

# **PATENTA TË LËSHUARA**



(11) **10107**

(97) EP3115376 / 05/09/2018

(96) 16178648.8 / 08/07/2016

(22) 29/10/2018

(21) AL/P/ 2018/741

(54) **ANTITRUP LIDHËS I CD3 HUMAN**

30/06/2021

(30) 15176355 10/07/2015 EP

(71) Merus N.V.

Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, NL

(72) Bakker, Alexander Berthold Hendrik (c/o Merus N.V.Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht) ;Van Loo, Pieter Fokko (c/o Merus N.V.Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antittrup që lidh CD3 human antittrup i cili përmban një zinxhir të rëndë dhe zinxhir të lehtë ku zinxhiri i rëndë i sipërpërmendur përmban një rajon të ndryshëm që përmban sekuencën amino acide:

QVQLV QSGGG VVQPG RSLRL SCVAS GFTFS SYGMH WVRQA PGKGL EWVAA IWYX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>  
RKQDY ADSVK GRFTI SRDNS KNTLY LQMNS LRAED TAVYY CTRGT GYNWF DPWGQ  
GTLVT VSS

me 0-5 zëvendësues amino acidesh tek një ose më shumë pozicione të ndryshëm nga pozicioni i treguar nga X<sub>1</sub>X<sub>2</sub> dhe të ndryshëm nga rajonet CDR;

ku

X<sub>1</sub> = N dhe X<sub>2</sub> = A;

X<sub>1</sub> = N dhe X<sub>2</sub> = T;

X<sub>1</sub> = H dhe X<sub>2</sub> = G;

X<sub>1</sub> = D dhe X<sub>2</sub> = G; ose

X<sub>1</sub> = H dhe X<sub>2</sub> = A; dhe zinxhiri i lehtë i sipërpërmendur përmban rajonin variabël të zinxhirit të lehtë O12/IgVκ1-39 të figurës 23A me 0-5 zëvendësues amino acidesh.

2. Antitrupi i pretendimit 1, ku rajoni variabël i zinxhirit të lehtë të sipërpërmendur është një rajon variabël i linjës germinale O12/IgVκ1-39\*01.

3. Antitrupi i pretendimit 2, ku rajoni variabël i zinxhirit të lehtë përmban zinxhirin e lehtë kappa gVκ1-39\*01/IGJκ1\*01 ose IgVκ1-39\*01/IGJκ5\*01.

4. Antitrupi i pretendimit 3, ku rajoni variabël i zinxhirit të lehtë përmban zinxhirin e lehtë kappa të linjës germinale IgVκ1-39\*01/IGJκ1\*01 ose IgVκ1-39\*01/IGJκ5\*01.

5. Antitrupi i pretendimit 1, ku rajoni variabël i zinxhirit të lehtë përmban sekuencën amino acide.

DIQMT QSPSS LSASV GDRVT ITCRA SQSIS SYLNW YQQKP GKAPK LLIYA ASSLQ SGVPS  
RFSGS GSGTD

FTLTI SSLQP EDFAT YYCQQ SYSTP PTFGQ GTKVE IK ose DIQMT QSPSS LSASV GDRVT ITCRA SQSIS SYLNWYQQKP GKAPK LLIYA ASSLQ SGVPS RFSGS GSGTD FTLTI SSLQP EDFAT YYCQQ SYSTP PITFG QGTRL EIK me 0-5 futës, fshirës, zëvendësues, shtues amino acidi ose një kombinim të tyre.

6. Antitrupi i ndonjëprej pretendimeve 1-5, i cili është një antitrup bispecifik.

7. Antitrupi bispecifik i pretendimit 6, që përmban një kombinim zinxhir H/L ose ndonjëprej pretendimeve 1-5, dhe një kombinim zinxhir H/L që lidh një antigjen-tumor.

8. Antitrupi bispecifik i pretendimit 7, ku kombinimi zinxhir H/L i sipërpërmendur që lidh një antigjen-tumor lidh CLEC12A.

9. Antitrupi ose antitrupi bispecifik i pretendimit 1-8, që përmban një rajon konstant human dhe fusha variabël humane.

10. Antitrupi bispecifik i ndonjëprej pretendimeve 6-9, që përmban dy zinxhirë të rëndë imunoglobulin të ndryshëm me fusha heterodimerizuese të pajtueshëm.

11. Antitrupi bispecifik i pretendimit 10, ku fushat heterodimerizuese të pajtueshme të sipërpërmendura janë fusha heterodimerizuese CH3 të zinxhirittë rëndë imunoglobulin të pajtueshëm.

12. Antitrupi bispecifik i ndonjëprej pretendimeve 6-11, ku antitrupi bispecifik është një antitrup IgG me një mutant CH2 dhe/ose fushënyjë e ulët të tillë si ndërveprimi i antitrupit IgG bispecifik tek një receptor gamma-Fc është reduktuar.

13. Antitrupi bispecifik i pretendimit 12, ku mutanti CH2 dhe/ose fusha e nyjes së ulët përmban një zëvendësues amino tek pozicioni 235 dhe/ose 236 (numërim Kabat), në mënyrë të preferuar një zëvendësues L235 G dhe/ose G236R.

14. Antitrupi bispecifik i ndonjëprej pretendimeve 6-12, që përmban një rajon variabël zinxhiri të lehtë O12/IgV $\kappa$ 1-39 të figurës 23A me 0-5 futës, fshirës, zëvendësues, shtues amino acidi ose një kombinim të tyre.

15. Antitrupi i ndonjëprej pretendimeve 1-14, për përdorim në trajtimin e një subjekti në nevojë tëtij.

(11) **10106**

(97) EP3122742 / 19/09/2018

(96) 15720269.8 / 26/03/2015

(22) 14/12/2018

(21) AL/P/ 2018/880

(54) **DERIVATET KINOKSALINE TE DOBISHEM SI MODULATORE KINASE FGFR**  
30/06/2021

(30) EPA 14161820 26/03/2014 EP

(71) Astex Therapeutics Ltd

436 Cambridge Science Park, Milton Road., Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB

(72) VERMEULEN, Wim (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); HOSTYN,

Steven Anna (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); CUYCKENS, Filip Albert

Celine (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); JONES, Russell Mark

(Bruderholzstrasse 38, 4102 Binningen); BROGGINI, Diego Fernando Domenico (Cilag AG Hochstrasse

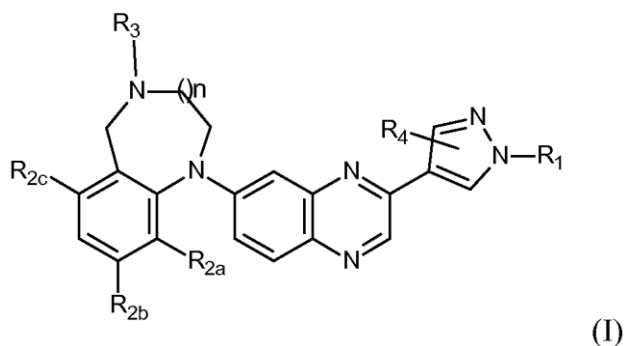
201, 8200 Schaffhausen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërës i formulës (I):



duke përfshirëdo formëizomerike tautomerike ose stereokimike të tyre, ku

n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 1 ose 2;

R<sub>1</sub> përfaqëson hidrogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, hidroksiC<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>alkil i zëvendësuar me -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, ose C<sub>1-6</sub>alkil të zëvendësuar me -S(=O)<sub>2</sub>- C<sub>1-4</sub>alkil;

R<sub>2a</sub> përfaqëson hidrogjen, fluoro ose klor;

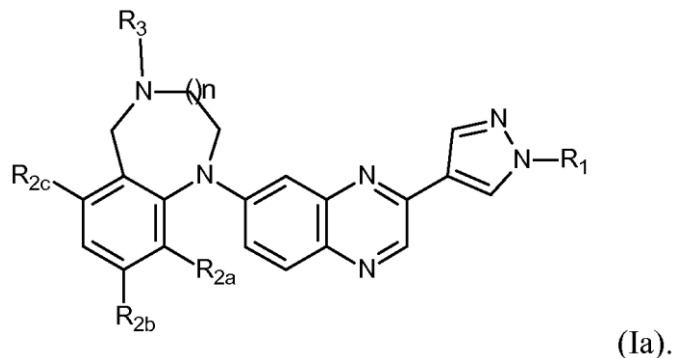
R<sub>2b</sub> ose R<sub>2c</sub> secili në mënyrë të pavarur përfaqëson metoksi ose hidroksi;

R<sub>3</sub> përfaqëson hidrogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, ose C<sub>1-2</sub>alkil të zëvendësuar me C<sub>3-6</sub>cikloalkil;

R<sub>4</sub> përfaqëson hidrogjen, metil ose etil;

një kripëfarmaceutikisht e pranueshme e tyre ose një tretës i tyre.

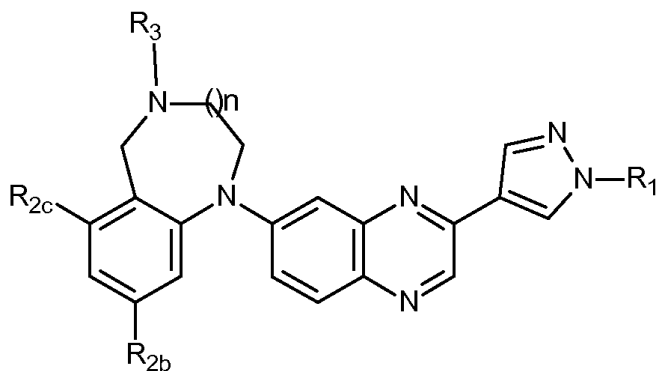
2. Një përbërës sipas pretendimit 1, ku përbërësi ka strukturën vijuese



3. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose 2 ku R<sub>2a</sub> përfaqëson hidrogjen ose fluoro.

4. Një përbërës sipas pretendimit 3 ku  $R_{2a}$  përfaqëson fluoro.

5. Një përbërës sipas pretendimit 1, ku përbërësi ka strukturën vijuese



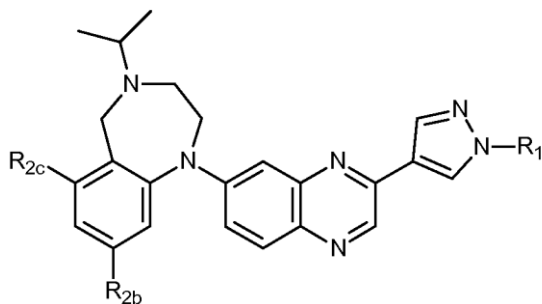
(Ib).

6. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri në 5 ku n përfaqëson një numër të plotë të barabartë me 1.

7. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet e mësipërme ku  $R_3$  përfaqëson hidrogjen.

8. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri në 6 ku  $R_3$  përfaqëson C<sub>1-6</sub>alkil, në mënyrë të veçantë C<sub>1-4</sub> alkil.

9. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri në 6, ose 8, ku përbërësi ka strukturën vijuese



(Ic)

10. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet e mësipërme ku  $R_1$  përfaqëson hidrogjen ose C<sub>1-6</sub> alkil.

11. Një përbërës sipas pretendimit 10 ku  $R_1$  përfaqëson C<sub>1-6</sub>alkil.

12. Një përbërës sipas pretendimit 11 ku  $R_1$  përfaqëson metil.

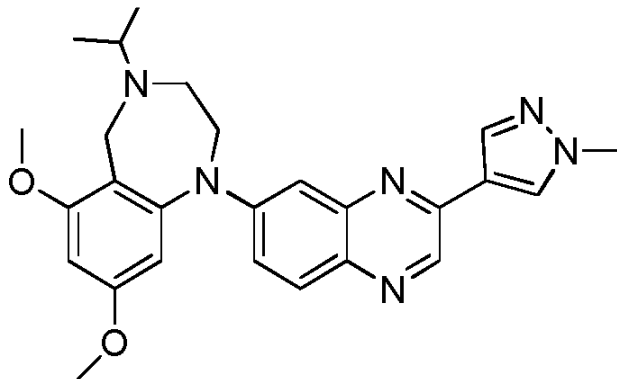
13. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet e mësipërme ku  $R_{2b}$  përfaqëson metoksi.

14. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri në 12 ku  $R_{2b}$  përfaqëson hidroksi.

15. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet e mësipërme ku  $R_{2c}$  përfaqëson metoksi.

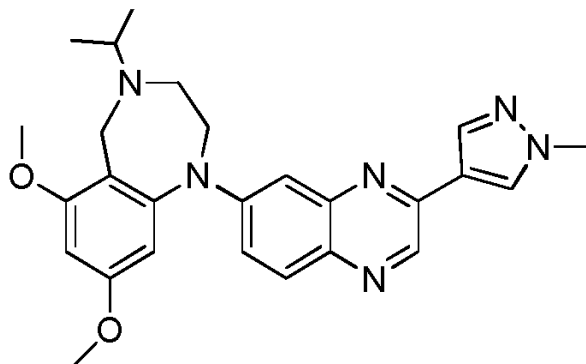
16. Një përbërës sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri në 14 ku  $R_{2c}$  përfaqëson hidroksi.

17. Një përbërës sipas pretendimit 1, ku përbërësi është

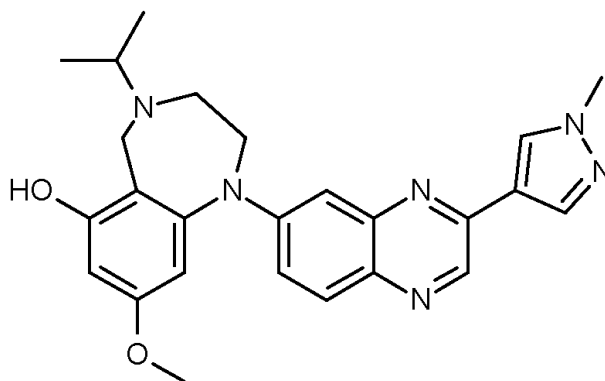


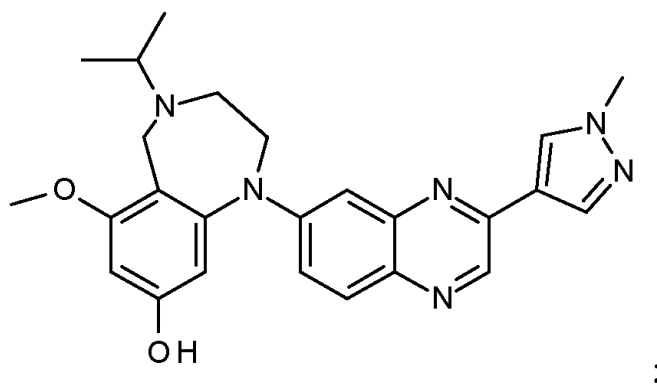
ose një kripëfarmaceutikisht e pranueshme ose tretës i tyre.

18. Një përbërës sipas pretendimit 17 ku përbërësi është



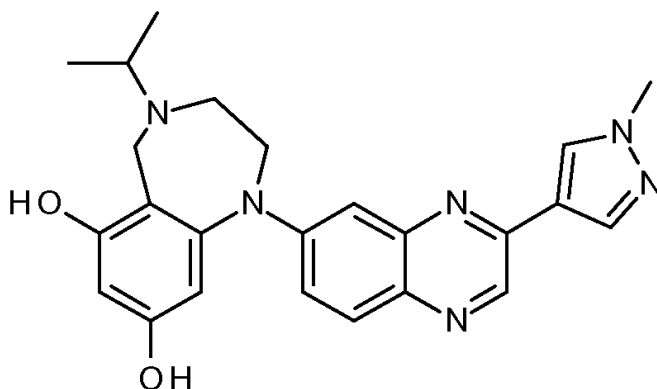
19. Një përbërës sipas pretendimit 1 ku përbërësi është zgjedhur nga





;

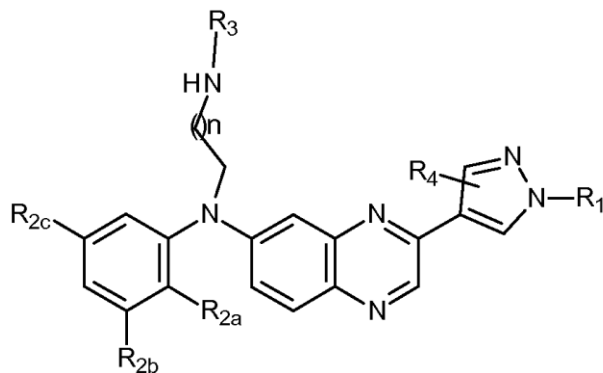
ose



.

20. Një proces për përgatitjen e një përbërësi të formulës (I) siç pretendohet tek pretendimi 1, proces i cili përmban:

reaksionin e një përbërësi të formulës (II)



(II)

me formaldehide në prezencë të një tretësi të përshtatshëm, tek një temperaturë e përshtatshme, ku  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  dhe  $n$  janë siç përcaktohet në pretendimin 1; dhe në mënyrë opsionale më pas duke konvertuar një përbërës të formulës (I) tek një përbërës tjetër të formulës (I).

21. Një kompozim farmaceutik që përmban një përbërës siç përcaktohet tek ndonjë nga pretendimet 1 deri në 19.

22. Një përbërës siç përcaktohet tek ndonjë nga pretendimet 1 deri në 19 për përdorim në terapi.

23. Një përbërës siç përcaktohet tek ndonjë nga pretendimet 1 deri në 19 për përdorim në profilaksi ose trajtimin e njëgjendje ose formë sëmundje ndërmjetësuar nga një FGFR kinase.

24. Një përbërës siç përcaktohet tek ndonjë nga pretendimet 1 deri 19 për përdorim në profilaksi ose trajtimin e kancerit.

25. Një përbërës për përdorim në trajtimin e kancerit sipas pretendimit 24 ku kanceri është kanceri i fshikëzës, kanceri urotelial, kanceri urotelial metastatik, kanceri urotelial i paoperueshëm në mënyrë kirurgjikale, kanceri i gjirit, glioblastoma, kanceri në mushkëri, kanceri në mushkëri i qelizave jo të vogla, kanceri në mushkëri i qelizës skuamose, adenokarkinoma e mushkërive, adenokarkinoma pulmonare, kanceri në mushkëri i qelizës së vogël, kanceri i vezoreve, kanceri endometrial, kanceri cervikal, sarkoma e indit të butë, karcinoma e qelizës skuamose e kokës dhe qafës, kanceri gastrik, kanceri ezofageal, karcinoma e qelizës skuamoze e ezofagusit, adenokarkinoma e ezofagusit, kolangiokarcinoma, karcinoma qepatoqelizore.

26. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 25 ku kanceri është kancer urotelial, kancer urotelial metastatik, ose kancer urotelial i paoperueshëm në mënyrë kirurgjikale.

27. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 25 ku kanceri është kancer i fshikëzës.

28. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 27 ku kanceri është kancer i fshikëzës me një translokacion kromozomal FGFR3.

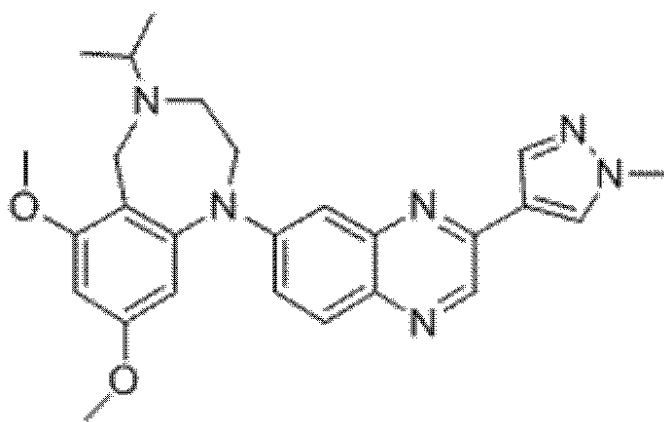
29. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 27 ku kanceri është kancer i fshikëzës me një pikë mutacioni FGFR3.

30. Një përbërës për përdorim në trajtimin e kancerit sipas pretendimit 24 ku

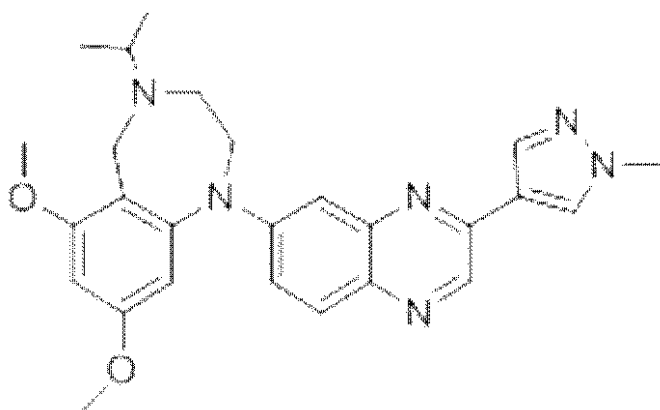
- (i) kanceri është një tumor me një mutant FGFR1, FGFR2, FGFR3 ose FGFR4; ose
- (ii) kanceri është një tumor me një mutant fitimi-i-funksionit
- (iii) kanceri është një tumor me përtej-shprehje të FGFR1.

31. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 25 ku kanceri është kolangiokarcinoma.

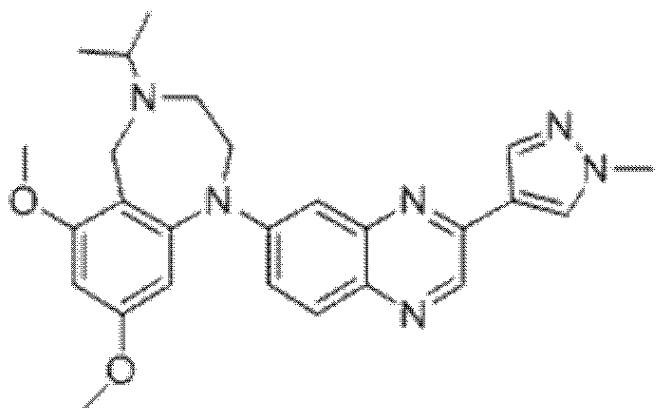
32. Një përbërës për përdorim në trajtimin e kancerit sipas pretendimit 24 ku përbërësi është



33. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 25 ku përbërësi është

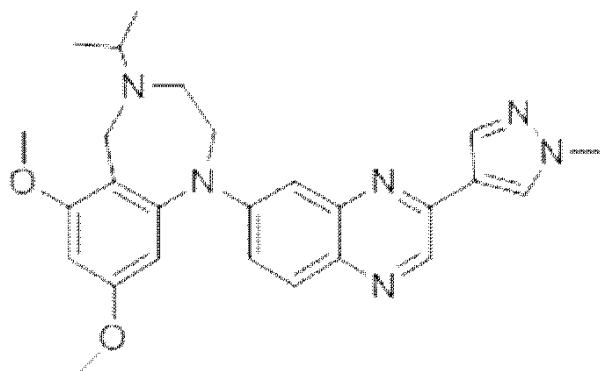


34. Një përbërës për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 26 deri në 29 ku përbërësi është

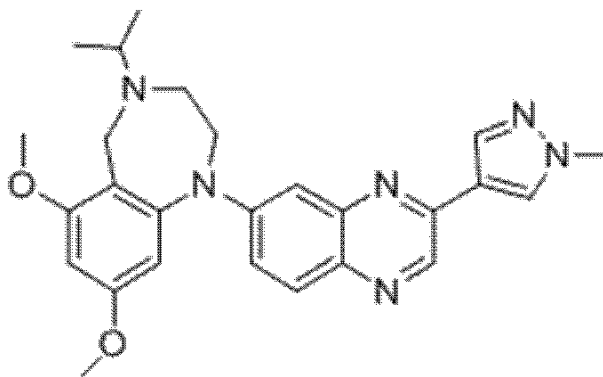


35. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 30 ku përbërësi është





36. Një përbërës për përdorim sipas pretendimit 31 ku përbërësi është



(11) **10104**

(97) EP2844647 / 22/07/2020

(96) 13729095.3 / 03/05/2013

(22) 15/10/2020

(21) AL/P/ 2020/707

(54) **PROCES PËR PËRGATITJEN E DERIVATEVE OPTIKISHT TË PASTRA DHE TË ZËVENDËSUARA NË MËNYRË OPSIONALE 2-(1-HIDROKSI-ALKIL)-KROMEN-4-ON DHE PËRDORIMI I TYRE NË PËRGATITJEN E FARMACEUTIKËVE**

30/06/2021

(30) IN 1737CH2012 04/05/2012 IN and US201261671956P 16/07/2012 US

(71) Rhizen Pharmaceuticals S.A.

Fritz

Courvoisier

40

2300 La Chaux de Fonds / CH, CH

(72) VAKKALANKA, Swaroop Kumar Venkata Satya (Rhizen Pharmaceuticals SA

Fritz Courvoisier 40

CH-2300 La Chaux de Fonds / CH); RAMAN, Jayaraman Venkat (201 Florence Exotica

14/1 Lane 3; Arunoday Society

Alkapuri

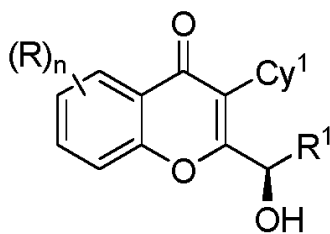
Vadodara 390003 / IN)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

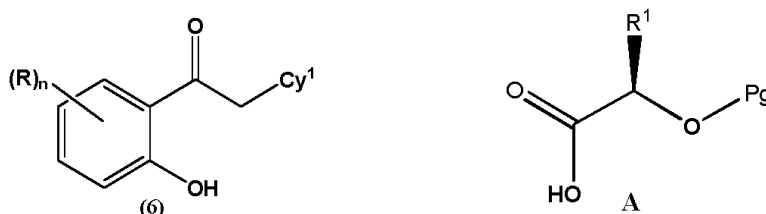
1. Proces për përgatitjen e përbërësit të formulës (IA)



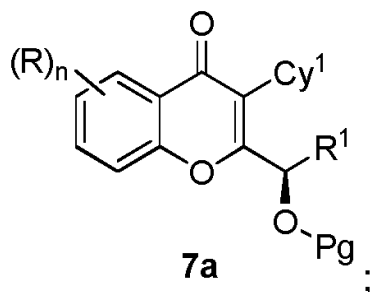
IA

ose një kripë të saj, process i cili përmban

(a) reaksionin e përbërësit të formulës (6) me përbërës të formulës (A)



për të përftuar një përbërës të formulës (7a)



(b) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formuar në hapin (a) për të përftuar përbërësin e formulës (IA); dhe

(c) konvertimin në mënyrë opsionale të përbërësit të formulës (IA) në një kripë të saj,

ku

cdo sasi e R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, hidroksi, halogjen, karboksil, ciano, nitro, alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkoksi i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkenilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heterociklil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heterociklilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, arilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroarilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, dhe -ONO<sub>2</sub>, ku cdo sasi e R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> dhe R<sup>z</sup> është në mënyrë të pavarur hidrogjen, alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkoksi i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, arilalkil

i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroarilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, unazë heterociklike e zëvendësuar ose e pazëvendësuar, unazë heterociklilalkil e zëvendësuar ose e pazëvendësuar, ose amino i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose (i) cdo dy prej  $R^x$  dhe  $R^y$ , kur bashkohem me një atom të përbashkët, bashkohen për të formuar unazë 3-14 antarëshe të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur, që mund të përfshijë në mënyrë opsionale heteroatome që mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm dhe janë zgjedhur nga O,  $NR^z$  ose S, ose (ii) cdo dy prej  $R^x$  dhe  $R^y$ , kur lidhet me një atom të përbashkët, ngjiten për të formuar një okso (=O), tio (=S) ose imino (=NR<sup>f</sup>) (në të cilën R<sup>f</sup> është hidrogjen ose alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar);

R<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

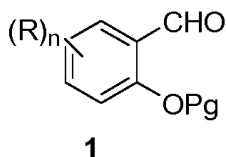
Cy<sup>1</sup> është një grup monociklik ose biciklik i zgjedhur nga cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, grup heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

Pg është një grup mbrojtës; dhe

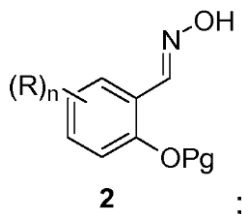
n është një numër i zgjedhur nga 0, 1, 2, 3 ose 4.

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku përbërësi i formulës (6) është përgatitur nga një proces që përmban

(a) konvertimin e përbërësit të formulës (1)



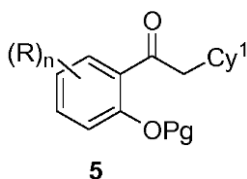
ku Pg është një grup mbrojtës, në përbërës të formulës (2)



(b) konvertimin e përbërësit të formulës (2) në përbërës të formulës (3)

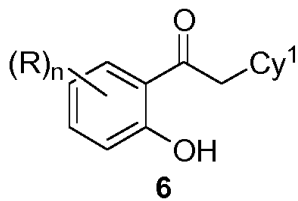


c) konvertimin e përbërësit të formulës (3) në përbërës të formulës (5)

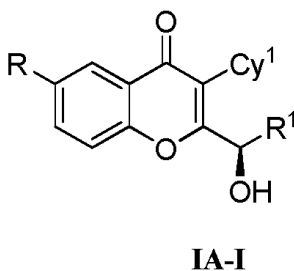


në të cilën R, n, Cy<sup>1</sup> dhe Pg janë sic përshkruhen në pretendimin 1; dhe

(d) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësit të formulës (5) për të përftuar përbërës të formulës (6)

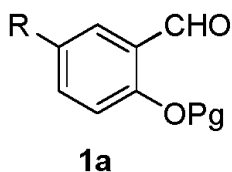


3. Procesi i cdonjërit prej pretendimeve 1 dhe 2, ku përbërësi i formulës (IA) ka formulën (IA-I)

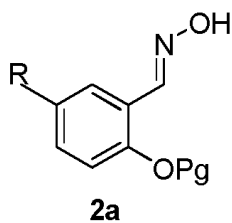


dhe procesi përmban

(a) konvertimin e një përbërësi të formulës (1a)

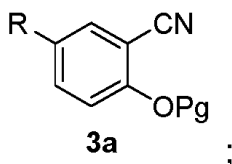


në një përbërës të formulës (2a)

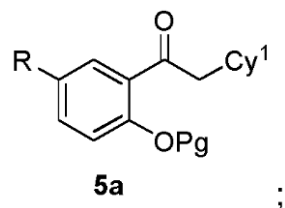


në të cilën Pg është një grup mbrojtës;

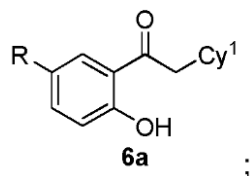
(b) konvertimi i një përbërësi të formulës (2a) në një përbërës të formulës (3a)



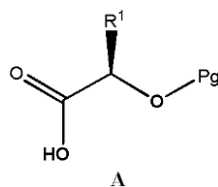
(c) konvertimi i një përbërësi të formulës (3a) në një përbërës të formulës (5a)



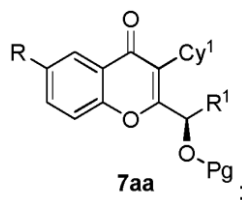
(d) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formulës (5a) për të përfutur një përbërës të formulës (6a)



(e) reaksionin e përbërësit të formulës (6a) me një përbërës të formulës (A)



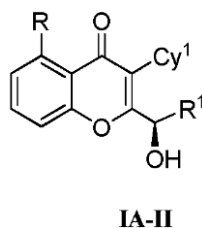
për të përballuar një përbërës të formulës (7aa)



(f) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formulës (7aa) për të përfutur përbërësin e formulës (IA-1); dhe

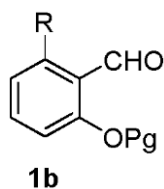
(g) konvertimin në mënyrë opsionale të përbërësit të formulës (IA-1) në një kripë të saj.

4. Procesi i cdonjërit prej pretendimeve 1 dhe 2, në të cilën përbërësi i formulës (IA) ka formulën (IA-II)

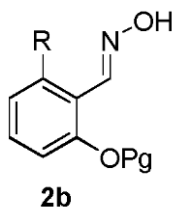


dhe procesi përmban

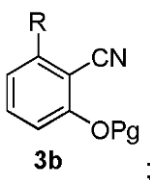
(a) konvertimin e një përbërësi të formulës (1b)



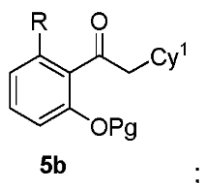
në të cilën Pg është një grup mbrojtës, në një përbërës të formulës (2b)



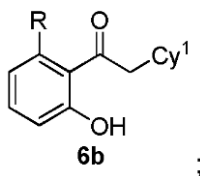
(b) konvertimin e një përbërësi të formulës (2b) në një përbërës të formulës (3b)



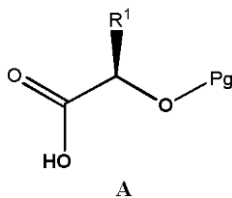
(c) konvertimin e përbërësve të formulës (3b) në një përbërës të formulës (5b)



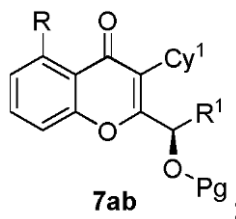
(d) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formulës (5b) për të përfutur një përbërës të formulës (6b)



(e) reaksionin e përbërësit të formulës (6b) me një përbërës të formulës (A)



për të përballuar një përbërës të formulës (7ab)

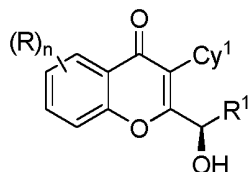


dhe

(f) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formulës (7ab) për të përfutur përbërësin e formulës (IA-II); dhe

(g) konvertimin në mënyrë opsionale të formulës (IA-II) në një kripë të tyre.

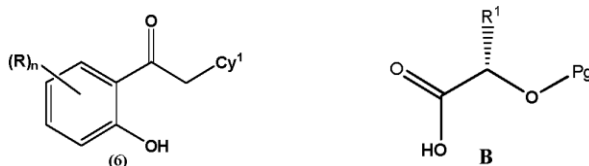
5. Një proces për përgatitjen e një përbërësi të formulës (IB)



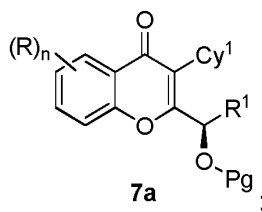
IA

ose një kripë e saj, procesi që përmban

(a) reaksionin e një përbërësi të formulës (6) me një përbërës të formulës (B)



për të përfutur një përbërës të formulës (7b)



dhe

(b) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formuar në hapin (a) për të përfutur një përbërës të formulës (IB); dhe

(c) konvertimin në mënyrë opsionale të përbërësit të formulës (IB) në një kripë të saj;

në të cilën

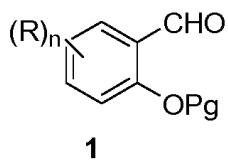
cdo sasi e R është në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, hidroksi, halogjen, karboksil, ciano, nitro, alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, alkoksi të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, alkenil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, alkinil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkenil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkenilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heterociklil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heterociklilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, aril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, arilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heteroaril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heteroarilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -

$R^x C(O)NR^y$ ,  $-R^x C(O)R^y$ ,  $-R^x OC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ , dhe  $-ONO_2$ , në të cilën cdo sasi e  $R^x$ ,  $R^y$  dhe  $R^z$  është në mënyrë të pavarur hidrogjen, alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, alkoksi të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, alkenil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, alkinil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, aril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, arilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heteroaril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heteroarilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkilalkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, cikloalkenil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, unazë heterociklike të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, unazë heterociklikale të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, ose amino të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, ose (i) cdo dy prej  $R^x$  dhe  $R^y$ , kur lidhen me një atom të përbashkët, janë bashkuar për të formuar një unazë 3-14 antarëshe të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur, e cila mund të përfshijë në mënyrë opsionale heteroatome të cilat mund të jenë të njëjta ose të ndryshëm dhe janë zgjedhur nga O, NRz ose S, ose (ii) cdo dy prej  $R^x$  dhe  $R^y$ , kur lidhen me një atom të përbashkët, janë bashkuar për të formuar një okso (=O), tio (=S) ose imino (=NR<sup>f</sup>) (në të cilën R<sup>f</sup> është hidrogjen ose alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar);

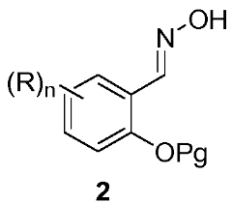
$R^1$  është  $C_{1-6}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

$Cy^1$  është një grup monociklik ose biciklik i zgjedhur nga cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, grup heterociklik të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, aril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar dhe heteroaril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar; Pg është një grup mbrojtës; dhe n është 0, 1, 2, 3 ose 4.

6. Procesi i pretendimit 5, ku përbërësi i formulës (6) është përgatitur nga një proces që përmban (a) konvertimin e një përbërësi të formulës (1)

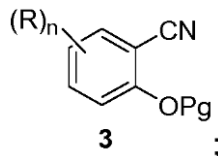


në një përbërës të formulës (2)



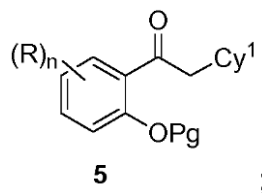
në të cilën Pg është një grup mbrojtës;

(b) konvertimin e përbërësit të formulës (2) në një përbërës të formulës (3)



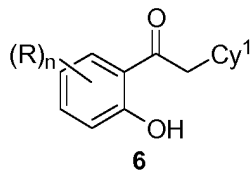
(c) konvertimin e përbërësit të formulës (3) në një përbërës të formulës (5)



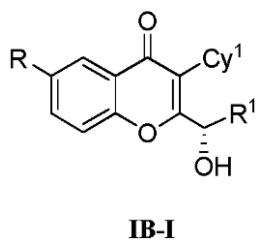


dhe

(d) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formulës (5) për të përfutur një përbërës të formulës (6)

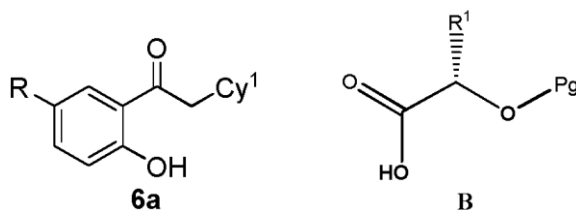


7. Procesi i cdonjërit prej pretendimeve 5 dhe 6, në të cilin përbërësi i formulës (IB) ka formulën (IB-I)

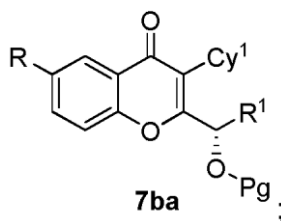


dhe procesi përmban

(a) reaktionin e përbërësit të formulës (6a) me një përbërës të formulës (B)



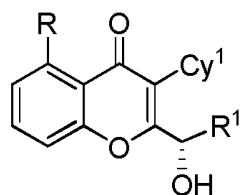
për të përfutur një përbërës të formulës (7ba)



(b) heqjen e grupit mbrojtës nga përbërësi i formulës (7ba) për të përfutur përbërësin e formulës (IB-I);  
dhe

(c) konvertimin në mënyrë opsionale të përbërësit të formulës (IB-I) në një kripë të tij.

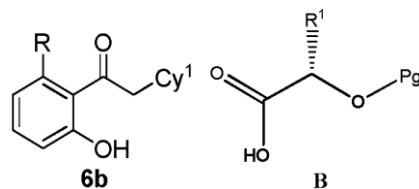
8. Procesi i cdonjërit prej pretendimeve 5 dhe 6, në të cilin përbërësi i formulës (IB) ka formulën (IB-II)



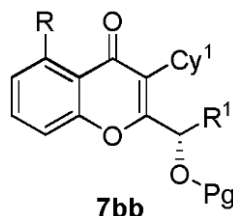
**IB-II**

dhe procesi përmban

(a) reaksionin e përbërësit të formulës (6b) me një përbërës të formulës (B)



për të përftuar një përbërës të formulës (7bb)



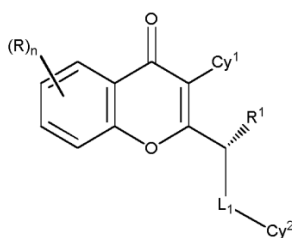
(b) heqjen e grupit mbrojtës të përbërësit të formulës (7bb) për të përftuar përbërësin e formulës (IB-II); dhe

(c) konvertimin në mënyrë opsionale të përbërësit të formulës (IB-II) në një kripë të tij.

9. Proces i cdonjërit prej pretendimeve 1, 5, 7 dhe 8, në të cilin reaksioni në hapin (a) është kryer në prani të HATU, HBTU, TBTU, COMU, TOTU, HCTU, TCTU, TATU, TSTU ose TDBTU.

10. Proces i cdonjërit prej pretendimeve 1, 5, 7 dhe 8, në të cilin reaksioni i heqjes së grupit mbrojtës të hapit (b) është kryer duke përdorur klorid alumini, boron tribromid, ose një kombinim të tyre, ose nga hidrogjenizimi.

11. Proces për përgatitjen e një frenuesi PI3K të formulës (I)



(I)

ose një tautomer të saj, N-oksid të saj, ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, në të cilën R, n, Cy<sup>1</sup>, dhe R<sup>1</sup> janë përcaktuar si në pretendimin 1;

Cy<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

L<sub>1</sub> mungon ose është zgjedhur nga -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- dhe -C(=Y)-;

cdo sasi e R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> mund të jetë e njëjtë ose e ndryshme dhe janë të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano, (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (në të cilën R<sup>c</sup> dhe R<sup>d</sup> janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano, (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose (C<sub>1-6</sub>)alkoksi) dhe -OR<sup>c</sup> (në të cilën R<sup>c</sup> është (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose kur R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë të lidhura direct me një atom të përbashkët, atom und të bashkohen për të formuar një grup okso (=O) ose të formojnë një unazë 3-10 antarëshe të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur (duke përfshirë atomin e përbashkët tek i cili janë drejtpërdrejt të lidhur R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup>), e cila mund të përfshijë në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome të cilët mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm dhe janë zgjedhur nga O, NR<sup>d</sup> (në të cilën R<sup>d</sup> është hidrogjen ose (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose S;

Y është zgjedhur nga O, S, dhe NR<sup>a</sup>; dhe

q është 0, 1 ose 2,

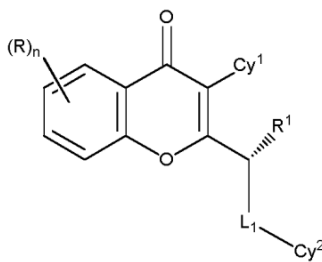
procesi përmban

(a) trajtimin e përbërësit të formulës (IA) me Cy<sup>2</sup>-H për të përfutur përbërësin e formulës (I) ose një tautomer të saj;

dhe

(b) konvertimin në mënyrë opsionale të përbërësit të formulës (I) në një N-oksid të saj, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

## 12. Proces për përgatitjen e frenuesit PI3K të formulës (I)



(I)

ose një tautomer të saj, N-oksid të saj, ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, në të cilën R, n, Cy<sup>1</sup>, dhe R<sup>1</sup> janë përcaktuar si në pretendimin 1;

Cy<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar dhe heteroaril të zëvendësuar ose të pazëvendësuar;

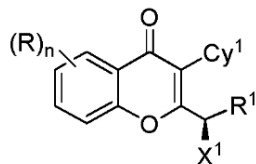
L<sup>1</sup> mungon, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- ose -C(=Y)-;

cdo sasi e R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, halogjeni, hidroksi, ciano, (C<sub>1-6</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (në të cilën R<sup>c</sup> dhe R<sup>d</sup> janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano, (C<sub>1-6</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, ose (C<sub>1-6</sub>)alkoksi) dhe -OR<sup>c</sup> (në të cilën R<sup>c</sup> është (C<sub>1-6</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar) ose kur R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë lidhur direkt me një atom të përbashkët, atom und të bashkohen për të formuar një grup okso (=O) ose formojnë një unazë 3-10 antarëshe të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur (duke përfshirë atomin e përbashkët tek i cili R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë të lidhur direkt), të cilat mund të përfshijnë në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome të cilat mund të jenë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur nga O, NR<sup>d</sup> (në të cilën R<sup>d</sup> është hidrogjen ose (C<sub>1-6</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar) ose S;

Y është zgjedhur nga O, S, dhe NR<sup>a</sup>; dhe

q është 0, 1 ose 2,  
procesi që përmban

- (a) reaksionin e përbërësit të formulës (IA) me një halid fosfori ose halid mesil në prani të një baze për të përftuar një përbërës të formulës (8a)



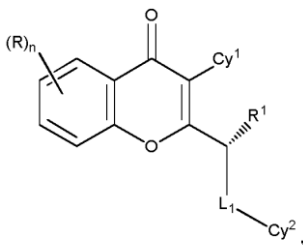
8a

Në të cilën X<sup>1</sup> është halogjen ose -O-Mesil;

(b) reaksionin e përbërësit të formulës (8a) me Cy<sup>2</sup>-H në prani të një baze për të përftuar përbërësin e formulës (I) ose një tautomer të saj; dhe

(c) konvertimin në mënyrë opsionale, të përbërësit të formulës (I) në një N-oksid të saj, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

### 13. Proces për përgatitjen e një frenuesi PI3K të formulës (I)



(I)

ose një tautomer të saj, N-oksid të saj, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj në të cilën

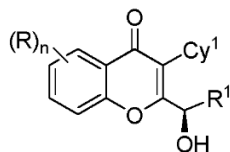
R, n, Cy<sup>1</sup>, dhe R<sup>1</sup> janë sic përcaktohen në pretendimin 1;

Cy<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; dhe

L<sup>1</sup> është NH;

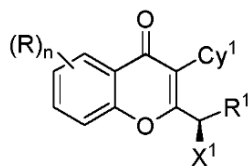
procesi që përmban

- (a) reaksionin e përbërësit të formulës (IA)



IA

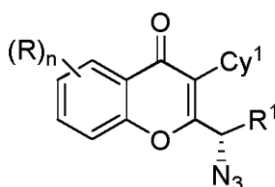
me një halid fosfori ose halid mesil në prani të një baze për të përftuar një përbërës të formulës (8a)



8a

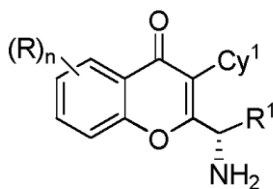
në të cilën X<sup>1</sup> është halogjen ose -O-Mesil;

(b) konvertimin e përbërësit të formulës (8a) për të përfutur një përbërës të formulës (9a)



9a ;

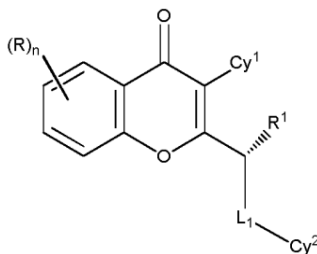
(c) konvertimin e përbërësit të formulës (9a) për të përfutur një përbërës të formulës (10a)



10a ;

(d) ciftimine përbërësit të formulës (10a) me një përbërës të formulës Cy<sup>2</sup>-Lg, në të cilën Lg është një grup a lëshues, në prani të një baze për të përfutur përbërësin e formulës (I) ose një tautomer i saj; dhe (e) në mënyrë opsionale, konvertimin e përbërësit të formulës (II) në një N-oksid të saj, ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të saj.

14. Proces për përgatitjen e një frenuesi PI3K të formulës (III)



(I)

ose një tautomer i saj, N-oksid i saj, ose kripe farmaceutikisht e pranueshme e saj, në të cilën

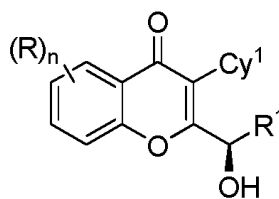
R, n, Cy<sup>1</sup>, dhe R<sup>1</sup> janë përcaktuar si në pretendimin 1;

Cy<sup>2</sup> është zgjedhur nga një grup heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

L<sup>1</sup> është në mungesë ose i zgjedhur nga -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- dhe -C(=Y)-;

cdo sasi e  $R^a$  dhe  $R^b$  mund të jetë e njëjtë ose e ndryshme dhe janë të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, halogjeni, hidroksi, ciano,  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar,  $-NR^cR^d$  (në të cilën  $R^c$  dhe  $R^d$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano,  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose  $(C_{1-6})$ alkoksi) dhe  $-OR^c$  (në të cilën  $R^c$  është  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose kur  $R^a$  dhe  $R^b$  janë të lidhur në mënyrë të drejtpërdrejtë me një atom të përbashkët, atom mund të bashkohen për të formuar një grup okso ( $=O$ ) ose të formojnë një unazë 3-10 antarëshe të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur (duke përfshirë atomin e përbashkët tek i cili  $R^a$  dhe  $R^b$  janë të lidhur në mënyrë të drejtpërdrejtë), e cila mund të përfshinë në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome të cilat mund të jenë të njëjta ose të ndryshme dhe janë të zgjedhura nga O, NR<sup>d</sup> (në të cilën  $R^d$  është hidrogjen ose  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose S; Y është zgjedhur nga O, S, dhe NR<sup>a</sup>; dhe q është 0, 1 ose 2, procesi që përfshin

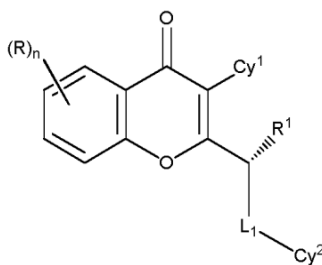
(a) reaksionin e përbërësit të formulës (IB)



IA

me  $Cy^2-H$  për të përftuar përbërësin e formulës (III) ose një tautomer të saj; dhe (b) në mënyrë opsionale konvertimin e përbërësit të formulës (III) në një N-oksid të saj, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

15. Proces për përgatitjen e një frenuesi PI3K të formulës (III)



(I)

ose një tautomer i saj, N-oksid i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, në të cilën R, n,  $Cy^1$ , dhe  $R^1$  janë përcaktuar si në pretendimin 1;

$Cy^2$  është zgjedhur nga një grup heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

$L_1$  është në mungesë ose i zgjedhur nga  $-(CR^aR^b)_q-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)_q-$ ,  $-NR^a-$  dhe  $-C(=Y)-$ ;

cdo sasi e  $R^a$  dhe  $R^b$  mund të jetë e njëjtë ose e ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, halogjeni, hidroksi, ciano,  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar,  $-NR^cR^d$  (në të cilën  $R^c$  dhe  $R^d$  janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano,  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose  $(C_{1-6})$ alkoksi) dhe  $-OR^c$  (në të cilën  $R^c$  është  $(C_{1-6})$ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose kur  $R^a$  dhe  $R^b$  janë lidhur drejtpërdrejt tek një atom i përbashkët, atom und të bashkohen për të formuar një grup okso ( $=O$ ) ose të formojnë një unazë 3-10 antarëshe të zëvendësuar ose

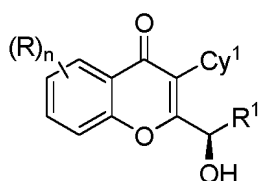
të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur (përfshirë atomin e përbashkët tek i cili R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë lidhur drejtpërdrejt), i cili mund të përfshinë në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome të cilat mund të jenë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur nga O, NR<sup>d</sup> (në të cilën R<sup>d</sup> është hidrogjen ose (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose S;

Y është zgjedhur nga O, S, dhe NR<sup>a</sup>; dhe

q është 0, 1 ose 2,

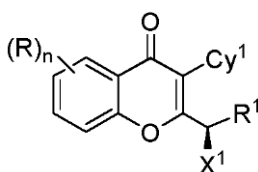
procesi që përmban

(a) trajtimin e përbërësit të formulës (IB)



IA

me një halid fosfori ose halid mesil në prani të një baze për të përftuar një përbërës të formulës (8b)



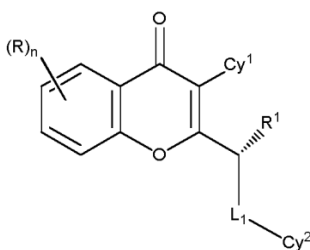
8a

në të cilën X<sup>1</sup> është halogjen ose -O-Mesil;

(b) reaksionin e përbërësit të formulës (8b) me Cy<sup>2</sup>-H në prani të një baze për të përftuar përbërësin e formulës (III) ose një tautomer të saj; dhe

(c) në mënyrë opsionale, konvertimin e përbërësit të formulës (III) në një N-oksid të saj ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

16. Proces për përgatitjen e një frenuesi PI3K të formulës (III)



(I)

ose një tautomer i saj, N-oksid i saj, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, në të cilën

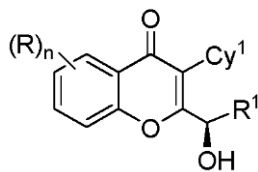
R, n, Cy<sup>1</sup>, dhe R<sup>1</sup> janë sic përcaktohen në pretendimin 1;

Cy<sup>2</sup> është zgjedhur nga një grup heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; dhe

L<sup>1</sup> është NH;

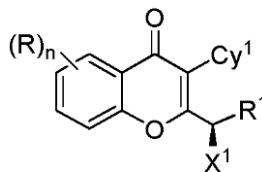
procesi që përmban

(a) reaksionin e përbërësit të formulës (IB)



IA

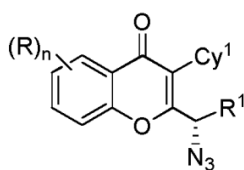
me një halid fosfori ose halid mesil në praninë e një baze për të përfutur një përbërës të formulës (8b)



8a

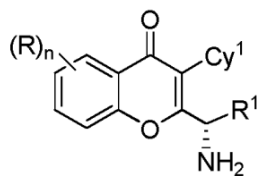
ku X<sup>1</sup> është halogjen ose -O-Mesil;

(b) konvertimin e përbërësit të formulës (8b) për të përfutur një përbërës të formulës (9b)



9a ;

(c) konvertimin e përbërësit të formulës (9b) për të përfutur një përbërës të formulës (10b)

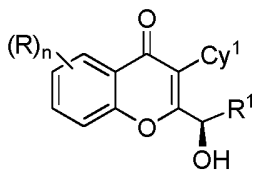


10a ;

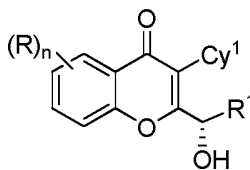
(d) çiftimin e përbërësit të formulës (10b) me një përbërës të formulës Cy<sup>2</sup>-Lg, në të cilën Lg është një grup i lënë, në prani të një baze për të përfutur përbërësin e formulës (IV); dhe

(e) në mënyrë opsionale, konvertimin e përbërësit të formulës (IV) në një kripë të saj.

17. Proces për kthimin e një përbërësi të formulës (IA) për të përfutur një përbërës të formulës (IB)



IA

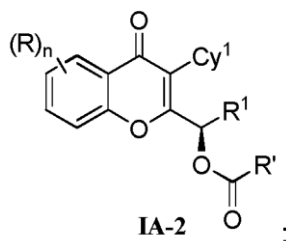


IB



në të cilën R, R<sup>1</sup>, Cy<sup>1</sup> dhe n janë sic përcaktohen në pretendimin 1; procesi që përfshin

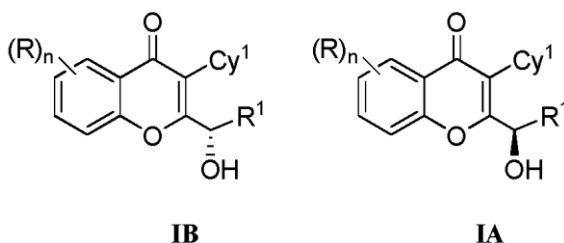
- (a) reaksionin e perberesit të formulës (IA) me R'-COOH (në të cilën R' është zgjedhur nga alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar ose aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar për të përftuar një përbërës të formulës IA-2



dhe

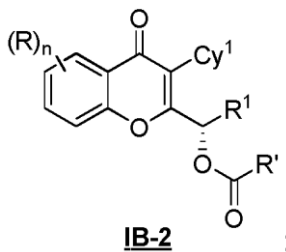
- (b) konvertimin e përbërësit të formulës (IA-2) për të përftuar një përbërës të formulës (IB).

18. Proces për kthimin e një përbërësi të formulës (IB) për të përftuar një përbërës të formulës (IA)



në të cilën R, R<sup>1</sup>, Cy<sup>1</sup> dhe n janë sic përcaktohen në pretendimin 1; procesi që përmban

- (a) reaksionin e përbërësit të formulës (IB) me R'-COOH (në të cilën R' është zgjedhur nga alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar ose aril) për të përftuar një përbërës të formulës IB-2

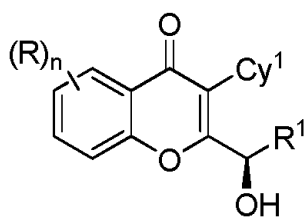


dhe

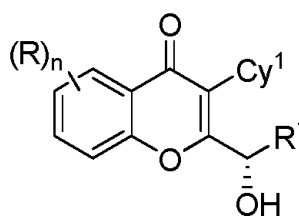
- (b) konvertimin e përbërësit të formulës (IB-2) për të përftuar një përbërës të formulës (IA).

19. Proces i cdonjërit prej pretendimeve 17 dhe 18, në të cilin R' është 4-Kloro fenil.

20. Përbërës i formulës (IA) ose (IB)



IA



IB

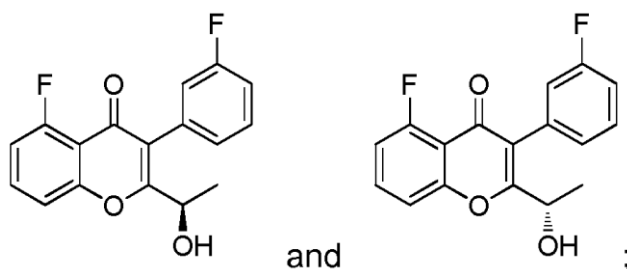
ose një kripë e saj,  
në të cilën

cdo sasi e R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, hidroksi, halogjeni, karboksil, ciano, nitro, alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkoksi i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkenilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heterociklil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heterociklilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, arilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroarilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup> -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, dhe -ONO<sub>2</sub>, në të cilat cdo sasi e R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> dhe R<sup>z</sup> është në mënyrë të pavarur hidrogjen, alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkoksi i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, arilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroarilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkilalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, cikloalkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, unazë heterociklike e zëvendësuar ose e pazëvendësuar, unazë heterociklilalkil e zëvendësuar ose e pazëvendësuar, ose amino i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose (i) cdo dy prej R<sup>x</sup> dhe R<sup>y</sup>, kur bashkohen tek një atom i përbashkët, janë lidhur për të formuar një unazë 3-14 antarëshe të zëvendësuar osetë pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur, e cila mund të përmbajë në mënyrë opsionale heteroatome që mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm dhe janë zgjedhur nga O, NR<sup>z</sup> ose S, ose (ii) cdo dy prej R<sup>x</sup> dhe R<sup>y</sup>, kur lidhen tek një atom i përbashkët, janë bashkuar për të formuar një okso (=O), tio (=S) ose imino (=NR<sup>f</sup>) (ku R<sup>f</sup> është hidrogjen ose alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar);

R<sup>1</sup> është C<sub>1-6</sub> alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

Cy<sup>1</sup> është një grup i zgjedhur nga cikloalkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, grup heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; dhe

n është një numër i zgjedhur nga 0, 1, 2, 3 ose 4, ku përbërësi nuk është zgjedhur nga



ose kripa e saj.

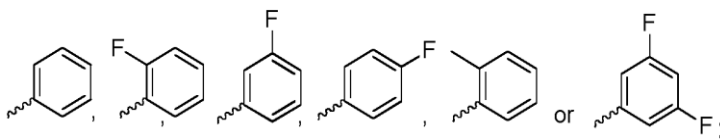
21. Përbërës i pretendimit 20, ku

R është alkil ose halogjen,

Cy<sup>1</sup> është një grup monociklik i zgjedhur nga aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; dhe n është 1.

22. Përbërës i cdonjërit prej pretendimeve 20 dhe 21, ku R është kloro, fluoro ose metil;

Cy<sup>1</sup> është zgjedhur nga



dhe

R<sup>1</sup> është metil ose etil.

23. Përbërës i pretendimit 20, ku përbërësi i formulës (IA) ose (IB) ka një tepri enantiomerike prej të paktën 75%, 90%, 95%, 97%, ose 98%.

24. Përbërës i zgjedhur nga

(R)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroksietil)-4H-kromen-4-on;

(R)-2-(1-hidroksietil)-5-metil-3-fenil-4H-kromen-4-on;

(R)-6-fluoro-2-(1-hidroksietil)-3-fenil-4H-kromen-4-on;

(R)-2-(1-hidroksietil)-3-fenil-4H-kromen-4-on;

(R)-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroksipropil)-4H-kromen-4-on;

(R)-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroksietil)-4H-kromen-4-one;

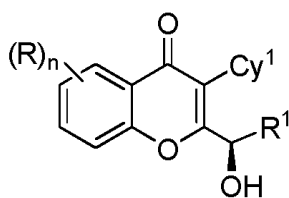
(S)-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroksietil)-4H-kromen-4-one;

dhe kripëra të tyre.

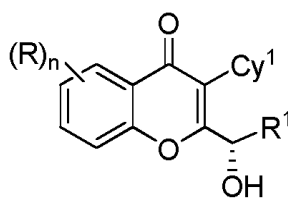
25. Përbërje që përmban

(i)

(a) përbërës të formulës (IA) ose (IB)



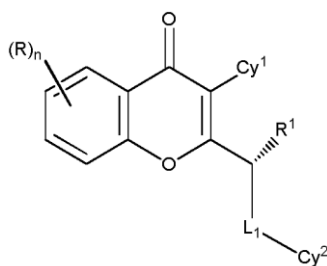
IA



IB

ose kripë të saj, dhe

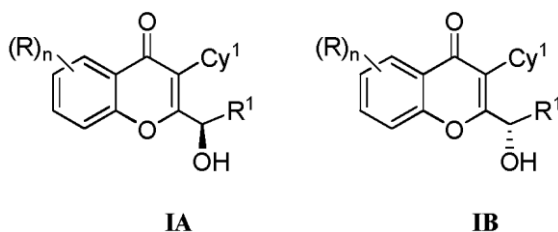
(b) frenues PI3K të formulës (I)



(I)

ose një tautomer të saj, N-oksid të saj, ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, ose (ii)

(a) përbërës të formulës (IA) ose (IB)

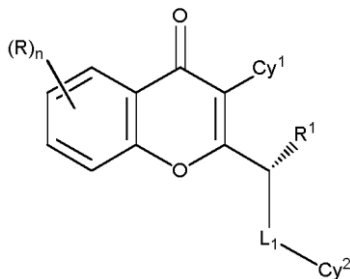


IA

IB

ose kripë e tyre, dhe

(b) frenues PI3K i formulës (III)



(I)

ose tautomer i saj, N-oksid i saj, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, në të cilën R, n, Cy<sup>1</sup>, dhe R<sup>1</sup> janë sic përcaktohen në pretendimin 1;

Cy<sup>2</sup> është zgjedhur nga një grup heterociklik i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

L<sup>1</sup> është në mungesë ose e zgjedhur nga -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- ose -C(=Y)-;

Cdo sasi e R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> mund të jetë e njëjtë ose e ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano, (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (ku R<sup>c</sup> dhe R<sup>d</sup> janë në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, hidroksi, ciano, (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose (C<sub>1-6</sub>)alkoksi) dhe -OR<sup>c</sup> (ku R<sup>c</sup> është (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose kur R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë lidhur drejtpërdrejt tek një atom të përbashkët, atom und të bashkohen për të formuar një grup okso (=O) ose të formojnë një unazë 3-10 antarëshe, të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, të ngopur ose të pangopur (duke përfshirë atomin e përbashkët tek i cili R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë lidhur drejtpërdrejt), i cili mund të përfshijë në mnëyrë opsionale një ose më shumë heteroatome që mund të jene të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur nga O, NR<sup>d</sup> (ku R<sup>d</sup> është hidrogjen ose (C<sub>1-6</sub>)alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar) ose S;

Y është zgjedhur nga O, S, dhe NR<sup>a</sup>; dhe

q është 0, 1 ose 2,

ku përbërësi i formulës (IA) ose (IB) është i pranishëm në përbërjen (i) ose përbërjen (ii) është në një sasi deri në 0.5% nga pesha, bazuar në totalin e përbërësve (a) dhe (b) në përbërje.

26. Përbërja e pretendimit 25, ku përbërësi i formulës (IA) ose (IB) është i pranishëm në përbërje (i) ose përbërje (ii) është në një sasi deri në 0.2% nga pesha, bazuar në totalin e përbërësve (a) dhe (b) në përbërje.

(11) **10112**

(97) EP3468532 / 23/09/2020

(96) 18823894.3 / 28/06/2018

(22) 21/12/2020

(21) AL/P/ 2020/876

(54) **PAJISJE SHPËRNDARËSE DHE PËRBËRJE FARMACEUTIKE PËR TRAJTIMIN E RRUFËS**

01/07/2021

(30) 201821014426 16/04/2018 IN; 201715636120 28/06/2017 US; 201715691500 30/08/2017 US; 201715716661 27/09/2017 US; 201715842063 14/12/2017 US and 201815903597 23/02/2018 US

(71) Glenmark Specialty S.A.

Avenue Léopold-Robert 37, 2300 La Chaux-de-Fonds, CH

(72) DHUPPAD, Ulhas, R. (Bungalow No. B-3Coral Apt. Resi 1-PhaseShahu NagarMotwani Factory RoadNashik Road, NashikMaharashtra 422101); KATKURWAR, Ashok (B-10Ishwar Paradise ApartmentAshoka MargBehind Fem CinemaNashik Road, NashikMaharashtra 422011); GUPTA, Yashwant (Flat No. 2Antriksh ApartmentTagor NagarFront Of Ambedkar NagarNashik Road, NashikMaharashtra 422006); ANKAM, Rajesh (Flat N. 204E WingDream NestDgp Nagar Nashik Road, NashikMaharashtra 422101); DHATRAK, Chandrakant (S. No. 11/1-4Plot No. 9Sadguru Krupa BanglooNear Charandas MarketJail RoadNashik Road, NashikMaharashtra 422101); KHAIRATKAR-JOSHI, Neelima (C-101Devprayag ChsBhakti Mandir RdHari Niwas, Thane (W)Maharashtra 400602); KULKARNI, Abhay (1004Orchid ResidencyPlot No: 63/61ASector -14Koparkhairane, Navi MumbaiMaharashtra 400709); WALE, Dinesh, Pradeep (At Post-MangruleTaluka.Tuljapur District, OsmanabadMaharashtra 413601); BHOSALE, Vikram, Mansingh (Flat 303, Dattaraj CHSPlot N.366A, Sector 5Sanpada, Navi MumbaiMaharashtra 400705); AGARWAL, Piyush (Bld No 2/606 Dheeraj SagarOpposite Goregaon Sports ClubMalad (west), MumbaiMaharashtra 400064); KEOHANE, Patrick (Emery Hill Street, London SW1P 1PD); TANTRY, Sudeesh, K. (3917 Hillcrest Drive, Furlong, PA 18925); OH, Chad (250 King StreetApt. 724, San Francisco, CA 94107-5492)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Pajisje shpërndarëse dhe përbërje farmaceutike (360) për administrim nga hunda tek njeriu, që përmban:

një enë (310) që ka një fund të brendshëm në formë konike (320), ku fundi i brendshëm është me kënd për poshtë nga një anë e enës drejt qendrës, qendra e vendosur përgjatë një boshti gjatësor të enës, fundi i brendshëm që përfshin këndore të mëtejshme të thelluara mirë (325) të vendosur në qendër rreth boshtit gjatësor, zgavra në fjalë përfshin një kanal (365) të saj, kanali që thellohet më tej në fundin e brendshëm të zgavrës, kanali që zgjatet përgjatë boshtit gjatësor të enës, ku fundi i brendshëm i zgavrës, në qendër, është pika e ulët (330) e fundit të brendshëm të enës;

kokë shpërndarëse (515) për shpërndarjen e përbërjes farmaceutike nga ena, koka e shpërndarëses përmban të paktën një pompë, një kanal shpërndarës (521), dhe një grykë shpërndarëse (517); një tub të zhytur (350) që shtrihet përgjatë boshtit gjatësor të enës, tubi i zhytur ka një fund të afërt që komunikon me kokën e shpërndarësit dhe një fund skajor të hapur që shtrihet në zgavër; dhe një përbërje farmaceutike e ujshme në enë, përbërja e cila përmban:

0.001% w/w deri 0.075% w/w mometazon, një ester të saj, ose një kripë të saj në formë grimcash; 0.5% w/w deri 0.8% w/w olopatadin ose kripa e saj në formë të tretur; dhe një hidrokoloid në një sasi të mjaftueshme për të frenuar fazën e ndarjes për të paktën 24 orë kur ruhet në  $25 \pm 2^\circ \text{C}$ . dhe  $60\% \pm 5\%$  lagështirë relative.

2. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku fundi skajor i hapur i tubit të zhytur (350) shtrihet deri në majë të kanalit (365).

3. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku përmasa e kanalit (365), që thellohet më tej në fundin e brendshëm (320) të zgavrës (325), nuk ka efekt për fundin e jashtëm të zgavrës, pasi përmasa është brenda trashësisë së paretit të fundit të zgavrës.

4. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku kanali (365) thellohet më tej fundit të brendshëm (320) të zgavrës (325) në një përmasë më të madhe sesa trashësia e paretit të fundit të zgavrës, e cila kërkon modifikim të fundit të jashtëm të të paktën zgavrës, ku shtylla mbështetëse (470), me kanalin brenda, shtrihet nga të paktën një fund i jashtëm i zgavrës, shtylla mbështetëse shtrihet gjithashtu përgjatë boshtit gjatësor të enës (310).

5. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 4, ku fundi i hapur skajor i tubit të zhytur (350) shtrihet brenda në kanal (365) ose është vendosur në majë të kanalit.

6. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku përbërja farmaceutike (360) përbën jo më shumë se 1% të papastërtive totale kur ruhet për deri në 12 muaj.

7. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku pajisja shpërndarëse shpërndan 100  $\mu\text{l}$  të përbërjes për cdo aktivizim, ku një aktivizim i vetëm shpërndan 665 mcg të olopatadinës dhe 25 mcg ose 50 mcg të mometazonit.

8. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku koka e shpërndarësit (515) është përcaktuar nga jashtë nëpërmjet të paktën një paretit fundor (519) dhe një paretit anësor (527), paretit fundor përfshin grykën shpërndarëse (517); pajisja shpërndarëse përfshin më tej një kapak (510) që bashkangjitet në mënyrë të shqitshme te koka e shpërndarësit për të mbuluar të paktën grykën shpërndarëse, kapaku përfshin një mbështjellëse vulosëse (530), që shtrihet nga një sipërfaqe e brendshme e kapakut, që komunikon në një mënyrë të ngjeshur vulosëse në perimetrin e paretit anësor të kokës së shpërndarësit.

9. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 8, në të cilën diametri i brendshëm i fundit skajor (536) të mbështjellëses vulosëse (530) është më i vogël se diametri i jashtëm i paretit anësor (527) të kokës së shpërndarësit (515), në një pikë të komunikimit të mbështjellëses vulosëse me paretin anësor, për të krijuar mënyrën e ngjeshur vulosëse kur kapaku (510) është në pozicionin e mbyllur, ku fundi skajor i mbështjellëses vulosëse është deformuar në mënyrë radiale.

10. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku përbërja kur shpërndahet nga pajisja shpërndarëse tek një pacient që vuan nga rrufa alergjike siguron clirim nga simptomat e rrufës alergjike.

11. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 1, ku përbërja përmban 0.025% w/w të furoat të mometazonit, 0.665% w/w të hidrokloridit të olopatadinës, 0.5% w/w celulozë karboksimetil të sodiumit, 1.2% w/w të një përzjerje të celulozës mikrokristaline dhe të celulozë karboksimetil të sodiumit, 0.02% w/w të kloridit të benzalkoniumit, 0.4% w/w të kloridit të sodiumit, 0.01% w/w të edetat të di-sodiumit, 0.94% w/w të heptahidratit të fosfatit të sodiumit, dhe (9) 0.01% w/w të polisorbate 80.

12. Pajisja shpërndarëse dhe përbërja farmaceutike e pretendimit 1, ku koka e shpërndarësit është përcaktuar nga jashtë nga të paktën një paret fundor dhe një paret anësor, paretit fundor përfshin grykën shpërndarëse;  
dhe ku pajisja dhe përbërja farmaceutike përmban më tej:  
një kapak të bashkangjithshëm në mënyrë të shqitshme me kokën e shpërndarësit për të mbuluar të paktën grykën shpërndarëse, kapaku përfshin një mbështjellëse vulosëse, që shtrihet nga një sipërfaqe e brendshme e kapakut, që komunikon në mënyrë të ngjeshur vulosëse me perimetrin e paretit anësor të kokës së shpërndarësit.

13. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 12, ku mbështjellësja vulosëse shtrihet nga paretit i brendshëm i sipërm i kapakut.

14. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 13, ku diametri i brendshëm i fundit skajor të mbështjellësës vulosëse është më i vogël se diametri i jashtëm i paretit anësor të kokës së shpërndarësit, në një pikë të komunikimit të mbështjellësës vulosëse me paretin anësor, për të krijuar mënyrën e ngjeshur vulosëse kur kapaku është në pozicionin e mbyllur, ku fundi skajor i mbështjellësës vulosëse deformohet në mënyrë radiale.

15. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 13, ku mbështjellësja vulosëse ka një trashësi paretit që ulet kur mbështjellësja vulosëse shtrihet nga paretit i brendshëm i sipërm i kapakut.

16. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 12, ku kapaku përfshin, në pjesën e brendshme të tij, një ose më shumë gjuhëza të dala që përputhen ndaj paretit anësor të kokës së shpërndarësit për të mbajtur kapakun në mënyrë të sigurt mbi kokën e shpërndarësit në pozicionin e mbyllur.

17. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 12, ku përbërja farmaceutike ka një pH prej 3.3-4.1, dhe një osmolalitet në gamën prej 200 mOsm/kg deri 400 mOsm/kg.

18. Pajisja dhe përbërja e pretendimit 12, ku pajisja shpërndarëse shpërndan 100 µl të përbërjes për cdo aktivizim, ku një aktivizim i vetëm shpërndan 665 mcg të hidrokloridit të olopatadinës dhe 25 mcg ose 50 mcg të furoatës së mometazonit.

(11) **10105**

(97) EP3428170 / 06/01/2021

(96) 18189193.8 / 27/04/2016

(22) 01/02/2021

(21) AL/P/ 2021/73

(54) **DERIVATIVI PIRIDONE POLICIKLIK ANTI-INFLUENUES DHE ILAÇI I TIJ**  
30/06/2021

(30) 2015090909 28/04/2015 JP and 2015236844 03/12/2015 JP

(71) SHIONOGI & CO., LTD

1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

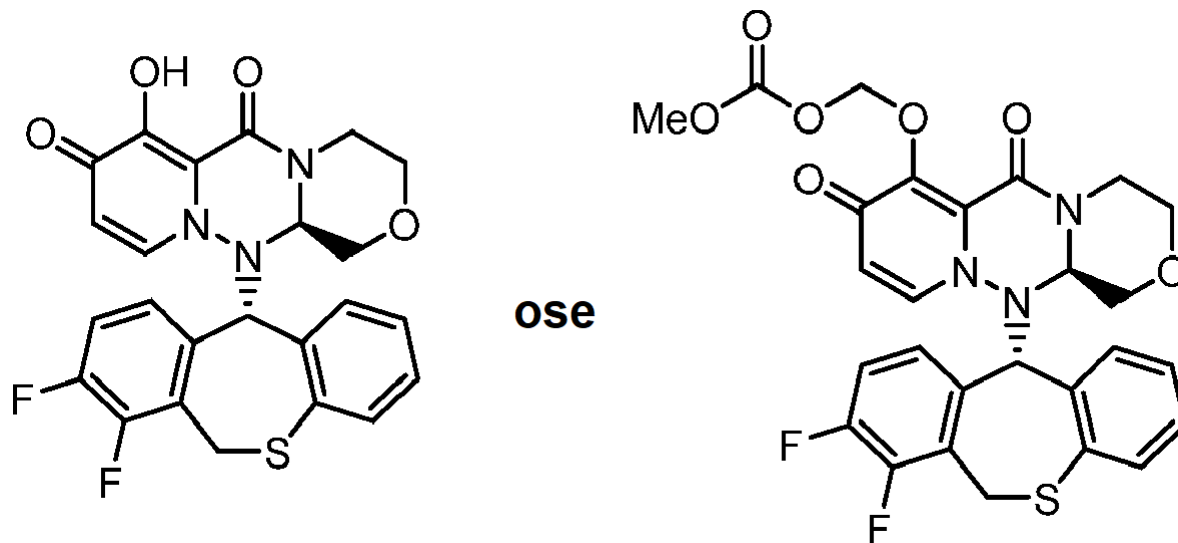
(72) KAWAI, Makoto (c/o Shionogi & Co., Ltd., 1-1 Futabacho 3-chome, Toyonaka-shi, Osaka 561-0825); TOMITA, Kenji (c/o Shionogi & Co., Ltd., 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045); AKIYAMA, Toshiyuki (c/o Shionogi & Co., Ltd., 1-1 Futabacho 3-chome, Toyonaka-shi, Osaka 561-0825); OKANO, Azusa (c/o Shionogi & Co., Ltd., 1-1 Futabacho 3-chome, Toyonaka-shi, Osaka 561-0825); MIYAGAWA, Masayoshi (c/o Shionogi & Co., Ltd., 1-1 Futabacho 3-chome, Toyonaka-shi, Osaka 561-0825)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



, ose krija farmaceutikisht e pranueshme e saj.

2. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen e Pretendimit 1, ose kripës farmaceutikisht të pranueshme të tij.

3. Një kompozim farmaceutik sipas Pretendimit 2, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një infeksioni virusi influencues.

4. Një përbërje sipas Pretendimit 1 ose kripës farmaceutikisht të pranueshme të saj, për përdorim në trajtimin ose parandalimin esëmundjes së shkaktuar nga një virus që ka endonukleaza të varura nga kapaku.

(11) **10059**

(97) EP2817184 / 30/12/2020

(96) 13708998.3 / 25/02/2013

(22) 05/03/2021

(21) AL/P/ 2021/168

(54) **FSHIRËSE XHAMI**



21/06/2021

(30) 201261603222 P 24/02/2012 US

(71) Pylon Manufacturing Corp.

600 West Hillsboro Blvd.

Suite 400

Deerfield Beach, FL 33441 / US, US

(72) TOLENTINO, Vambi, Raymundo (1921 Nw 35th Terrace

Coconut Creek, FL 33066 / US) ;PEERS, Robert, Peter (23157 SW 56th Avenue

Boca Raton, FL 33433 / US)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një fshirëse xhami përfshin:

një shirit për fshirëse xhami,

një fomë parësore (20, 120), që ka një faqe të sipërme dhe skaje të kundërt, një pajisje bashkuese (10, 110) që lejon të bashkohet fshirësja e xhamit me një krah të fshirësës e vendosur mbi formën parësore (20, 120), dhe një strukturë bashkuese e vendosur mbi secilin skaj i kundërt të formës parësore (20, 120), dhe më tej përfshin një faqe horizontale (21) prej të cilit dy faqe anësore (22) zbresin vertikalisht;

një çift formash dytësore (30, 130), secila ka një pjesë bashkuese boshtore qendrore të rrafshët (31) dhe dy brinjë anësore (33, 34) ku secila brinjë anësore (33, 34) është e drejtë dhe shtrihet prej pjesës bashkuese boshtore qendrore të rrafshët (31), një strukturë boshtore e vendosur mbi pjesën bashkuese boshtore qendrore të rrafshët (31) të formave dytësore (30);

ku strukturat boshtore e vendosura mbi format dytësore (30, 130) janë të lidhura te struktura bashkuese mbi skajet e formës parësore (20, 120).

2. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 ku struktura bashkuese në skajet e formës parësore (20) përfshin shtrirjen e anësoreve të rrumbullakosura (23).
3. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 ku forma dytësore (20, 120) në përgjithësi ka një strukturë të holle.
4. Fshirësja e xhamit e pretendimit 3 ku forma dytësore (20, 120) është një binar, ose një mbajtëse.
5. Fshirësja e xhamit e pretendimit 4 kur forma dytësore është një mbajtëse ku forma dytësore është e pajisur me një shtresë përforcuese (35).
6. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 ku struktura boshtore është një strukturë e ndarë e ngjitur te format dytësore (30, 130).
7. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 ku brinjët anësore (33, 34) të formave dytësore (30) janë simetrike.
8. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 ku njëra prej dy brinjëve anësore (33, 34) e një binarit të parë prej çiftit të binarëve është më i gjatë sesa të tjeta brinjë

anësore (33, 34) të binarit të parë prej çiftit të binarëve.

9. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 ku të paktën një brinjë anësore (33, 34) e të paktën një rresht prej formave dytesore (30, 130) është parashikuar me një mbajtëse për shiritin e fshirëses së xhamit që garanton sigurimin e shiritit të fshirëses së xhamit.
10. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 më tej përfshin të paktën një formë të tretë (40, 41, 140), ku të paktën një brinjë anësore (33, 34) e të paktën një rresht prej formave dytesore (30, 130) është e pajisur me një strukturë bashkuese të formës së tretë, dhe ku të paktën një formë e tretë (40, 41, 140) është e lidhur me strukturën bashkuese të formës së tretë e të paktën një rresht prej formave dytesore (30, 130).
11. Fshirësja e xhamit e pretendimit 1 më tej përfshin një mbulesë (60, 70).
12. Fshirësja e xhamit e pretendimit 11 ku struktura parësore (20, 120) më tej përfshin një mbulesë-bashkuese strukturash.
13. Fshirësja e xhamit e pretendimit 11 ku mbulesa është një mbulesë e fortë e segmentuar (70), dhe ku segmentet mbulues (72) bashkohen me njëri-tjetrin përmes nyjeve të rrumbullakosura, dhe ku mbulesa është e siguruar të fshirëset e xhamit në mbulesën bashkuese të strukturave mbi formën parësore (20, 120), ose formën dytesore (30, 130).
14. Fshirësja e xhamit e pretendimit 11 ku mbulesa (60) përfshin një pjesë qendrore të mbulesës (61) dhe dy pjesë anësore të mbulesës (64) që janë përbër prej materiali elastik, të butë, ku pjesët anësore të mbulesës mbulojnë skajet e pjesës qendrore të mbulesës dhe shtrihen drejt skajeve të fshirëses së xhamit.
15. Fshirësja e xhamit e pretendimit 14 ku pjesa qendrore e mbulesës (61) është e përbër prej një materiali më të fortë sesa dy seksionet anësore (64) të mbulesës.

(11) **10108**

(97) EP2927858 / 23/12/2020

(96) 15161971.5 / 31/03/2015

(22) 09/03/2021

(21) AL/P/ 2021/177

(54) **MËNYRË PËR PRODHIMIN E NJË PAJISJE SIGURIE**

30/06/2021

(30) 1452906 02/04/2014 FR

(71) IDEMIA France

2, Place Samuel de Champlain, 92400 Courbevoie, FR

(72) Feraud, Alban (OBERTHUR TECHNOLOGIESc/o OBERTHUR TECHNOLOGIES420 rue d'Estiennes d'Orves, 92700 Colombes)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një mënyrë për prodhimin e një pajisje sigurie (1) në gjendje të ruajë të dhëna konfidenciale (2) të shoqëruara me mbajtësin e pajisjes së sigurisë së përmendur, **karakterizuar nga fakti që** përmban fazat e mëposhtme:

- një fazë përgatitore (4) që përfshin hapat e mëposhtëm:

- një hap i përfutimit të parë (41) të një regjistrimi të parë (31) përfaqësues i një informacioni biometrik (3) nga mbajtësi (7, 71) i pajisjes së sigurisë (1),
- mbledhjen (42) e të dhënave konfidenciale (2, 20),
- transformimin (43) e të dhënave konfidenciale (2, 20) në të dhëna të kriptuara (2, 21), me anë të një kriptomimi duke përdorur regjistrimin e parë (31) përfaqësues të një informacioni biometrik (3) për të përcaktuar një çelës kriptomimi, i tillë që transformimi i kundërt (62) mund të kryhet vetëm me anë të informacionit biometrik të përmendur (3),
- një fazë prodhimi (5) që përfshin hapat e mëposhtëm:
  - prodhimin (51) e një pajisje sigurie të zbrazët (1, 10),
  - ruajtjen (52) e të dhënave të koduara të përmendura (2, 21) në pajisjen e sigurisë së përmendur (1), më pas
  - dorëzimin e pajisjes së sigurisë (1, 11), më pas
  - një fazë pas prodhimi (6) që përfshin hapat e mëposhtëm:
    - o - një hap i përfutimit të dytë (61) të një regjistrimi të dytë (32) përfaqësues i të njëjtit informacion biometrik (3) nga mbajtësi (7, 72),
    - o - transformimin (62) e të dhënave të kriptuara (2, 21) për të gjetur të dhënat konfidenciale (2, 22), me anë të një dekriptomimi, në mënyrë që pajisja e sigurisë të përmbajë të dhënat e dekriptomimi të përmendura, dekriptomimi duke përdorur përfaqësuesin e regjistrimit të dytë (32) të informacionit biometrik (3) për të përcaktuar një çelës dekriptomimi, then
  - ruajtjen e të dhënave konfidenciale në pajisjen e sigurisë.

2. Mënyra sipas pretendimit 1, ku transformimi i kriptomimit (43) dhe dekriptomimit (62) përdor algoritme të tipit “kripto-biometrik.

3. Mënyra sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 ose 2, ku pajisja e sigurisë (1) përmban një njësi përpunimi (14) dhe ku operacioni i dekriptomimit (62) kryhet me anë të njësisë së përpunimit (14) të pajisjes së sigurisë (1).

4. Mënyra sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, ku operacioni i dekriptomimit (62) mund të kryhet vetëm një herë.

5. Mënyra sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 4, ku operacioni i dekriptomimit (62) është në gjendje të japë një raportim që tregon operacionin e mirë ose të keq të dekriptomimit.

6. Një pajisje sigurie (1) përftuar nga mënyra sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 5, pajisja e sigurisë përmban një njësi të përpunimit (14) konfiguruar të kryejë operacionin e dekriptimit të mënyrës së përmendur.

7. Një dokument elektronik që përmban një pajisje sigurie (1) sipas pretendimit 6.

8. Dokumenti elektronik sipas pretendimit 7, ku dokumenti elektronik është një dokument udhëtimi.

9. Dokumenti elektronik sipas cdonjërit prej pretendimeve 7 ose 8, ku të dhënat konfidenciale (2, 20) përmbajnë një fotografi të mbajtësit dhe/ose të paktën gjurmën e një gishti të mbajtësit.

(11) **10051**

(97) EP3538645 / 20/01/2021

(96) 18731460.4 / 20/06/2018

(22) 02/04/2021

(21) AL/P/ 2021/253

(54) **QELIZA IMUNE ME DEFEKT PËR SUV39H1**

21/06/2021

(30) 17305757 20/06/2017 EP

(71) INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale); Institut Curie and Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR; 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, FR ;3, rue Michel Ange, 75016 Paris, FR

(72) AMIGORENA, Sebastian (32 rue des Cordeliers, 75013 Paris); PIAGGIO, Eliane (77 rue de la Mare, 75020 Paris); GOUDOT, Christel (18 avenue Yves Cariou, 93150 Le Blanc Mesnil); PACE, Luigia (Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM) Via Nizza 52, 10100 Turin) ;ALMOUZNI, Geneviève (30 rue de l'Eglise, 92200 Neuilly sur Seine)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një qelizë imune e inxhinierizuar me defekt për Suv39hl, për përdorim në terapinë qelizore adoptuese të kancerit, ku shprehja Suv39hl dhe/ose aktiviteti ka qenë bllokuar në mënyrë selektive ose inhibuar dhe ku qeliza imune e inxhinierizuar e sipërpërmendur:

- është një qelizë T, një qelizë NK, ose një paraardhës i qelizës T cell, dhe

- më tej përfshin një ose më shumë receptorë të antigjenit gjenetiksht të inxhinierizuar që lidhin në mënyrë specifike një antigjen të synuar.

2. Qeliza immune e inxhinierizuar me defekt për Suv39hl për përdorim sipas pretendimit 1, ku gjeni SUV39hl ka qenë shtypur ose prishur.
3. Qeliza immune e inxhinierizuar me defekt për Suv39hl për përdorim sipas pretendimit 2, ku shtypja ose prishja e gjenit është arritur nga heshtja e gjenit, knockdown, knockout, knock-in dhe/ose teknika të prishjes së gjeneve, të tilla si editimi i gjenit.
4. Qeliza immune e inxhinierizuar me defekt për Suv39hl për përdorim sipas pretendimit 2 ose 3, ku shtypja ose prishja e gjenit Suv39hl involvon fshirjen e gjithë gjenit, ekzonit, ose rajonit, zëvendësimin me një sekuencë ekzogjene, dhe/ose mutacionin nga ndryshimi i kornizës ose mutacionin pa kuptim brenda gjenit.
5. Qeliza immune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku qeliza T është një qelizë CD4<sup>+</sup> T, një qelizë CD8<sup>+</sup> T, ose një qelizë CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T.
6. Qeliza immune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku qeliza është autologe.
7. Qeliza immune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku qeliza është alogjenike.
8. Qeliza immune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku antigjeni i synuar është shprehur në qeliza kanceri dhe/ose është një antigjen universal i tumorit.
9. Qeliza immune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku një ose më shumë receptori i antigjenit gjenetiksht i inxhinierizuar është një receptor i qelizës T (TCR) ose një receptor i antigjenit kimerik (CAR) që inkludon një ose më shumë molekula lidhëse të antigjenit në pjesën e tyre jashtëqelizore.
10. Qeliza immune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku qeliza më tej shpreh të paktën një receptor gjenetiksht të inxhinierizuar të dytë që njeh një antigjen të ndryshëm.

**11.** Qeliza imune e inxhinierizuar për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimit 1 deri në 10, e cila është inkluduar në një kompozim farmaceutik.

**12.** Qeliza imune e inxhinierizuar ose një kompozim që përfshin prej tyre për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku qeliza ose kompozimi i sipërpërmendur është administruar në kombinim me një modulator të pikave të kontrollit imunitare.

**13.** Qeliza imune e inxhinierizuar ose një kompozim që përfshin prej tyre për përdorim sipas pretendimit 12, ku modulatori i pikave të kontrollit imunitare është zgjedhur nga një anti-PD1 ose një anti-PDL1.

**14.** Një metodë e prodhimit të një qelize imune gjenetikusht të inxhinierizuar siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimit 1-13 që përfshin inhibimin e shprehjes dhe/ose aktivitetit të Suv39hl në qelizën imune; dhe prezantimi në qelizën imune të sipërpërmendur të një ose më shumë receptoreve të antigjenit gjenetikusht të inxhinierizuar që lidhen në mënyrë specifike te një antigjen i synuar.

(11) **10052**

(97) EP3653227 / 20/01/2021

(96) 19214864.1 / 17/11/2015

(22) 02/04/2021

(21) AL/P/ 2021/254

(54) **PROMEDIKAMENTE TË REJA HGH POLIMERIKE**

21/06/2021

(30) 14193603 18/11/2014 EP

(71) ASCENDIS PHARMA ENDOCRINOLOGY DIVISION A/S

Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, DK

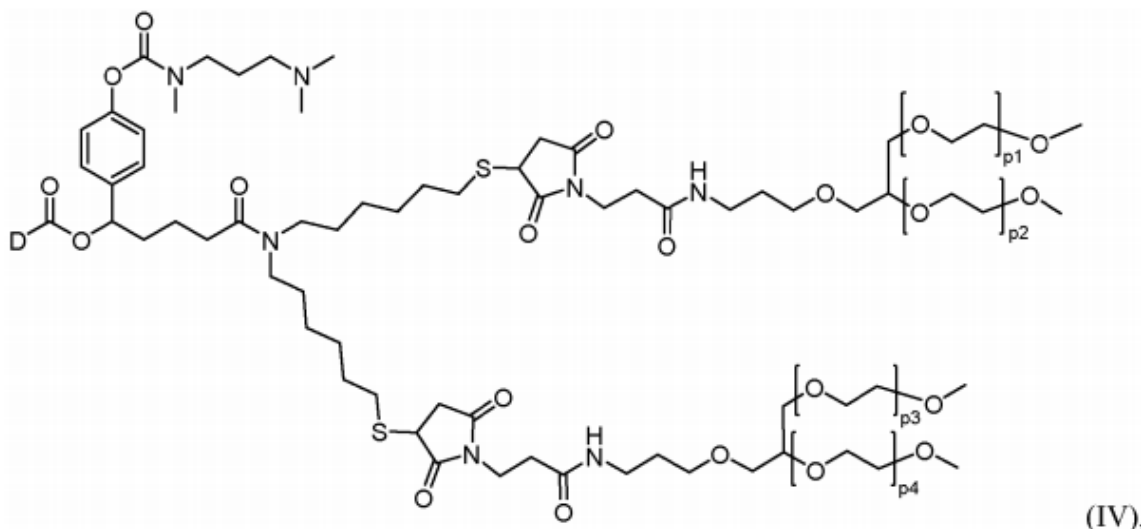
(72) Kurpiers, Thomas (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Rau, Harald (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Exner, Evelyn (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Jensen, Steen (c/o Ascendis Pharma A/STuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup); Rasmussen, Grethe Nørskov (c/o Ascendis Pharma A/STuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup); Lessmann, Torben (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Wegge, Thomas (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Hermann, Alina (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Schubert, Nina (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Splanemann, Anna (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg); Zettler, Joachim (c/o Ascendis Pharma GmbHIm Neuenheimer Feld 584, 69120 Heidelberg)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Një përbërje e formulës (IV)



ku

D është një polipeptid hGH i SEQ ID NO: 1 i lidhur te pjesa tjetër e molekulës përmes një grupi funksional amine i siguruar nga një varg anësor lizine; dhe çdo p1, p2, p3, p4 është në mënyrë të pavarur një numër i plotë që varion nga 200 deri në 250.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku çdo p1, p2, p3, p4 është në mënyrë të pavarur një numër i plotë që varion nga 210 deri në 240.
3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku çdo p1, p2, p3, p4 është në mënyrë të pavarur një numër i plotë që varion nga 220 deri në 240.
4. Një formulim farmaceutik që përfshin përbërjen e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 dhe të paktën një eksipient.
5. Formulimi farmaceutik i pretendimit 4, ku formulimi farmaceutik është një formulim i lëngët që përfshin

përbërja e formulës (IV)	15-120 mg/ml
acid suksinik	5-40 mM
opsionalisht trehalose dihidrat	60-86 mg/ml
opsionalisht metioninë	5-40 mM

që ka një pH që varion nga pH 4.0 deri në pH 6.0 i cili është titruar duke përdorur një tretësirë tamponike të përshtatshme.

6. Formulimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 5, ku formulimi farmaceutik është një formulim i lëngët që përfshin

përbërja e formulës (IV)	30-45 mg/ml
acid suksinik	5-20 mM
opsionalisht trehalose dihidrat	75-86 mg/ml
opsionalisht metioninë	5-20 mM

që ka një pH që varion nga pH 4.0 deri në pH 6.0 i cili është titruar duke përdorur një tretësirë tamponike të përshtatshme.

7. Formulimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 5, ku formulimi farmaceutik është një formulim i lëngët që përfshin

përbërja e formulës (IV)	75-105 mg/ml
acid suksinik	5-20 mM
opsionalisht trehalose dihidrat	60-81 mg/ml

opsionalisht metioninë (e vazhduar)  
5-20 mM

**8.** Formulimi farmaceutik i pretendimit 4, ku formulimi farmaceutik është një formulim i thatë që përfshin

përbërja e formulës (IV)	15-63% (w/w)
acid suksinik	0.6-2.5% (w/w)
trehalose dihidrat	32-84% (w/w)
Tris	0.6-2.6% (w/w)

**9.** Formulimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 8, ku formulimi farmaceutik është një formulim i thatë që përfshin

përbërja e formulës (IV)	26-36% (w/w)
acid suksinik	0.5-1.9% (w/w)
trehalose dihidrat	60-73% (w/w)
Tris	0.5-1.9% (w/w)

**10.** Formulimi farmaceutik i pretendimit 4 ose 8, ku formulimi farmaceutik është një formulim i thatë që përfshin

përbërja e formulës (IV)	48-62% (w/w)
acid suksinik	0.4-1.4% (w/w)
trehalose dihidrat	35-52% (w/w)
Tris	0.4-1.4% (w/w)

**11.** Përbërjen e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose formulimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 4 deri në 10 për përdorim si një medikament.

**12.** Përbërjen e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose formulimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 4 deri në 10 për përdorim në një metodë trajtimi të një sëmundje të zgjedhur nga grupi i përbërë prej mungesës së hormonit të rritjes te fëmijët, shtat i shkurtër idiopatik, mutacione të gjenit homeobox me shtat të shkurtër, sindroma Turner, sindroma Noonan, sindroma Prader-Willi, fëmijë të lindur të vegjël për moshën gestacionale, pamjaftueshmëri kronike renale, mungesë e hormonit të rritjes te të rriturit, humbje për shkak të HIV ose AIDS ose malinje të tjera, sindroma e zorrëve të shkurtra, sarkopenia dhe dobësia.

**13.** Përbërja ose formulimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 12, ku sëmundja është mungesa e hormonit të rritjes te fëmijët.

**14.** Përbërja ose formulimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 12, ku sëmundja është mungesa e hormonit të rritjes te të rriturit.

**15.** Përbërja ose formulimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 12, ku sëmundja është fëmijë të lindur të vegjël për moshën gestacionale.

(11) **10053**

(97) EP3319611 / 20/01/2021

(96) 16821924.4 / 06/07/2016

(22) 08/04/2021

(21) AL/P/ 2021/262

(54) **OKSISTEROLET DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE**

21/06/2021

(30) 201562189048 P 06/07/2015 US and 201662280394 P 19/01/2016 US

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, US



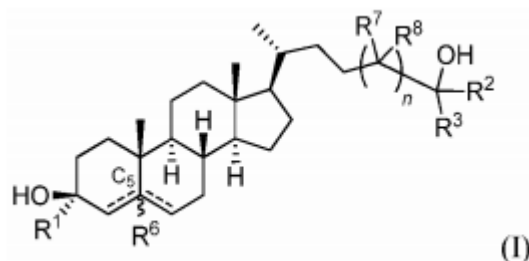
(72) SALITURO, Francesco G. (25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752); MARTINEZ BOTELLA, Gabriel (17 Parmenter Road, Mayland, MA 01778) ;ROBICHAUD, Albert Jean (2 Earhart St. 915, Cambridge, MA 02141)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1.Një përbërjee Formulës (I):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

$R^1$  është  $C_{1-6}$ alkil;

secili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, halogjen,  $C_{1-6}$ alkil, ose karbociklil; ose  $R^2$  dhe  $R^3$ , bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 3-8 elementë;

$R^6$  mungon ose është hidrogjen;

secili prej  $R^7$  dhe  $R^8$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, halogjen,  $C_{1-6}$ alkil, ose karbociklil; ose secili prej  $R^7$  dhe  $R^8$ , bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 3-8 elementë; ose

$R^2$  dhe  $R^7$ , bashkë me atomet karbon te të cilët ato janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 3-8 elementë; n është 1, 2, ose 3;

-----përfaqëson një lidhje njëfishe ose dyfishe, ku kur një-----është një lidhje dyfishe, tjetra -----është një lidhje njëfishe; dhe kur një prej -----është një lidhje dyfishe,  $R^6$  mungon; dhe kusecili rast injë grupi alkil mund të jetë i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumëzëvendësues.

2.Përbërjae pretendimit 1, secila ----- është një lidhje njëfishe.

3.Përbërjae pretendimit 1, ku  $R^1$  është metil,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ , etil, ose isopropil.

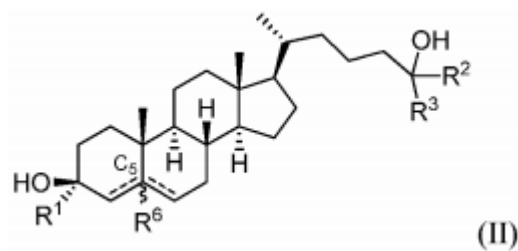
4.Përbërjae pretendimit 1, kusecili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen,  $C_{1-6}$ alkil, ose karbociklil, ose ku  $R^2$  dhe  $R^3$  janë marrë bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkangjitur formojnë një unazë me 3-8 elementë; ose ku  $R^2$  dhe  $R^3$  janë marrë bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkangjiturpër të formuar një unazë me 3-8 elementë e cila është një unazë karbociklil (p.sh., ciklopropil).

5.Përbërjae pretendimit 4, kusecili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, metil,  $-CF_3$ , etil,  $CH_2CF_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil;  $R^2$  është hidrogjen, metil,  $-CF_3$ , ose etil;  $R^3$  është metil,  $-CF_3$ , etil,  $CH_2CF_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil;  $R^2$  është hidrogjen dhe  $R^3$  është  $C_{1-6}$ alkil; ose  $R^2$  është  $C_{1-6}$ alkil dhe  $R^3$  është  $C_{1-6}$ alkil.

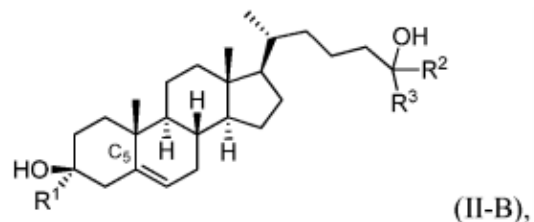
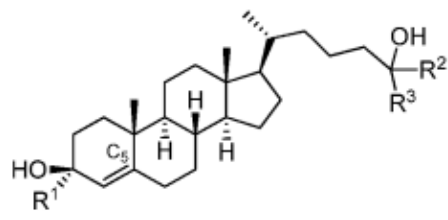
6.Përbërjae pretendimit 1, ku  $R^7$  dhe  $R^8$  janë hidrogjen; ose ku n është 1 dhe  $R^7$  dhe  $R^8$  janë hidrogjen.

7.Përbërjae pretendimit 1, kuFormula e përbërjes (I) është:

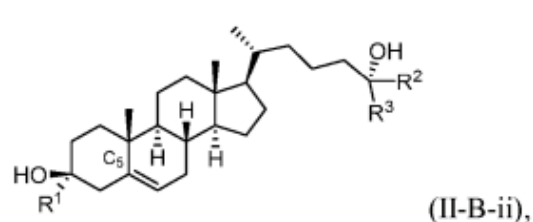
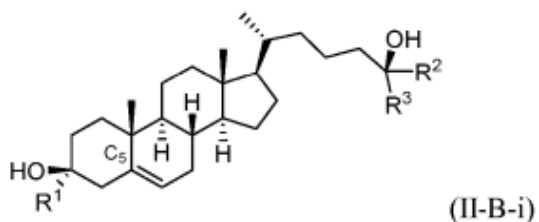
i) një përbërjee Formulës (II):



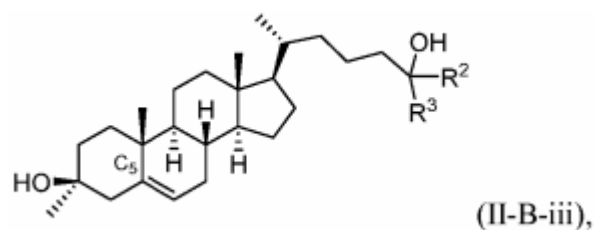
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
 ii) një përbërjeje Formulës (II-A) ose Formula (II-B):



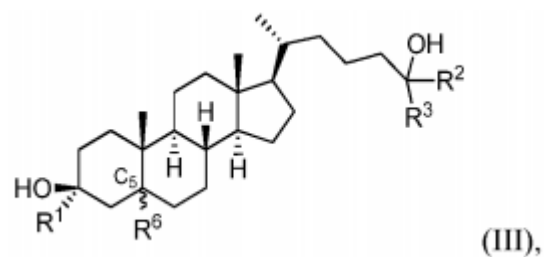
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
 iii) një përbërjeje Formulës (II-B-i) ose Formula (II-B-ii):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
 iv) një përbërjeje Formulës (II-B-iii):

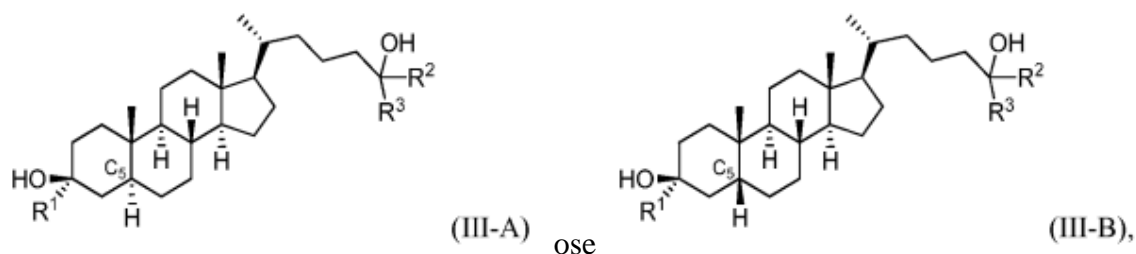


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
 v) një përbërjeje Formulës (III):



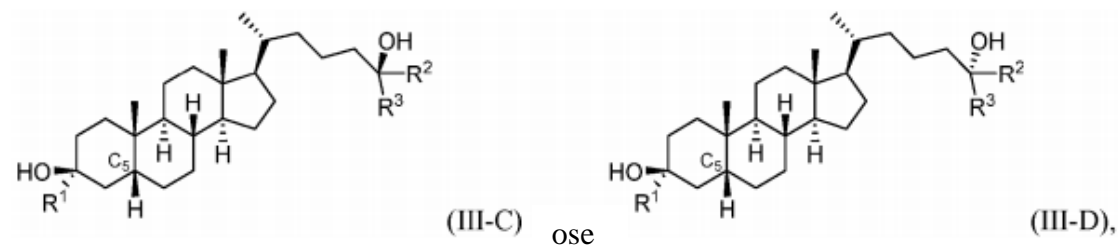
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;

vi) një përbërjeje Formulës (III-A) ose Formula (III-B):



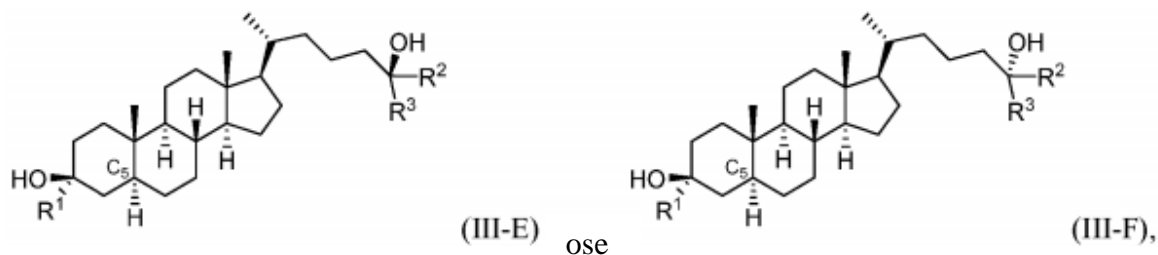
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;

vii) një përbërjeje Formulës (III-C) ose Formula (III-D):



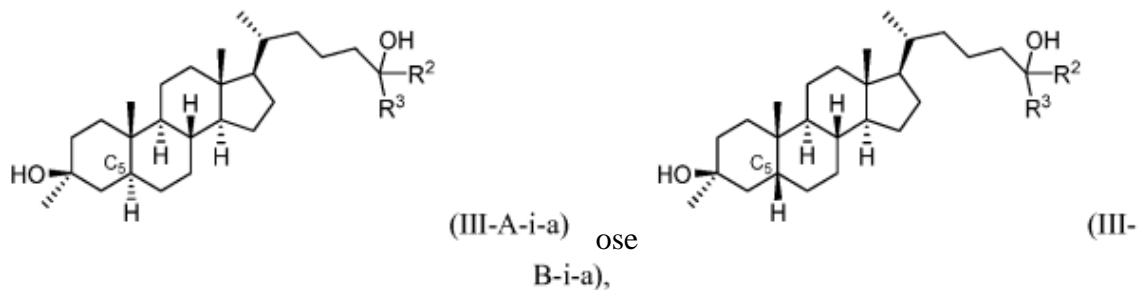
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;

viii) një përbërjeje Formulës (III-E) ose Formula (III-F):



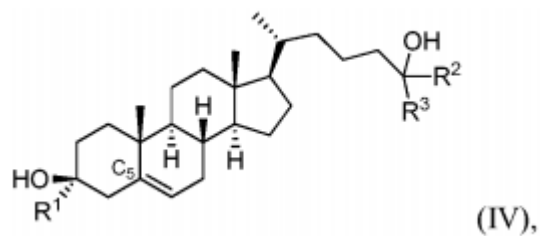
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;

ix) një përbërjeje Formulës (III-A-i-a) ose Formula (III-B-i-a):

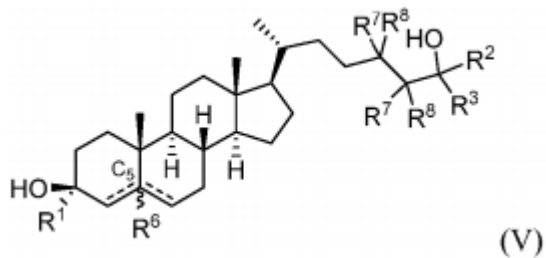


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;

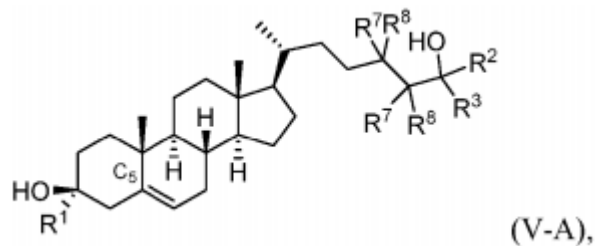
x) një përbërjeje Formulës (IV):



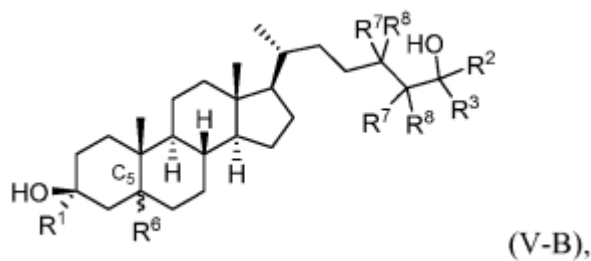
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
xi) një përbërjeje Formulës (V):



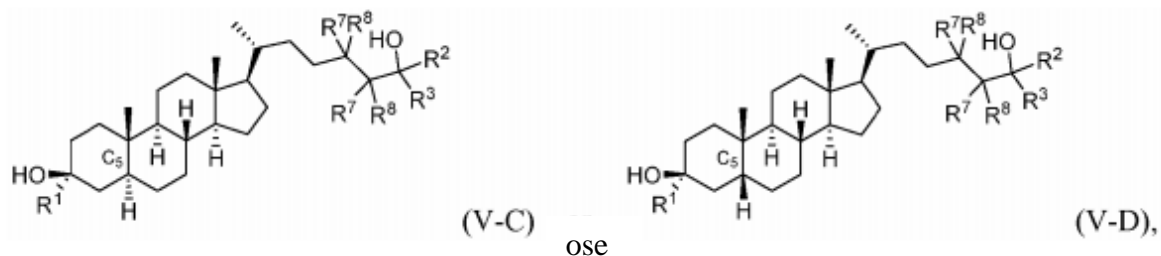
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
xii) është një përbërjeje Formulës (V-A):



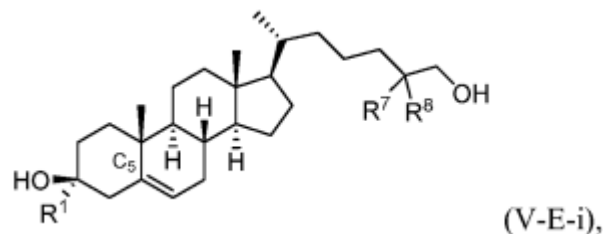
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
xiii) një përbërjeje Formulës (V-B):



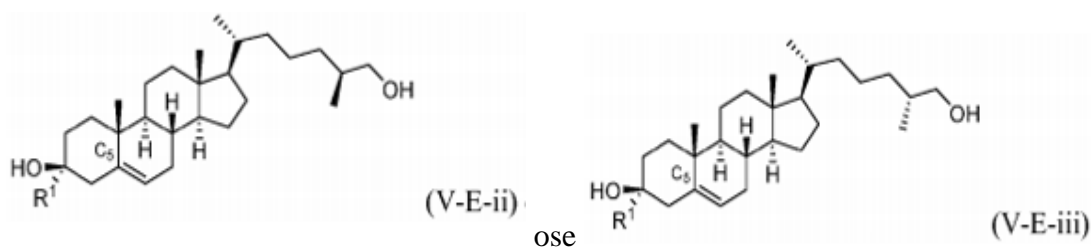
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
xiv) një përbërjeje Formulës (V-C) ose Formula (V-D):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj;  
 xv) një përbërjeje Formulës (V-E-i):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj; ose  
 xvi) një përbërjeje Formulës (V-E-ii) ose (V-E-iii):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

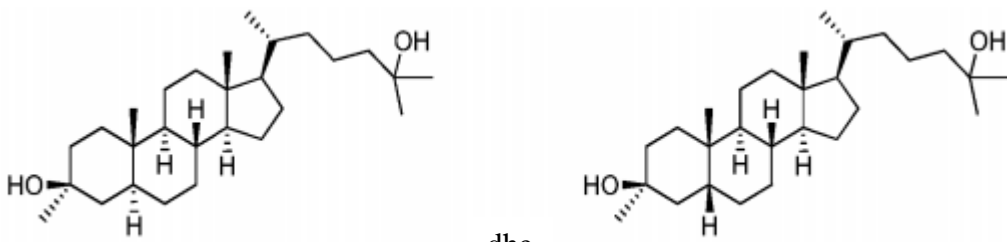
**8.**Përbërjae pretendimit 7, e cila është një përbërjeje Formulës (III-A-i-a) ose Formula (III-B-i-a), dhe ku  $R^1$  është metil,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , ose  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , etil, ose isopropil.

**9.**Përbërjae pretendimit 7, e cila është një përbërjeje Formulës (III), dhe kusecili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen,  $\text{C}_{1-6}$ alkil, ose karbociklil, ose ku  $R^2$  dhe  $R^3$  janë marrë bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkangjitur formojnë një unazë me 3-8 elementë; secili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen,  $\text{C}_{1-6}$ alkil, ose karbociklil; secili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, metil,  $-\text{CF}_3$ , etil,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil;  $R^2$  është hidrogjen, metil,  $-\text{CF}_3$ , ose etil; dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, metil,  $-\text{CF}_3$ , etil,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil; ose  $R^3$  është metil,  $-\text{CF}_3$ , etil,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil.

**10.**Përbërjae pretendimit 7, e cila është një përbërjeje Formulës (IV), dhe ku  $R^1$  është metil,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , ose  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , etil, ose isopropil.

**11.**Përbërjae pretendimit 7, e cila është një përbërjeje Formulës (IV), dhe kusecili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen,  $\text{C}_{1-6}$ alkil, ose karbociklil, ose ku  $R_2$  dhe  $R_3$  janë marrë bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkangjitur formojnë një unazë me 3-8 elementë; secili prej  $R_2$  dhe  $R_3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen,  $\text{C}_{1-6}$ alkil, ose karbociklil; secili prej  $R^2$  dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, metil,  $-\text{CF}_3$ , etil,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil;  $R^2$  është hidrogjen, metil,  $-\text{CF}_3$ , ose etil dhe  $R^3$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen, metil,  $-\text{CF}_3$ , etil,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, ose butil; ose  $R^3$  është metil,  $-\text{CF}_3$ , etil,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , propil, isopropil, ciklopropil, butil dhe  $R^2$  është në mënyrë të pavarurhidrogjen,  $\text{C}_{1-6}$ alkil ose karbocikël.

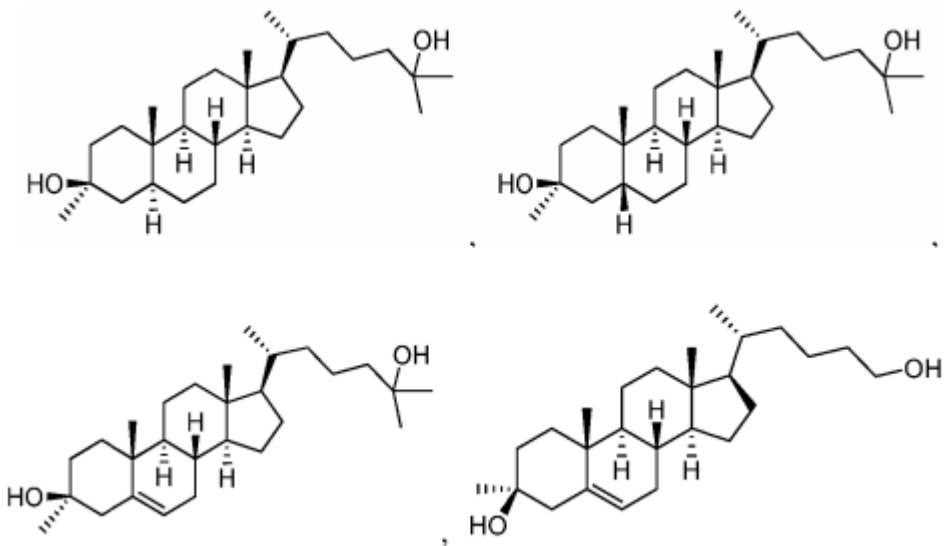
**12.**Përbërjae pretendimit 1, kupërbërja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

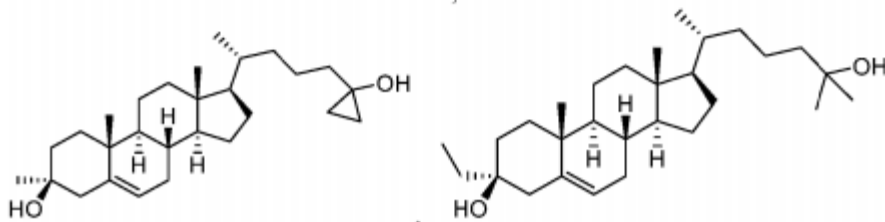
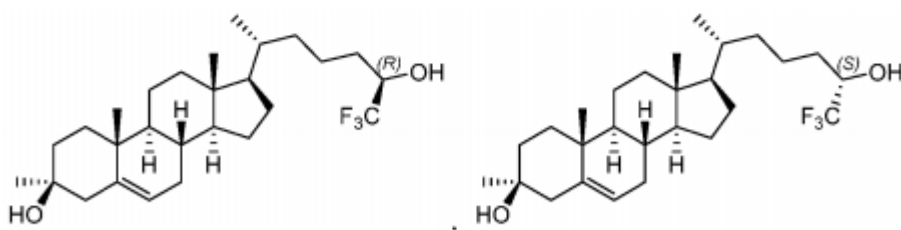
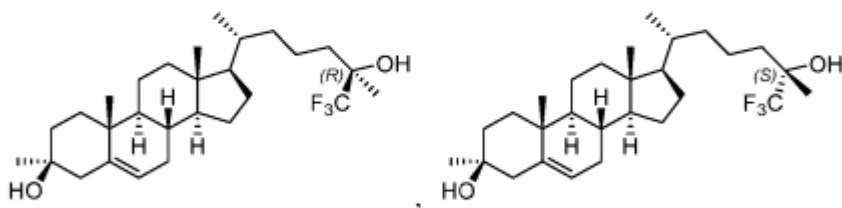
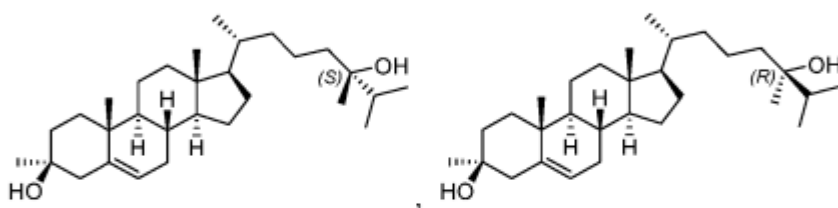
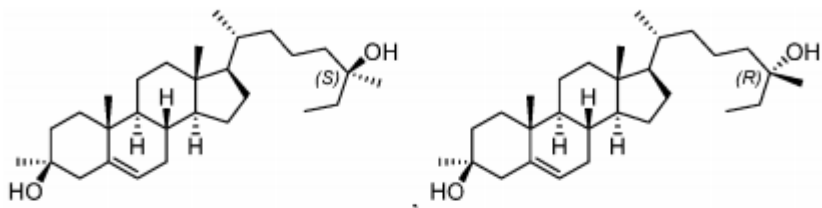
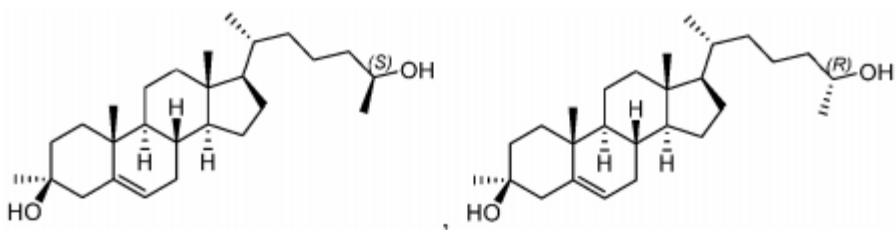


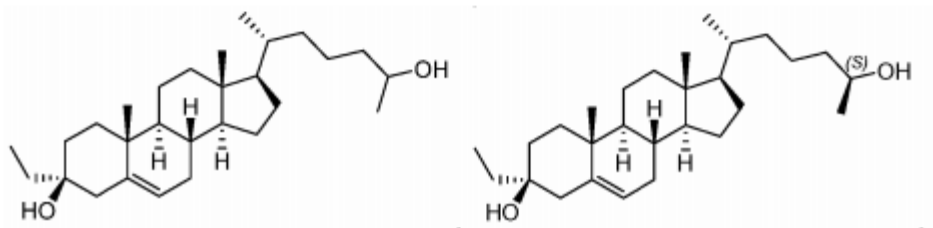
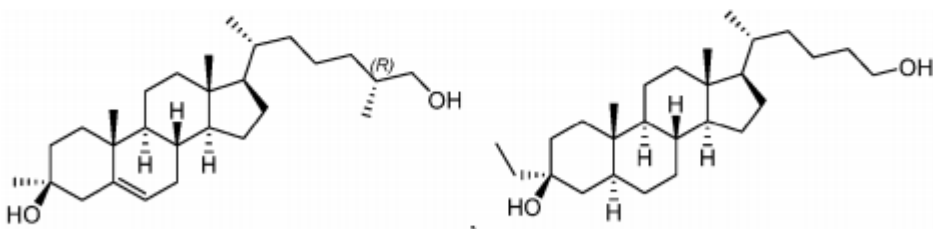
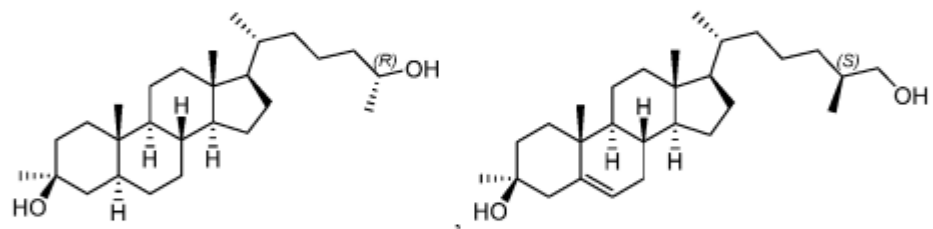
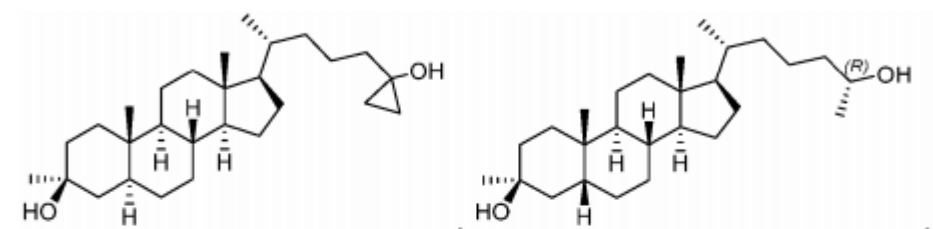
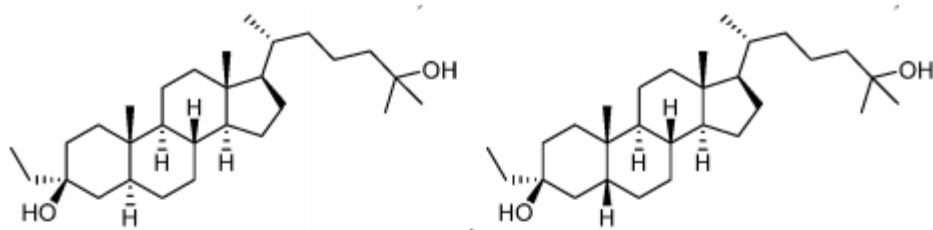
dhe

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

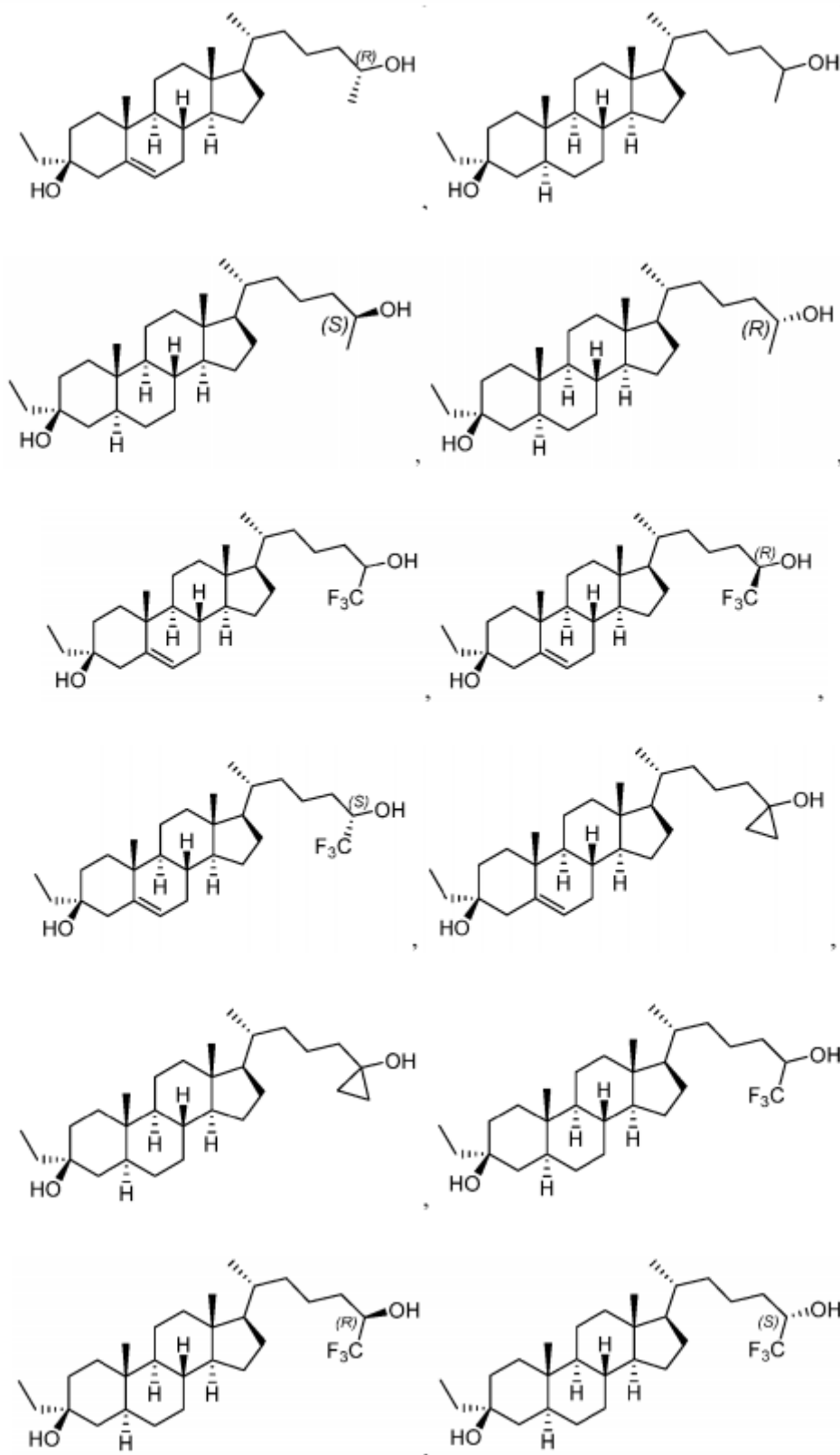
13.Përbërja e pretendimit 1, kupërbërja është zgjedhur nga:











ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

**14.**Një kompozim farmaceutikqë përfshinnjë përbërjetë pretendimit 1, ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

**15.**Përbërjae pretendimit 1, për përdorimnë terapi ose si një medikament.

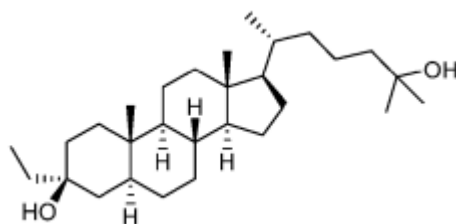
16.Një përbërjee pretendimit 1 për përdorim në një metodë të zgjedhur nga;

- i) një metodë e induktimit të sedatimit ose anestezisë;
- ii) një metodë e trajtimit ose parandalimit të një çrregullimi gastrointestinal (GI) p.sh., kapsllëkut, sindromës së zorrës së irrituar (IBS), sëmundjes inflamatore të zorrëve (IBD) (p.sh., kolitit ulcerativ, sëmundjes Crohn), çrregullimeve strukturore që prekin GI, çrregullimeve anale (p.sh., hemorroide, hemorroide të brendshme, hemorroide të jashtme, çarje anale, abscese perianale, fistula anale), polipeve të zorrës së trashë, kancerit, kolitit; dhe
- iii) një metodë për trajtimin ose parandalimin e një gjendje të lidhur me SNQ, metoda që përfshin administrimin te një subjekt në nevojë të saj të një sasive efektive të një përbërje të pretendimit 1, ose kripte farmaceutikisht të pranueshme të tij, ose kompozim farmaceutik të pranueshëm të saj.

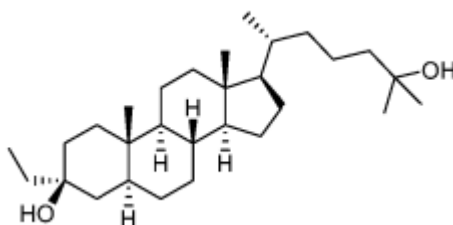
17.Përbërja për përdorim sipas pretendimit 16, ku çrregullimi është sëmundje inflamatore e zorrëve; kancer, diabet, ose një çrregullim i sintezës së steroidit ose një çrregullim metabolik.

18.Përbërja për përdorim sipas pretendimit 16, ku metoda është një metodë për trajtimin ose parandalimin e një gjendje të lidhur me SNQ zgjedhur nga një çrregullim rregullim, çrregullimi i ankthit (përfshirë çrregullimin obsesiv-kompulsiv, çrregullimin e stresit posttraumatik, dhe fobinë sociale), çrregullimi kognitiv (përfshirë sëmundjen Alzheimer dhe format e tjera të çmendurisë), çrregullimipërçarës, çrregullimi i të ngrënit, çrregullimii humorit (përfshirë depresioni (p.sh., depresioni pas lindjes), çrregullimi bipolar, çrregullimi distimik, vetëvrasja), skizofrenia ose çrregullimi tjetër psikotik (përfshirë çrregullimin skizoafektiv), çrregullimi i gjumit (përfshirë pagjumësinë), çrregullimi i lidhur me substancat, çrregullimi i personalitetit (përfshirë çrregullimin e personalitetitobsesiv-kompulsiv), çrregullime të spektrit të autizmit (përfshirë ato që përfshijnë mutacione në grupin e proteinave të Shank (p.sh., Shank3)), çrregullimi neurozhvillimor (përfshirë sindromën Rett, kompleksin Tuberoz të Sklerozës), sklerozë të shumëfishtë, çrregullime të sintezës së steroidit, dhimbje (përfshirë dhimbje akute dhe kronike), encefalopati sekondare pas një gjendje mjekësore (përfshirë encefalopatinë hepatike dhe encefaliti i receptorëve anti-NMDA), çrregullimi i krizës (përfshirë statusin epileptikus dhe format monogjene të epilepsisë si sëmundja Dravet), goditja në tru, dëmtimi traumatik i trurit, çrregullimi i lëvizjes (përfshirë sëmundjen Huntington dhe sëmundjen e Parkinsonit), dëmtimi i shikimit, humbja e dëgjimit, dhe tringëllima në veshët .

19.Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është:



20.Një kripte farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes së pretendimit 1, ku përbërja është



(11) **10054**

(97) EP3558997 / 27/01/2021

(96) 17825829.9 / 19/12/2017

(22) 08/04/2021

(21) AL/P/ 2021/263

(54) **PËRBËRJET E AMINO-TRIAZOLOPIRIDINËS DHE PËRDORIMI I TYRE NË TRAJTIMIN E KANCERIT**

21/06/2021

(30) 201662436619 P 20/12/2016 US

(71) AstraZeneca AB

, 151 85 Södertälje, SE

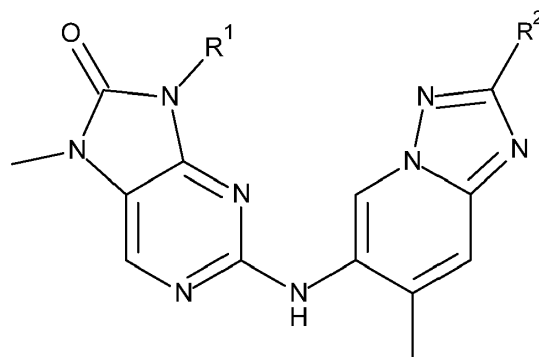
(72) FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle (AstraZeneca R&D CambridgeDarwin Building Cambridge Science ParkMilton Road, CambridgeCambridgeshire CB4 0FZ); GOLDBERG, Frederick, Woolf (AstraZeneca R&D CambridgeDarwin Building Cambridge Science ParkMilton Road, CambridgeCambridgeshire CB4 0FZ) ;TING, Atilla, Kuan, Tsuei (AstraZeneca R&D CambridgeDarwin Building Cambridge Science ParkMilton Road, CambridgeCambridgeshire CB4 0FZ)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I):



(I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

**R<sup>1</sup>** është një cikloheksil, tetrahidrofuranil ose unazë oksanil, secila prej të cilave është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë grupe të zgjedhura nga hidroksil, metoksi dhe metil; dhe **R<sup>2</sup>** është hidrogjen ose metil.

2. Përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në pretendimin 1, ku **R<sup>1</sup>** është oksanil.

3. Përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në pretendimin 2, ku **R<sup>1</sup>** është oksan-4-il.

4. Përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në pretendimin 1, ku  $R^1$  është cikloheksil.

5. Përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në pretendimin 4, ku  $R^1$  është 1-hidroksi-1-metil-cikloheks-4-il.

6. Përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në çdo pretendim të mëparshëm, ku  $R^2$  është hidrogjen.

7. Përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në pretendimin 1, ku përbërja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

9-((1r,4r)-4-hidroksicikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

9-((1s,4s)-4-hidroksicikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

2-((2,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

9-((1s,4s)-4-metoksicikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

9-((1r,4r)-4-metoksicikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

(S)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

(R)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

9-((1r,4r)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

9-((1s,4s)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

(S)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

9-((1s,4s)-4-hidroksi-1-metilcikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on; dhe

9-cikloheksil-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on.

8. Përbërja e Formulës (I), siç pretendohet në pretendimin 1, ku përbërja është 7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

9. Përbërja e Formulës (I), siç pretendohet në pretendimin 1, ku përbërja është 7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on.

10. Një përbërje kristaline e Formulës (I), siç pretendohet në pretendimin 8, ku përbërja kristaline është 7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on dhe ka një model XRPD që përfshin piket në  $7.6^\circ$  dhe  $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$  2-theta siç matet duke përdorur rrezatimin CuK $\alpha$ .

11. Një përbërje kristaline e Formulës (I), siç pretendohet në pretendimin 10, ku përbërja kristaline ka një model XRPD në mënyrë thelbësore siç tregohet në Figurën 1 siç matet duke përdorur rrezatimin CuK $\alpha$ .

12. Një përbërje kristaline e Formulës (I), siç pretendohet në pretendimin 7, ku përbërja kristaline është 9-((1s,4s)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on dhe ka një model XRPD që përfshin piket në  $8.8^\circ$  dhe  $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$  2-theta siç matet duke përdorur rrezatimin CuK $\alpha$ .

13. Një përbërje kristaline e Formulës (I), siç pretendohet në pretendimin 12, ku përbërja kristaline ka një model XRPD në mënyrë thelbësore siç tregohet në Figurën 3 siç matet duke përdorur rrezatimin CuK $\alpha$ .

14. Një kompozim farmaceutik i cili përfshin një përbërje të Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 13, dhe të paktën një hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 13, për përdorim në terapi.

16. Një përbërje e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 13, për përdorim në trajtimin e kancerit.

17. Një përbërje e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 13, për përdorim në trajtimin e kancerit siç pretendohet në pretendimin 16, ku përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj administrohet në kombinim me radioterapinë.

18. Një përbërje e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 13, për përdorim në trajtimin e kancerit siç pretendohet në pretendimin 16, ku përbërja e Formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj administrohet në kombinim me të paktën një substancë shtesë anti-tumor të zgjedhur nga grupi i përbërë prej cisplatin, oksaliplatinë, karboplatinë, valrubicinë, idarubicinë, doksorubicinë, pirarubicinë, irinotekan, topotekan, amrubicinë, epirubicinë, etopozid, mitomicinë, bendamustinë, klorambucil, ciklofosfamide, ifosfamide, karmustine, melfalan, bleomicinë, olaparib, MEDI4736 (durvalumab), AZD1775, AZD6738, AZD1390 dhe AZD0156.

(11) **10055**

(97) EP3472160 / 24/02/2021

(96) 17732059.5 / 15/06/2017

(22) 09/04/2021

(21) AL/P/ 2021/264

(54) **DERIVATE TË PIRIDINËS BICIKLIKE, PIRAZINËS DHE PIRIMIDINËS SI INHIBUES BETA PI3K**

21/06/2021

(30) 16174715 16/06/2016 EP

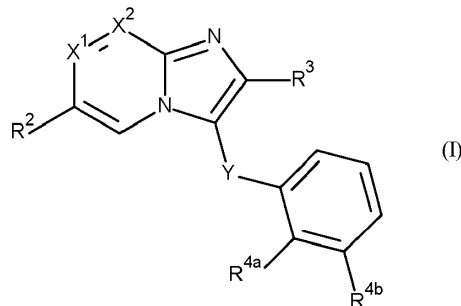
(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) MEYER, Christophe (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); MEERPOEL, Lieven (Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); MEVELLEC, Laurence, Anne (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); COUPA, Sophie (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); PONCELET, Virginie, Sophie (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); PASQUIER, Elisabeth, Thérèse, Jeanne (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); BERTHELOT, Didier, Jean-Claude (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); QUEROLLE, Olivier, Alexis, Georges (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); ANGIBAUD, Patrick, René (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les Moulinaux Cedex 9); DEMESTRE, Christophe, Gabriel, Marcel (Janssen-Cilag1 Rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les

Moulineaux Cedex 9); MERCEY, Guillaume, Jean, Maurice (Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy-les Moulineaux Cedex 9)  
 (74) Krenar LOLOÇI  
 Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)  
 (57)

1. Një përbërje e Formulës (I)



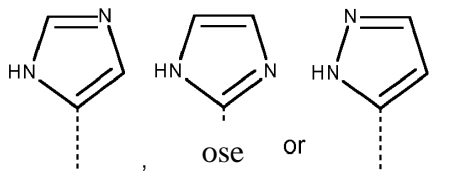
një tautomer ose një formë stereoizomerike e saj, ku

$X^1$  përfaqëson CH ose N;

$X^2$  përfaqëson  $CR^1$  ose N;

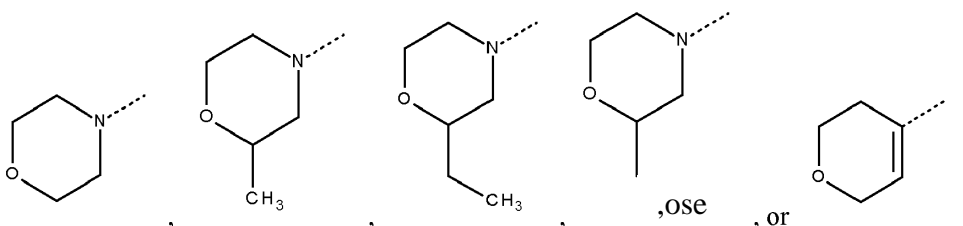
me kusht që maksimumi një prej  $X^1$  dhe  $X^2$  përfaqëson N;

$R^1$  përfaqëson hidrogjen,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,

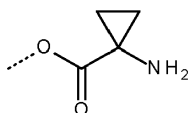


Y përfaqëson  $-CH_2-$  ose  $-NH-$ ;

$R^2$  përfaqëson

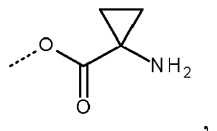


$R^3$  përfaqëson  $C_{1-4}$ alkil;  $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkil;  $-C(=O)-Het^1$ ;  $-CH(OH)-CH_2-R^4$ ;  $C_{1-4}$ alkil i zëvendësuar në të njëjtin atom karboni me një  $-OH$  dhe me një  $Het^1$ ; ose  $C_{1-4}$ alkil i zëvendësuar me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-O-(C=O)-C_{1-4}$ alkil,  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ alkil,  $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ alkil,  $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ alkil,  $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alkil- $SO_2-CH_3$ ,  $-NH-C_{1-4}$ alkil- $SO_2-CH_3$ ,  $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alkil-OH,  $-N(C=O-C_{1-4}$ alkil)- $C_{1-4}$ alkil-OH,  $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ alkil-OH,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alkil,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alkil-Ar,



-NH-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, Het<sup>1</sup>, -O-C(=O)-C<sub>1-4</sub>alkil-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, dhe -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>;

R<sup>q</sup> përfaqëson Het<sup>1</sup>, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)-C<sub>1-4</sub>alkil, -NH-(C=O)-C<sub>1-4</sub>alkil, -NH-(SO<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil, -N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>alkil-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil-Ar,



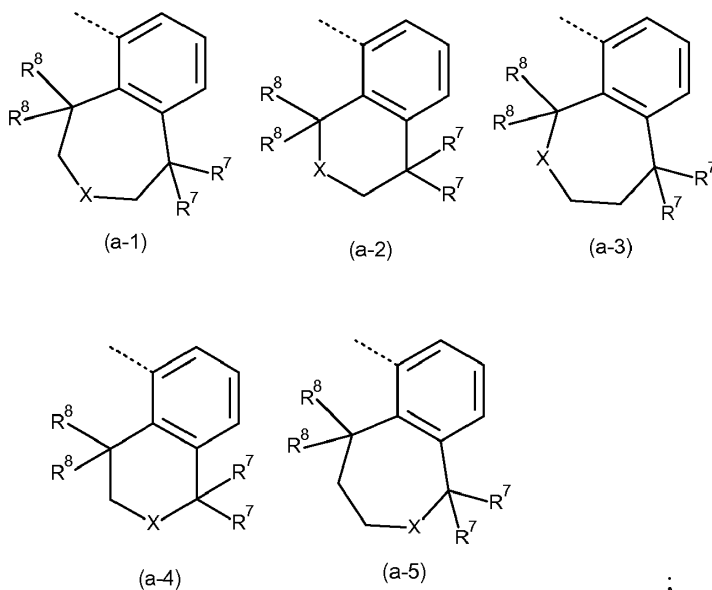
ose -NH-C<sub>1-4</sub>alkil-OH;

Ar përfaqëson fenil opsionalisht i zëvendësuar me një hidroksi;

R<sup>4a</sup> përfaqëson hidrogjen, C<sub>1-4</sub>alkil, Het<sup>a</sup>, ose C<sub>1-4</sub>alkil i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej-OH, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> dhe Het<sup>a</sup>;

R<sup>4b</sup> përfaqëson hidrogjen, halo, C<sub>1-4</sub>alkil, ose C<sub>1-4</sub>alkil i zëvendësuar me një ose më shumë halo zëvendësues;

ose R<sup>4a</sup> dhe R<sup>4b</sup> janë marrë bashkë për të formuar bashkë me unazën fenil te e cila ata janë bashkangjitur një strukturë të Formulës (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) ose (a-5):



X përfaqëson -NH-, -O-, -N(C<sub>1-3</sub>alkil)-, ose -N(hidroksiC<sub>1-3</sub>alkil)-;

të dy zëvendësuesit R<sup>7</sup> janë të njëjtë dhe janë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjenit, fluorit dhe metilit; ose të dy zëvendësuesit R<sup>7</sup> janë marrë bashkë për të formuar bashkë me atomin e karbonit të përbashkët te i cili ata janë bashkangjitur një ciklopropil, ciklobutil ose oksetanil;

të dy zëvendësuesit R<sup>8</sup> janë të njëjtë dhe janë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjenit dhe metilit; ose të dy zëvendësuesit R<sup>8</sup> janë marrë bashkë për të formuar bashkë me atomin e karbonit të përbashkët te i cili ata janë bashkangjitur një ciklopropil, ciklobutil ose oksetanil;

R<sup>5</sup> përfaqëson hidrogjen, C<sub>1-6</sub>alkil, ose C<sub>1-6</sub>alkil i zëvendësuar me një -OH;



$R^6$  përfaqëson hidrogjen,  $C_{1-6}$ alkil, ose  $C_{1-6}$ alkil i zëvendësuar me një -OH;

Het<sup>1</sup> përfaqëson një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, S(=O)<sub>p</sub> dhe N; heterociklili i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -NH<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$ alkil,

-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ alkil, - $C_{1-4}$ alkil-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ alkil, hidroksil,  $C_{1-4}$ alkiloksi, fluoro, ciano dhe  $C_{1-4}$ alkil i zëvendësuar me një hidroksi; ose dy zëvendësues në të njëjtin atom karboni të heterociklilit të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë të sipërpërmendur janë marrë bashkë për të formuar bashkë me atomin e karbonit të përbashkët te i cili ata janë bashkangjitur Unazën A;

Unaza A përfaqëson ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ose një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, S(=O)<sub>p</sub> dhe N; ciklobutili i sipërpërmendur, ciklopentil, cikloheksil ose heterocikli i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy  $C_{1-4}$ alkil zëvendësues, me një  $C_{1-4}$ alkil dhe një hidroksi zëvendësues, ose me një hidroksi zëvendësues;

secili Het<sup>a</sup> në mënyrë të pavarur përfaqëson një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, S(=O)<sub>p</sub> dhe N; heterociklili i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej  $C_{1-4}$ alkil, -S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ alkil, hidroksi, - $C_{1-4}$ alkil-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ alkil, dhe  $C_{1-4}$ alkil i zëvendësuar me një hidroksi; ose dy zëvendësues në të njëjtin atom karboni të heterociklilit të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë të sipërpërmendur janë marrë bashkë për të formuar bashkë me atomin e karbonit të përbashkët te i cili ata janë bashkangjitur Unazën B;

Unaza B përfaqëson ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ose një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, S(=O)<sub>p</sub> dhe N; ciklobutili i sipërpërmendur, ciklopentil, cikloheksil ose heterocikli i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy  $C_{1-4}$ alkil zëvendësues, me një  $C_{1-4}$ alkil dhe një hidroksi zëvendësues, ose me një hidroksi zëvendësues;

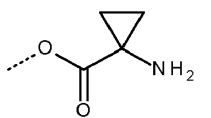
p përfaqëson 1 ose 2;

ose një N-oksid, një kripë shtesë farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i saj.

## 2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

$R^3$  përfaqëson  $C_{1-4}$ alkil; -C(=O)-Het<sup>1</sup>;  $C_{1-4}$ alkil i zëvendësuar në të njëjtin atom karboni me një -OH dhe me një Het<sup>1</sup>; ose  $C_{1-4}$ alkil i zëvendësuar me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O-(C=O)- $C_{1-4}$ alkil, -(C=O)-O- $C_{1-4}$ alkil, -NH-(C=O)- $C_{1-4}$ alkil, -NH-(SO<sub>2</sub>)- $C_{1-4}$ alkil, -N(CH<sub>3</sub>)-

$C_{1-4}$ alkil-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>alkil-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, -N(C=O-C<sub>1-4</sub>alkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, -(C=O)-NH-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil,

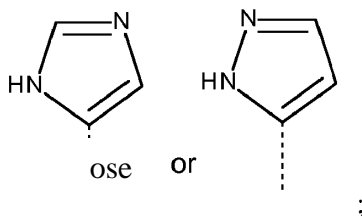


-NH-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, Het<sup>1</sup>, -O-C(=O)-C<sub>1-4</sub>alkil-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, dhe -NH-C(=O)-Het<sup>1</sup>;

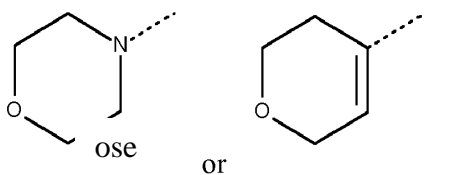
secili Het<sup>a</sup> në mënyrë të pavarur përfaqëson një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga O, S, S(=O)<sub>p</sub> dhe N; heterociklili i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1-4</sub>alkil, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkil, hidroksi, -C<sub>1-4</sub>alkil-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkil, dhe C<sub>1-4</sub>alkil i zëvendësuar me një hidroksil.

### 3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

R<sup>1</sup> përfaqëson hidrogjen, -C(=O)OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH,



R<sup>2</sup> përfaqëson



R<sup>3</sup> përfaqëson C<sub>1-4</sub>alkil; ose C<sub>1-4</sub>alkil i zëvendësuar me një zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, -OH, -O-(C=O)-C<sub>1-4</sub>alkil, -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>alkil, -N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, -N(C=O-C<sub>1-4</sub>alkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, -NH-C<sub>1-4</sub>alkil-OH, Het<sup>1</sup>, dhe -C(=O)-Het<sup>1</sup>;

R<sup>4a</sup> përfaqëson C<sub>1-4</sub>alkil, ose Het<sup>a</sup>;

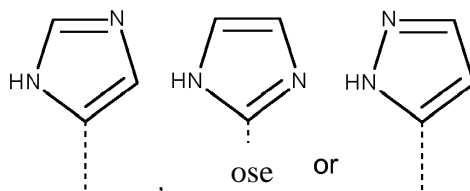
R<sup>4b</sup> përfaqëson halo, ose C<sub>1-4</sub>alkil i zëvendësuar me një ose më shumë halo zëvendësues;

Het<sup>1</sup> përfaqëson një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga S(=O)<sub>p</sub> dhe N; heterociklili i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1-4</sub>alkil, dhe C<sub>1-4</sub>alkil i zëvendësuar me një hidroksi; ose dy zëvendësues në të njëjtin atom karboni të heterociklilit të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë të sipërpërmendur janë marrë bashkë për të formuar bashkë me atomin e karbonit të përbashkët të i cili ata janë bashkangjitur Unazën A;

Unaza A përfaqëson ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ose një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një heteroatom secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga  $S(=O)_p$  dhe N; secili Het<sup>a</sup> në mënyrë të pavarur përfaqëson një heterociklil të saturuar me 4-,5- ose 6- elementë që përmban të paktën një N-atom; heterociklili i saturuar me 4-,5- ose 6- elementë i sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy C<sub>1-4</sub>alkil zëvendësues p përfaqëson 2.

4. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

R<sup>1</sup> përfaqëson



5. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

X<sup>2</sup> përfaqëson CH.

6. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

X<sup>1</sup> përfaqëson CH, dhe X<sup>2</sup> përfaqëson CR<sup>1</sup>.

7. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

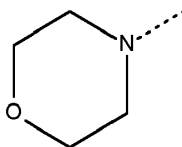
X<sup>1</sup> përfaqëson CH, dhe X<sup>2</sup> përfaqëson N.

8. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

X<sup>1</sup> përfaqëson N, dhe X<sup>2</sup> përfaqëson CR<sup>1</sup>.

9. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

R<sup>2</sup> përfaqëson



10. Përbërja sipas pretendimit 1, ku Y përfaqëson -CH<sub>2</sub>-.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe, si princip aktiv, një sasi terapeutikisht efektive të një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10.

12. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 10 për përdorim si një medikament.

13. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 10 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje ose gjendje të zgjedhur nga kanceri, çrregullime autoimune, sëmundje kardiovaskulare, sëmundje inflamatore, sëmundje neurodegenerative, alergji, pankreatiti, astma, dështim multiorganik, sëmundje të veshkës, agregim i trombociteve, lëvizshmëria e spermës, refuzim i transplantit, refuzim i organit të transplantuar, dhe dëmtime të mushkërive.

14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 13 ku sëmundja ose gjendja është kancer.

15. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 14 ku sëmundja ose gjendja është kancer prostate.

(11) **10056**

(97) EP3630098 / 24/03/2021

(96) 18726791.9 / 22/05/2018

(22) 09/04/2021

(21) AL/P/ 2021/265

(54) **KOMBINIM I NJË ANTOGONISTI TË RECEPTORIT 5-HT<sub>6</sub> DHE NJË FRENUES ACETILKOLINESTERAZI PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E SËMUNDJES SË ALZHEIMERIT NË NJË NËNPOPULLATË TË PACIENTIT QË MBART ALELE APOE<sub>4</sub>**

21/06/2021

(30) PA201700313 24/05/2017 DK and PA201700538 29/09/2017 DK

(71) H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK

(72) WINDFELD, Kristian (c/o H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9, 2500 Valby)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë

farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim në trajtimin e sëmundjes së Alzheimerit, trajtimi më tej që përfshin përdorimin e donepezil ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të saj, ku pacienti me sëmundjen e Alzheimerit mbart një ose dy alele Ap- $\epsilon$ E4.

- 2.** *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 1, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme e donepezil është kripa hidrokloride.
- 3.** Kripa hidrokloride e *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine për përdorim sipas pretendimit 1, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme e donepezil është kripa hidrokloride.
- 4.** *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutike e saj për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku diapazoni i dozimit të *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine është nga 60 mg/ditë deri në 120 mg/ditë.
- 5.** Një kompozim farmaceutik që përfshin *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe donepezil ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, për përdorim në trajtimin e sëmundjes së Alzheimerit, ku pacienti me sëmundjen e Alzheimerit mbart një ose dy alele ApoE4.
- 6.** Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 5, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme e *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine është kripa hidrokloride, dhe kripa farmaceutikisht e pranueshme e donepezil është kripa hidrokloride.
- 7.** *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimeve 1-4 ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, ku pacienti me sëmundjen e Alzheimerit është një pacient heterozigot APOE4.
- 8.** *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, ku pacienti me sëmundjen e Alzheimerit është një pacient homozigot APOE4/4.
- 9.** *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, ku pacienti me

sëmundjen e Alzheimerit është një pacient homozigot APOE4/4 i diagnostikuar me sëmundje të lehtë deri në të moderuar të Alzheimerit.

10. *N*-(2-(6-fluoro-*1H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)-benzilamine ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, ku pacienti me sëmundjen e Alzheimerit është një pacient heterozigot APOE4 i diagnostikuar me sëmundje të lehtë deri në të moderuar të Alzheimerit.

(11) **10064**

(97) EP3347356 / 24/03/2021

(96) 16798006.9 / 08/09/2016

(22) 13/04/2021

(21) AL/P/ 2021/268

(54) **DERIVATE PIRIDIN-2-ON TRICKLIKE TË BASHKUAR DHE PËRDORIMI I TYRE SI INHIBUES BRD4**

22/06/2021

(30) 4781CH2015 09/09/2015 IN

(71) Jubilant Biosys Limited

No.96 Industrial Suburb, 2nd Stage Yeshwanthpur, Bangalore 560022KRN, IN

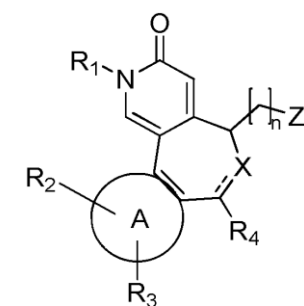
(72) VADIVELU, Saravanan (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022); RAJAGOPAL, Sridharan (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022); RAMAIAH, Manjunatha M (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022); GONDRALA, Pavan Kumar (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022); CHINNAPATTU, Murugan (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022); SIVANANDHAN, Dhanalakshmi (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022); PARIKH, Payal Kiran (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022) ;MULAKALA, Chandrika (Jubilant Biosys Limited96 Industrial Suburb2nd StageYeshwanthpur, Bangalore 560 022)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I)



Formula (I) 1a (I)

ku;

---- mungon ose është një lidhje njëfishe;

X është zgjedhur nga -O-, -N-, ose -S-;

n është 0-6;

R<sub>1</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, dhe C<sub>1-6</sub> alkoksialkil, ku heteroatomet janë zgjedhur nga N, O, S; ku C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, OH;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, nitro, ciano, azido, nitroso, okso (=O), tiokso (=S), -SO<sub>2</sub>-, amino, hidrazino, formil, C<sub>1-6</sub> alkil, haloalkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, arilalkoksi, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkiloksi, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>2-6</sub> heterociklil, C<sub>1-6</sub> heteroaril, alkilamino, -COOR<sub>a</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(S)R<sub>a</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -N(R<sub>a</sub>)SOR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>C(S)R<sub>b</sub>, -SONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -OR<sub>a</sub>, -OR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -R<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -R<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>, -SR<sub>a</sub>, -SOR<sub>a</sub> or -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, ku R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> dhe R<sub>c</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>5-6</sub> arilalkil, C<sub>2-6</sub> heterociklil, C<sub>1-6</sub> heteroaril ose C<sub>2-6</sub> heteroarilalkil;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, dhe C<sub>1-6</sub> alkoksialkil, ku heteroatomet janë zgjedhur nga N, O, S;

ku C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>2-6</sub> heteroaril, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, halogjen, OH dhe ciano;

unaza A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1-6</sub> heteroaril, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>4-6</sub> heterocikloalkil, dhe C<sub>4-10</sub> heteroaril, ku heteroatomet janë zgjedhur nga N, O, S; Z është zgjedhur nga -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>-, COOR<sub>5</sub>-, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-, -NR<sub>5</sub>CO-OR<sub>6</sub>-, -NR<sub>5</sub>CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-, -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>-, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ose -O-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> dhe R<sub>7</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen ose i zëvendësuar ose i pazëvendësuar C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, C<sub>3-8</sub> cikloalkil dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

ku kur, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> dhe R<sub>7</sub> janë të zëvendësuar, një ose më shumë zëvendësuesit janë zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, nitro, ciano, azido, nitroso, okso (=O), tiokso (=S), -SO<sub>2</sub>-, amino, hidrazino, formil, C<sub>1-6</sub> alkil, haloalkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi; C<sub>5-6</sub> arilalkoksi, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkiloksi, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>2-6</sub> heterociklil, C<sub>1-6</sub> heteroaril, alkilamino, -COOR<sub>a</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(S)R<sub>a</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>a</sub>C(S)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -N(R<sub>a</sub>)SOR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>C(S)R<sub>b</sub>, -SONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -OR<sub>a</sub>, -OR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>b</sub>-, -OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-, -R<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -R<sub>a</sub>OR<sub>b</sub>-, -SR<sub>a</sub>, -SOR<sub>a</sub> or -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, ku R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> dhe R<sub>c</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>5-6</sub> arilalkil, C<sub>2-6</sub> heterociklil, C<sub>1-6</sub> heteroaril ose C<sub>1-6</sub> heteroarilalkil.

**2. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;**

X është zgjedhur nga -O- ose -N-;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1-6</sub> alkil, haloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, dhe alkoksialkil, ku heteroatomet janë zgjedhur nga N, O, S;

ku C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, OH dhe ciano; dhe unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, pirazolil, oksazolil, imidazolil, triazolil, isoksazolil, isotiazolil, tiadiazolil, ose furil.

**3. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;**

---- është një lidhje njëfishe;

X është-N-;

R<sub>1</sub> është C<sub>1-6</sub> alkil, ku C<sub>1-6</sub> alkil, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, OH;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, ose C<sub>1-6</sub> haloalkoksi;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1-6</sub> alkil, haloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, dhe alkoksialkil, ku heteroatomet janë zgjedhur nga N, O, S;

ku C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, OH dhe ciano; dhe unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, pirazolil, oksazolil, imidazolil, triazolil, isoksazolil, isotiazolil, tiadiazolil, ose furil.

#### 4. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;

---- mungon;

X është-O-;

R<sub>1</sub> është C<sub>1-6</sub> alkil, ku C<sub>1-6</sub> alkil, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, OH;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, ose C<sub>1-6</sub> haloalkoksi;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>1-6</sub> alkil, haloalkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, dhe alkoksialkil, ku heteroatomet janë zgjedhur nga N, O, S;

ku C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-8</sub> cikloalkil, C<sub>5-6</sub> aril, C<sub>1-6</sub> heteroaril, është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, OH dhe ciano; dhe unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, pirazolil, oksazolil, triazolil, imidazolil, isoksazolil, isotiazolil, tiadiazolil, ose furil.

#### 5. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;

---- është një lidhje njëfishe;

X është-N-;

n është 1-2;

R<sub>1</sub> është C<sub>1-4</sub> alkil;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-4</sub> alkil, ose C<sub>1-4</sub> alkoksi;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril,

ku C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril, është i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, dhe ciano; dhe unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, pirazolil, oksazolil, triazolil, imidazolil, isoksazolil, isotiazolil, tiadiazolil, ose furil.

#### 6. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;

---- mungon;

X është-O-;

n është 1-2;

R<sub>1</sub> është C<sub>1-4</sub> alkil;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-4</sub> alkil, ose C<sub>1-4</sub> alkoksi;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril,



ku C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril, është i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, dhe ciano; dhe unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, pirazolil, oksazolil, triazolil, imidazolil, isoksazolil, isotiazolil, tiadiazolil, ose furil.

7. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;

---- është një lidhje njëfishe;

X është-N-;

n është 1-2;

R<sub>1</sub> është C<sub>1</sub> alkil;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-2</sub> alkil, ose C<sub>1-2</sub> alkoksi;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril,

ku C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril, është i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, dhe ciano;

unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, ose pirazolil; Z është zgjedhur nga -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, ose -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, dhe R<sub>6</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen ose i zëvendësuar ose i pazëvendësuar C<sub>5-6</sub> aril, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

ku kur, R<sub>5</sub>, dhe R<sub>6</sub> janë të zëvendësuar, zëvendësuesit janë zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, nitro, ciano ose C<sub>1-6</sub> alkil.

8. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;

---- mungon;

X është-O-;

n është 1-2;

R<sub>1</sub> është C<sub>1</sub> alkil;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-2</sub> alkil, ose C<sub>1-2</sub> alkoksi;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril,

ku C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril, është i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, dhe ciano;

unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, ose pirazolil; Z është zgjedhur nga -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, ose -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, dhe R<sub>6</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen ose i zëvendësuar ose i pazëvendësuar C<sub>5-6</sub> aril, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

ku kur, R<sub>5</sub>, dhe R<sub>6</sub> janë të zëvendësuar, zëvendësuesit janë zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, nitro, ciano ose C<sub>1-6</sub> alkil.

9. Përbërja sipas pretendimit 1 ku;

X është zgjedhur nga -N- ose -O-;

n është 1-2;

R<sub>1</sub> është C<sub>1</sub> alkil;

R<sub>2</sub> dhe R<sub>3</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, ose C<sub>1-2</sub> alkil;

R<sub>4</sub> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril,

ku C<sub>3-8</sub> cikloalkil, ose C<sub>5-6</sub> aril, është i zëvendësuar me një ose më shumë prej grupeve të zgjedhur nga hidrogjen, C<sub>1-6</sub> alkil, halogjen, dhe ciano;

unaza A është zgjedhur nga tienil, tiazolil, piridinil, pirimidinil;

Z është zgjedhur nga -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, ose -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, dhe R<sub>6</sub> janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen ose i zëvendësuar ose i pazëvendësuar C<sub>5-6</sub> aril, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

ku kur, R<sub>5</sub>, dhe R<sub>6</sub> janë të zëvendësuar, zëvendësuesit janë zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, hidroksi, nitro, ciano ose C<sub>1-6</sub> alkil.

**10.** Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është zgjedhur nga një grup i përbërë prej:

- a. ±Etil 2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetate
- b. ±2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-etilacetamide
- c. (S)-2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- d. (R)-2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- e. ±2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetamide
- f. (S)-2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetamide
- g. (R)-2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetamide
- h. ±2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-(4-hidroksifenil)acetamide
- i. (S)-2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-(4-hidroksifenil)acetamide
- j. (R)-2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-(4-hidroksifenil)acetamide
- k. (R)-2-(4-(4-cianofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-Netilacetamide.
- l. ±Etil 2-(4-(4-klorofenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)acetate
- m. ±2-(4-(4-klorofenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamide
- n. (R)-2-(4-(4-klorofenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- o. (S)-2-(4-(4-klorofenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- p. ±Etil 2-(5-(4-klorofenil)-10-metil-9-okso-9,10-dihidro-7H-dipirido[3,2-c:3',4'-e]azepin-7-il)acetate.
- q. ±etil 2-(4-(ciklopropilmetil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetate
- r. ±2-(4-(ciklopropilmetil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- s. ±Etil-2-(7-(4-klorofenil)-9-methoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)acetate
- t. ±2-(7-(4-klorofenil)-9-methoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)-Netilacetamide
- u. (S)-2-(7-(4-klorofenil)-9-methoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)-Netilacetamide
- v. (R)-2-(7-(4-klorofenil)-9-methoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)-Netilacetamide
- w. ±Etil 2-(4-(4-klorofenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)acetate

- x.  $\pm$ 2-(4-(4-klorofenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- y. (R)-2-(4-(4-klorofenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- z. (S)-2-(4-(4-klorofenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)-Netilacetamide
- aa.  $\pm$ Etil 2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetate
- bb.  $\pm$ 2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamide
- cc. 2-(4S, 6S) (4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamide
- dd. 2-(4R, 6R) (4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamide
- ee.  $\pm$ 2-(4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetamide
- ff. 2-((4S, 6S)-4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetamide
- gg. 2-((4R, 6R)-4-(4-klorofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetamide
- hh.  $\pm$ 4-(4-klorofenil)-6-(2-hidroksietil)-2,3,9-trimetil-4,9-dihidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-8(6H)-on
- ii. (4S,6S)-4-(4-klorofenil)-6-(2-hidroksietil)-2,3,9-trimetil-4,9-dihidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-8(6H)-on
- jj. (4R,6R)-4-(4-klorofenil)-6-(2-hidroksietil)-2,3,9-trimetil-4,9-dihidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-8(6H)-on
- kk.  $\pm$ etil 2-(4-(4-klorofenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)acetate
- ll.  $\pm$ 2-(4-(4-klorofenil)-3,9-dimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidro-3H-pirazolo[4',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamide.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij siç pretendohet në ndonjë prej pretendimeve 1 deri në 10 bashke me një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, opsionalisht në kombinim me një ose më shumë kompozime farmaceutike të tjera.
12. Një metodë ex vivo e inhibimit të një ose më shumë bromodomene të familjes BET në një qelizë që përfshin kontaktimin e qelizës së sipërpërmendur me një sasi efektive të një përbërje siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 10 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj
13. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 10, ose një kompozim siç përcaktohet në pretendimin 11, për përdorim si një medikament, ku medikamenti është në mënyrë të preferuar për të trajtuar një gjendje të ndërmjetësuar nga një ose më shumë bromodomene të familjes BET të tillë si një çrregullim proliferative ose kancer.
14. Përbërja për përdorim ose kompozimi për përdorim sipas pretendimit 13, ku përbërja ose kompozimi është për administrim bashkë me agjentë citotoksikë klinikisht të rëndësishëm të tjerë ose agjentë jocitotoksik.
15. Përbërja për përdorim ose kompozimi për përdorim sipas pretendimit 13, ku përbërja ose kompozimi është për administrim bashkë me agjentë modulatorë imunë klinikisht të rëndësishëm të tjerë.

(11) **10065**

(97) EP3044195 / 17/02/2021

(96) 14761894.6 / 11/09/2014

(22) 13/04/2021

(21) AL/P/ 2021/269

(54) **PËRBËRJE STIMULUESE E KOLAGJENIT DHE ELASTINËS DHE KOMPOZIME TOPIKE QË PËRFSHIJNË TË TILLA PËRBËRJE**

22/06/2021

(30) 92277 11/09/2013 LU

(71) Joventis S.A.

80 Rue des romains, 8041 Strassen, LU

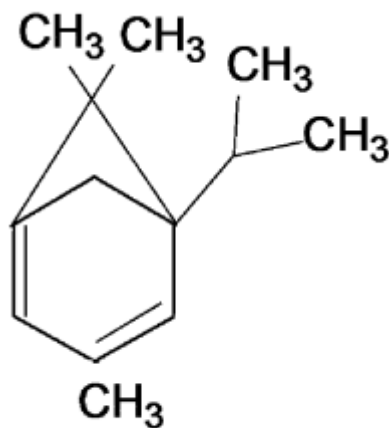
(72) VAN TILBORG, Reiner (80 Rue des romains, 8041 Strassen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

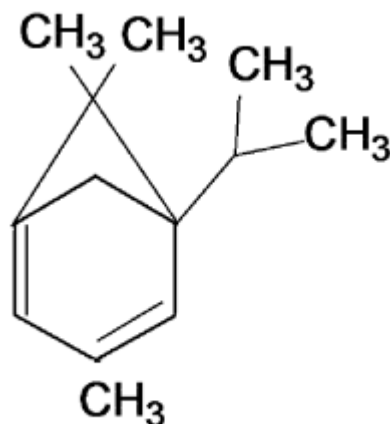
(57)

1. Përbërja që ka Formulën (I):



Formula (I).

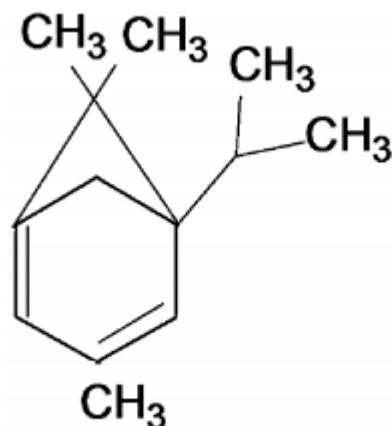
2. Përbërja që ka Formulën (I):



Formula (I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim si një medikament.

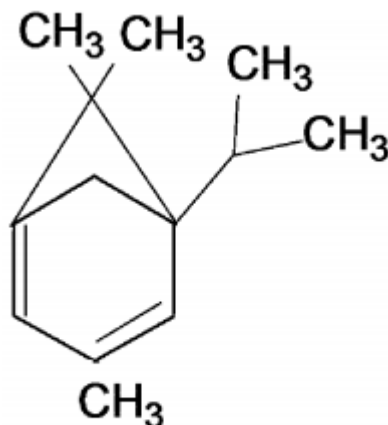
3. Përdorimi kozmetik i përbërjes që ka Formulën (I):



Formula (I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për parandalimin ose trajtimin e alopecisë.

4. Kompozimi që përfshin të paktën një transportues të përshtatshëm dhe një sasi efektive të përbërjes së Formulës (I):



Formula (I).

5. Kompozimi i pretendimit 4, ku ai përmban 0.001 % deri në 99.9% nga pesha, në mënyrë të preferuar 0.1 % deri në 99.9% nga pesha, më shumë në mënyrë të preferuar 0.1 % deri në 50% nga pesha, më tepër në mënyrë të preferuar 0.1 % deri në 20% nga pesha, akoma më shumë në mënyrë të preferuar 0.1 % deri në 15% të përbërjes efektive të formulës (I).

6. Kompozimi i ndonjë prej pretendimeve 4 ose 5, ku transportuesi i pranueshëm është zgjedhur nga grupi i përbërë prej acidit palmitik, acidit palmitoleik, acidit erucik, acidit eikosenoik, acidit dokosenoik, acidit oleik dhe acidit linoleik.

7. Përdorimi kozmetik i kompozimit sipas pretendimeve 4 deri në 6, që përfshin përbërjen e formulës (I) si një përbërje anti-plakje topike për aplikim te lëkura njerëzore, flokët dhe thonjtë e përcaktuar për të inkluduar në formë aktive të paktën kategoritë e mëposhtme të përbërësve anti-plakje: riparimi i ADN, riparimi qelizor, anti-rrudhë, anti-skuqje, anti-pigment, anti-dëmtim UV, anti-oksident, riparimi i barrierës, karakteristika zbutëse/hidratuese, prokolagjen, lezione anti-abnormale të lëkurës, anti-fungal i thonjëve dhe përmbysja e dëmtimit UV ose një kombinim i tyre.

8. Kompozimi sipas ndonjë prej pretendimeve 4-6 që përfshin:

- përbërjen e Formulës (I): 0.1 % deri në 99.9% nga pesha
- transportues të pranueshëm: 0% deri në 99.9% nga pesha
- ujë: 0% deri në 99.9% nga pesha
- emulsifikues: 0% deri në 50% nga pesha
- propilen glikol: 0% deri në 99.9 % nga pesha.

9. Përdorimi i kompozimit të ndonjë prej pretendimeve 4-6,8 për të rritur nivelet e kolagenit dhe elastinës në lëkurën njerëzore.

10. Përdorimi i kompozimit të ndonjë prej pretendimeve 4-6,8 për rritjen e flokëve ose thonjëve.

11. Përdorimi i kompozimit të ndonjë prej pretendimeve 4-6,8 për përtëritjen kozmetike të lëkurës dhe riparimin.

12. Përdorimi i kompozimit të ndonjë prej pretendimeve 4-6,8 për përtëritjen kozmetike të thonjëve dhe riparimin e thonjëve.

13. Kremi që përfshin kompozimin e ndonjë prej pretendimeve 4-6,8

14. Përdorimi kozmetik i kremit sipas pretendimit 13.

(11) **10060**

(97) EP3544630 / 24/03/2021

(96) 17808402.6 / 27/11/2017

(22) 14/04/2021

(21) AL/P/ 2021/271

(54) **PËRBËRJE USHQYESE ME NISESHTE REZISTENTE E DOBISHME NË TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE NEOPLASTIKE**

21/06/2021

(30) 16200981 28/11/2016 EP

(71) Fondazione di Religione e di Culto "Casa Sollievo Della Sofferenza" - Opera di San Pio da Pietrelcina

Viale Cappuccini snc, 71013 San Giovanni Rotondo (FG), IT

(72) PAZIENZA, Valerio (Contrada Pozzo Cavo Strada N.5, N.14, 71013 San Giovanni Rotondo (FG))

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një përbërje që përmban:

- kazeinë në një raport në peshë i përfshirë midis 12% dhe 26%;
- L-cistina në një raport në peshë i përfshirë midis 0.2 dhe 0.5%;
- maltodekstrin në një raport në peshë i përfshirë midis 9% dhe 20%;
- celulosë në një raport në peshë përfshirë midis 3% and 6.5%;
- vaj soje në një raport në peshë i përfshirë midis 1.5% dhe 3%;
- dhjam derri në një raport në peshë i përfshirë midis 1 dhe 3%;
- Niseshte Rezistente në një raport në peshë i përfshirë midis 35 dhe 70%;
- minerale në një raport në peshë i përfshirë midis 0.5% dhe 1.5%;
- fosfat dikalciumi në një raport në peshë i përfshirë midis 0.7 dhe 2%;
- karbonat dikalciumi në një raport në peshë i përfshirë midis 0.1 % dhe 1%;
- citrat kaliumi në një raport në peshë i përfshirë midis 0.9 dhe 2.2%;
- vitamina në një raport në peshë i përfshirë midis 0.5% dhe 1.5%;
- bitartrati i kolinës në një raport në peshë i përfshirë midis 0.1 dhe 0.25%;

përsa i përket peshës totale të përbërjes, për përdorim në trajtimin e kancerit të pankreasit, **karakterizohet në atë që** ajo administrohet ose kombinohet ose shtohet përkohësisht në një agjent antitumoral.

2. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** ajo është formulim pluhur i thatë.

3. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** ajo administrohet nga goja ose me injeksion.
4. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1, **karakterizohet në atë që** agjenti antitumoral në fjalë është një nukleozidë analogë.
5. Produkti ushqimor që përfshin përbërësin sipas pretendimeve nga 1 në 4 për përdorim sipas pretendimit 1 **karakterizohet në atë që** ai është një lëng, një xhel, ose një produkt ushqimor i ngurtë.
6. Kutia përfshin një enë të parë (a) që përmban përbërësin sipas pretendimeve nga 1 në 4 për përdorim sipas pretendimit 1 dhe një enë të dytë (b) që përmban ujë.

(11) **10061**

(97) EP3634384 / 27/01/2021

(96) 18730319.3 / 05/06/2018

(22) 14/04/2021

(21) AL/P/ 2021/273

(54) **TRETËSIRË LEVADOPA PËR INJEKTIM**

21/06/2021

(30) 1750707 05/06/2017 SE

(71) Dizlin Pharmaceuticals AB

Sahlgrenska Science Park Medicinaregatan 8A 413 90 Göteborg, SE

(72) ERIKSSON, Elias (Muraregatan 7, 411 28 Göteborg); DIZDAR SEGRELL, Nil (Fasangatan 52, 582 37 Linköping); EHRNEBO, Mats (Valhalls väg 15, 754 40 Uppsala); BRING, Leif (Prästgårdsgatan 11, 598 36 Vimmerby)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një tretësirë ujore farmaceutike për përdorim në trajtimin e sëmundjeve të sistemit nervor qendror (CNS), tretësira ujore farmaceutike përfshin,  
të paktën 5 mg/ml levadopa të tretur, dopa dekarboksilaza (DDC) frenues karbidopa, dhe që ka një pH në diapazon nga 3.0 në 8.5, ku tretësira në fjalë sigurohet nga përzjerja e;
  - a) një tretësirë ujore vepruese që përmban levodopa dhe karbidopa, dhe tretësira vepruese në fjalë ka një pH më të ulët se 2.8 në 25°C; dhe
  - b) dhe një tretësirë ujore amortizuese, për të rritur pH e tretësirës vepruese në fjalë, që përmban të paktën një përbërës amortizues, tretësira amortizuese në fjalë ka një pH të paktën 4.0 në 25°C,

ku tretësira ujore amortizuese dhe tretësira ujore vepruese vazhdimisht përzjehen dhe në këtë mënyrë tretësira ujore farmaceutike e fituar i administrohet vazhdimisht një subjekti që vuan nga një sëmundje e sistemit nervor qendror (CNS) brenda 2 orëve, 1 ore, 30 minuta, 20 minuta, 10 minuta, 5 minuta ose 1 minutë, nga përzjerja e tretësirës ujore vepruese dhe tretësirës ujore amortizuese, dhe

ku sëmundja e sistemit nervor qendror është përzgjedhur nga grupi i përbër prej sëmundjes e Parkinson-it, Parkinsonizëm Atipik, sëmundja e Alzheimer-it, dhe Sindroma e Këmbëve të Shqetësuara (RLS).

2. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 1, ku tretësira ujore farmaceutike është një injeksion farmaceutik ose tretësirë injektuese.
3. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve 1 dhe 2, ku tretësira ujore farmaceutike administrohet në mënyrë enterale ose parenterale.
4. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 3, ku administrimi vazhdohet deri në 24 orë.
5. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 4, ku tretësira ujore farmaceutike përmban të paktën 5 mg/ml levodopa të tretur, e tillë si të paktën 6, 7, 8, 9, 10, 15, ose 20 mg/ml levodopa të tretur; preferohet që përqëndrimi i levodopës të jetë në diapazonin nga 5 në 20 mg/ml levodopa të tretur, e tillë si në diapazon nga 5 në 15 mg/ml ose nga 5 në 10 mg/ml levodopa të tretur; dhe/ose tretësira ujore farmaceutike ka një pH nga 3.5 në 8.0, e tillë si nga 4.0 në 7.5, nga 4.5 në 7.0. ose nga 5.0 në 5.5.
6. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 5, ku tretësira ujore vepruese përmban të paktën 10 mg/ml levodopa, të tillë si të paktën 15, 20, 25, 30, 35 ose 40 mg/ml levodopa.
7. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 6, ku tretësira ujore vepruese përmban të paktën një acid fiziologjikisht të pranueshëm, dhe ku acidi fiziologjikisht i pranueshëm preferohet që është acid mineral, i tillë si acid hidroklorik, acid sulfurik, acid nitrik, ose acid acetik.
8. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 7, ku tretësira ujore amortizuese ka një pH prej të paktën 4.0; preferohet pH e tretësirës ujore amortizuese që është midis 4.0 dhe 12, e tillë si midis 4.0 dhe 9, 4.0 dhe 7.5, ose 4.0 dhe 6: dhe/ose tretësira ujore amortizuese përmban të paktën një përbërës amortizues që ka të paktën një vlerë të pKa në diapazonin nga 3 në 9, e tillë si në diapazonin nga 5 në 7.5, preferohet përbërësi amortizues që është acid adipik, acid borik, karbonat kalciumi, laktat kalciumi, fosfat kalciumi, dietanolamin, glicin, acid maleik, meglumin, metionin, glutamat monosodi, citrat kaliumi, acetat natriumi, bikarbonat natriumi, natrium, karbonat natriumi, dihidrat citrat natriumi, laktat natriumi, fosfat natriumi dibazik, fosfat natriumi monobazik ose përzjerjet e dy ose më shumë prej tyre, më shumë preferohet përbërësi amortizues që është i përzgjedhur nga grupi i përbër prej acidit citrik, acidit citrik dhe fosfat dhe trometamol (tris(hidroksimetil) aminometan).
9. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 8, ku tretësira ujore amortizuese më tej përmban të paktën një tretës, preferohet tretësi që është i përzgjedhur nga grupi i përbër nga: glutationi, cisteina, HP-beta ciklodekstrin, N-metil pirrolidinon (NMP), dimetilacetamid (DMA), kolidon, kolifor HS 15, PEG 400, propilenglikol, polisorbat 80, glicerina, etanol, kremofor EL, DMSO metionin, EDTA, acid askorbik, acid aspartik, klorur benzalkoniumi, benzoat benzil, klorid cetilpiridiniumi, hidroksipropil betadeks, lecitinë, hidroksistearat makrogol 15, meglumina, fosfolipidet, poloksameri, eteret alkil polioksietileni, derivati i vajit kastor polioksietilen, esteret e acidit yndyror polioksietilen sorbitan, pirrolidoni, trioleina, vitamina E eter glikol polietilen ose përzjerjet e dy ose më shumë prej tyre.



10. Tretësira ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve nga 1 në 9, ku tretësira ujore amortizuese më tej përmban të paktën një stabilizues, ku stabilizuesi është i përzgjedhur nga grupi i përbër nga agjent stabilizues, antioksidant dhe konservues ose një kombinim i tyre, preferohet agjent stabilizues që është një sheqer fiziologjikisht i pranueshëm, i tillë si glukozja, dhe/ose agjent stabilizues që është i përzgjedhur nga grupi i përbër nga bentoniti, alginat kalciumi, stearat kalciumi, celulozë karboksimetil kalciumi, ceratonia, ciklodekstrina, dekstran, dietanolaminë, etilen glikol palmitostearat, fruktozë, monsterrat gliceril lecitin, hidroksistearat makrogol 15, manitol, monoetanolaminë, glikol propileni, acetat natriumi, borat natriumi, sorbitol, sulfobutyleter beta-ciklodekstrin, trehalozë, ose acetat zinku, dhe/ose preferohet antioksidant i përzgjedhur nga grupi i përbër nga alfa tokoferol, acid askorbik, palmitat askorbili, hidroksianizol i butiluar, monohidrat i acidit citrik, acid eritorbik, acid malik, metioninë, monotioglicerinë, pentetik acid, metabolisulfit kaliumi, acid propionik, sulfedoksilat formaldehyd natriumi, metabolisulfit natriumi, sulfit natriumi, tiosulfat natriumi, dhe/ose preferohet konservues i përzgjedhur nga grupi i përbër nga klorur benzalkoniumi, klorur benzetoniumi, acid benzoik, acid borik, bronopol, glikol butileni, acetat kalciumi, pentahidrat laktat kalciumi, cetrimid, klorur cetilpiridinium, klorobutanol, klorokresol, monohidrat i acidit citrik, kresol, acid edetik, parahidroksibenzoat etilik, glicerinë, imidurea, metil parahidroksibenzoat, monotioglicerinë, fenol, fenoksietanol dhe alkol feniletil.
11. Një kuti për sigurimin e një tretësire ujore farmaceutike për përdorim sipas cilido prej pretendimeve të mëparshme, tretësira ujore farmaceutike përfshin të paktën 5 mg/ml levodopa të tretur, dopa dekarboksilas (DDC) frenues karbidopa, dhe ka një pH në diapazonin nga 3.0 në 8.5, kutia në fjalë përmban;
- a) një tretësirë ujore vepruese që përfshin levodopa sipas cilido prej pretendimeve të mëparshme, tretësira ujore vepruese në fjalë ka një pH më të ulët se 2.8 në 25°C,
  - b) një tretësirë ujore amortizuese sipas cilido prej pretendimeve të mëparshme, për rritjen e pH të tretësirës ujore vepruese në fjalë, përfshin një amortizues dhe ka një pH të paktën 4.0 në 25°C,
  - c) pajisjen përzjerëse (1) për përzjerjen e tretësirave në fjalë a) dhe b); dhe
  - d) një pajisje nxjerrëse (2) për tretësirën e përzjer në fjalë c).
12. Kutia sipas pretendimit 11, ku pajisja nxjerrëse (2) përfshin ose është e lidhur te një injektues ose pajisje injektuese (20).
13. Kutia sipas cilido prej pretendimeve nga 11 në 12, ku pajisja përzjerëse (1) përfshin dy ndarje (3A, 3B), një pompë (4), dhe një dhomë përzjerjeje (10), ku ndarja e parë (3A) përmban pajisje që nxë një enë që përmban tretësirën ujore vepruese dhe një ndarje të dytë (3B) që përmban pajisje që nxë një enë që përmban tretësirën ujore amortizuese, pompa (4) është rregulluar për të transportuar tretësirën ujore vepruese dhe tretësirën ujore amortizuese nga ndarjet (3A, 3B) te dhoma e përzjerjes (10), dhoma e përzjerjes (10) është rregulluar të sigurojë përzjerjen e tretësirës ujore vepruese dhe tretësirës ujore amortizuese të marra, dhe ku pompa (4) më tej është rregulluar për të transportuar tretësirën ujore farmaceutike të përzjer nga dhoma e përzjerjes te pajisja nxjerrëse (2).
14. Kutia sipas pretendimit 13, ku dhoma e përzjerjes (10) është e lidhur direkt, pa përdorur tub, te ndarjet (3A, 3B) që përmbajnë përkatësisht tretësirën ujore vepruese dhe tretësirën ujore amortizuese.
15. Kutia sipas cilido prej pretendimeve nga 13 në 14, ku dhoma e përzjerjes (10) është lidhje Y me 2-drejtime (11), preferohet një lidhje Y' e vendosur në 2 drejtime; ose

ku dhoma e përzjerjes (10) përfshin një kanal në formë spiraleje (12) për përzjerjen e dy tretësirave, ose  
ku dhoma e përzjerjes (10) përfshin një përzjerës venturi (13); ose  
ku dhoma e përzjerjes (10) përmban një mjet përzjerjeje me motor (14), i tillë si një piston, një vidë, një helikë ose një pajisje e ngjashme.

**16.** Kutia sipas cilido prej pretendimeve nga 13 në 15, ku kutia akoma përfshin pajisjen e kontrollit (7) për të kontrolluar pompën(at) (4), duke lejuar kontrollin e masës së rrjedhjes të pompës(ave) (4).

**17.** Një metodë për përgatitjen e vazhdueshme të një tretësire ujore farmaceutike, tretësira ujore farmaceutike është e përshtatshme për administrim enteral ose parenteral të vazhdueshëm, ku metoda përfshin:

përzjerjen e vazhdueshme të një rrjedhjeje të një tretësire vepruese që përmban levodopa dhe dopa dekarboksilasë (DDC) frenues karbidopa, tretësira vepruese në fjalë ka në pH më të ulët se 2,8 në 25°C dhe një rrjedhje të një tretësire ujore amortizuese, tretësira amortizuese në fjalë ka një pH të paktën 4.0 në 25°C; dhe  
marrjen e vazhdueshme nga përzjerja në fjalë të një rrjedhjeje të vazhduar të një tretësire ujore farmaceutike që përmban të paktën 5 mg/ml levodopa të tretur, dopa dekarboksilasë (DDC) frenues karbidopa dhe ka një pH në diapazon nga 3.0 në 8.5, e tillë si të paktën 6, 7, 8, 9, 10, 15, ose 20 mg/ml levodopa të tretur; preferohet përqëndrim i levodopës që është në diapazon nga 5 në 20 mg/ml levodopa të tretur, të tillë si në diapazon nga 5 në 15 mg/ml ose nga 5 në 10 mg/ml levodopa të tretur.

**18.** Metoda sipas pretendimit 17, ku tretësira ujore farmaceutike ka një pH nga 3.5 në 8.0, të tillë nga 4.0 në 7.5, nga 4.5 në 7.0 ose nga 5.0 në 5.5.

**19.** Metoda sipas pretendimit 17 ose 18, ku tretësira ujore vepruese përmban të paktën 10 mg/ml levodopa, e tillë si të paktën 15, 20, 25, 30, 35 ose 40 mg/ml levodopa.

**20.** Metoda sipas cilido prej pretendimeve nga 17 në 19, ku tretësira ujore vepruese përmban të paktën një acid fiziologjikisht të pranueshëm, dhe  
ku acidi fiziologjikisht i pranueshëm preferohen që është një acid mineral, i tillë si acidi hidroklorik, acidi sulfurik ose acidi nitrik, ose acidi acetik.

**21.** Metoda sipas cilido prej pretendimeve nga 17 në 20, ku tretësira ujore amortizuese ka një pH të paktën 4.0; preferohet që pH e tretësirës ujore amortizuese të jetë midis 4.0 dhe 12, si midis 4.0 dhe 9, 4.0 dhe 7.5, ose 4.0 dhe 6; dhe/ose tretësirës ujore amortizuese përmban të paktën një përbërës amortizues që ka të paktën një vlerë pKa në diapazonin nga 3 në 9, e tillë si në diapazon nga 5 në 7.5,  
preferohet përbërës amortizues që është acid adipik, acid borik, karbonat kalciumi, laktat kalciumi, fosfat kalciumi, dietanolaminë, glicinë, acid malaik, megluminë, metioninë, glutamat monosodiumi, citrat kaliumi, acetat natriumi, bikarbonat natriumi, natrium, karbonat natriumi, dihidrat citrate natriumi, laktat natriumi, fosfat natriumi dibazik, fosfat natriumi monobazik dhe të ngjashme ose përzjerja e dy ose më shumë prej tyre, dhe  
më shumë preferohet përbërës amortizues që përzgjidhen nga grupi që përfshin acid citrik, acidit citrik dhe fosfat, dhe trometamol (tris(hidroksimetil) aminometan).

**22.** Metoda sipas cilido prej pretendimeve nga 17 në 21, ku tretësira ujore amortizuese akoma përmban të paktën një tretës,

preferohet tretës që përzgjidhet nga grupi i përbër nga glutacioni, cisteina, HP-beta-ciklodekstrin, N-metil pirrolidinon (NMP), dimetilacetamid (DMA), kolidon, kollifor HS 15, PEG 400, propilenglikol, polisorbat 80, glicerinë, etanol, kremofor EL, DMSO, metioninë, EDTA, acid askorbik, acid aspartik, klorur benzalkoniumi, benzil benzoati, klorur cetilpiridiniumi, hidroksipropil betadeks, lecitinë, hidroksistearat makrogol 15, meglumina, fosfolipidet, poloksameri, eteret alkil polioksietilen, derivati i vajit kastor polioksietilen, esteret e acidit yndyror polioksietilen sorbitan, pirrolidoni, trioleina, vitamina E eter glikol polietilen ose përzjerja e dy ose më shumë prej tyre.

23. Metoda sipas cildo prej pretendimeve nga 17 në 22, ku tretësira ujore amortizuese akoma përmban të paktën një stabilizues, ku stabilizuesi është përzgjedhur nga grupi i përbër nga agjent stabilizues, antioksidant dhe konservues ose një kombinim i tyre, preferohet agjent stabilizues që është një sheqer i pranuar farmaceutikisht, i tillë si glukozë, dhe/ose agjent stabilizues që është bentonit, alginat kalciumi, stearat kalciumi, celuloze karboksimetil kalciumi, ceratonia, ciklodextrina, dekstran, dietanolaminë, etilen glikol palmitostearati, fruktozë, gliceril monstearati, lecitinë, hidroksistearat makrogol 15, manitol, monoetanolaminë, glikol propileni, acetat natriumi, borat natriumi, sorbitol, sulfobutyleter beta-ciklodekstrin, trehalozë, ose acetat zinku dhe/ose preferohet antioksidant që përzgjidhet nga grupi i përbër nga alfa tokoferol, acid askorbik, askorbil palmitati, hidroksianizol i butiluar, monohidrat acid citriku, acid eritorbik, acid malik, metioninë, monotioglikol, acid pentetik, metabolizulfit kaliumi, acid propionik, formaldehid natriumi sulfoksilat, metabolizulfit natriumi, sulfit natriumi, tiosulfat natriumi, dhe/ose preferohet konservant që është i përzgjedhur nga grupi i përbër nga klorur benzalkoniumi, klorur benzetoniumi, acid benzoik, acid borik, bronopol, glikol butileni, acetat kalciumi, pentahidrat laktat kalciumi, cetrimid, klorid cetilpiridiniumi, klorobutanol, klorokresol, monohidrat i acidit citrik, kresol, acid edetik, parahidroksibenzoat etilik, glicerinë, imidurea, metil parahidroksibenzoat, monotioglicerinë, fenol, fenoksietanol dhe alkol feniletili.

(11) **10101**

(97) EP3116887 / 17/02/2021

(96) 15709483.0 / 12/03/2015

(22) 14/04/2021

(21) AL/P/ 2021/275

(54) **LIGANDE KARBOHIDRATE QE LIDHEN ME ANTITRUPAT IGM KUNDER GLIKOPROTEINES SE SHOQERUAR ME MIELIN**

29/06/2021

(30) 14159528 13/03/2014 EP

(71) Universität Basel

Vizerektorat Forschung Petersgraben 35, 4003 Basel, CH

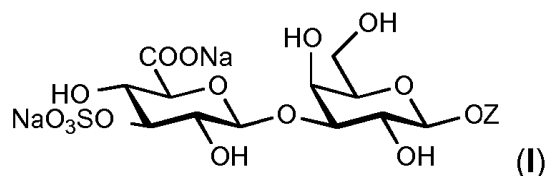
(72) ERNST, Beat (Höhenweg 1, CH-4312 Magden); HERRENDORFF, Ruben (St. Johans-Vorstadt 47, CH-4056 Basel); STECK, Andreas (Chemin de la Crausaz 19, CH-1066 Epalinges) ;YANG, Fan (Leuengasse 8, CH-4057 Basel)

(74) Aleksandra Meçaj

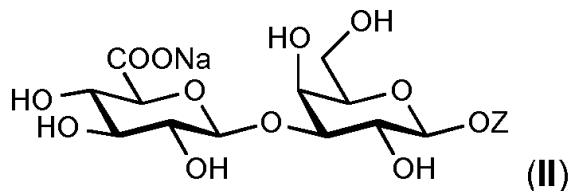
Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tiranë, 100

(57)

1. Një përbërës i formulës (I)

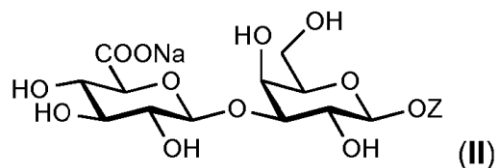
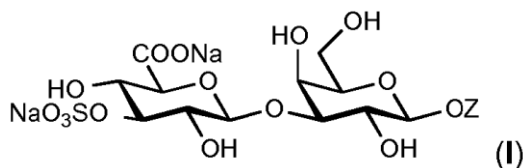


ose i formulës (II)



në të cilën Z është fenil i pazëvendësuar ose i zëvendësuar.

2. Përbërësi i pretendimit 1 të formulës (I) ose (II) në të cilën Z është p-metoksifenil.
3. Përbërësi i pretendimit 1 të formulës (I) në të cilën Z është p-metoksifenil.
4. Përbërësi i pretendimit 1 të formulës (II) në të cilën Z është p-metoksifenil.
5. Përbërësi i pretendimit 1 të formulës (I) ose (II) në të cilën Z është p-metoksifenil, 4-(2-aminoetil)fenil ose 4-(2-(4-merkaptobutanoilamino)etil)fenil.
6. Një polimer që përmban a një sasi prej zëvendësuesish të formulës (I) dhe/ose formulës (II),



në të cilën Z është një lidhës që lidh zëvendësuesin në fjalë me shtyllën kurrizore të polimerit, në të cilën lidhësi Z është aril, heteroaril, aril-C1-7alkil, arilkarbonil, ose heteroarilmetil, në të cilën aril ose heteroaril është zëvendësuar nga alkilen me 3 deri 25 atome karboni që lidhen me polimerin ku në mënyrë opsionale

- (a) një ose më shumë atome karboni të alkilen janë zëvendësuar nga nitrogjen që mban një atom hidrogjen, dhe një prej atomeve të afërt të karbonit është zëvendësuar nga okso, që përfaqëson një funksion amid -NH-CO-; dhe/ose
- (b) një ose më shumë atome karboni të alkilenit janë zëvendësuar nga oksigjeni;
- (c) një ose më shumë atome karboni të alkilenit janë zëvendësuar nga sulfuri; dhe/ose
- (d1) atomi i karbonit i skajit që lidhet me polimerin është zëvendësuar nga okso; ose
- (d2) atomi i karbonit i skajit që lidhet me polimerin është zëvendësuar -NH-.

7. Polimeri sipas pretendimit 6 në të cilin shtylla kurrizore e polimerit është një polimer  $\alpha$ -amino acid, një acid akrilik ose acid metakrilik polimer ose bashkëpolimer, ose një N-vinil-2-pirrolidon-vinil alkool bashkëpolimer.

8. Polimeri sipas pretendimit 6 në të cilin shtylla kurrizore e polimerit është një polimer  $\alpha$ -amino acid, në të cilën  $\alpha$ -amino acidi është lizinë, acid glutamik ose acid aspartik.

9. Polimeri sipas pretendimit 6 në të cilin shtylla kurrizore e polimerit është poli-lizinë.
10. Polimeri sipas pretendimit 7 në të cilin pesha molekulare e shtyllës kurrizore e polimerit është 1'000 D deri 300'000 D.
11. Polimeri sipas cdonjërit prej pretendimeve 6 deri në 10, në të cilin pesha molekulare relative e shtyllës kurrizore të polimerit në dizaharide të formulës (I) dhe/ose (II) është midis 10:1 dhe 1:1.5.
12. Polimeri sipas cdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 11, në të cilin Z është aril, heteroaril, aril-C1-7alkil, arilkarbonil, ose heteroarilmetil, në të cilin arili ose heteroarili është zëvendësuar nga - $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{S}-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-$  që lidhet me polimerin me anën e zinxhirave aminoalkil në funksionin C=O, dhe në të cilin preferueshëm lidhësi në fjalë Z është fenil i zëvendësuar nga - $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{S}-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-$  që lidhen me polimerin me zinxhirët e anës aminoalkil në funksionin C=O.
13. Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës të formulës (I) ose (II) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 5 ose një polimer sipas cdonjërit prej pretendimeve 6 deri 12.
14. Një set diagnostifikues që përmban një përbërës të formulës (I) ose (II) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një polimer sipas cdonjërit prej pretendimeve 6 deri 12.
15. Një përbërës i formulës (I) ose (II) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një polimer sipas cdonjërit prej pretendimeve 6 deri në 12, për përdorim në një metodë të diagnozës ose të trajtimit të neuropathisë anti-MAG.

(11) **10066**

(97) EP3710485 / 31/03/2021

(96) 19732174.8 / 30/05/2019

(22) 15/04/2021

(21) AL/P/ 2021/277

(54) **KONJUGATËT E ILACIT TË ANTITRUPIT ANTI-SEZ6 DHE METODAT E PËRDORIMIT**

22/06/2021

(30) 201862678061 P 30/05/2018 US

(71) Abbvie Stemcentrx LLC

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, US

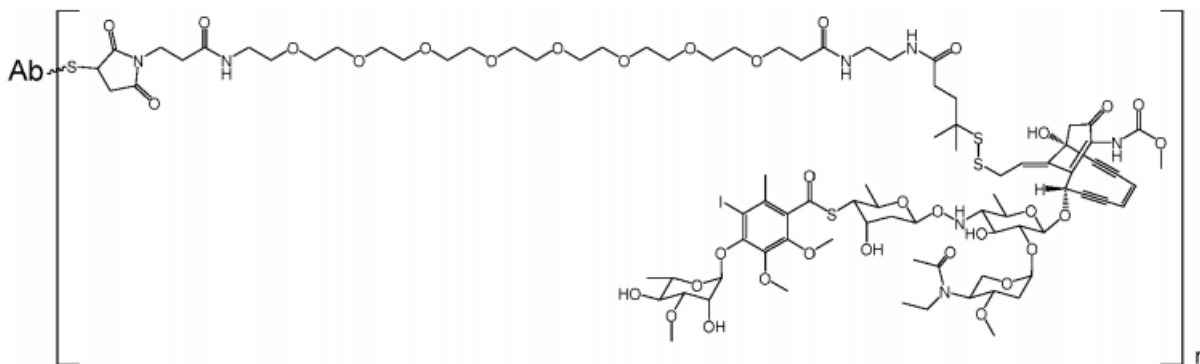
(72) LIU, David (495 Loma Vista Terrace, Pacifica, California 94044); GAVRILYUK, Julia (3525 Del Mar Heights Road, 1855, San Diego, CA 92130); SCHAMMEL, Alexander (25 Glendale Street, Apt. 3, San Francisco, California 94114)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një SEZ6 ADC i strukturës:



## ADC1

ku Ab përfshin një antitrop anti-SEZ6 që ka një sekuencë të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO:3 dhe një sekuencë të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO:4 dhe ku n është 2.

(11) **10067**

(97) EP3663496 / 24/02/2021

(96) 18795695.8 / 02/08/2018

(22) 15/04/2021

(21) AL/P/ 2021/279

(54) **PAJISJE PËR FIKSIMIN E PANELEVE TË XHAMIT PËR DYER TË RRËSHQITSHME**

22/06/2021

(30) 201730930 U 02/08/2017 ES

(71) Klein Iberica S.A.U.

Pol.Ind. Can Cuyas Ctra N-150 a Sabadell Km 1 Edificio Klein, 08110 Montcada i Reixac, ES

(72) TÀRREGA KLEIN, Marc (Vía Augusta 136, 08006 Barcelona)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme, e bërë nga:

- një pllakë e pasme (3) e bërë nga një pjesë e vetme në të cilën mbështetet një element rrotullues (2) i cili është konfiguruar për të mundësuar lëvizjen e pajisjes siguroese (1) përgjatë një profili (F) të një dore të rrëshqitshme (P); dhe
- një pllakë e parë ballore (4) dhe një pllakë e dytë ballore (5) përballë pllakës së pasme (3) dhe në gjendje të bashkohet me të, duke përcaktuar një inkastrim të ndërmjetëm (7) për fiksimin e një paneli xhami (H), pajisja fiksuese e përmendur (1) **karakterizohet nga fakti që** përmban një pllakë të tretë ballore (6) përballë pllakës së pasme (3) dhe në gjendje të bashkohet me të, të rregulluar midis pllakës së parë ballore (4) dhe pllakës së dytë ballore (5).

2. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas pretendimit 1, **karakterizuar nga fakti që** elementi i rrotullimit (2) përmban një bosht dalës (21) në mënyrë që të lejojë që lartësia e elementit të rrotullimit (2) të rregullohet në lidhje me pajisjen (1).

3. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas pretendimit 2, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e pasme (3) përmban një vrimë mbështetëse (31) të konfiguruar për të marrë boshtin dalës (21) të elementit rrotullues (2) nëpërmjet tij.

4. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 3, karakterizuar nga fakti që pllaka e pasme (3) përmban:

- të paktën një shtrëngim të parë (32) përballë një vrimë të parë (42) të pllakës së parë ballore (4) në mënyrë që të lejojë pllakën e parë ballore (4) të bashkohet me pllakën e pasme (3) duke

përdorur një vidë të parë (41); dhe

- të paktën një shtrëngim të dytë (33) përballë një vrimë të dytë (52) të pllakës së dytë ballore (5) në mënyrë që të lejojë që pllaka e dytë ballore (5) të bashkohet me pllakën e pasme (3) duke përdorur një vidë të dytë (51).

5. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 4, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e pasme (3) përmban të paktën një vrimë ndihmëse (34) të rregulluar rreth elementit rrotullues (2) në mënyrë që të mundësojë bashkimin të pllakës së tretë ballore (6).

6. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 5, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e pasme (3) përmban një të çarë ndihmëse (35) përballë një çarjeje të parë (43) të pllakës së parë ballore (4) dhe një çarje e dytë (53) e pllakës së dytë ballore (5), në mënyrë që të lejojë një ndarës (8) të futet midis çarjeve të përmendura (35, 43, 53).

7. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 6, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) përmban një vrimë qendrore (61).

8. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas pretendimeve 3 dhe 7, **karakterizuar nga fakti që** vrima qendrore (61) përballë me vrimën mbështetëse (31) të pllakës ballore (3) në mënyrë që të marrë një fund rregullues (22) të boshtit dalës (21) të elementit rrotullues (2) nëpërmjet tij.

9. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 8, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) përmban të paktën një vrimë bashkuese (62) në mënyrë që të lejojë që pllaka e tretë ballore (6) të jetë shoqëruar me pllakën e pasme (3).

10. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas pretendimeve 5 dhe 9, **karakterizuar nga ajo që** vrima bashkuese (62) përballë me vrimën ndihmëse (34) të pllakës së pasme (3) në mënyrë që të mundësojë pllakën e tretë ballore (6) të bashkohet me pllakën e pasme (3) duke përdorur një vidë të tretë (63).

11. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 10, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) përmban:

- një ndalesë e parë anësore (64) që del pingul në lidhje me një faqe ballore (6f) të pllakës së tretë ballore (6); dhe

- një ndalesë e dytë anësore (65), përkundrejt ndalesës së parë anësore (64), e cila del pingul në lidhje me faqen ballore të përmendur (6f).

12. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas pretendimit 11, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) përmban:

- të paktën një shtrëngim i filetuar (66) i futur vertikalisht në të paktën një nga ndalesat anësore (64, 65); dhe

- një vidë sigurie (67) e konfiguruar që të jetë ndërprerë në shtrëngimin e filetuar (66) që del vertikalisht në lidhje me një faqe të sipërme (6s) të pllakës së tretë ballore (6) në mënyrë që të sigurojë mosdaljen nga shina e panelit të xhamit (H).

13. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas pretendimit 8, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) përmban një vrimë fiksimit (68) që hapet në vrimën qendrore (61), në mënyrë që të mundësojë boshtin dalës (21) të elementit rrotullues (2) që duhet të fiksohet me anë të një vide fiksimit (69).

14. Pajisja për fiksimin e panelit të xhamave për dyer të rrëshqitshme sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) përmban një zgjatim të sipërm (600) që ka një gropë gjatësore (601) të konfiguruar që të përshtatet me pllakën e pjesës së pasme (3).

15. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 14, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) ka një konfigurim me një formë "L" të përmbysur thelbësisht.

16. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 15, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e tretë ballore (6) është bërë prej materiali plastik.

17. Pajisja për fiksimin e paneleve të xhamit për dyer të rrëshqitshme sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 16, **karakterizuar nga fakti që** pllaka e pasme (3), pllaka e parë ballore (4) dhe pllaka e dytë ballore (5) janë bërë prej metali.

(11) **10062**

(97) EP3287460 / 24/02/2021

(96) 17190279.4 / 14/08/2014

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/280

(54) **KRIPË HEMISULFATE E ACIDIT 10-METILEN-(6R)-TETRAHIDROFOLIK**

22/06/2021

(30) 13004050 14/08/2013 EP

(71) Merck & Cie

Im Laternenacker 5, 8200 Schaffhausen, CH

(72) Moser, Rudolf (Lahnhalde 11, 8200 SCHAFFHAUSEN); Groehn, Viola (Bahnhofstrasse 2, 8447 DACHSEN); Ammann, Thomas (Seebestrasse 1, 8460 MARTHALEN); Egger, Thomas (Aadorferstrasse 56, 9545 WAENGI)

(74) Arben Kryeziu

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

(57)

1. Përbërje farmaceutike që përmban kripën hemisulfate të acidit 5, 10-metilen-(6R)-tetrahidrofolik në formën e liophilisatit.
2. Përberja e pretendimit 1 që përmban të paktën një agjent zbutës.
3. Përberja e pretendimeve 1 ose 2 që përmban të paktën një agjent ndihmës.
4. Përberja e pretendimeve 1 deri në 3 që përmban të paktën edhe një agjent terapeutik.
5. Përberja e pretendimeve 1 deri në 4 që përmban të paktën një surfaktant.
6. Përberja e pretendimeve 1 deri në 5 që përmban të paktën një agjent njomës /për njomje.
7. Përberja e pretendimeve 1 deri në 6 i cili ka një raport molar midis acidit 5, 10-metilen-(6R)-tetrahidrofolik ndaj sulfatit prej 2 deri 1.
8. Metodë për përgatitjen e përbërjes të pretendimeve 1 deri në 7 me anë të
  - i) tretjes së kripës hemisulfate të acidit 5, 10-metilen-(6R)-tetrahidrofolik në ujë;
  - ii) ngrirjes së ujit; dhe
  - iii) paskëtaj largimit të ujit të ngrirë në vacuum.
9. Metoda e pretendimit 8, ku , ndërmjet hapit i) dhe ii), kryhet procesi (hapi) i filtrimit steril.
10. Metoda e pretendimeve 8 deri në 9, ku në hapin i) shtohet NaOH.
11. Metoda e pretendimeve 8 deri në 10, ku në hapin i) shtohet sodium citrate.



12. Metoda e pretendimeve 1 deri në 7, e cila ka një stabilitet të tillë që përbërja ruan më shumë ose të barabartë me 99.4% të pastërtisë së acidit 5, 10-metilen-(6R)-tetrahidrofolik për të paktën 12 muaj në temperaturën 25°C/60% lagështi relative.
13. Produkti i ribërë i përfutur nëpërmjet tretjes në ujë të përbërjes së njërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose 12.
14. Produkti i ribërë i pretendimit 13, ku uji është ujë që përdoret për injektim.

(11) **10068**

(97) EP3215118 / 17/03/2021

(96) 15790568.8 / 05/11/2015

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/282

(54) **NJËSI PAJIM-ILAC QË PËRMBAN KUINAGOLID**

22/06/2021

(30) 14192372 07/11/2014 EP

(71) Ferring B.V.

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(72) HALLIDAY, Janet (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); CARR, Denis (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); ROSS, Alistair (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); YOUNG, Claire (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); MCDONALD, Paul (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); QADIR, Mohammad (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); COCHRANE, Robert (1 Redwood Place, Peel Park CampusEast Kilbride G74 5PB); RABANI, Gouher (1 Redwood Place Peel Park Campus, East Kilbride, G74 5PB); ARCE SAEZ, Joan Carles (Ferring Pharmaceutical A/SKay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S); PETRI, Axel Niclas (Ferring Pharmaceutical A/SKay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një njësi polimerike pajim-ilaç që përmban:

(i) një kopolimer bllok poliuretani që merret nëpërmjet reaksionit të përbashkët të:

(a) një poli(oksid alkileni);

(b) një përbërësi difunksional;

(c) një izocianati difunksional; dhe

(d) jodetyrimisht një blloku kopolimeri që përmban blloqe poli(oksid alkileni); dhe

(ii) një agjenti farmaceutikisht aktiv, ku agjenti farmaceutikisht aktiv përzgjidhet nga grupi i përbërë nga kuinagolid, metabolit kuinagolidi N-desetil dhe metabolit kuinagolidi N,N-didesetil, ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të tij.

2. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas pretendimit 1, ku poli(oksid alkileni) është:

një glikol polietileni (PEG), që jodetyrimisht ka peshë molekulare nga 200 deri 35,000 g/mol ose peshë molekulare afërsisht 2,000 g/mol; ose

një glikol polipropileni (PPG), që jodetyrimisht ka peshë molekulare nga 200 deri 35,000 g/mol ose afërsisht 2,000 g/mol.

3. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku:

- (a) kopolimeri bllok poli(oksid alkileni) përmban blloqe prej glikol polietileni dhe glikol polipropileni;
- (b) përbërësi difunksional përzgjidhet nga grupi i përbërë nga diole; diamine; dhe alkoole amino; jodetyrimisht, ku dioli është një diol C<sub>3</sub> deri C<sub>20</sub> ose përbërësi difunksional përzgjidhet nga grupi i përbërë nga: 1,4-butandiol; 1,5-pentandiol; 1,6-hekzandiol; 1,10-dekandiol; 1,12-dodekandiol; dhe 1,16-hekzadekandiol; dhe/ose
- (c) izocianati difunksional është një diizocianat aromatik ose një diizocianat alifatik; ku, jodetyrimisht, izocianati difunksional është difenilmetan-4,4'-diizocianat, dicikloheksilmetan-4,4'-diizocianat (DMDI) ose heksametilen diizocianat (HMDI).

4. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku raporti molar i përbërësve (a) me (b) me (c) është në intervalin 0.05-0.75 me 1 me 1.00-2.00, ose ku raporti molar i përbërësve (a) me (b) me (c) me (d) është në intervalin 0.05-0.75 me 1 me 1.00-2.00 me 0.01-0.50, ose ku raporti molar i përbërësve (a) me (b) me (c) me (d) është në intervalin 0.05-0.20 me 1 me 1.1-1.4 me 0.03-0.25.

5. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku njësia polimerike pajim-ilaç përmban më shumë se një kopolimer bllok poliuretani, ku çdo kopolimer bllok poliuretani merret nëpërmjet reaksionit të përbashkët të:

- (a) një poli(oksid alkileni);
- (b) një përbërësi difunksional;
- (c) një izocianati difunksional; dhe
- (d) jodetyrimisht një kopolimeri bllok që përmban blloqe poli(oksid alkileni).

6. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas pretendimit 5, ku njësia polimerike pajim-ilaç përmban një strukturë polimeri të tipit monolitik ose të tipit matricë e vetme; një strukturë rezervuar; një strukturë shtresore, ku çdo shtresë përmban një ose më shumë kopolimerë bllok poliuretani; ose një strukturë ose shtresë qëndrore të brendshme dhe një shtresë, kapak, këllëf ose veshje të jashtme, ku jodetyrimisht struktura ose shtresa qëndrore e brendshme ngarkohet me agjentin farmaceutikisht aktiv, ose ku agjenti farmaceutikisht aktiv mungon në shtresën ose veshjen e jashtme.

7. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku:

- (a) njësia polimerike pajim-ilaç përmban një polimer elastik, të deformueshëm/fleksibël dhe/ose të butë;
- (b) njësia polimerike pajim-ilaç ka modul elasticiteti ndërmjet rreth 5 dhe 100 MPa; jodetyrimisht, me modul elasticiteti ndërmjet rreth 5 dhe 30 MPa, ndërmjet 10 dhe 20 MPa ose ndërmjet rreth 10 dhe 20 Mpa, kur është në gjendje të hidratuar; dhe/ose
- (c) njësia polimerike pajim-ilaç merr formën e një unaze për futje dhe/ose pozicionim brënda hapësirës vaginale.

8. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku:

- (a) njësia polimerike pajim-ilaç përmban agjentin farmaceutikisht aktiv në dozë rreth 25 deri rreth 15000 mikrogramë µg; ku jodetyrimisht njësia polimerike pajim-ilaç përmban agjentin farmaceutikisht aktiv në dozë rreth 200 deri 5000 µg, rreth 400-1500 µg, rreth 200 µg, rreth 400 µg, rreth 800 µg, rreth 1200 µg, rreth 2400 µg ose rreth 3000 µg; dhe/ose
- (b) kuinagolidi përzgjidhet nga grupi i përbërë nga kuinagolidi, një kripë kuinagolide farmaceutikisht e pranueshme, kuinagolid klorhidrik, çdo enantiomer aktiv dhe enantiomer kuinagolidi klorhidrik me konfiguracion absolut 3S, 4aS, 10aR.

9. Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku:

- (a) në përdorim, çlirimi fillestar i agjentit farmaceutikisht aktiv përpunohet me një raport çlirimi ndërmjet 0.05 dhe 10, ku raporti i çlirimit llogaritet si përqindje e çlirimit gjatë një periudhe

fillestare 24 orëshe pjestuar me përqindjen e agjentit farmaceutikisht aktiv të çliruar gjatë një periudhe 7-14 ditësh pas administrimit;

(b) njësia polimerike pajim-ilaç bën një çlirim të vazhdueshëm të agjentit farmaceutikisht aktiv në indet vaginale; ku jodetyrimisht njësia polimerike pajim-ilaç çliron në mënyrë të vazhdueshme agjentin farmaceutikisht aktiv gjatë një periudhe rreth 21, 28 ose 35 ditë; dhe/ose

(c) në përdorim, njësia polimerike pajim-ilaç çliron ndërmjet rreth 1 dhe rreth 150 µg ose 300 µg ose ndërmjet rreth 1 dhe rreth 50 µg agjent farmaceutikisht aktiv /ditë; ku jodetyrimisht njësia polimerike pajim-ilaç çliron rreth 5, rreth 10, rreth 15, rreth 20 ose rreth 30 µg agjent farmaceutikisht aktiv /ditë.

**10.** Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku:

(a) pajimi merret nëpërmjet reaksionit të përbashkët të (a), (b), (c) dhe jodetyrimisht (d) në prani të një katalizatori; ku jodetyrimisht katalizatori është një klorur ferrik dhe/ose një katalizator me bazë bismuti; dhe/ose

(b) agjenti farmaceutikisht aktiv, ngarkohet në njësinë polimerike pajim-ilaç si një formulim i granular, p.sh., një formulim i granular i lagësht.

**11.** Njësia polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku:

(a) agjenti farmaceutikisht aktiv formulohet me një ose më shumë mbushës; ku jodetyrimisht mbushësit përzgjidhen nga grupi i përbërë nga celuloza, celuloza mikrokristaline, prejardhës të celulozës, celuloza etile, celuloza (hidroksipropil)metile (HPMC) dhe celuloza hidroksipropile (HPC)), polisakaridet, niseshteja e para-xhelatinizuar dhe pululan-i, Zein dhe polivinilpirrolidoni (PVP); dhe/ose

(b) agjenti farmaceutikisht aktiv ngarkohet në pajim duke përdorur një shtesë antistatike; ku jodetyrimisht shtesa antistatike është silikë e bardhë (e tymosur).

**12.** Një metodë për prodhimin e njësie polimerike pajim-ilaç për administrimin intravaginal të një agjenti farmaceutikisht aktiv, ky kjo metodë përfshin reaksionin e përbashkët të:

(a) një poli(oksid alkileni);

(b) një përbërësi difunksional;

(c) një izocianati difunksional; dhe

(d) jodetyrimisht, një kopolimeri bllok që përmban blloqe poli(oksid alkileni);

për të marrë një kopolimer bllok poliuretani; dhe

ngarkimin e agjentit farmaceutikisht aktiv në kopolimerin bllok poliuretani,

ku agjenti farmaceutikisht aktiv përzgjidhet nga grupi i përbërë nga kuinagolid, metabolit

kuinagolidi N-desetil dhe metabolit kuinagolidi N,N-didesetil, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

**13.** Metoda sipas pretendimit 12, ku metoda përfshin të paktën një nga hapat e mëposhtëm:

(a) kopolimeri bllok poliuretani përgatitet me anë të një procesi presimnxjerrës (extrusion) reaktiv ose një procesi paketë;

(b) agjenti farmaceutikisht aktiv ngarkohet në kopolimerin bllok poliuretani nëpërmjet një procesi presimnxjerrës të një shkrirjeje të nxehtë; dhe

(c) agjenti farmaceutikisht aktiv formulohet i grimcuar para ngarkimit.

**14.** Një njësi polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve 1-11 ose e përgatitur sipas një metode sipas cilitdo prej pretendimeve 12-13, për përdorim në mjekimin dhe/ose parandalimin e endometrioës.

**15.** Njësia polimerike pajim-ilaç sipas pretendimit 14, për përdorim sipas pretendimit 14, ku mjekimi dhe/ose parandalimi i endometrioës përfshin të paktën:

një metodë në të cilën njësia pajim-ilaç konsumohet intravaginalisht gjatë gjithë ose një pjese të ciklit menstrual; dhe  
një metodë në të cilën një njësi e re pajim-ilaç administrohet në nisje të çdo cikli të ri menstrual.

16. Një kit që përmban një ose më shumë njësi polimerike pajim-ilaç sipas cilitdo prej pretendimeve 1-11 ose të përgatitur sipas një metode sipas cilitdo prej pretendimeve 12-13; ku jodetyrimisht kiti përmban edhe një ose më shumë aplikatorë dhe/ose instruksione përdorimi;  
më tej, ku, jodetyrimisht, aplikatori lehtëson futjen e njësisë polimerike pajim-ilaç në zgavrën vaginale; ku jodetyrimisht kiti ose një njësi polimerike pajim-ilaç e kitit parangarkohet brënda ose jashtë aplikatorit.

(11) **10069**

(97) EP3168219 / 31/03/2021

(96) 15818440.8 / 06/07/2015

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/283

(54) **PREJARDHËS I PIRIDONIT QË KA NJË GRUP TETRAHIDROPIRANIL METIL**  
22/06/2021

(30) 2014139628 07/07/2014 JP

(71) Daiichi Sankyo Company, Limited

3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

(72) SUZUKI, Takashi (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); OTA, Masahiro (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58

HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); JIMBO, Takeshi (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY

LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); KOBAYASHI, Katsuhiko (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 1408710); HAGINOYA,

Noriyasu (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); HAYAKAWA, Miho (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58

HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); TSUKADA, Tomoharu (c/o DAIICHI SANKYO

COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); ANDO, Yosuke (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710); NAKAMURA,

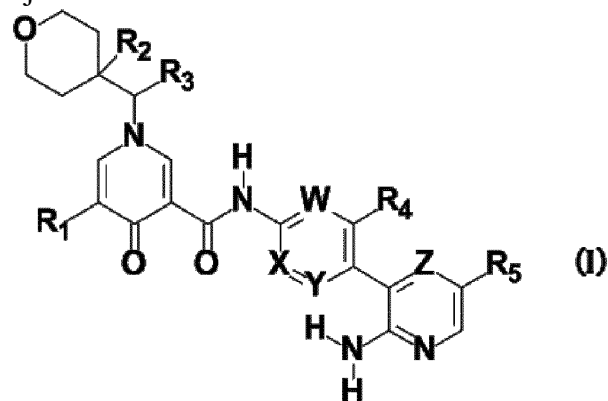
Koichi (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710)

(74) Fatos DEGA

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

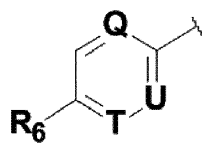
(57)

1. Një përbërës që paraqitet me formulën e përgjithshme (I), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij:

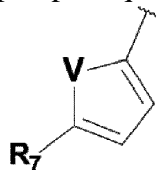


ku

W, X, dhe Y, secili në mënyrë të pavarur përfaqëson një atom azoti, C-H, C-F, ose C-Cl, Z përfaqëson një atom azoti, C-H, C-F, C-Cl, C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil ose grup C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, R<sub>1</sub> përfaqëson një grup të përfaqësuar nga formula e mëposhtme (II-1) ose (II-2):



(II-1)



(II-2)

ku në formulën (II-1),

Q përfaqëson një atom azoti, C-H, ose C-F,

T përfaqëson një atom azoti ose C-H,

U përfaqëson një atom azoti ose C-H, dhe

R<sub>6</sub> përfaqëson një atom halogjen, një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, një grup C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, një grup ciano, ose një grup trifluormetoksi, dhe

në formulën (II-2),

V përfaqëson një atom squfur ose një atom oksigjen, dhe

R<sub>7</sub> përfaqëson një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil,

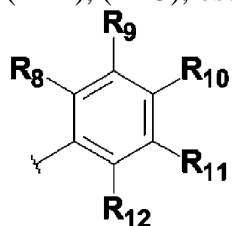
R<sub>2</sub> përfaqëson një atom hidrogjen, një atom halogjen, një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, ose një grup ciano,

R<sub>3</sub> përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil,

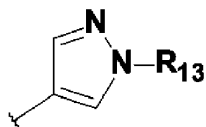
R<sub>4</sub> përfaqëson një atom hidrogjen, një atom halogjen, ose një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, dhe

R<sub>5</sub> përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup të përfaqësuar nga formula e mëposhtme (III-1),

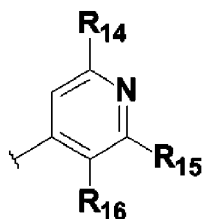
(III-2), (III-3), ose (III-4):



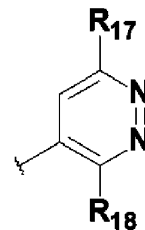
(III-1)



(III-2)



(III-3)



(III-4)

ku në formulën (III-1),

R<sub>8</sub> dhe R<sub>12</sub>, secili në mënyrë të pavarur përfaqëson një atom hidrogjen ose një atom deuterium,

R<sub>9</sub> përfaqëson një atom hidrogjen, një atom halogjen, ose një atom C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi,

R<sub>10</sub> përfaqëson një atom hidrogjen, një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil jodetyrimisht të zëvendësuar me një grup heterocikloalkil, ose një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi jodetyrimisht të zëvendësuar me një grup

heterocikloalkil, jodetyrimisht të zëvendësuar me një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, dhe

R<sub>11</sub> përfaqëson një atom hidrogjen, një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, ose një deuterium - të zëvendësuar me një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi,

në formulën (III-2),

R<sub>13</sub> përfaqëson një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil jodetyrimisht të zëvendësuar me një grup heterocikloalkil, ose një grup heterocikloalkil,

në formulën (III-3),

R<sub>14</sub> përfaqëson një atom hidrogjen ose një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil,

R<sub>15</sub> përfaqëson një atom hidrogjen, një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, ose një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, dhe

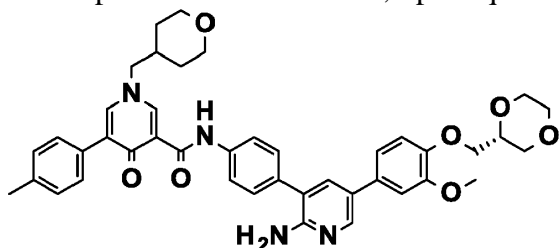
R<sub>16</sub> përfaqëson një atom hidrogjen ose një atom halogjen, dhe

në formulën (III-4),

R<sub>17</sub> përfaqëson një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, dhe

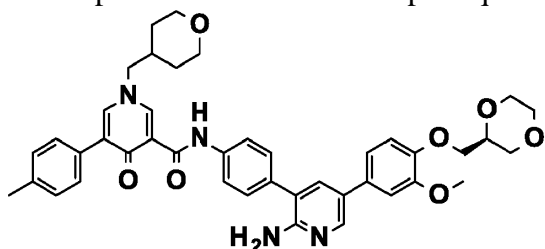
R<sub>18</sub> përfaqëson një grup C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi.

2. Një përbërës sipas pretendimit 1, që është N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioksan-2-ilmetoksi]-3-metoksifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid, i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



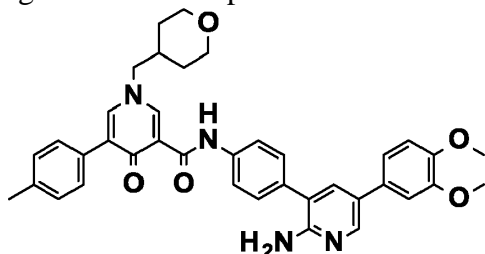
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

3. Një përbërës sipas pretendimit 1, që është N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioksan-2-ilmetoksi]-3-metoksifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



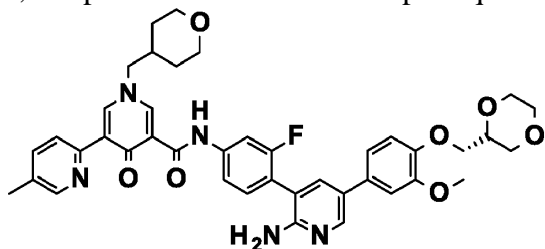
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

4. Një përbërës sipas pretendimit 1, që është N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoksifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

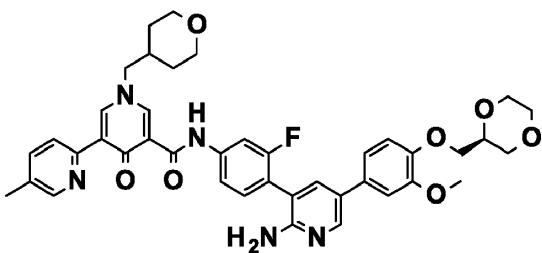
5. Një përbërës sipas pretendimit 1, që është N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioksan-2-ilmetoksi]-3-metoksifenil}piridin-3-il)-3-fluorfenil]-5-metil-4'-okso-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

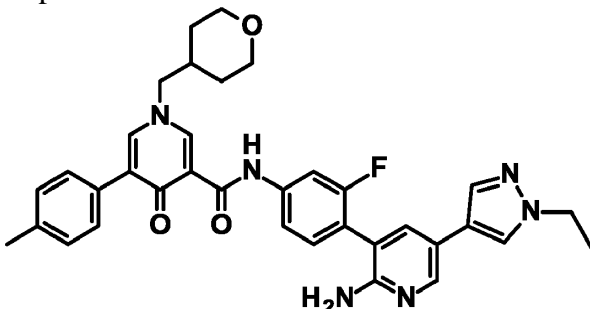
6. Një përbërës sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioksan-2-ilmetoksi]-3-metoksifenil}piridin-3-il)-3-fluorfenil]-5-metil-4'-okso-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-karboksamid, i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



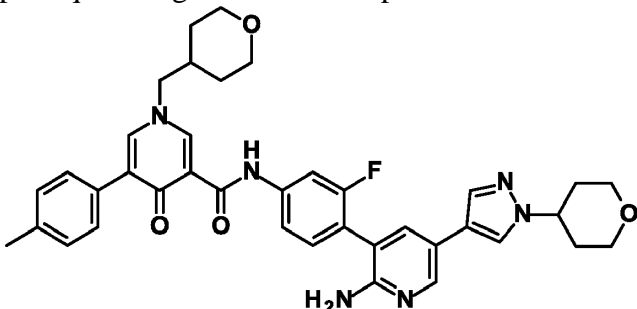
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;

N-{4-[2-Amino-5-(1-ethyl-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-3-fluorfenil}-5-(4-metilfenil)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



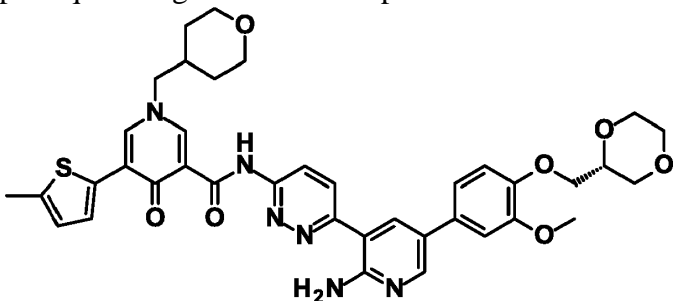
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;

N-(4-{2-Amino-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}-3-fluorfenil)-5-(4-metilfenil)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



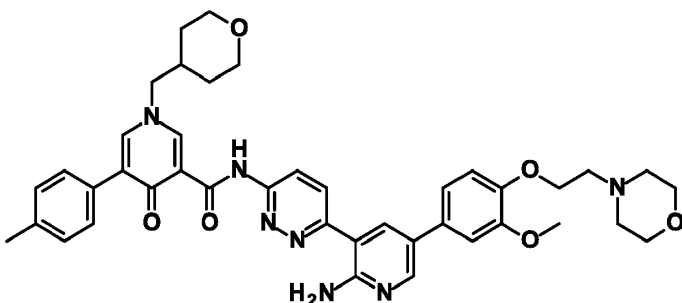
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;

N-[6-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioksan-2-ilmetoksi]-3-metoksifenil})piridin-3-il]piridazin-3-il]-5-(5-metilthiofen-2-il)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij; dhe

N-[6-(2-Amino-5-{3-metoksi-4-[2-(morfolin-4-il)ethoksi]fenil})piridin-3-il]piridazin-3-il]-5-(4-metilfenil)-4-okso-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

7. Një hidrobromid, nitrat, sulfat, fosfat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, ose p-toluensulfonat i një përbërësi sipas pretendimit 2.

8. Një metansulfonat i një përbërësi sipas pretendimit 4.

9. Një metansulfonat, fosfat, naftalen-1,5-disulfonat, ose sulfat i një përbërësi sipas pretendimit 5.

10. Një kristal i një metansulfonati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.74, 7.56, 8.96, 11.38, 12.36, 14.78, 15.60, 16.16, 18.70,$  dhe  $24.10$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

11. Një kristal i një hidrobromidi sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.84, 7.72, 9.40, 11.62, 14.92, 15.48, 16.70, 18.88, 19.32,$  dhe  $24.40$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

12. Një kristal i një nitrati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.82, 7.66, 9.28, 9.52, 11.54, 15.26, 15.54, 16.62, 19.24,$  dhe  $24.56$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

13. Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.74, 7.56, 8.92, 9.58, 11.36, 12.38, 14.68, 15.64, 16.06,$  dhe  $24.38$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

14. Një kristal i një fosfati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.74, 7.56, 8.80, 9.56, 11.34, 14.56, 15.74, 23.68, 24.34,$  dhe  $24.68$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

15. Një kristal i një etansulfonati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 6.72, 7.90, 12.02, 13.40, 16.90, 17.88, 19.00, 19.80, 21.26,$  dhe  $24.18$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

16. Një kristal i një benzenesulfonati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 9.22, 10.60, 10.82, 11.10, 13.40, 15.78, 17.50, 18.66, 21.02,$  dhe  $26.10$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

17. Një kristal i një p-toluensulfonati sipas pretendimit 7, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 4.18, 5.12, 13.44, 14.98, 16.96, 17.44, 18.92, 19.72, 20.16,$  dhe  $23.04$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda =$



1.54 angstrom).

**18.** Një kristal i një fosfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 4.28, 8.42, 8.64, 10.54, 12.72, 13.48, 15.90, 17.00, 17.46,$  dhe  $21.26$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**19.** Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.66, 6.42, 7.32, 9.76, 11.00, 12.88, 18.42, 19.62, 20.54,$  dhe  $24.22$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**20.** Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.64, 6.40, 7.32, 9.76, 17.38, 18.42, 19.64, 20.56, 22.90,$  dhe  $24.20$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**21.** Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 17.34, 18.38, 19.34, 20.56, 21.52,$  dhe  $22.94$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**22.** Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.62, 6.38, 7.28, 9.74, 17.30, 18.36, 19.54, 20.52, 22.86,$  dhe  $24.14$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**23.** Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 12.86, 18.40, 19.62, 20.54, 22.92,$  dhe  $24.20$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**24.** Një kristal i një sulfate sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 3.64, 6.36, 7.30, 18.36, 19.04, 19.42, 19.70, 20.12, 20.42,$  dhe  $21.32$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**25.** Një kristal i një sulfati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 5.62, 7.18, 9.22, 10.36, 15.56, 16.40,$  dhe  $20.86$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**26.** Një kristal i një naftalen-1,5-disulfonati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 6.14, 6.98, 11.24, 14.84, 17.48, 19.54, 20.94, 22.38, 23.20,$  dhe  $24.70$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**27.** Një kristal i një naftalen-1,5-disulfonati sipas pretendimit 9, ku kristali shfaq kulme karakteristike në këndet e difraksionit  $2\theta = 9.24, 9.58, 14.00, 14.46, 16.70, 17.02, 18.22, 20.24, 21.64,$  dhe  $25.52$  në një difraktogramë pluhuri me rreze X që merret nëpërmjet rrezatimit me rreze bakri  $K\alpha$  (gjatësia e valës  $\lambda = 1.54$  angstrom).

**28.** Një frenues Axl që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij.

**29.** Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

30. Një ilaç që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, si një ingredient aktiv.

31. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 29 ose një ilaç sipas pretendimit 30 për përdorim në terapi.

32. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 29, ose një ilaç sipas pretendimit 30, për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje hiperproliferative.

33. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 29, ose një ilaç sipas pretendimit 30, për përdorim në mjekimin e një kanceri, parandalimin e një metastaze kanceri, kapërcimin e rezistencës ndaj ilaçit të një kanceri, ose frenimin e fitimit të rezistencës ndaj ilaçit të një kanceri.

34. Një përbërës, një përbërje farmaceutike ose një ilaç për përdorim në mjekimin e një kanceri, parandalimin e një metastaze kanceri, kapërcimin e rezistencës ndaj ilaçit të një kanceri, ose frenimin e fitimit të rezistencës ndaj ilaçit të një kanceri sipas pretendimit 33, ku kanceri përzgjidhet nga kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri i prostatës, kanceri i mushkërive, kanceri i stomakut, kanceri i vezoreve, kanceri endometrial, kanceri i veshkave, kanceri hepatocelular, kanceri i tiroides, kanceri i mitrës, kanceri i ezofagut, kanceri i qelizave skuamoze, leuçemia, osteosarkoma, melanoma, glioblastoma, neuroblastoma, dhe kanceri i pankreasit.

(11) **10070**

(97) EP3519416 / 31/03/2021

(96) 17781253.4 / 25/09/2017

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/284

(54) **PREJARDHËS TË KROMANIT, IZOKROMANIT DHE DIHIDROIZOBENZOFURANIT SI MODULATORË ALLOSTERIKË NEGATIVË TË MGLUR2, PËRBËRJET DHE PËRDORIMI I TYRE**

22/06/2021

(30) 201662400150 P 27/09/2016 US

(71) Merck Sharp & Dohme Corp.

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

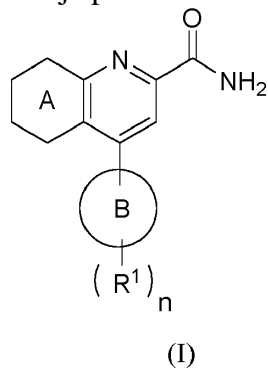
(72) SEBHAT, Iyassu, K. (149 Essex Street Apt. 6W, Jersey City, New Jersey 07302); ARASAPPAN, Ashok (2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033); HOYT, Scott, B. (1515 N. Queen Street 1217, Arlington, Virginia 22209); WILKENING, Robert, R. (11 Salter Place, Maplewood, New Jersey 07040); DEMONG, Duane (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727)

(74) Fatos DEGA

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

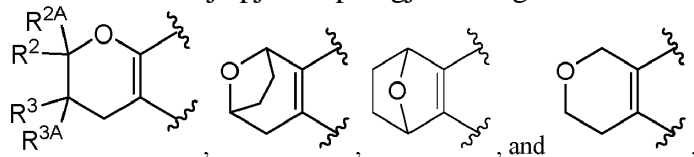
(57)

1. Një përbërës me Formulë (I):



ose një stereoizomer i tij, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e këtij përbërësi ose e stereoizomerit të tij, ku:

unaza A është një pjesë e përzgjedhur nga:



ku:

$R^2$  përzgjidhet nga H, ciklopropil,  $-(C_1-C_4)$ alkil,  $-(C_1-C_4)$ alkil-OH,  $-(C_1-C_4)$ alkil-OCH<sub>3</sub>,  $-(C_1-C_4)$ haloalkil,  $-(C_1-C_4)$ alkil-O- $(C_1-C_4)$ haloalkil,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-}(C_1-C_4)$ haloalkil,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-}(C_1-C_4)$ haloalkil,  $-\text{CH}_2\text{-NH-}(C_1-C_4)$ haloalkil, dhe  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-}(C_1-C_4)$ haloalkil,

$R^{2A}$  përzgjidhet nga H dhe metil;

$R^3$  përzgjidhet nga H dhe metil;

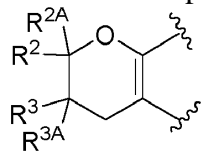
$R^{3A}$  përzgjidhet nga H dhe metil;

unaza B është një pjesë e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga fenil, heteroaril,  $-(C_5-C_6)$  cikloalkil, dhe  $-(C_5-C_6)$  cikloalkenil;

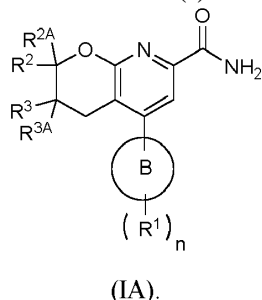
n është 0, 1, 2, ose 3, me kusht që vlera e n nuk tejkalon numrin maksimal të atomeve të zëvendësueshme të hidrogjenit në unazën B; dhe

çdo  $R^1$  (kur është i pranishëm) përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halogjen, -CN, -OH,  $-(C_1-C_6)$  alkil,  $-\text{O-}(C_1-C_6)$  alkil,  $-(C_1-C_6)$  haloalkil,  $-\text{O-}(C_1-C_6)$  haloalkil, ciklopropil, ciklobutil,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(C_1-C_6)$ alkil,  $-\text{N}(C_1-C_6)$ alkil)<sub>2</sub>,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_1-C_6)$  alkil, dhe fenil.

2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku unaza A është pjesa:



dhe Formula (I) merr formën e Formulës (IA):



3. Përbërësi sipas pretendimit 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $R^2$  përzgjidhet nga H, ciklopropil,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ , -

$\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , dhe  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

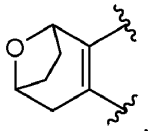
$\text{R}^{2\text{A}}$  përzgjidhet nga H dhe metil;

$\text{R}^3$  përzgjidhet nga H dhe metil; dhe

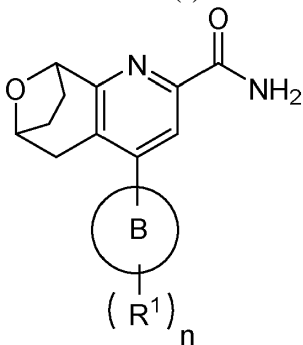
$\text{R}^{3\text{A}}$  përzgjidhet nga H dhe metil.

4. Përbërësi sipas pretendimit 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku  $\text{R}^2$  dhe  $\text{R}^{2\text{A}}$  janë të dyja metil; dhe  $\text{R}^3$  dhe  $\text{R}^{3\text{A}}$  janë të dyja H.

5. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku unaza A është pjesa:

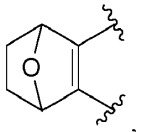


dhe Formula (I) merr formën e Formulës (IB):

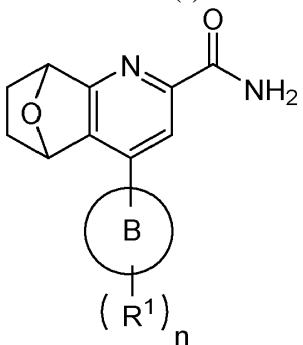


(IB).

6. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku unaza A është pjesa:

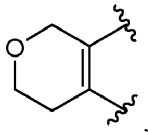


dhe Formula (I) merr formën e Formulës (IC):

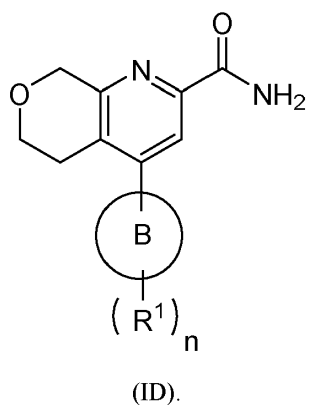


(IC).

7. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku unaza A është pjesa:

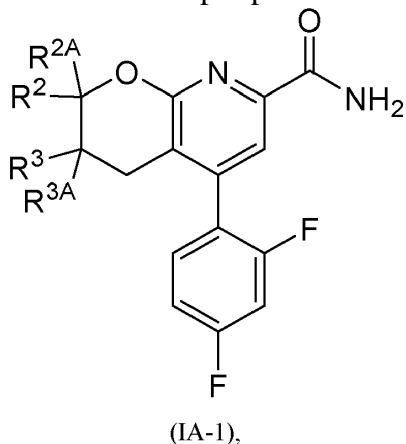


dhe Formula (I) merr formën e Formulës (ID):



8. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-7, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:  
 unaza B është një pjesë e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga fenil, ciklopentil, cikloheksil, piridinil, pirimidinil, pirazolil, tienil, tiazolil, tiadiazolil, izoksazolil, oksadiazolil dhe oksazolil;  
 n është 0, 1, 2, ose 3, me kusht që vlera e n nuk tejkalon numrin maksimal të atomeve të zëvendësueshme të hidrogjenit në unazën B; dhe  
 çdo R<sup>1</sup> (kur është i pranishëm) përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halogjen, -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalkil, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalkil, ciklopropil, ciklobutil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil)<sub>2</sub>, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil, dhe fenil.
9. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-7, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:  
 unaza B është një pjesë e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: fenil, pirazolil, piridinil, tienil, izoksazolil, oksadiazolil dhe oksazolil;  
 n është 0, 1, ose 2; dhe  
 çdo R<sup>1</sup> (kur është i pranishëm) përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga fluor, klor, -CH<sub>3</sub>, dhe -CHCF<sub>2</sub>.

10. Përbërësi sipas pretendimit 1, që ka Formulë (IA-1):



ose një stereozomer i tij, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e këtij përbërësi ose e stereozomerit të tij, ku:

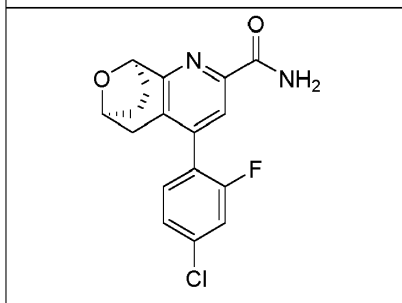
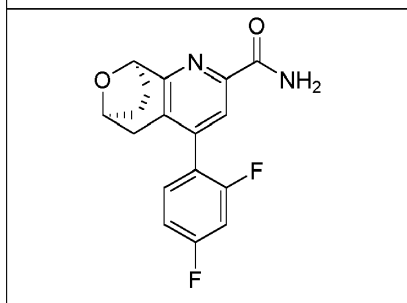
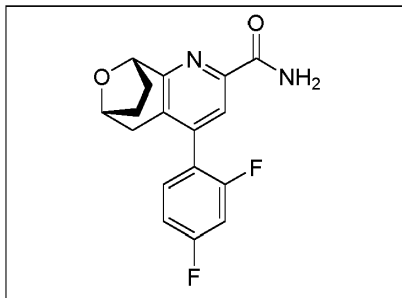
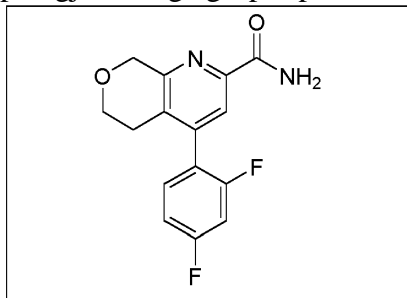
R<sup>2</sup> përzgjidhet nga H, ciklopropil, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CH<sub>2</sub>F, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, dhe -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

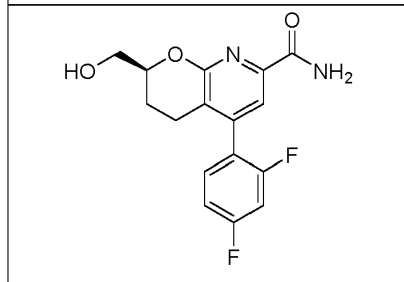
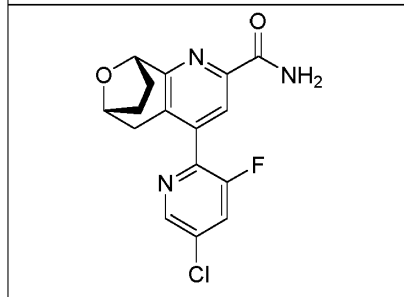
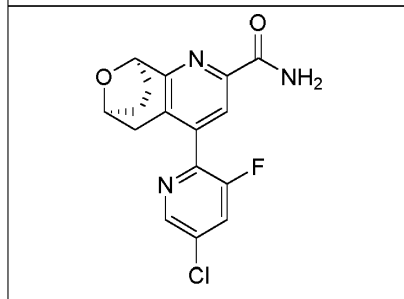
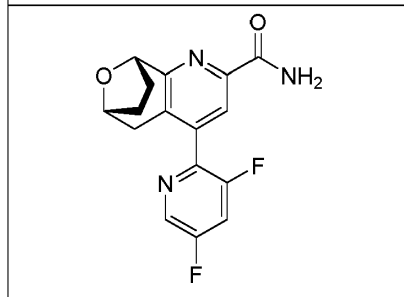
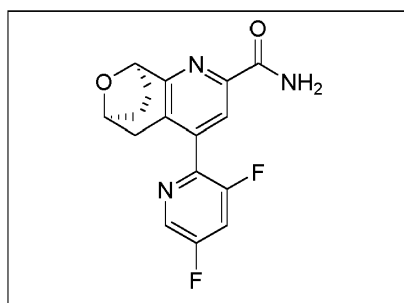
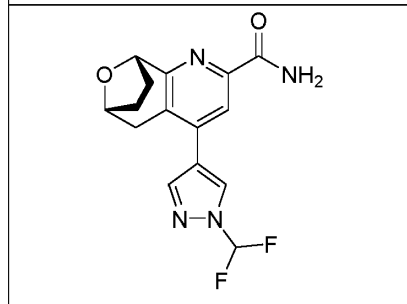
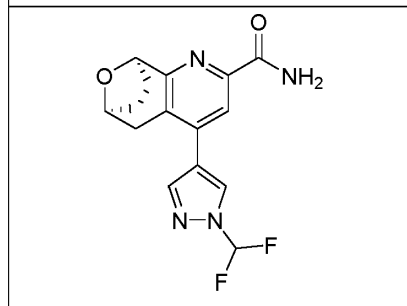
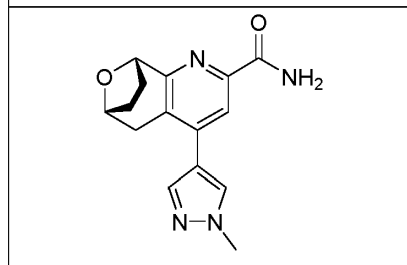
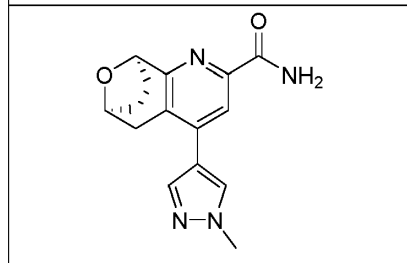
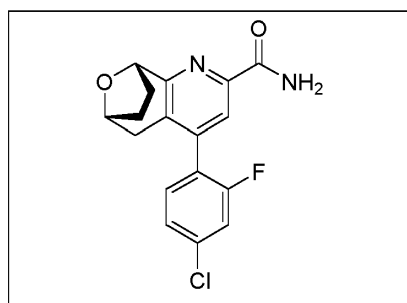
R<sup>2A</sup> përzgjidhet nga H dhe CH<sub>3</sub>;

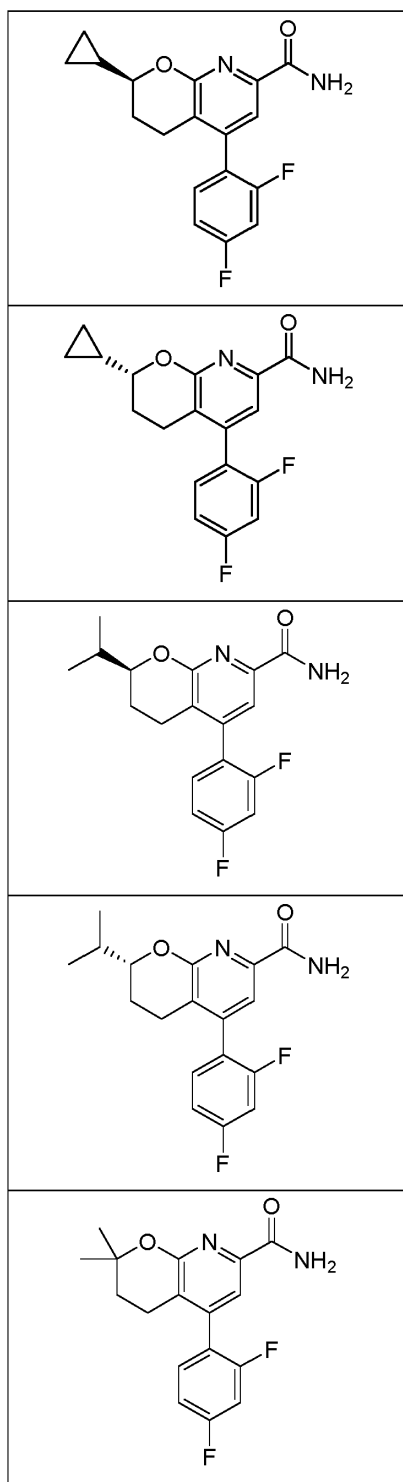
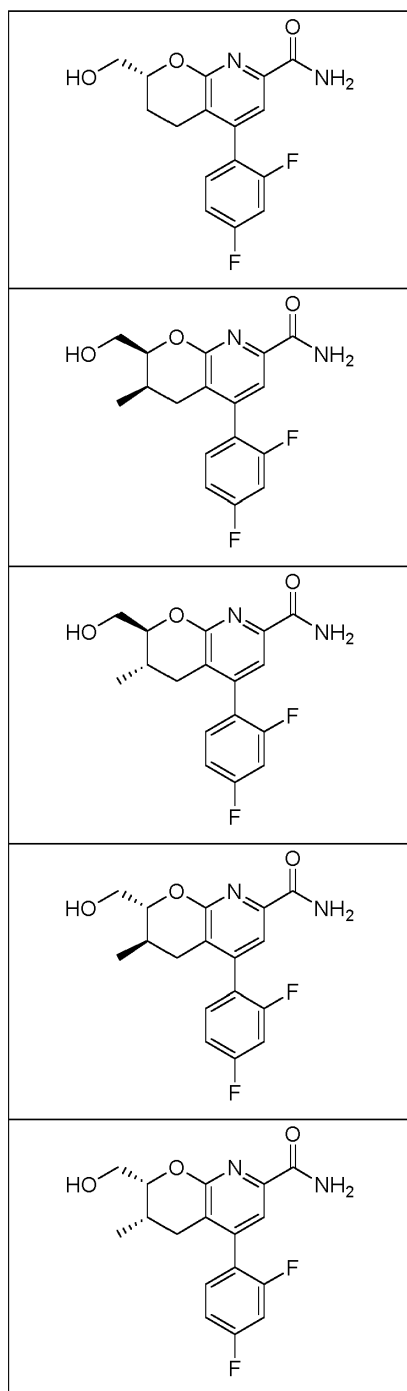
R<sup>3</sup> përzgjidhet nga H dhe CH<sub>3</sub>; dhe

R<sup>3A</sup> përzgjidhet nga H dhe CH<sub>3</sub>.

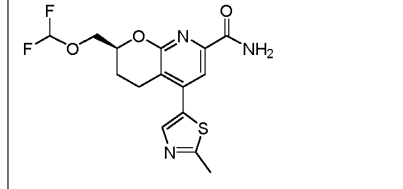
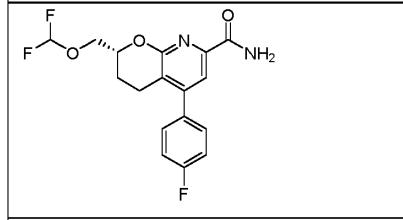
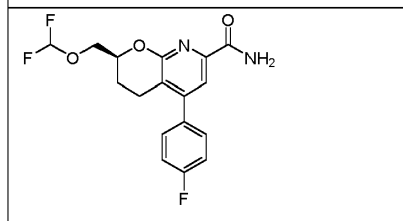
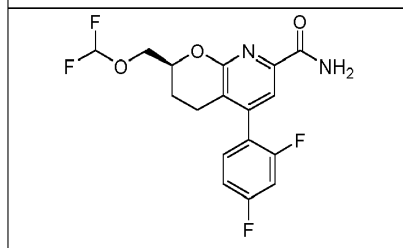
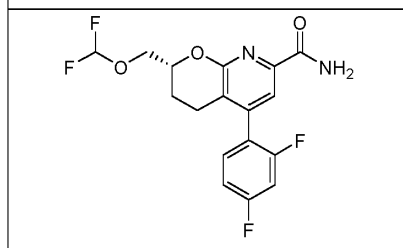
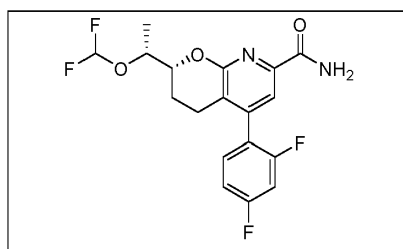
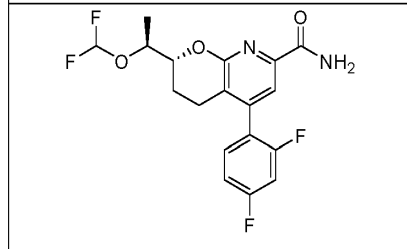
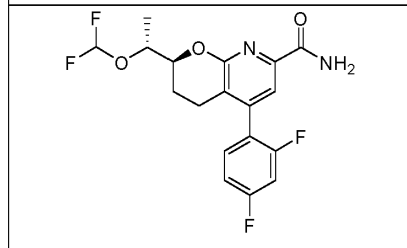
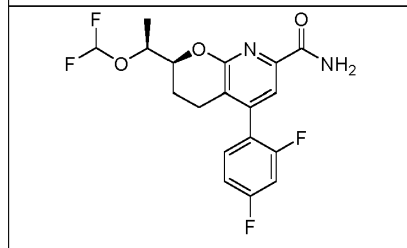
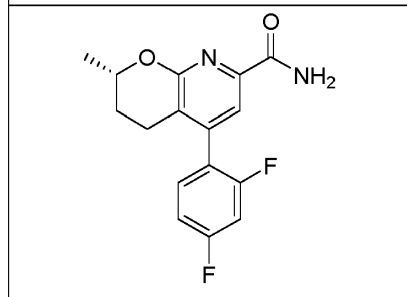
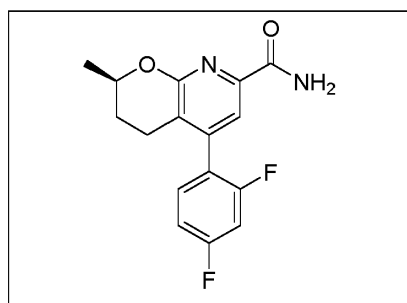
11. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku ky përbërës përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:

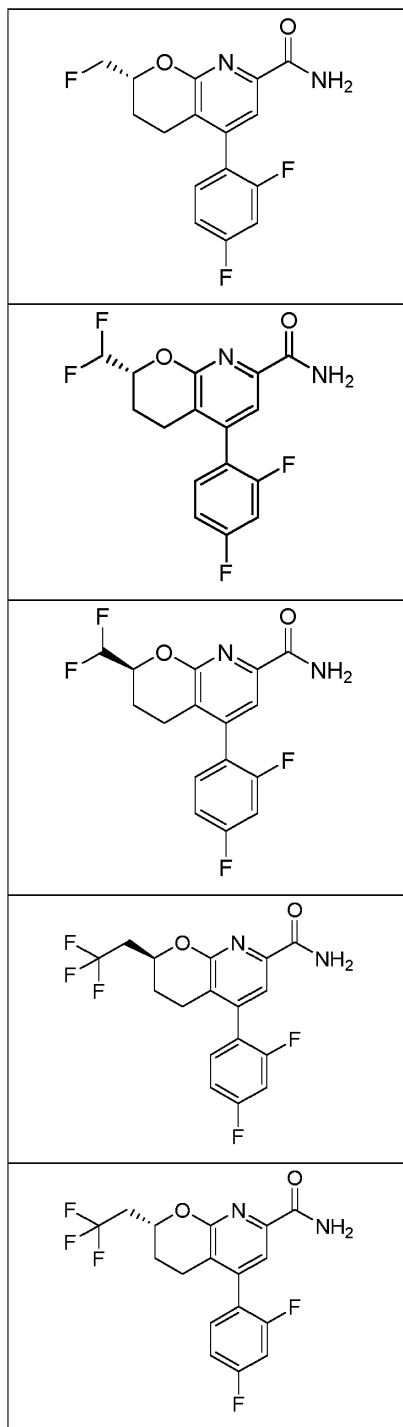
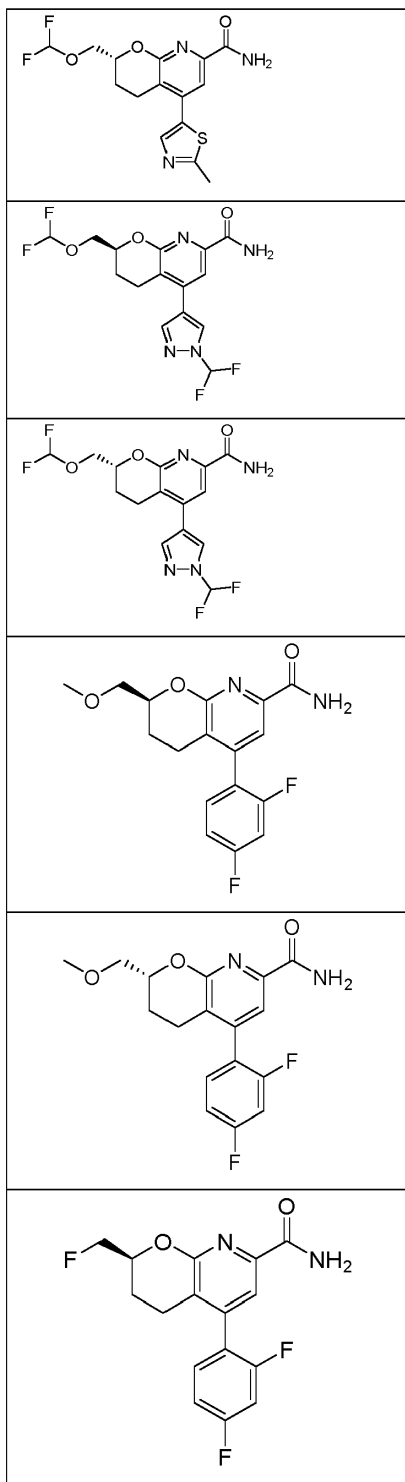


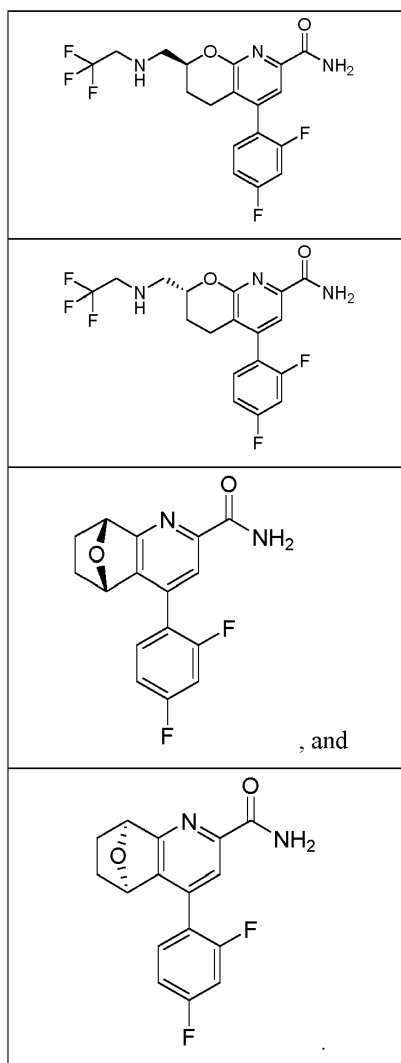
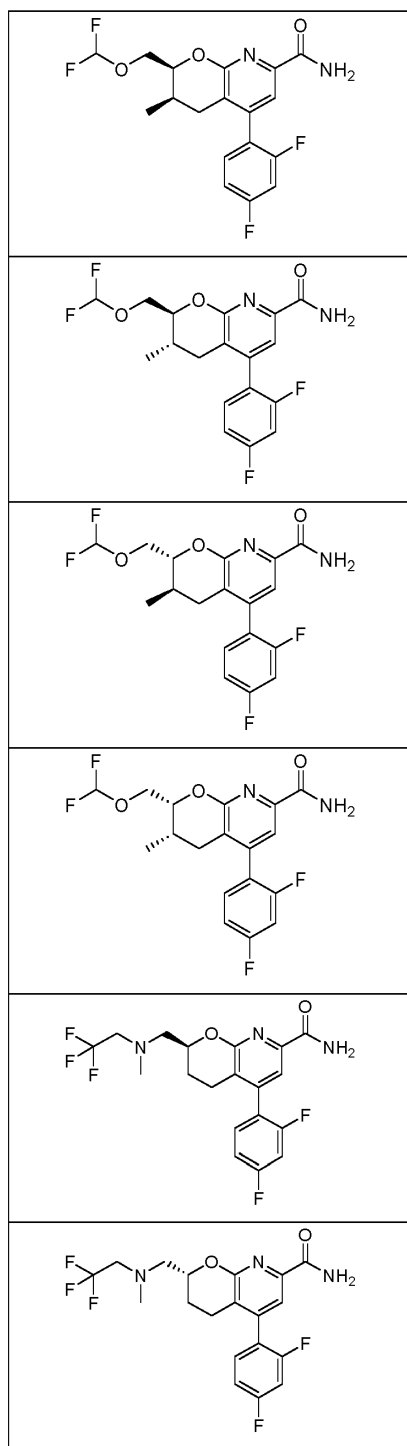




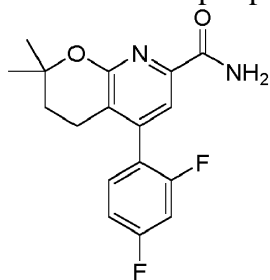




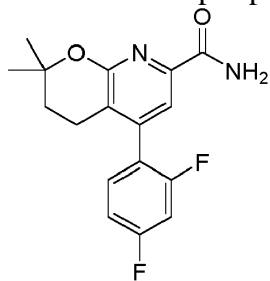




12. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

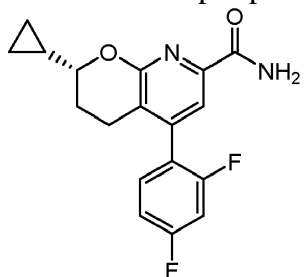


13. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

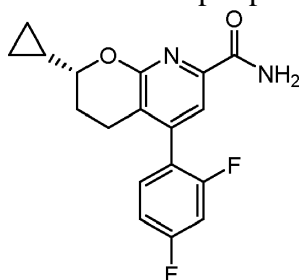


ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

14. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

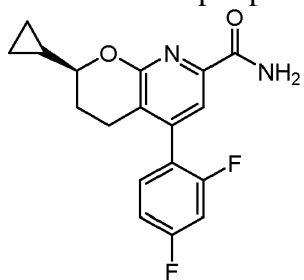


15. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

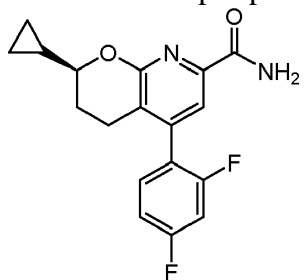


ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

16. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

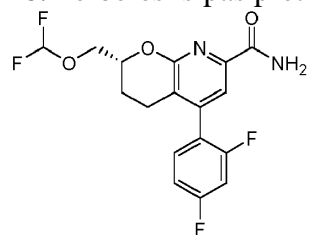


17. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

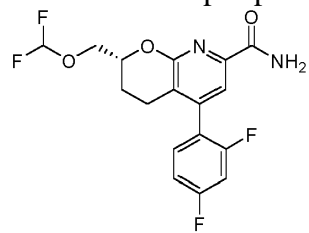


ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

**18.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

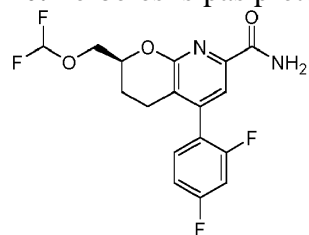


**19.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

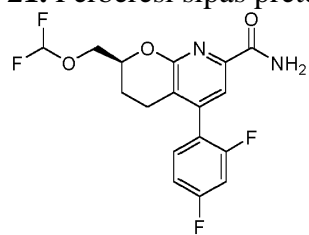


ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

**20.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

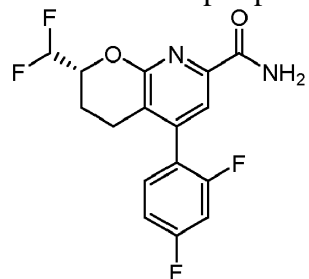


**21.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

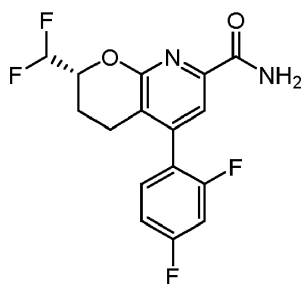


ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

**22.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

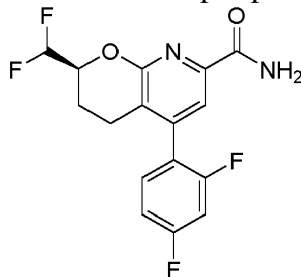


**23.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:

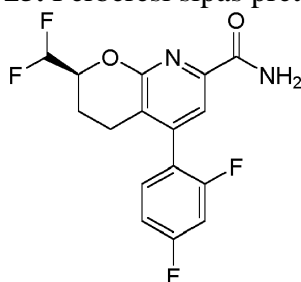


ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

**24.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:



**25.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ku ky përbërës ka strukturë:



ku ky përbërës është në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

**26.** Një përbërje farmaceutike, që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

**27.** Një kombinim që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme ose solvat të tij dhe një, dy, tre ose më shumë agjentë të tjerë terapeutikë.

**28.** Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripe farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim në mjekimin e sëmundjes së Alzheimer-it, dëmtimit të lehtë njohës, skizofrenisë, çrregullimit të humorit, ose çrregullimit të gjumit.

**29.** Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripe farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim në terapi.

**30.** Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripe farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim në mjekimin e sëmundjeve neurodegenerative ose të çrregullimeve që ndikojnë në njohje.

31. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim në mjekimin e sëmundjes së Alzheimer-it.

32. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim në mjekimin e depresionit.

33. Një kombinim që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, ose 24, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose solvat të tij, dhe donepezil.

(11) **10071**

(97) EP3394065 / 07/04/2021

(96) 15911490.9 / 23/12/2015

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/285

(54) **TETRAHIDROPIRANIL AMINO-PIRROLPIRIMIDINONI DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TIJ**

22/06/2021

(30)

(71) ArQule, Inc.

One Wall Street, Burlington, MA 01803, US

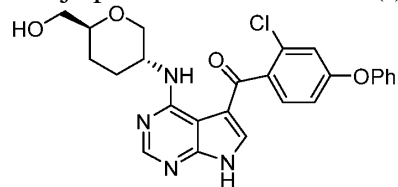
(72) INAGAKI, Hiroaki (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED3-5-1 Nihonbashi HonchoChuo-ku, Tokyo 103-8426); NAKAYAMA, Kiyoshi (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED3-5-1 Nihonbashi HonchoChuo-ku, Tokyo 103-8426); LAPIERRE, Jean-Marc (1 Alexandra Drive, PelhamNew Hampshire 03076); EATHIRAJ, Sudharshan (24 Ptarmigan Drive, ShrewsburyMassachusetts 01545); NAMDEV, Nivedita (18 Briarwood Drive, WestfordMassachusetts 01545); SCHWARTZ, Brian (18 October Hill Rd., WoodbridgeConnecticut 06525); OTA, Yusuke (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED3-5-1 Nihonbashi HonchoChuo-ku, Tokyo 103-8426); MOMOSE, Takayuki (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED3-5-1 Nihonbashi HonchoChuo-ku, Tokyo 103-8426); TSUNEMI, Tomoyuki (c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED3-5-1 Nihonbashi HonchoChuo-ku, Tokyo 103-8426)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

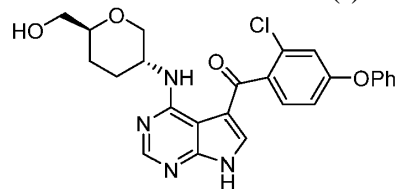
1. Një përbërës me Formulë (I):



(I),

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

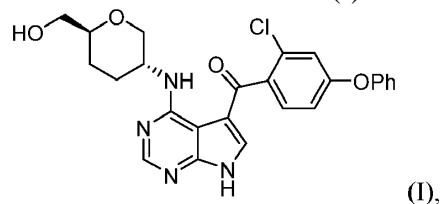
2. Përbërësi me Formulë (I):



(I),

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij sipas pretendimit 1.

**3. Përbërësi me Formulë (I):**



sipas pretendimit 1.

**4.** Një përbërje farmaceutike, që përmban një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme, tautomer, solvat, ose polimorf të tij, dhe një tretës, ndihmues ose bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

**5.** Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, tautomer, solvat, ose polimorf i tij, ose një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 4, për përdorim në një metodë trajtimi të një çrregullimi të ndërmjetësuar nga BTK ose modulimi të BTK.

**6.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 5, ku çrregullimi i ndërmjetësuar nga BTK përzgjidhet nga çrregullimet imune, kanceri, sëmundjet kardiovaskulare, infeksionet virale, inflamacioni, çrregullimet e funksionit metabolik/endokrin dhe çrregullimet neurologjike.

**7.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 6, ku kanceri përzgjidhet nga një kancer i gjirit, i vezores, i qafës së mitrës, i prostatës, i testisit, i traktit gjeniturinor, i ezofagut, i laringut, i stomakut, i lëkurës, i mushkërive, i kockave, i zorrës së trashë, i pankreasit, i tiroides, i kalimit biliar, i qelizave të flokëve, i zgavrës së gojës, i nazo-faringut, i faringut, i buzës, i gjuhës, i gojës, i zorrës së hollë, i zorrës së trashë-rektum, i zorrës së trashë, i rektumit, i trurit dhe i sistemit nervor qendror, i bronkes, i mëlçisë, i kanalit biliar intrahepatik, i veshkës dhe legenit renal, i fshikëzës urinare, i korpusit të mitrës, i qafës së mitrës ose i zgavrës gojore, glioblastoma, neuroblastoma, keratoakantoma, karcinoma epidermoide, karcinoma me qeliza të mëdha, karcinoma e mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC), karcinoma me qeliza të vogla, adenokarcinoma e mushkërive, adenoma, adenokarcinoma, karcinoma folikulare, karcinoma e padiferencuar, karcinoma papilare, seminoma, melanoma, sarkoma, karcinoma e fshikëzës, karcinoma e mëlçisë, karcinoma e veshkave, çrregullimet mieloide, limfoma, leuçemia e Hodgkin, kanceri hepatoqelizor, glioma / glioblastoma, kanceri endometrial, mieloma e shumëfishtë, leuçemia mielogjene akute, leuçemia mielogjene kronike, leuçemia limfocitike, leuçemia limfoide kronike (CLL), leuçemia mieloide, limfoma jo-Hodgkin, dhe adenoma viloze e zorrës.

**8.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është leuçemia e Hodgkin.

**9.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është leuçemia limfoide kronike (CLL).

**10.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është limfoma.

**11.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është limfoma jo-Hodgkin.

**12.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është leuçemia mielogjene akute.

**13.** Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është mieloma e shumëfishtë.



14. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është leucemia limfocitike.
15. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është leucemia mieloide.
16. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 6, ku çrregullimi i ndërmjetësuar nga BTK është artriti reumatoid, inflamacioni sistemik dhe lokal, artriti, inflamacioni që lidhet me shtypjen imunitare, refuzimi i transplantit të organeve, alergjitë, koliti ulceroz, sëmundja e Crohn, dermatiti, astma, lupusi eritematoz sistemik, sindroma e Sjogren, skleroza e shumëfishtë, skleroderma / skleroza sistemike, purpura trombocitopenike idiopatike (ITP), vaskuliti me antitrupa citoplazmatikë anti-neutrofilë (ANCA), sëmundja pulmonare obstruktive kronike (COPD), ose psoriazisi.
17. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 10, ku limfoma është limfomë e qelizave B.
18. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 10, ku limfoma është limfomë me qeliza të mëdha anaplastike.
19. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku limfoma është limfomë e sistemit nervor qendror primar.
20. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 10, ku limfoma është makroglobulinemia e Waldenstrom-it.
21. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është çrregullimi myeloid.
22. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është sarkoma.
23. Përbërësi ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 7, ku kanceri është tumori në tru.

(11) **10102**

(97) EP3581654 / 31/03/2021

(96) 19182616.3 / 26/12/2014

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/288

(54) **METODA DHE KOMPOZIME PËR FRENIMIN SPECIFIK TË GLIKOL OKSIDAZËS (HAO1) NGA ARN ME DY FIJE**

30/06/2021

(30) 201361921181 P 27/12/2013 US and 201461937838 P 10/02/2014 US

(71) Dicerna Pharmaceuticals, Inc.

33 Hayden Avenue, Lexington, Massachusetts 02421, US

(72) BROWN, Bob, D. (57 Grist Mill Road, Littleton, MA 01460) ;DUDEK, Henryk, T. (105 Overbrook Drive, Wellesley, MA 02482)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një acid nukleik me dy fije (dsNA) që përfshin fijet e para dhe të dyta të acidit nukleik që formojnë një strukturë dupleks ku fija e parë e sipërpërmendur është 15-35 nukleotide në gjatësi dhe fija e dytë e sipërpërmendur është 19-35 nukleotide në gjatësi dhe ku dsNA e sipërpërmendur është komplementare me sekuencën e mARN të synuar HAO1 siç përcaktohet në SEQ. ID. NO: 1823 përgjatë të paktën 19

nukleotideve rradhazi të fijes së dytë të sipërpërmendur dhe zvogëlon shprehjen e mARN të synuar HAO1 kur futet në një qelizë gjitari e cila shpreh mARN e sipërpërmendur in vivo.

2. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 1 ku fija e dytë e sipërpërmendur është 100% komplementare me sekuencën e mARN HAO1 siç përcaktohet në SEQ. ID. No: 1823 përgjatë 21 nukleotideve rradhazi.

3. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2 ku fija e dytë e sipërpërmendur është 21, 22, 23, 24, 25, 26 ose 27 nukleotide në gjatësi.

4. Një dsNA siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme ku fija e dytë e sipërpërmendur përfshin 1-5 nukleotide me një fije në fundin e tij 3', në mënyrë të preferueshme 2 nukleotide me një fije në fundin e tij 3'.

5. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 4 ku fija e parë e sipërpërmendur është një fije ARN 21 nukleotide në gjatësi dhe fija e dytë e sipërpërmendur është një fije ARN (i) 23 nukleotide në gjatësi (ii) 100% komplementare me sekuencën e mARN HAO1 siç përcaktohet në SEQ. ID. NO: 1823 përgjatë 21 nukleotideve rradhazi dhe (iii) ka një tejkalim 3' të 2 nukleotideve në gjatësi.

6. Një dsNA siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 5 i cili përfshin lidhje internukleotidike fosforotioate.

7. Një dsNA siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 6 ku fija e parë e sipërpërmendur dhe/ose fija e dytë e sipërpërmendur përfshin një ose më shumë nukleotide të modifikuara.

8. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 7 ku secili nukleotid i fijes së parë të sipërpërmendur dhe/ose secili nukleotid i fijes së dytë të sipërpërmendur është një nukleotid i modifikuar.

9. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 7 ose pretendimin 8 ku secili nukleotid i modifikuar është në mënyrë të pavarur një nukleotid i modifikuar 2'-O-metil ose 2'-fluoro.

10. Një dsNA siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 7 deri në 9 i cili është bashkuar me një pjesë GalNac.

11. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 10 ku një pjesë GalNac është bashkuar me nukleotidin terminal 3' të fijes së parë të sipërpërmendur.

12. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 10 i cili është një dsNA siç pretendohet në pretendimin 5 më tej që ka një pjesë GalNac të bashkuar me nukleotidin terminal 3' të fijes së parë të sipërpërmendur.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin një dsNA sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Një dsNA siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në terapi në një subjekt ku dsNA administrohet në një sasi të mjaftueshme për të zvogëluar shprehjen e mARN HAO1 në subjekt.

15. Një dsNA për përdorim në terapi sipas pretendimit 14 ku përdorimi i sipërpërmendur administrohet për trajtimin e hiperoksalurisë primare (PH1).

16. Një dsNA siç pretendohet në pretendimin 12 për përdorim në trajtimin e PH1.

17. Një dsNA për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 14 deri në 16 ku dsNA e sipërpërmendur administrohet në mënyrë subkutane.

(11) **10074**

(97) EP3021852 / 27/01/2021

(96) 14826212.4 / 18/07/2014

(22) 19/04/2021

(21) AL/P/ 2021/289

(54) **STEROIDET NEUROAKTIVE, KOMPOZIMET, DHE PËRDORIMET E TYRE**  
24/06/2021

(30) 201361856592 P 19/07/2013 US

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, US

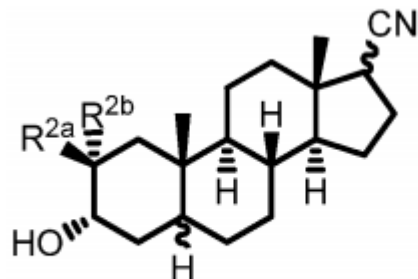
(72) ROBICHAUD, Albert, Jean (2 Earhart Street 915, Cambridge, MA 02141); MARTINEZ BOTELLA, Gabriel (17 Parmenter Road, Wayland, MA 01778); HARRISON, Boyd L. (9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550) ;SALITURO, Francesco Gerald (25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

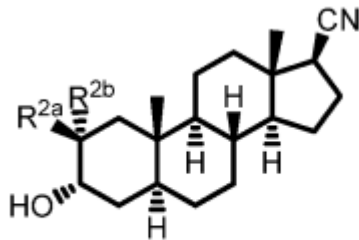
1. Një përbërje e Formulës (II):



Formula (II)

ku:  
R<sup>2b</sup> është hidrogjen dhe R<sup>2a</sup> është C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil i pazëvendësuar, metoksi, etoksi i zëvendësuar, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi; dhe ku etoksi i zëvendësuar është OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ose -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

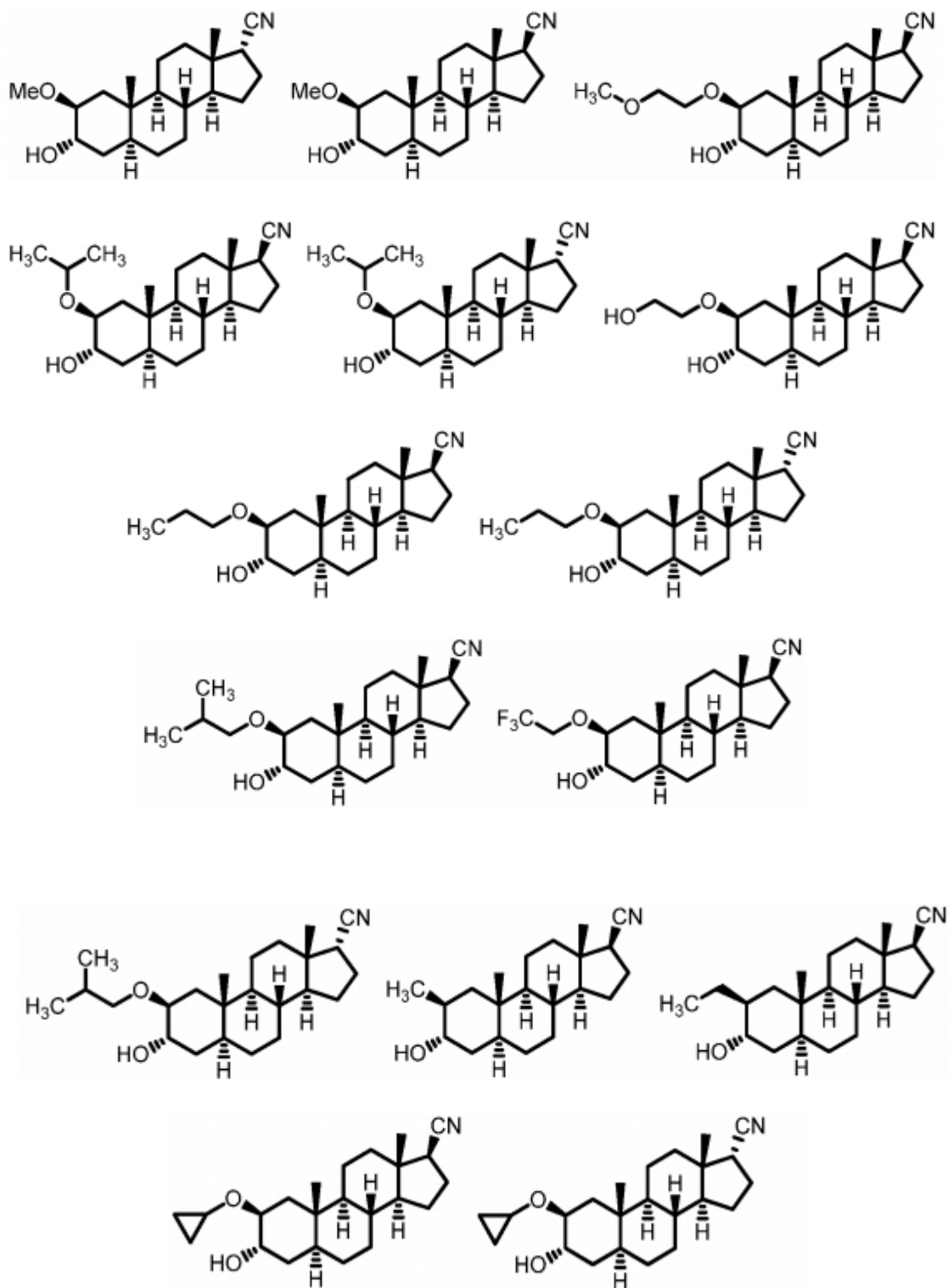
2. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është një përbërje e Formulës (IIb):



Formula (IIb)

ku:  
R<sup>2b</sup> është hidrogjen dhe R<sup>2a</sup> është C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil i pazëvendësuar, metoksi, etoksi i zëvendësuar, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi; dhe ku etoksi i zëvendësuar është OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ose -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 e zgjedhur nga:



4. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 4 për përdorim në terapi.

6. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 4 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të lidhur me SNQ të zgjedhur nga një çrregullim i gjumit, një çrregullim i humorit, një çrregullim i spektrit skizofreni, një çrregullim konvulsiv, një çrregullim i kujtesës dhe/ose njohjes, një çrregullim i lëvizjes, një çrregullim i personalitetit, çrregullim i spektrit të autizmit, dhimbje,

dëmtim traumatik i trurit, një sëmundje vaskulare, një çrregullim i abuzimit të substancave dhe/ose sindroma e tërheqjes, ose tingëllimë në vesh në një subjekt në nevojë të saj.

7. Përbërja për përdorim e pretendimit 6, ku çrregullimi i lidhur me SNQ është një çrregullim i humorit.

8. Përbërja për përdorim e pretendimit 7, ku çrregullimi i humorit është depresion.

9. Përbërja për përdorim e pretendimit 8, ku depresioni është depresion pas lindjes.

(11) **10103**

(97) EP2975051 / 14/04/2021

(96) 15181155.1 / 25/06/2010

(22) 20/04/2021

(21) AL/P/ 2021/292

(54) **ANTITRUPA BISPECIFIKË TË IZOLUAR LEHTËSISHT ME FORMAT NATYROR TË IMUNOGLOBULINËS**

30/06/2021

(30) 220687 P 26/06/2009 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) DAVIS, Samuel (332 West 88th Street Apt. B2, New York, NY 10024); MACDONALD, Douglas (260 West End Avenue Apt. 10C, New York, NY 10023); SMITH, Eric (310 Lexington Avenue Apt. 4E, New York, NY 10016); OLSON, Kara Louise (30 Prospect Street, White Plains, NY 10605)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për të izoluar një antitrup bispecifik, metoda që përfshin izolimin e antitrupit bispecifik duke përdorur një mbështetës të afinitetit të proteinës A dhe duke vënë në punë një gradient të pH në prezencën e një modifikuesi jonik në një përqëndrim prej 0.15M - 1.0M; ku modifikuesi jonik është një kripë klorid e një metali alkalik ose një metali alkalik toke; ku antitrupi bispecifik përfshin dy vargje të rëndë që njohin dy epitope të ndryshëm ose dy antigjene të ndryshëm dhe dy vargje të lehtë që kanë variabla identike dhe domene konstante; ku domeni CH3 i një prej vargjeve të rëndë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, dhe SEQ ID NO: 5 dhe domeni CH3 i vargut të dytë të rëndë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, dhe SEQ ID NO: 6.

2. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku modifikuesi jonik është NaCl, KCl, LiCl, CaCl<sub>2</sub>, ose MgCl<sub>2</sub>.

3. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku modifikuesi jonik është prezent në një përqëndrim prej 0.15 M deri në 0.5 M ose në një përqëndrim prej 0.5 M deri në 1 M.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku gradienti i pH është nga pH 3.9 deri në pH 4.5, ose nga pH 4.0 deri në pH 4.4, ose nga pH 4.1 deri në pH 4.3, opsionalisht ku gradienti është një gradient linear.

(11) **10092**

(97) EP3510050 / 07/04/2021

(96) 18799772.1 / 09/11/2018

(22) 21/04/2021

(21) AL/P/ 2021/296

(54) **KITOSAN I NGARKUAR ANIONIKISHT**

28/06/2021

(30) 1761314 28/11/2017 FR

(71) Kiomed Pharma

Rue Haute Claire 4, 4040 Herstal, BE

(72) CHAUSSON, Mickaël (Chemin de Nalonsart 3, 4500 Huy); DOUETTE, Pierre (Avenue Louis Piedboeuf 4, 4053 Embourg); GAUTIER, Sandrine Emilia (Rue Bois l'Evêque 132, 4000 Liege);

VAESEN, Philippe (Voie des Fosses 21, 4672 Saint Remy); CHOUMANE, Houtaï (Avenue Louis

Piedboeuf 5, 4053 Embourg) ;ROCASALBAS, Guillermo (Rue Saint-Laurent 54,Boîte 2.3., 4000 Liege)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kitosan karboksialkil që ka njësi glukozamine, njësi glukozamine N-acetil dhe njësi glukozamine të zëvendësuar nga një grup karboksialkil, kitosani karboksialkil i sipërpërmendur që ka një potencial zeta, të matur në pH 7.5, që është më i vogël se ose i barabartë me -18 mV, kitosani karboksialkil ka një shkallë të acetilimit të përfshirë mes 40% dhe 80%, të shprehur në numër molesh të njësive të glukozaminës N-acetil në lidhje me numrin e moleve të njësive totale dhe që ka një shkallë të zëvendësimit nga një grup karboksialkil më i madh se 50%, i shprehur si numri i moleve të zëvendësuesit në lidhje me numrin e moleve të njësive totale.

2. Një kitosan karboksialkil sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** kitosani karboksialkil i sipërpërmendur ka një potencial zeta, të matur në pH 7.5, që është më pak ose i barabartë me -20 mV, dhe në mënyrë të preferuar më pak ose i barabartë me -22 mV.

3. Një kitosan karboksialkil sipas pretendimit 1 ose 2, kitosani karboksialkil i sipërpërmendur që ka një shkallë të zëvendësimit nga një grup karboksialkil që është më i madh se 70%, për shembull më pak 200%, i shprehur si numri i moleve të zëvendësuesit në lidhje me numrin e moleve të njësive totale.

4. Një kitosan karboksialkil sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, **karakterizuar në atë që** kitosani është derivuar nga miceli i një fungusi të tipit *Ascomycetes*, dhe në veçanti nga *Aspergillus*

niger, dhe/ose nga një fungus *Basidiomycetes*, dhe në veçanti *Lentinula edodes* (shiitake) dhe/ose *Agaricus bisporus* (kërpudha button). Në mënyrë të preferuar, kitosani është derivuar nga *Agaricus bisporus*.

5. Një kitosan karboksialkil sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, **karakterizuar në atë që** kitosani karboksialkil është një kitosan i N-karboksiluar dhe O-karboksiluar.

6. Një kitosan karboksialkil sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** kitosani karboksialkil është reacetiluar.

7. Një kitosan karboksialkil sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **karakterizuar në atë që** ai është sterilizuar.

8. Një kompozim **karakterizuar në atë që** ai përfshin të paktën një kitosan karboksialkil të përcaktuar sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7.

9. Një kompozim sipas pretendimit 8, **karakterizuar në atë që** kompozimi gjithashtu përfshin një biopolimer tjetër nga kitosan karboksialkil.

10. Një kompozim sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** biopolimeri është një polisakarid, i oksiduar ose jo, i kryqkëmbyer ose jo nga lidhje kovalente.

11. Një kompozim sipas pretendimit 9, **karakterizuar në atë që** biopolimeri është acid hialuronik ose hialuronat natriumi, i kryqkëmbyer ose jo nga lidhje kovalente.

12. Një kompozim i injektuar **karakterizuar në atë që** ai përfshin të paktën një kitosan karboksialkil të përcaktuar sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7.

13. Një kompozim farmaceutik, **karakterizuar në atë që** ai përfshin të paktën një kitosan karboksialkil të përcaktuar sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7.

14. Një kompozim sipas pretendimit 12 ose 13, **karakterizuar në atë që** kompozimi gjithashtu përfshin një biopolimer tjetër nga kitosani karboksialkil.

15. Një kompozim sipas pretendimit 14, **karakterizuar në atë që** biopolimeri është një polisakarid, i oksiduar ose jo, i kryqkëmbyer ose jo nga lidhje kovalente.

16. Një kompozim sipas pretendimit 14, **karakterizuar në atë që** biopolimeri është acid hialuronik ose hialuronat natriumi, i kryqkëmbyer ose jo nga lidhje kovalente.

17. Një kompozim sipas çdo njërit prej pretendimeve 12 deri në 16, **karakterizuar në atë që** kompozimi është i përdorur si një kompozim farmaceutik që është i injektueshëm, i implantueshëm ose i përshtatshëm për instilim, ose një pajisje mjekësore që është e injektueshme, e implantueshme ose e përshtatshme për instilim.

18. Një kompozim sipas pretendimit 17, për përdorim një metodë trajtimi terapeutik, për shembull që përfshin instilimin ose injektimin e kompozimit të sipërpërmendur, nëpërmjet një rruge subkutane, intradermale, okulare, intraokulare, ose intra-artikulare, për shembull për riparimin ose plotësimin e të paktën një indi të trupit që kërkon riparim ose plotësim.

19. Një kompozim sipas pretendimit 18, **karakterizuar në atë që** indi i trupit është zgjedhur nga inde që i përkasin kordave vokale, muskujve, ligamenteve, tendinave, kërceve, organeve seksuale, kockave, kyçeve, syve, dermës, ose çdo njërit prej kombinimeve të tyre, dhe më shumë veçanërisht në nyjet e kyçeve.

20. Një kompozim sipas pretendimit 18 ose 19, për përdorimin e tij në një metodë trajtimi për të trajtuar osteoartritin, ose në riparimin e një defekti të kërcit, për shembull me anë të injeksionit në lëngun sinovial ose pas përzierjes me gjakun dhe implantimin në kërc.

21. Një pajisje mjekësore, për shembull një implant mjekësor, **karakterizuar në atë që** ai përfshin ose përbëhet prej një kompozimi siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 8 deri në 20.

22. Një metodë përgatitje për të përgatitur një kompozim që përfshin një kitosan karboksialkil të përcaktuar sipas çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 20, metoda e sipërpërmendur që përmban:

- shpërbërja e një kitosani karboksialkil të përcaktuar sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 në një tretësirë ujore, në mënyrë të preferuar ujë, opsionalisht të tamponuar, në mënyrë të preferuar që ka një pH të përfshirë mes 6.2 dhe 8.5, dhe në mënyrë të preferuar mes 6.5 dhe 7.5;
- rregullimi opsional i pH në një pH të dëshiruar, në përgjithësi te pH fiziologjik për aplikimin e synuar, për shembull duke shtuar një agjent tamponik, një bazë ose një acid;



- shtimi opsional i eksipientëve të tjerë, të tillë si për shembull një sheqer reduktues, për shembull sorbitol ose manitol;
- rregullimi opsional i osmolalitetit final të kompozimit.

(11) **10091**

(97) EP3322711 / 10/03/2021

(96) 16813437.7 / 23/06/2016

(22) 22/04/2021

(21) AL/P/ 2021/298

(54) **FRENUESIT HPK1 DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE**

28/06/2021

(30) 201562184348 P 25/06/2015 US

(71) University Health Network

190 Elizabeth Street R. Fraser Elliott Building - Room 1S-417, Toronto, Ontario M5G 2C4, CA

(72) SAMPSON, Peter Brent (1320 Ridgebank Drive, Oakville, Ontario L6M 4A5); LIU, Yong (1066

Harcroft Court, Oakville, Ontario L6H 3K5); LI, Sze-Wan (509 Roselaw Avenue, Toronto, Ontario M5N

1K2); PAULS, Heinz W. (460 Fourth Line, Oakville, Ontario L6L 5A4); PATEL, Narendra Kumar B. (21

Beachsurf Road, Brampton, Ontario L6R 2R4); LAUFER, Radoslaw (2145 Meadowglen Drive, Oakville,

Ontario L6M 4C8); NG, Grace (23 Staglin Court, Markham, Ontario L6C 0K8) ;LANG, Yunhui (50

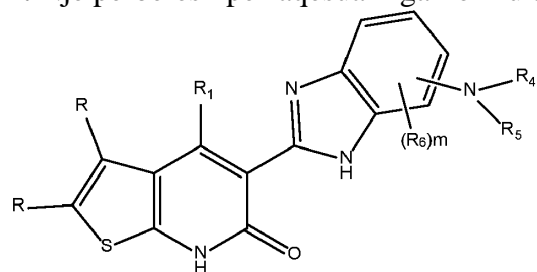
Redbud Street, Markham, Ontario L6C 1G5)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës i përfaqësuar nga Formula (I-A):



(I-A)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R është H, -F, -Cl, -Br, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilen-OH ose heterociklil monociklik 4-7 anëtarësh jodetyrimisht i zëvendësuar me 1-3 grupe të përzgjedhur nga -F, -Cl, -Br, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkil, ose -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi;

R<sub>1</sub> është -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ose -OR<sup>a1</sup>;

R<sup>a</sup> në çdo shfaqje është në mënyrë të pavarur -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cikloalkil, heterociklil monociklik -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 3-7 anëtarësh, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-i urëzuar (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)cikloalkil, heteroaril - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 5-10 anëtarësh jodetyrimisht i zëvendësuar; ose heterociklil i urëzuar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 6-12 anëtarësh, ku -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cikloalkil, heterociklil monociklik - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 3-7 anëtarësh, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-i urëzuar (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)cikloalkil, heteroaril - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 5-10 anëtarësh, ose heterociklil i urëzuar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 6-12 anëtarësh, është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1-3 grupe të përzgjedhur nga -F, -Cl, -Br, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, okso, - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilen-OH, ose -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilen-NH<sub>2</sub>;

R<sup>b</sup> në çdo shfaqje është në mënyrë të pavarur -H ose -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil; ose

R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup>, së bashku me azotin tek i cili ata bashkohen, formojnë -(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)heterociklil;

$R^{a1}$  në çdo shfaqje është në mënyrë të pavarur -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cikloalkil, heterociklil 3-10 anëtarësh, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aril, ose heteroaril 3-10 anëtarësh;

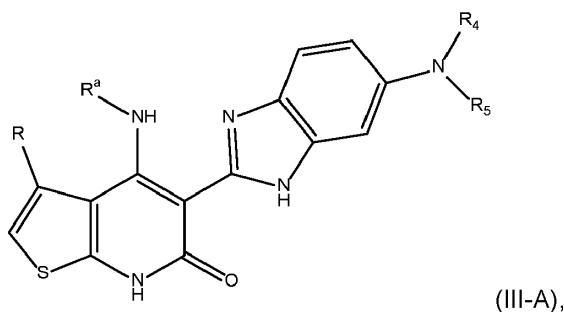
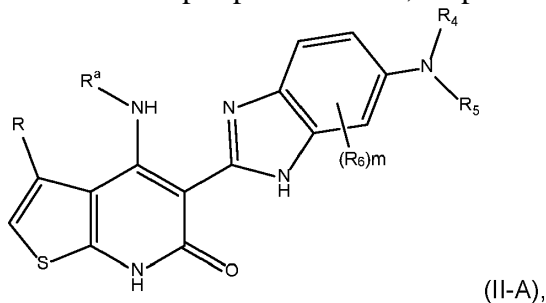
$R_4$  dhe  $R_5$ , së bashku me azotin tek i cili ata bashkohen, formojnë heterociklil monociklik 4-7 anëtarësh ose heterociklil të urëzuar 6-12 anëtarësh, ku heterociklili monociklik 4-7 anëtarësh ose heterociklili i urëzuar 6-12 anëtarësh është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1-3 grupe të përzgjedhur nga -F, -Cl, -Br, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, okso, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilen-OH, ose -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilen-NH<sub>2</sub>;

$R_6$  në çdo shfaqje është në mënyrë të pavarur -F, -Cl, -Br, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalkil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil, (C<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>)cikloalkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalkoksi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkilen-OH, ose -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkilen-NH<sub>2</sub>;

m është 0, 1, 2, ose 3; dhe

n është 0, 1, ose 2.

2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ku përbërësi përfaqësohet nga Formula (II-A) ose (III-A):



3. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose 2, ku  $R_4$  dhe  $R_5$ , së bashku me azotin tek i cili ata bashkohen, formojnë -N-alkil-piperazinil ose morfolinil, ku piperazinili ose morfolinili është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1-2 grupe të përzgjedhur nga -F, -Cl, -Br, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalkil, ose-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi.

4. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku  $R^a$  në çdo shfaqje është në mënyrë të pavarur -H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cikloalkil, heterociklil monociklik -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 3-6 anëtarësh, ku -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cikloalkil ose - heterociklili monociklik (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 3-6 anëtarësh është jodetyrimisht i zëvendësuar me 1-3 grupe të përzgjedhur nga -F, -Cl, - Br, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, ose -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi; dhe n është 0 ose 1.

5. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku R është H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi, N-piperazinil.

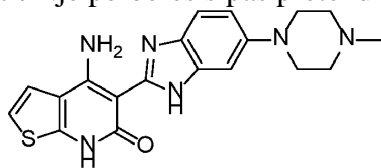
6. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5, ku R është H.

7. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ku  $R_4$  dhe  $R_5$ , së bashku me azotin tek i cili ata bashkohen, formojnë -N-metil-piperazinil ose morfolinil, të dyja prej të cilave zëvendësohen jodetyrimisht

me një ose dy metil.

8. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 7, ku R<sup>a</sup> në çdo shfaqje është në mënyrë të pavarur -H; -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cikloalkil jodetyrimisht i zëvendësuar me -OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-tetrahydro-2H-piran; morfolinil; piperidinil jodetyrimisht i zëvendësuar me -F, -OH ose metil; ose tetrahidrofuran; dhe n është 0 ose 1.

9. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku përbërësi është:



10. Një përbërje farmaceutike, që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, dhe një bartës (transportues) ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekësi.

12. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e kancerit.

13. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e kancerit në kombinim me një mjekim të dytë anti-kancer, i tillë si një agjent kemoterapeutik, një agjent terapeutik i targetuar, rrezatimi ose kirurgjia.

14. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 9, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e kancerit në kombinim me një agjent imunomodulator, i tillë si një frenues i pikave të kontrollit, i tillë si antitropi anti-PD-1, antitropi anti-CTLA4 ose antitropi anti-PD-L1, ose një frenues i oksidimit triptofan, i tillë si frenuesi IDO1, IDO2 ose TDO2.

(11) **10093**

(97) EP3452463 / 24/03/2021

(96) 17720147.2 / 02/05/2017

(22) 26/04/2021

(21) AL/P/ 2021/309

(54) **DERIVATE TË PIRIDINILTRIAZOLIT TË ZËVENDËSUARA ME AMIDE DHE PËRDORIMET E TYRE**

28/06/2021

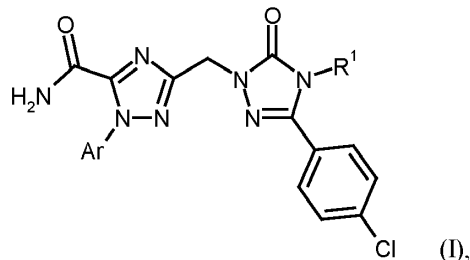
(30) 16168165 03/05/2016 EP

(71) Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

(72) FÜRSTNER, Chantal (Arnoldstr. 33, 45478 Mülheim/Ruhr); TINEL, Hanna (In der Beek 16, 42113 Wuppertal); COLLIN, Marie-Pierre (Bläsiring 26/1, 79576 Weil am Rhein); LUSTIG, Klemens (Falkenberg 159, 42113 Wuppertal); BUCHMÜLLER, Anja (Baderweg 72a, 45259 Essen); SCHMECK, Carsten (Carl-Friedrich-Goerdeler-Straße 24, 45472 Mülheim); KOLKHOF, Peter (Falkenberg 121, 42113 Wuppertal); KRETSCHMER, Axel (Am Acker 23, 42113 Wuppertal); MONDRITZKI, Thomas (Julienstrasse 59, 45130 Essen); POOK, Elisabeth (Im Lehbruch 24, 42109 Wuppertal); WASNAIRE, Pierre (Am Botanischen Garten 41, 40225 Düsseldorf); SCHIRMER, Heiko (Dingshauser Straße 51a, 42655 Solingen); NEUBAUER, Thomas (Kleiberweg 5c, 42111 Wuppertal); WITTEW, Matthias, Beat

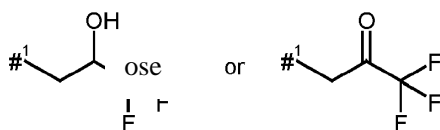
(Rüchligweg 49, 4125 Riehen); DRÖBNER, Karoline (Lukasstrasse 2, 42553 Velbert) ;CERNECKA, Hana (Augustastrasse 85, 42119 Wuppertal)  
 (74) Krenar LOLOÇI  
 Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)  
 (57)

1. Një përbërje e formulës së përgjithshme (I)



në të cilën

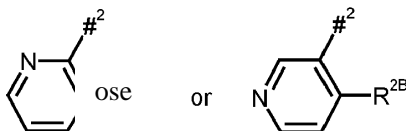
R<sup>1</sup> përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

#<sup>1</sup> përfaqëson pikën e lidhjes me atomin e azotit,

Ar përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

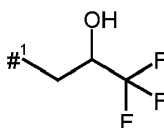
#<sup>2</sup> përfaqëson pikën e lidhjes me atomin e azotit,

R<sup>2A</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga një atom klor, një atom brom, trifluorometil, trifluorometoksi, etoksikarbonil dhe -C(=O)NH<sub>2</sub>,

R<sup>2B</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga një atom klor, trifluorometil, dhe etoksikarbonil, ose një kripë, hidrat dhe/ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

2. Një përbërje e formulës së përgjithshme (I) sipas Pretendimit 1, ku

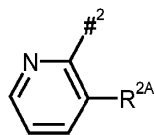
R<sup>1</sup> përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

#<sup>1</sup> përfaqëson pikën e lidhjes me atomin e azotit,

Ar përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

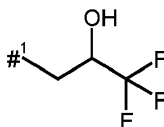
#<sup>2</sup> përfaqëson pikën e lidhjes me atomin e azotit,

R<sup>2A</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga një atom klor, një atom brom, trifluorometil, trifluorometoksi, etoksikarbonil dhe -C(=O)NH<sub>2</sub>,

ose një kripë, hidrat dhe/ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

3. Një përbërje e formulës së përgjithshme (I) sipas Pretendimit 1 ose 2, ku

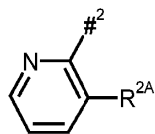
R<sup>1</sup> përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

#<sup>1</sup> përfaqëson pikën e lidhjes me atomin e azotit,

Ar përfaqëson një grup të formulës



në të cilën

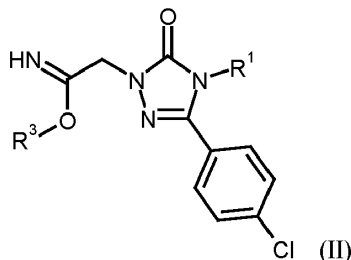
#<sup>2</sup> përfaqëson pikën e lidhjes me atomin e azotit,

R<sup>2A</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga një atom klor, trifluorometil dhe trifluorometoksi,

ose një kripë, hidrat dhe/ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

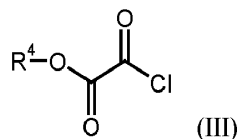
4. Një metodë e përgatitjes së një përbërjeje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 metoda e sipërpërmendur që përfshin hapin e

[A] e lejimit të një përbërjeje të ndërmjetme të formulës (II):



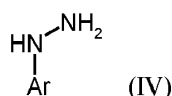
në të cilën R<sup>1</sup> është siç përcaktohet për përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3,

$R^3$  përfaqëson një grup ( $C_1$ - $C_4$ )-alkil, në veçanti një grup metil, për të reaguuar në një hap të parë në prani të një baze, dhe në mënyrë opsionale një kripte bakri, me një përbërje të formulës së përgjithshme (III):



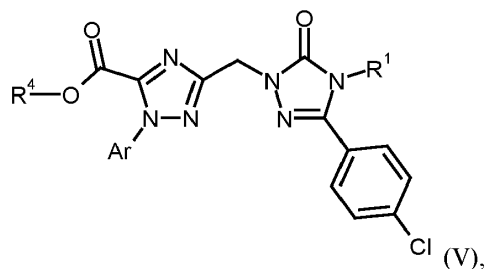
në të cilën

$R^4$  përfaqëson një grup ( $C_1$ - $C_4$ )-alkil, në veçanti një grup metil, për të dhënë një përbërje të ndërmjetme, e cila më pas lejohet të reagojë në prani të një baze në një hap të dytë me një përbërje hidrazine të formulës së përgjithshme (IV) ose një kripte përkatëse të saj



në të cilën Ar është siç përcaktohet për përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3,

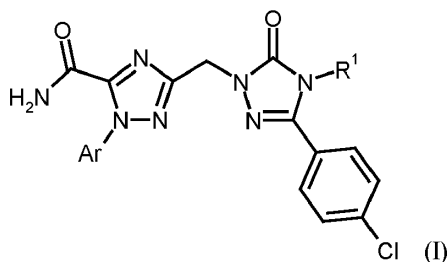
duke dhënë kështu një përbërje të formulës së përgjithshme (V) :



në të cilën  $R^1$  dhe Ar janë siç përcaktohet për përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, dhe

$R^4$  përfaqëson një grup ( $C_1$ - $C_4$ )-alkil, në veçanti një grup metil, të ndjekur nga një hap pasues

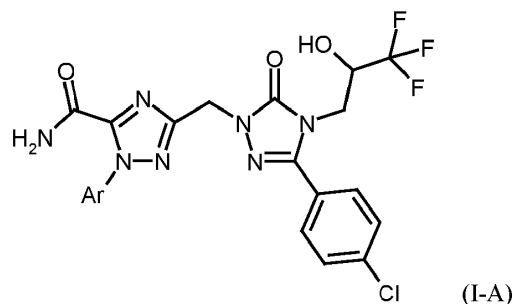
[B] të lejimit të përbërjes së formulës (V) të marrë në hapin [A] të reagojë me amoniakun duke dhënë kështu një përbërje të formulës së përgjithshme (I):



në të cilën  $R^1$  dhe Ar janë siç përcaktohet për përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3,

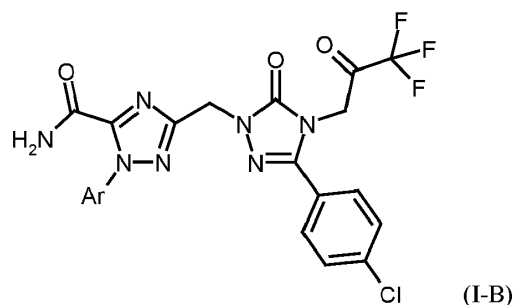
në mënyrë opsionale e ndjekur nga hapi

[C] shndërrimi i alkooleve të formulës së përgjithshme (I-A):



në të cilën Ar është siç përcaktohet për përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3,

në ketonet e formulës së përgjithshme (I-B):



në të cilën Ar është siç përcaktohet për përbërjen e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3,

duke përdorur metoda të njohura të oksidimit,

secili [A], [B] dhe [C] në mënyrë opsionale ndjekur, ku është e përshtatshme, nga (i) ndarja e përbërjeve të formulës (I) të marra kështu në enantiomerët e tyre përkatës, dhe/ose (ii) shndërrimi i përbërjeve të formulës (I) në hidratet, tretësit, kripërat e tyre përkatëse dhe/ose hidratet ose tretësit e kripërave me anë të trajtimit me tretësit përkatës dhe/ose acidet ose bazat.

**5.** Përbërja siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve.

**6.** Përbërja siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në një metodë për trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve akute dhe kronike të veshkave duke përfshirë nefropatinë diabetike, dështimin akut dhe kronik të zemrës, preeklampsinë, sëmundjen arteriale periferike (PAD), mosfunksionimin mikrovaskular koronar (CMD), sindromën e Raynaud dhe dismenorrean.

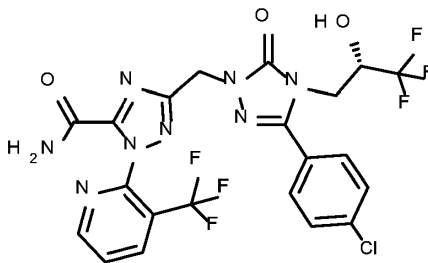
7. Përdorim i një përbërjeje siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 3 për prodhimin e një kompozimi farmaceutik për trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve akute dhe kronike të veshkave duke përfshirë nefropatinë diabetike, dështimin akut dhe kronik të zemrës, preeklampsinë, sëmundjen arteriale periferike (PAD), mosfunksionimin mikrovaskular koronar (CMD), sindromën e Raynaud dhe dismenorëan.

8. Kompozimi farmaceutik që përfshin një përbërje siç përcaktohet në ndonjërin prej Pretendimeve 1 deri në 3 dhe një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Kompozimi farmaceutik i Pretendimit 8 që përfshin një ose më shumë përbërës të parë aktiv të një përbërje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, dhe një ose më shumë përbërës aktiv të mëtejshëm, në veçanti një ose më shumë agjentë terapeutik shtesë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej diuretikë, angiotenzinë Të gjithë antagonistët, frenuesit ACE, bllokuesit e receptorëve beta, antagonistët e receptorëve mineralokortikoidë, antidiabetikët, nitratat organike dhe dhuruesit e NO, aktivizuesit dhe stimuluesit e ciklazës së tretshme guanilate (sGC), agjentë antiinflamatorë, agjentë immunosupresivë, lidhës fosfati dhe/ose përbërje të cilat modulojnë metabolizmin e vitaminës D.

10. Kompozimi farmaceutik siç përcaktohet në Pretendimin 8 ose 9 për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e sëmundjeve akute dhe kronike të veshkave duke përfshirë nefropatinë diabetike, dështimin akut dhe kronik të zemrës, preeklampsinë, sëmundjen arteriale periferike (PAD), mosfunksionimin mikrovaskular koronar (CMD), sindromën e Raynaud dhe dismenorëan.

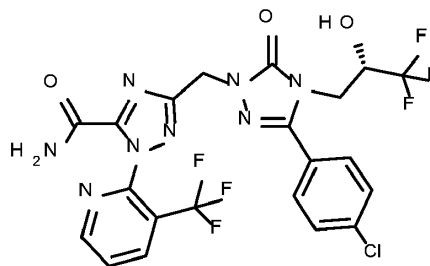
11. 3-({3-(4-Klorofenil)-5-okso-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroksipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazole-5-karboksamid sipas Pretendimit 1 të formulës vijuese



ose një kripë, hidrat dhe/ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj.



12. Përbërja e pretendimit 11, ku përbërja është 3-({3-(4-Klorofenil)-5-okso-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroksipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il} metil)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazole-5-karboksamid i formulës vijuese



(11) **10110**

(97) EP3204386 / 03/03/2021

(96) 15848476.6 / 05/10/2015

(22) 26/04/2021

(21) AL/P/ 2021/310

(54) **PËRBËRJET AMINOPURIN TË ZËVENDËSUARA, KOMPOZIMET E TYRE, DHE METODAT E TRAJTIMIT ME TO**

01/07/2021

(30) 201462060339 P 06/10/2014 US

(71) Signal Pharmaceuticals, LLC

10300 Campus Point Drive Suite 100, San Diego, CA 92121, US

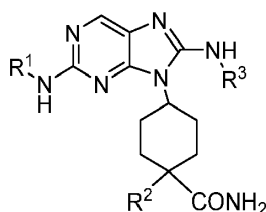
(72) HANSEN, Joshua (5633 Bellevue Avenue, La Jolla, CA 92037); ALEXANDER, Matthew (12488 Carmel Cape, San Diego, CA 92130); BAHMANYAR, Sogole (P.O. Box 3693, Rancho Santa Fe, CA 92067); BOYLAN, John Fredrick (10486 Harvest View Way, San Diego, CA 92128); HUANG, Dehua (11363 Stable Glen Place, San Diego, CA 92130); HUBBARD, Robert (7684 Marker Road, San Diego, CA 92078); JEFFY, Brandon (5548 Rabbit Ridge Road, San Diego, CA 92130); LEISTEN, Jim (771 Leeward Avenue, San Marcos, CA 92078); MOGHADDAM, Mehran (4971 Sterling Grove Lane, San Diego, CA 92130); RAHEJA, Raj K. (12739 Beeler Creek Trail, Poway, CA 92064); RAYMON, Heather (3520 Vista de la Orilla, San Diego, CA 92117); SCHWARZ, Kimberly (4342 Post Road, San Diego, CA 92117); SLOSS, Marianne (11979 Dapple Way, San Diego, CA 92128); TORRES, Eduardo (1855 49th Street, San Diego, CA 92102); TRAN, Tam Minh (8953 Libra Drive, San Diego, CA 92126); XU, Shuichan (9650 Deer Trail Place, San Diego, CA 92127); ZHAO, Jingjing (8323 Bryn Glen Way, San Diego, CA 92129)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I):



(I)

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

$R^1$  është heterociklil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar jo-aromatik, në mënyrë të preferuar ku  $R^1$  është:

(i) oksetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidro-tiopirandioksid, piperidil, oksepanil, ose oksaspiroheptil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; ose

(ii) i zëvendësuar me një ose me shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, OR,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)R^5$ ,  $C(=O)OR^6$ ,  $C(=O)NRR^7$ ,  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, heteroaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, alkilaril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku secili R është në mënyrë të pavarur H ose  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;  $R^4$  është i zëvendësuar ose i pazëvendësuar  $C_{1-3}$  alkil, ose aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;  $R^5$  është  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;  $R^6$  është  $C_{1-6}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; dhe  $R^7$  është  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose aril i zëvendësuar ose i pazëvendësuar; ose

(iii) oksetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidro-tiopirandioksid, piperidil, oksepanil, ose oksaspiroheptil , optionally i zëvendësuar me një ose me shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga F, OH,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2$ -tozil,  $C(=O)CH_3$ ,  $C(=O)OCH_3$ ,  $C(=O)O$ -tert-butil,  $C(=O)O$ -izopropil,  $C(=O)NHCH_3$ ,  $C(=O)NH$ -fenil, metil, etil, izopropil,  $CH_2OH$ , fenil, piridil, ose benzil;

$R^2$  është H ose  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;

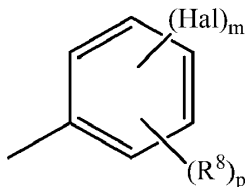
$R^3$  është fenil, i zëvendësuar me një ose më shumë halogjen, në mënyrë opsionale i zëvendësuar më tej me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, CN, dhe -OR', ku secili R' është në mënyrë të pavarur  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku  $R^2$  është H ose  $CH_3$ .

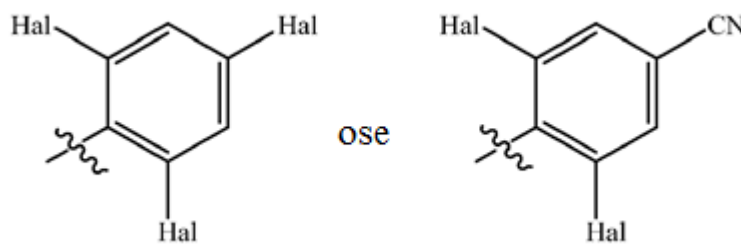
3. Përbërja e pretendimit 1 ose 2,

ku  $R^3$  është orto-halogjen i zëvendësuar fenil; ose

ku  $R^3$  është para-halogjen i zëvendësuar fenil; ose  
 ku  $R^3$  është orto, orto-dihalogjen i zëvendësuar fenil; ose  
 ku  $R^3$  është orto, para-dihalogjen i zëvendësuar fenil; ose  
 ku  $R^3$  është 2,4,6-trihalogjen i zëvendësuar fenil; ose  
 ku  $R^3$  është orto-halogjen, para-CN i zëvendësuar fenil; ose  
 ku  $R^3$  është



ku  
 secili Hal është në mënyrë të pavarur halogjen;  
 secili  $R^8$  është në mënyrë të pavarur  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, CN, ose OR';  
 secili  $R'$  është në mënyrë të pavarur  $C_{1-3}$  alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar;  
 m është 1-3;  
 dhe p është 0-2; në mënyrë të preferuar  
 (i) ku secili Hal është në mënyrë të pavarur Cl ose F; ose  
 (ii) ku secili  $R^8$  është në mënyrë të pavarur  $CH_3$ ,  $CF_3$ , CN, ose  $OCH_3$ ; ose  
 (iii) ku m është 2 ose 3; ose  
 (iv) ku p është 0 ose 1; ose  
 (v) ku  $R^3$  është



dhe secili Hal është në mënyrë të pavarur halogjen, në mënyrë të preferuar ku secili Hal është në mënyrë të pavarur F ose Cl.

4. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është:

(1s,4s)-4-(8-(3-klorofenilamino)-2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

- (1s,4s)-4-(8-(2,4-difluorofenilamino)-2-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-difluorofenilamino)-2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(3-klorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,4-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(3,4-diklorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(5-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,5-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

- (1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,3-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-5-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(3-fluoro-2-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-1-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(oksetan-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-(oksetan-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(oksetan-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,5-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-3-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-diklorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-fluoro-6-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(5-kloro-2,4-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,5-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,3,4-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-3-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2-fluoro-5-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,3,4-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-fluoro-6-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2-fluoro-6-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-6-fluoro-2-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,5-dikloro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-3-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-difluoro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-3-fluoro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-dikloro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-difluoro-6-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-3-fluoro-2-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-3,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluoro-3-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1,1-dioksidotetrahidro-2H-thiopiran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triklorofenil)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,5-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,5-dimetilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2-fluoro-3-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-5-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,5-difluoro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(1-fenilpiperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3,4-dikloro-2-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(6-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-difluoro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-metilfenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,



(3R,4S)-tert-butil 4-(9-((1s,4R)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-3-fluoropiperidine-1-karboksilat,

(3R,4S)-tert-butil 4-(9-((1s,4R)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-3-fluoropiperidine-1-karboksilat,

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(3R,4S)-tert-butil 4-(9-((1s,4R)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-3-fluoropiperidine-1-karboksilat,

(1s,4s)-4-(8-((4-kloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-((1,1-dioksidotetrahidro-2H-thiopiran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid,

(1s,4s)-4-(8-((2,4-dikloro-6-fluorofenil)amino)-2-((1,1-dioksidotetrahidro-2H-thiopiran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid,

(R)-tert-butil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-tert-butil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-tert-butil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-tert-butil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-tert-butil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-tert-butil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(4-hidroksitetrahydrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((3R,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-cianofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1 S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((3R,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1 S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3R,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((3R,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3R,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(5-kloro-2-fluorofenilamino)-2-((3S,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-((3R,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometoksi)fenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-difluoro-4-metoksifenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,3,4-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-3-cianofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((2S,4R)-2-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((2S,4R)-2-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

- (1s,4s)-4-(8-(3-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1r,4r)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,
- (1r,4r)-1-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1r,4r)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1 S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1 S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-1-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(oksepan-4-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,



- (1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(oksepan-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(oksepan-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(2-oksaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)-8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3 S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-bromo-2,6-diklorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-metilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-metilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-metilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-metil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-1-metil-4-(2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-etilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-1-etilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-etilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-((R)-1-etilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-izopropilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-1-izopropilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-izopropilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-izopropilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-fenilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(R)-izopropil 3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)piperidine-1-karboksilat,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-benzilpiperidin-3-ilamino)-8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-fenilpiperidine-1-karboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-tozilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-karbamoilcikloheksil)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)-N-metilpiperidine-1-karboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-acetilpiperidin-3-ilamino)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-(((3R,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triklorofenil)amino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksan-1-karboksamid,

(1S,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triklorofenil)amino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksan-1-karboksamid,

(1S,4s)-4-(8-((4-kloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-(((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid, ose

(1s,4s)-4-(8-((4-kloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid; ose

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

**5. Një përbërje, ku përbërja është:**

(1s,4s)-4-(8-(3-klorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-klorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-difluorofenilamino)-2-(1-metilciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(tert-butilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,



(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(izopropilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-metoksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-klorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4-diklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1 s,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-fluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(izopropilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4,6-triklorofenilamino)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilmetilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((R)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,3-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-metoksipropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-8-(2,3,4-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-2-hidroksipropilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(5-kloro-2-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1-(hidroksimetil)ciklopropil)metilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1-(hidroksimetil)ciklopropil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

- (1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,3,4-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(5-kloro-2-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(3-kloro-2-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,3,4-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,2S)-2-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,



(1s,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1r,3r)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1s,3s)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1s,3s)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-hidroksiciklobutilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1s,3s)-3-hidroksiciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3 S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(2,6-diklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1R,4s)-4-(2-(sek-butilamino)-8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,  
(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-8-(2,3,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,3,4-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,3-difluorofenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1 S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(3-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksi-4,4-dimetilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-diklorofenilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroksi-4-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

- (1S,4s)-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksi-3-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksi-3-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksi-3-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksi-3-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksi-3-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksi-3-metilcikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksibutan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-diklorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(izopropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheptilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3 S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1S,3 S)-3-hidroksicikloheptilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(2,2-difluoro-3-hidroksipropilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(2,2-difluoro-3-hidroksipropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(2,2-difluoro-3-hidroksipropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(2,2-difluoro-3-hidroksipropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

- (1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,3-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,5-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,
- (1r,4r)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,
- (1r,4r)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,



(1r,4r)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4r)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,2S)-2-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4r)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1r,4r)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(1-morpholinopropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(ciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-((1R,3 S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)- 1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((S)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((S)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((S)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((S)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-3,3-difluorociklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((S)-3,3-difluorociklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometoksi)fenilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometoksi)fenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometoksi)fenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometoksi)fenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3 S)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(((1 S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-(((1 S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(((1 S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,



(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-2-(((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(2-(((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(((1 S,2R)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(((1 S,2R)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-(((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)metilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(3,3-difluorociklobutilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(4-(2,5-dioksopirrolidin-1-il)cikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(4-(2,5-dioksopirrolidin-1-il)cikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)cikloheksilamino)-8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)cikloheksilamino)-8-(2-kloro-4,6-difluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)cikloheksilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)cikloheksilamino)-8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)cikloheksilamino)-8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-oksadiazol-5-il)cikloheksilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((1S,3 S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3 S)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(4-bromo-2,6-diklorofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,3-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1R,4s)-4-(8-(2,3-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((S)-1-hidroksipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,3-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(4,4-difluorocikloheksilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(4-ciano-2,6-difluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2-kloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(2-(3-(metilsulfonyl)ciklobutilamino)-8-(2,4,6-triklorofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-2-(3-(metilsulfonyl)ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-(3-(metilsulfonyl)ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid,

(1s,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-(metilsulfonil)ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid, ose

(1s,4s)-4-(8-(4-kloro-2,6-difluorofenilamino)-2-(3-(metilsulfonil)ciklobutilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid; ose

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

**6.** Përbërja e pretendimit 5, ku përbërja është (1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid.

**7.** Përbërja e pretendimit 5, ku përbërja është (1s,4s)-4-(2-(ciklobutilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid.

**8.** Përbërja e pretendimit 5, ku përbërja është (1s,4s)-4-(2-(3,3-difluorociklobutilamino)-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-9-il)-1-metil cikloheksanekarboksamid.

**9.** Përbërja e pretendimit 5, ku përbërja është (1s,4s)-4-(2-(ciklopentilamino)-8-(2,6-dikloro-4-cianofenilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid.

**10.** Përbërja e pretendimit 5, ku përbërja është (1S,4s)-4-(8-(2,6-dikloro-4-fluorofenilamino)-2-((R)-3,3-difluorociklopentilamino)-9H-purin-9-il)cikloheksanekarboksamid.

**11.** Përbërja e pretendimit 4, ku përbërja është (1R,4s)-4-(2-(((3R,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triklorofenil)amino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksan-1-karboksamid.

**12.** Përbërja e pretendimit 5, ku përbërja është (1R,4s)-4-(8-(2,4-dikloro-6-fluorofenilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroksicikloheksilamino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksanekarboksamid.

**13.** Përbërja e pretendimit 4, ku përbërja është (1S,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-8-((2,4,6-triklorofenil)amino)-9H-purin-9-il)-1-metilcikloheksan-1-karboksamid.

**14.** Përbërja e pretendimit 4, ku përbërja është (1S,4s)-4-(8-((4-kloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-(((3S,4R)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid.

15. Përbërja e pretendimit 4, ku përbërja është (1s,4s)-4-(8-((4-kloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)cikloheksan-1-karboksamid.

16. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-15, ku përbërja është në një përqëndrim prej 10 µM pengon përhapjen e qelizave të melanomës së paku rreth 50%.

17. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive të një përbërje të çdonjërit prej pretendimeve 1-16, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, ekscipient ose mjet.

18. Një metodë e frenimit të një kinaze në një qelizë që shpreh kinazën e përmendur, që përfshin kontaktimin e qelizës së përmendur me një sasi efektive të një përbërje të çdonjërit prej pretendimeve 1-16, ku metoda është një metodë *in vitro* ose një metodë *ex vivo*.

19. Përbërja e çdonjërit prej pretendimeve 1-16 për përdorim në një metodë për trajtimin ose parandalimin e melanomës, ku metoda përfshin administrimin të subjekti në nevojë të saj të një sasi efektive të përbërjes.

(11) **10094**

(97) EP3662932 / 07/04/2021

(96) 19215303.9 / 21/05/2012

(22) 29/04/2021

(21) AL/P/ 2021/315

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

28/06/2021

(30) 201161488660 P 20/05/2011 US

(71) H. Lundbeck A/S

Ottliavej 9, 2500 Valby, DK

(72) KOVACEVICH, Brian Robert (13916 233rd St. SE, Snohomish, WA 98296); GARCIA-MARTINEZ, Leon F. (4926 214th St. SE, Woodinville, WA 98072); OLSON, Katie (13235 86th Pl. NE, Kirkland, WA 98034); DUTZAR, Benjamin H. (3124A Franklin Ave. E, Seattle, WA 98102); BILLGREN, Jens J. (20225 Bothell Everett Highway Apt.617, Bothell, WA 98012); LATHAM, John A. (2409 10th Ave. NW, Seattle, WA 98119); MITCHELL, Danielle M. (6522B 24th Ave. NE, Seattle, WA 98115); MCNEILL, Patricia Dianne (1333 South 290th Place, Federal Way, WA 98003); JANSON, Nicole M. (8229 Fairway Dr NE, Seattle, WA 98115-5226); LOOMIS, Maria-Cristina (4807 196th St. SE, Bothell, WA 98012)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

- 1.** Një metodë e prodhimit të një antitropi anti-CGRP, metoda përfshin shprehjen e polinukleotideve të SEQ ID NO:192 dhe SEQ ID NO:194 në qelizat e majasë ose qelizat e gjitarëve.
- 2.** Metoda e pretendimit 1, ku qelizat e majasë janë qeliza *Pichia*, dhe qelizat e gjitarëve janë qeliza CHO, NSO ose HEK293.
- 3.** Metoda e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku qelizat e majasë janë qeliza *Pichia pastoris*.
- 4.** Metoda e secilit prej pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku qelizat e gjitarëve janë qeliza CHO.
- 5.** Metoda e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku polinukleotidet janë inkorporuar në një vektor shprehjeje.
- 6.** Metoda e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku vektori është një plasmid ose një vektor viral rekombinant.
- 7.** Metoda e secilit prej pretendimeve parardhëse, më tej përfshin pastrimin e antitropit.
- 8.** Metoda e pretendimit 7, ku pastrimi i trupi përfshin filtrimin e rrjedhës-kryq, precipitimin e sulfat amoniumit ose kromatografinë e kolonës së afinitetit.
- 9.** Metoda e secilit prej pretendimeve parardhëse, metoda më tej përfshin formulimin e antitropit të përmendur në një përbërje farmaceutike.
- 10.** Metoda e pretendimit 9, ku përbërja farmaceutike përfshin një transportues të pranueshëm farmaceutikisht, dhe opsionalisht të paktën një stabilizues.
- 11.** Një antitrop anti-CGRP i përfuqshëm sipas metodës së secilit prej pretendimeve 1-8, ose një përbërje farmaceutike e përfuqshme sipas metodës së pretendimeve 9 ose 10.
- 12.** Antitropi anti-CGRP ose përbërja farmaceutike e pretendimit 11, për përdorim në përmirësimin ose reduktimin e simptomave të, ose trajtimin, ose parandalimin e migrenës, ose dhimbjes së kokës.

13. Antitruipi anti-CGRP ose përbërja farmaceutike e pretendimit 11, për përdorim në trajtimin akut ose profilaktik të dhimbjes së kokës, duke përfshirë migrenën dhe dhimbjen e kokës në seri.

14. Antitruipi anti-CGRP ose përbërja farmaceutike e pretendimit 11, për përdorim në trajtimin akut ose profilaktik të migrenës.

(11) **10095**

(97) EP3160958 / 24/02/2021

(96) 15733921.9 / 23/06/2015

(22) 29/04/2021

(21) AL/P/ 2021/316

(54) **KRIPËRA KRISTALINE TË (S)-6-((1-ACETILPIPERIDIN-4-IL) AMINO)-N-(3-(3,4-DIHIDROISOKUINOLIN-2(1H)-IL)-2-HIDROKSIPROPIL)PIRIMIDINE-4-KARBOKSAMIDE**  
28/06/2021

(30) 201462016819 P 25/06/2014 US

(71) GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited  
980 Great West Road, BrentfordMiddlesex TW8 9GS, GB

(72) CLARK, William M. (709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406) ;SATHE,  
Rajendra S. (1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një formë kristaline e kripës succinate të (S)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisokuinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidine-4-carboxamide **karakterizuar nga** një model difraksion pluhur X-rreze (XRPD) që përfshin të paktën tre kënde difraksioni, kur matet duke përdorur rrezatim Cu K $\alpha$ , të zgjedhur nga një grup i përbërë nga:

(i) rreth 4.5, 8.2, 9.0, 10.4, 13.5, 15.8, 16.4, 17.3, 17.7, 18.1, 18.8, 19.6, 20.8, 21.9, 22.7, 23.3, 24.0, 24.7, 26.4, 28.2, dhe 29.6 gradë 2 $\theta$ ;

(ii) rreth 4.5, 8.2, 10.4, 13.5, 15.8, 16.4, 17.3, 17.7, 18.1, 18.8, 19.6, 20.8, 21.9, 23.3, dhe 24.0 gradë 2 $\theta$ ;  
ose

(iii) rreth 4.5, 8.2, 10.4, 13.5, 15.8, 16.4, 17.7, 18.1, 18.8, 20.8, 21.9, 23.3, dhe 24.0 gradë 2 $\theta$ .

2. Forma kristalinë e pretendimit 1, ku forma kristaline është **karakterizuar nga** një model difraksion pluhur X-rreze (XRPD) që përfshin këndë difraksioni, kur matet duke përdorur rrezatim Cu K $\alpha$ , prej rreth 4.5, 10.4, 17.7, 18.1, 20.8, dhe 24.0 gradë 2 $\theta$ .

3. Forma kristalinë e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku forma kristaline është **karakterizuar nga** një model difraksion pluhur (XRPD) thelbësisht në përputhje me Fig. 1.

4. Një formë kristaline e kripës benzoate salt të (S)-6-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-N-(3-(3,4-dihidroisokuinolin-2(1H)-il)-2-hidroksipropil)pirimidine-4-karboksamide **karakterizuar nga** një model difraksion pluhur KS-rreze (KSRPD) që përfshin të paktën tre kënde difraksioni, kur maten duke përdorur rrezatim Cu K $\alpha$ , të zgjedhur nga një grup i përbërë nga:

(i) rreth 4.3, 7.7, 9.2, 10.9, 12.8, 14.2, 15.6, 16.6, 16.9, 18.1, 18.6, 21.5, 22.1, 23.4, 24.0, 24.2, 25.1, 25.9,

27.1, 28.8, dhe 30.7 gradë 2□;

(ii) rreth 4.3, 7.7, 9.2, 10.9, 12.8, 14.2, 15.6, 16.6, 16.9, 18.1, 18.6, 22.1, 24.0, 24.2, 25.9, 27.1, dhe 28.8 gradë 2□; ose

(iii) rreth 4.3, 7.7, 15.6, 16.6, 16.9, 18.1, 18.6, 22.1, 24.0, 27.1, dhe 28.8 gradë 2□.

**5.** Forma kristaline e pretendimit 4, ku forma kristaline është **karakterizuar nga** një model difraksioni pluhur KS-rreze (KSRPD) që përfshin kënde difraksioni, kur maten duke përdorur rrezatim Cu K□, prej rreth 4.3, 7.7, 18.1, 18.6, 22.1, dhe 24.0 gradë 2□.

**6.** Forma kristaline e pretendimit 4 ose pretendimit 5, ku forma kristaline është **karakterizuar nga** një model difraksioni pluhur KS-rreze (KSRPD) thelbësisht në përputhje me Fig. 2.

**7.** Një përbërje farmaceutike që përfshin formën kristaline sipas çdonjë prej pretendimeve 1-6 dhe një transportues të pranueshëm farmaceutikisht.

**8.** Përbërja e pretendimit 7 ku përbërja është adaptuar për administrim oral.

**9.** Përbërja e pretendimit 8 ku përbërja është në formën e një tablete ose kapsule.

**10.** Forma kristaline sipas çdonjë prej pretendimeve 1-6 për përdorim në terapi.

**11.** Forma kristaline sipas çdonjë prej pretendimeve 1-6 për përdorim në trajtimin e kancerit.

**12.** Forma kristaline sipas pretendimit 11 ku kanceri është zgjedhur nga grupi i përbërë nga kanceri hematopoietik, kanceri i mushkërisë, kanceri i prostatës, melanoma, dhe kanceri pankreasit.

(11) **10111**

(97) EP3622162 / 24/03/2021

(96) 18730849.9 / 08/05/2018

(22) 29/04/2021

(21) AL/P/ 2021/318

(54) **SISTEM DHE METODË PËR PËRCAKTIMIN E FORMËS DHE POZICIONIT TË NJË NGRITËSI NËN UJOR**

01/07/2021

(30) 201700049574 08/05/2017 IT

(71) Saipem S.p.A.

Via Martiri di Cefalonia, 67, 20097 San Donato Milanese (Milano), IT

(72) ALLARA, Paolo Mario Alessandro (c/o SAIPEM S.p.A.Via Martiri di Cefalonia 67, I-20097 San Donato Milanese, Milano); GAVIRAGHI, Davide Maria (c/o SAIPEM S.p.A.Via Martiri di Cefalonia 67, I-20097 San Donato Milanese, Milano) ;ABBATE, Giuseppe Battista (c/o SAIPEM S.p.A.Via Martiri di Cefalonia 67, I-20097 San Donato Milanese, Milano)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Një sistem (6) për përcaktimin e formës dhe pozitës së një ngritësi nën ujë (3) që shtrihet nga një platformë lundruese (1), që përfshin:

- një njësi procesuese elektronike (7) e instaluar mbi platformën lundruese (1) ose mbi ngritësin (3), njësia procesuese e përmendur (7) e konfiguruar për të përlllogaritur një formë të deformuar të ngritësit (3)

nëpërmjet një modeli numerik të formës së deformuar të ngritësit (3) si një funksion i një shumice të vlerave të përshpejtuara dhe një shumicë e vlerave pozicionuese në pikat e paracaktuara të ngritësit (3), - një shumicë e moduleve të zbulimit (8) të fiksuara në ngritës (3) në pikat e zbulimit (9) përgjatë një zgjatje gjatësore të ngritësit (3) dhe në komunikimin e sinjalit me njësinë e përpunimit elektronik (7), ku modulet e zbulimit të përmendura (8) përfshijnë module zbulimi me të paktën një akselerometër (10) i cili është konfiguruar të zbulojë një vlerë përshpejtimi të pikës përkatëse së zbulimit (9) dhe të komunikojë në njësinë e përpunimit (7), **karakterizuar në atë që:**

- modulet e zbulimit të përmendura (8) përfshijnë module zbulimi me të paktën një sensor presioni (11) i cili është konfiguruar për të zbuluar një vlerë presioni të ujit në pikën përkatëse zbuluese (9) dhe ta komunikojë atë në njësinë procesuese (7), njësia procesuese e përmendur (7) është konfiguruar për të përlllogaritur vlerat e pozicionit të përmendura si një funksion i vlerave të presionit të matur të ujit,
- sistemi (6) përfshin një ose më shumë zbulues (23) për zbulimin e një vlere vektori të pozicionit relative midis platformës lundruese (1) dhe një moduli zbulues (8) të pozicionuar në një pjesë fundore të sipërme (22) të ngritësit (3), një ose më shumë zbulues të përmendur (23) që janë në lidhje sinjali me njësinë procesuese (7) dhe
- njësia procesuese (7) është konfiguruar për të përlllogaritur vlerat e pozicionit të pikave zbuluese (9) dhe/ose pozitën e platformës lundruese (1) gjithashtu si një funksion i vlerës së vektorit pozicionues relativ zbulues,
- një ose më shumë zbulues të përmendur (23) janë zgjedhur në grupin e përbërë nga:
- sensorë pozicionimi relative të valëve optike, akustike ose elektromagnetike, një ose më shumë lazera, radarë, kamera, ekstensometra, inklinometra,
- sensorë të zhvendosjes së një bashkimi teleskopik (24) të lidhur midis platformës lundruese (1) dhe pjesa fundore e sipërme (22) e ngritësit (3),
- një ose më shumë detektorë të goditjes dhe/ose pjerrësia e një cilindri tensioni ose cilindri teleskopik me veprim të dyfishtë (24') të lidhur midis platformës lundruese (1) dhe pjesës fundore të sipërme (22) të ngritësit (3).

**2.** Një sistem (6) sipas pretendimit 1, ku

- modulet zbuluese (8) përfshijnë module me një sensor temperature (13) i cili është konfiguruar për të zbuluar një vlerë temperature të ujit në pikën përkatëse të zbulimit (9) dhe ta komunikojë atë në njësinë e procesimit (7), ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të përlllogaritur vlerat e pozicionit, gjithashtu në varësi të vlerave të temperaturës së ujit të matur, dhe/ose sistemi (6) që përfshin një sensor presioni atmosferik (14) në lidhje sinjali me njësinë e procesimit (7), ku sensori i presionit atmosferik (14) është konfiguruar për të zbuluar një vlerë presioni atmosferik dhe për ta komunikuar atë te njësia procesuese (7), dhe njësia procesuese (7) është konfiguruar për të përlllogaritur vlerat e pozicionit, gjithashtu në varësi nga vlera e presionit atmosferik.

**3.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku modulet zbuluese (8) përfshijnë module me një zbulues pjerrësie (16) i cili është konfiguruar për të matur J pjerrësinë e ngritësit (3) në lidhje me drejtimin e gravitetit në pikën përkatëse të zbulimit (9) dhe është konfiguruar për të komunikuar vlerën e pjerrësisë së matur me njësinë e procesimit (7), dhe njësia e procesimit (7) është konfiguruar për të përlllogaritur vlerat e pozicionit gjithashtu në varësi të vlerave të pjerrësisë së matur.

**4.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku secili prej moduleve zbuluese (8) përfshin një akselerometër (10) të konfiguruar për të zbuluar përshpejtimin përkthyes të pikës përkatëse zbuluese (9) të ngritësit (3) mbi dy akse, ortogonale ndaj njëra tjetrës dhe ortogonale në një bosht gjatësor të ngritësit (3), dhe të komunikojë vlerat përshpejtuese të zbuluara te njësia procesuese (7) dhe, opsionalisht, akselometri i përmendur (10) është konfiguruar për të zbuluar përshpejtimin përkthyes të pikës përkatëse të zbulimit (9) të ngritësit (3) gjithashtu në një bosht të tretë paralel me boshtin gjatësor të ngritësit (3), dhe ku secili prej moduleve zbuluese (8) përfshin një nga sensorët e presionit të përmendur (11), dhe ku secili prej moduleve zbuluese (8) përfshin një prej sensorëve të temperaturës së përmendur (13).

**5.** Një sistem (6) sipas pretendimit 3, ku secili prej moduleve zbuluese (8) përfshin një prej zbuluesve të pjerrët të përmendur (16), ku zbuluesi i pjerrët i përmendur (16) është konfiguruar për të zbuluar



pjerrësinë e pikës përkatëse të zbulimit (9) të ngritësit (3) rreth dy boshte horizontale, të cilat janë ortogonale ndaj njëra tjetrës.

**6.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku modulet zbuluese (8) janë fiksuar te segmentet e ngritësit (4) të cilat mund të lidhen së bashku për të formuar ngritësin (3), ku secili segment i ngritësit (4) përfshin të paktën një nga modulet zbuluese të përmendura (8).

**7.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku lidhja sinjal midis moduleve zbuluese (8) dhe njësisë procesuese (7) përfshin:

- mjete komunikimi pa tel, dhe

- (A) lidhjen sinjal midis moduleve zbuluese (8) dhe njësisë procesuese (7) përfshin përçues optikë (17) duke u zgatur përgjatë shtrirjes gjatësore të segmenteve (4) ndërmjet dy ndërfaqeve optike të transmetimit (18), përkatësisht, rregulluar në skajet e lidhjes (5) të segmenteve të ngritësit të përmendur (4),

ku ndërfaqet e transmetimit optik (18) të skajeve të lidhjes kufizuese (5) përballen direkt me njëra tjetrën, përkatësisht, dhe janë konfiguruar për të transmetuar sinjale optike pa kontakt, ose

(B) lidhje sinjali midis moduleve zbuluese (8) dhe njësisë procesuese (7) përfshin një shumicë të marrësve së frekuencës radio (21) të lidhur me segmente ngritëse vazhduese (4) dhe konfiguruar për të transmetuar sinjale si-zinxhir nga një segment ngritësi (4) te tjetri.

**8.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku ngritësi (3) është formuar nga një formuar nga një sekuencë e segmenteve ngritëse të lidhura në mënyrë të ndërsjellë dhe të lëvizshme (4), dhe pikat zbuluese të përmendura (9) janë pozicionuar në secilën pikë lidhëse midis dy segmenteve ngritëse (4), pikat respective ose të zbulimit të përmendura (9) janë pozicionuar në një pikë fikse të paracaktuar në secilin segment ngritëse (4).

**9.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të ndarë sensorët (10, 11, 13, 16) të moduleve zbuluese (8) në një grup të parë dhe një grup të dytë, dhe të përlllogarisë formën e ngritësit (3) duke përdorur vetëm vlerat e zbuluara dhe furnizuar nga grupi i sensorit të parë (10, 11, 13, 16), ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të kryer ndarjen në grupin e parë dhe grupin e dytë vetëm me efekt të përkohshëm gjatë nën-intervaleve të kohëzgjatjes së përlllogaritjes së historikut të kohës të formës së ngritësit (3), ose ku njësia procesuese (7) Z është konfiguruar për të kryer ndarjen në grupin e parë dhe grupin e dytë sipas analizës modale të ngritësit (3) e modeluar numerikisht si një cilindër elastik të derdhur në një lëng.

**10.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të përlllogaritur historikun e kohës së pozicionit të secilës pikë zbuluese (9) në intervale kohe të paracaktuar.

**11.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të përlllogaritur historikun e kohës së pozicionit të platformës lundruese (1) në lidhje me një instalim të fiksuar (2) në shtratin e detit në të cilin ngritësi (3) është lidhur, dhe në lidhje me një system koordinues global.

**12.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve nga 1 deri në 10, ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të përlllogaritur, gjatë një zbritje të ngritësit (3) nga platforma lundruese (1) drejt një instalimi (2) në shtratin e detit, historiku i kohës së pozicionit të një skaji fundor të ngritësit (3) në lidhje me platformën lundruese (1) dhe në lidhje me një system koordinues global.

**13.** Një sistem (6) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku njësia procesuese (7) është konfiguruar për të llogaritur një periudhë mirëmbajtjeje të ngritësit (3) sipas historikut të kohës të formës së deformuar të përlllogaritur të ngritësit (3).

**14.** Një metodë për përcaktimin e formës dhe pozicionit të një ngritësi mbi ujë (3) duke u zgjeruar nga një platformë lundruese (1), që përfshin:

- përlllogaritjen, nëpërmjet një njësie procesuese elektronike (7), një formë e deformuar e ngritësit (3)

nëpërmjet një modeli numerik të formës së deformuar të ngritësit (3) si një funksion i një shumice të vlerave të përshpejtuara dhe të një shumice të vlerave të pozicionit në pikat e paracaktuara të ngritësit (3),

- duke zbuluar, nëpërmjet akselerometrave (10), vlerat përshpejtuese të ngritësit (3) në një shumicë të pikave zbuluese (9) përgjatë një zgjatje gjatësore të ngritësit (3),

**karakterizuar nga:**

- zbulimi i vlerave të presionit të ujit në të paktën disa prej pikave zbuluese të përmendura (9),
  - duke përlllogaritur vlerat e pozicionit të përmendura si një funksion i vlerave të presionit të matur të ujit,
  - sigurimin e një ose më shumë zbuluesve (23) për zbulimin e një vlere vektori pozicioni relativ midis platformës lundruese (1) dhe një moduli zbulues (8) të pozicionuar në një skaj fundor të sipërm (22) të ngritësit (3), një ose më shumë zbulues të përmendur (23) që janë në lidhje sinjali me njësinë procesuese (7) dhe
  - duke përlllogaritur, nëpërmjet njësisë procesuese (7), vlerat e pozicionit të pikave zbuluese (9) dhe/ose pozicionin e platformës lundruese (1) gjithashtu si një funksion i vlerës së vektorit të pozicionit relative të zbuluar,
- ku një ose më shumë zbulues të përmendur (23) janë zgjedhur nga grupi i përbërë nga:
- sensorë pozicionues relative të valëve optike, akustike ose elektromagnetike, një ose më shumë lazera, radarë, kamera, ekstensometra, inklinometra,
  - sensorë zhvendosjeje të një bashkimi teleskopik (24) të lidhur midis platformës lundruese (1) dhe pjesës së skajit të sipërm (22) të ngritësit (3),
  - një ose më shumë zbulues të goditjes dhe/ose pjerrësisë së një cilindri tensioni ose cilindri teleskopik me veprim të dyfishtë (24') të lidhur midis platformës lundruese (1) dhe pjesës së skajit të sipërm (22) të ngritësit (3).

(11) **10096**

(97) EP3562822 / 10/03/2021

(96) 17832694.8 / 28/12/2017

(22) 30/04/2021

(21) AL/P/ 2021/319

(54) **FRENUESIT E POLI-ADP RIBOZË POLIMERAZËS (PARP)**

28/06/2021

(30) 201662440581 P 30/12/2016 US

(71) Mitobridge, Inc.

1030 Massachusetts Avenue Suite 200, Cambridge, MA 02138, US

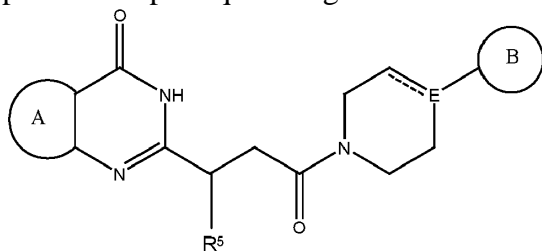
(72) LAGU, Bharat (21 Lexington Drive, Acton MA 01720); TAKAHASHI, Taisuke (Miyukigaoka 21, TsukubaBaraki 305-8585); JI, Nan (5 Stony Brook Road, Arlington MA 02476) ;KLUGE, Arthur (P.O. Box 6177, Lincoln MA 01773)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërje farmaceutike që përmban një bartës ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm dhe një përbërës të përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme:



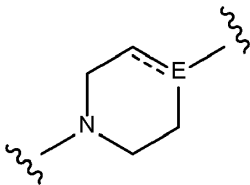
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Unaza A është fenil jodetyrimisht i zëvendësuar ose një heteroaril 5-6 anëtarësh jodetyrimisht i zëvendësuar;

Unaza B është aril, heteroaril 5-6 anëtarësh ose heterociklil 5-6 anëtarësh, secili jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përfaqësuar nga R<sup>3</sup>;

"-----" është mungesë ose lidhje;

E është N ose CH kur "----" është mungesë ose E është C kur "-----" është lidhje;



është jodetyrimisht i zëvendësuar me (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil ose hidroksi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil;

çdo R<sup>3</sup> është jodetyrimisht i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga -halogjen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>, -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>, -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)R<sup>e</sup>, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>s</sub>)alkil, dhe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil, ku (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil i përfaqësuar nga R<sup>3</sup> është jodetyrimisht i zëvendësuar me -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>, -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>, -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup>, ose -C(=O)R<sup>e</sup>;

R<sup>d</sup> është -H, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil ose (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil, ku (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil është jodetyrimisht i zëvendësuar me hidroksil ose (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi;

çdo R<sup>e</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -H dhe (C<sub>1</sub>-C<sub>s</sub>)alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me hidroksil ose (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi;

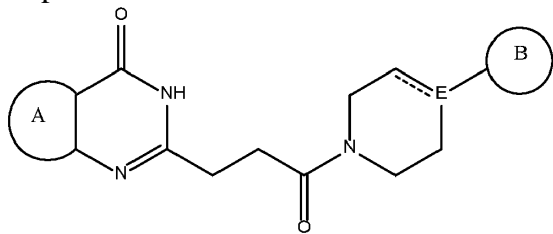
çdo R<sup>f</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me hidroksil ose (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cikloalkil jodetyrimisht i zëvendësuar me (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alkil, dhe heterociklil 4-6 anëtarësh oksigjen-mbajtës jodetyrimisht i zëvendësuar me (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alkil; ose

-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> e marrë bashkarisht është një heterociklil 4-6 anëtarësh jodetyrimisht i zëvendësuar me (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alkil; ose

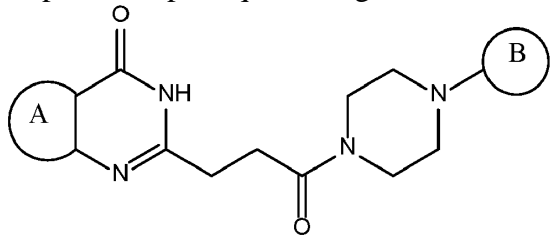
-C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> e marrë bashkarisht është një heterociklil 4-6 anëtarësh jodetyrimisht i zëvendësuar me R<sup>e</sup>;

R<sup>5</sup> është -H ose (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil; dhe i është 0, 1, ose 2.

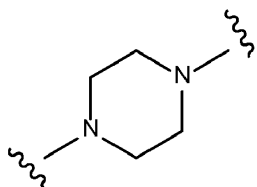
2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku përbërësi përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ose ku përbërësi përfaqësohet nga formula strukturore e mëposhtme:

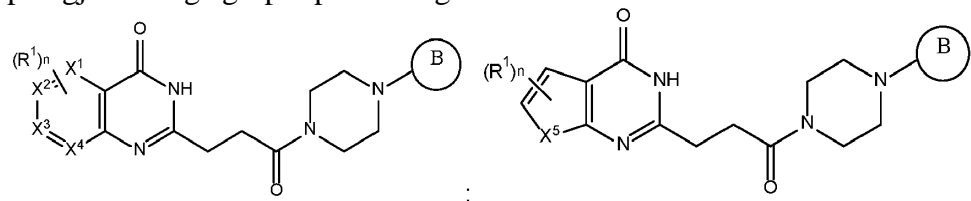


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij dhe ku

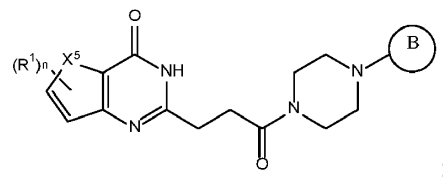


është jodetyrimisht i zëvendësuar me (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil ose hidroksi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil.

3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimeve 1 ose 2, ku përbërësi përfaqësohet nga formula strukturore e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:



dhe

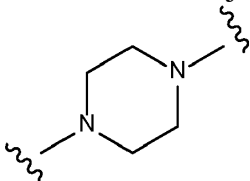


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> dhe X<sup>4</sup> janë secili i përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga N dhe CH, me kusht që jo më shumë se dy prej X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> dhe X<sup>4</sup> janë N;

X<sup>5</sup> është NR<sup>2</sup>, O, ose S;

Unaza B është aril, heteroaril 5-6 anëtarësh ose heterociklil 5-6 anëtarësh, secili jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përfaqësuar nga R<sup>3</sup>;



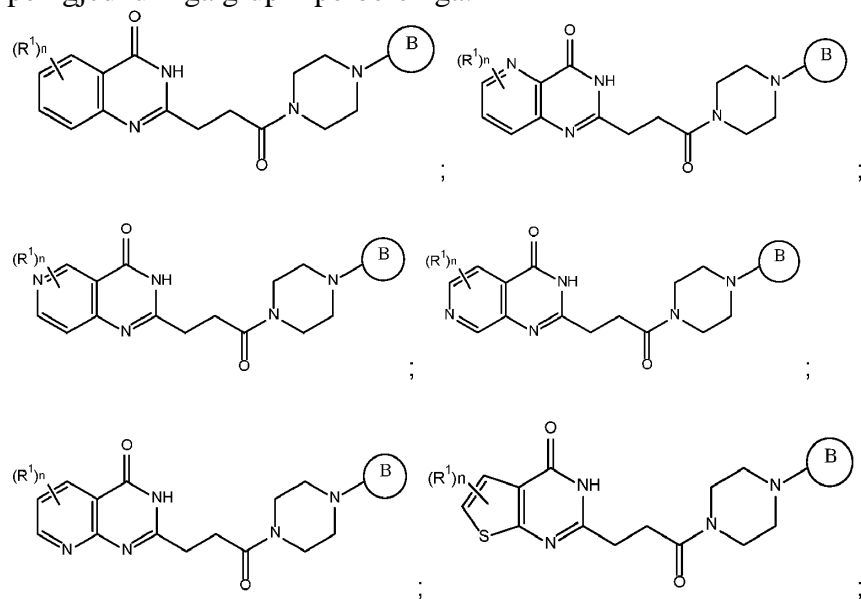
është jodetyrimisht i zëvendësuar me (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil ose hidroksi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil;

çdo R<sup>1</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -halogjen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -OC(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=S)OR<sup>a</sup>, -O(C=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)OR<sup>b</sup>, -O(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)OR<sup>b</sup>, -O(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil dhe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil, ku (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil i përfaqësuar nga R<sup>1</sup> është jodetyrimisht i zëvendësuar me -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -OC(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=S)OR<sup>a</sup>, -O(C=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)OR<sup>b</sup>, -O(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)OR<sup>b</sup>, -O(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=S)R<sup>a</sup>, ose -C(=O)R<sup>a</sup>;

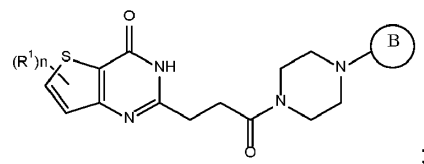
R<sup>2</sup> është -H, C<sub>1-5</sub> alkil, fenil, -C(O)(C<sub>1-5</sub> alkil), -C(O)(fenil), -C(O)O(C<sub>1-5</sub> alkil), -C(O)O(fenil), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-5</sub> alkil) ose -S(O)<sub>2</sub>(fenil), ku çdo alkil në grupet e përfaqësuar nga R<sup>2</sup> në mënyrë të pavarur është jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga halogjen, hidroksi, ciano, fenil, heteroaril 5-6 anëtarësh, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkoksi, dhe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoksi, dhe ku çdo fenil në grupet e përfaqësuar nga R<sup>2</sup> në mënyrë të pavarur është jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga halogjen, hidroksi, nitro, ciano, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoksi dhe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoksi; ashtu si kur R<sup>2</sup> është -H ose (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil, ose kur R<sup>2</sup> është -H ose metil; çdo R<sup>a</sup> dhe çdo R<sup>b</sup> përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga -H dhe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me hidroksil ose (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi;

$R^c$  është -H, halo( $C_1$ - $C_5$ )alkil ose ( $C_1$ - $C_5$ )alkil, ku ( $C_1$ - $C_5$ )alkil është jodetyrimisht i zëvendësuar me hidrosil ose ( $C_1$ - $C_3$ )alkoksi;  
i është 0, 1, ose 2; dhe  
n është 0, 1 ose 2.

4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 3, ku përbërësi përfaqësohet nga formula strukturore e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

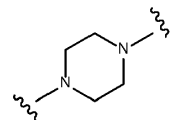


dhe



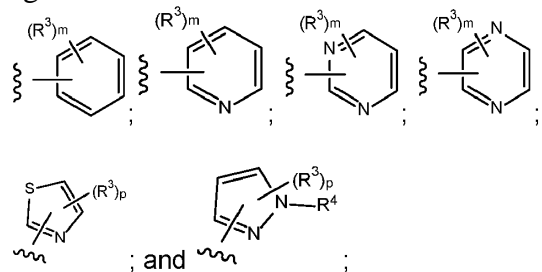
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Unaza B është aril, heteroaril 5-6 anëtarësh ose heterociklil 5-6 anëtarësh, secili jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të përfaqësuar nga  $R^3$ ; dhe



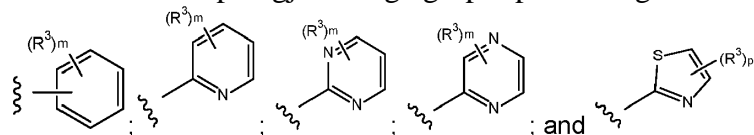
është jodetyrimisht i zëvendësuar me ( $C_1$ - $C_5$ )alkil ose hidroksi( $C_1$ - $C_5$ )alkil.

5. Përbërja farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1-4, ku Unaza B përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



çdo  $R^4$  është -H, ( $C_1$ - $C_5$ )alkil, ose hidroksi ( $C_1$ - $C_5$ )alkil;  
çdo p është në mënyrë të pavarur 0 ose 1; dhe  
çdo m është 0 ose 1, ose 2;

ose ku Unaza B përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



6. Përbërja farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 3-5, ku:

çdo  $R^1$  është në mënyrë të pavarur halogjen,  $(C_1-C_5)$ alkil, halo $(C_1-C_5)$ alkil,  $(C_1-C_5)$ alkoksi, halo $(C_1-C_5)$ alkoksi ose ciano;

çdo  $R^3$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -halogjen,  $-CN$ ,  $-C(=NR^e)NHR^f$ ,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-S(O)_iNR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-C(=S)NR^eR^f$ ,  $-O(C=O)NR^eR^f$ ,  $-O(C=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^d(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^d(C=S)NR^eR^f$ , dhe  $(C_1-C_5)$ alkil, ashtu si kur:

çdo  $R^1$  është në mënyrë të pavarur halogjen ose  $(C_1-C_5)$ alkil;

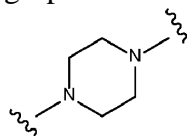
çdo  $R^3$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -halogjen,  $-CN$ ,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-C(=NR^e)NHR^f$  dhe  $(C_1-C_5)$ alkil.

7. Përbërja farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 3-6, ku:

çdo  $R^1$  është në mënyrë të pavarur klor, fluor ose metil;

çdo  $R^3$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga klor, fluor,  $-CN$ ,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$  dhe metil;

grupi



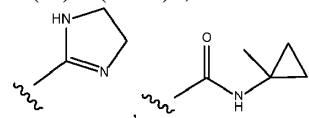
është jodetyrimisht i zëvendësuar me metil ose hidroksimetil.

8. Përbërja farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 5-7, ku:

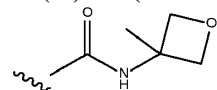
çdo  $R^e$  dhe çdo  $R^f$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -H dhe metil; ose  $R^e$  është -H dhe  $R^f$  është  $-(C_3-C_6)$ cikloalkil ose heterociklil 4-6 anëtarësh oksigjen-mbajtës secili jodetyrimisht i zëvendësuar me  $(C_1-C_2)$  alkil; ashtu si kur:

çdo  $R^e$  dhe çdo  $R^f$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga -H dhe metil; ose  $R^e$  është -H dhe  $R^f$  është ciklopropil, ciklobutil ose oksetanil secili jodetyrimisht i zëvendësuar me metil.

9. Përbërja farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 5-7, ku çdo  $R^3$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga klor, fluor,  $-CN$ ,  $-C(O)NH$ (ciklopropil),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(CH_3)$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,

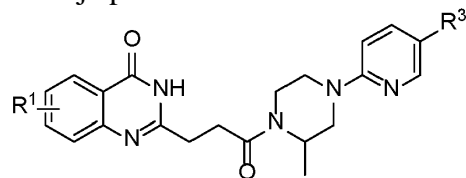


$-C(O)NH$ (ciklobutil),



$-C(=NH)NHCH_3$ , dhe metil.

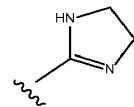
10. Një përbërës me formulë strukturore të mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R<sup>1</sup> është F ose metil; dhe

R<sup>3</sup> është -CN, -C(=NH)NHCH<sub>3</sub>,



ose metil.

11. Përbërësi sipas pretendimit 10, ku:

R<sup>1</sup> është F; dhe

R<sup>3</sup> është -CN.

12. Përbërësi sipas pretendimit 11, ku përbërësi është 6-[(3S)-4-[3-(6-fluor-4-okso-3H-kuinazolin-2-il)propanoil]-3-metil-piperazin-1-il]piridin-3-karbonitril ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

13. Përbërësi sipas pretendimit 11, ku përbërësi është 6-[(3S)-4-[3-(5-fluor-4-okso-3H-kuinazolin-2-il)propanoil]-3-metil-piperazin-1-il]piridin-3-karbonitril ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

14. Një përbërje farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një përbërës ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 10-13 për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje që mund të përmirësohet nëpërmjet frenimit të poli(ADP ribozë) polimerazës (PARP); ku sëmundja që mund të përmirësohet nëpërmjet frenimit të PARP është një çrregullim i strukturës së muskujve, një çrregullim i aktivimit neuronal, një çrregullim i lodhjes së muskujve, një çrregullim i masës muskulore, një sëmundje oksidimi beta, një sëmundje metabolike, një kancer, një sëmundje vaskulare, një sëmundje vaskulare e syrit, një sëmundje muskulore e syve, ose një sëmundje renale;

ku:

çrregullimi i strukturës së muskujve përzgjidhet nga miopatia Bethlem, sëmundja thelbësore qendrore, disproporcioni i tipit të fibrave kongjenitale, distrofia muskulare distale (MD), MD Duchenne & Becker, MD Emery-Dreifuss, MD facioscapulohumerale, miopatia e trupit hialin, Mde brezit të gjymtyrëve, një çrregullim i kanalit të natriumit muskolor, kondrodistrofia miotonike, distrofia miotonike, miopatia miotubulare, sëmundja e trupit nemaline, MD okulofaringeale, dhe mosmbajtja urinare e stresit;

çrregullimi i aktivimit neuronal përzgjidhet nga skleroza anësore amiotrofike, sëmundja Charcot-Marie-Tooth, sindromi Guillain-Barre, sindromi Lambert-Eaton, skleroza e shumëfishtë, miastenia gravis, dëmtimi i nervit, neuropatia periferike, atrofia muskulore e shtyllës kurrizore, paraliza e vonshme e nervit ulnar, dhe çrregullimi mioneural toksik;

çrregullimi i lodhjes së muskujve përzgjidhet nga sindromi i lodhjes kronike, diabeti (tipi I ose II), sëmundja e ruajtjes së glikogjenit, fibromialgjia, ataksia e Friedreich, klaudikimi me ndërprerje, miopatia e depozitimit të lipideve, MELAS, mukopolisakaridoza, sëmundja Pompe, dhe miopatia tirotoksike;

çrregullimi i masës muskulore përzgjidhet nga kaheksia, degjenerimi i kërcit, paraliza cerebrale, sindromi i ndarjes, miopatia e sëmundjes kritike, mioziti i trupit të ndërfutur, atrofia muskulore (mospërdorimi), sarkopenia, miopatia steroide dhe lupusi eritematoz sistemik;

sëmundja e oksidimit beta përzgjidhet nga transportuesi sistemik i karnitinës, mungesa e karnitinës palmitoiltransferaze (CPT) II, mungesa e acil-CoA dehidrogenazës zinxhirgjatë (LCHAD ose

VLCAD), mungesa e enzimës trifunksionale, mungesa e dehidrogjenazës acil-CoA zinxhirmesme (MCAD);

sëmundja metabolike përzgjidhet nga hiperlipidemia, dislipidemia, hiperkholesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokolesterolemia HDL, hiperkolesterolemia LDL dhe / ose jo-kolesterolemia HLD, hiperproteinemia VLDL, dislipoproteinemia, hipoproteinemia e apolipoproteinës A-I, aterioskleroza, sëmundja e sklerozës arteriale, sëmundja e sistemeve kardiovaskulare, sëmundja cerebrovaskulare, sëmundja e qarkullimit periferik, sindromi metabolik, sindromi X, mbipësia, diabeti (tipi I ose II), hiperglicemia, rezistenca ndaj insulinës, toleranca e dëmtuar e glukozës, hiperinsulinizmi, ndërlikimi diabetik, pamjaftueshmëria kardiake, infarkti kardiak, kardiomiopatia, hipertensioni, sëmundja jo-alkoolike e mëlçisë yndyrore (NAFLD), steatohepatiti joalkoolik (NASH), trombi, sëmundja Alzheimer, sëmundja neurodegenerative, sëmundja demielinizuese, skleroza e shumëfishtë, adrenoleukodistrofia, dermatiti, psoriazi, puçrra (akne), plakja e lëkurës, trikoza, inflamacioni, artriti, azma, sindromi i zorrëve të mbindjeshme, koliti ulcerativ, sëmundja e Crohn-it dhe pankreatiti;

sëmundja vaskulare përzgjidhet nga insuficienca vaskulare periferike, sëmundja vaskulare periferike, klaudikimi me ndërprerje, sëmundja vaskulare periferike (PVD), sëmundja e arteries periferike (PAD), sëmundja okluzive e arteries periferike (PAOD) dhe arteriopatia obliterative periferike;

sëmundja vaskulare e syrit përzgjidhet nga degjenerimi makular i lidhur me moshën (AMD), sëmundja stargardt, retinopatia hipertensive, retinopatia diabetike, retinopatia, degjenerimi makular, hemorragjia e retinës dhe glaukoma;

sëmundja muskulore e syrit përzgjidhet nga strabizmi, oftalmopologjia e jashtme progresive, ezotropia, ekzotropia, një çrregullim i përthyerjes dhe përshtatjes, hipermetropia, miopia, astigmatizmi, anizotropia, presbiopia, çrregullimet e përshtatjes dhe oftalmoplogjia e brendshme; dhe

sëmundja renale përzgjidhet nga glomerulonefriti, glomeruloskleroza, sindromi nefrotik, nefroskleroza hipertensive, nefriti akut, hematuria përsëritëse, hematuria e vazhdueshme, nefriti kronik, nefriti progresiv i shpejtë, dështimi akut renal, dështimi kronik i veshkave, nefropatia diabetike dhe sindromi i Bartter;

ashtu si ku sëmundja që mund të përmirësohet nga frenimi i PARP përzgjidhet nga lipodistrofia gjenetike, sëmundja jo-alkoolike e mëlçisë yndyrore (NAFLD), steatohepatiti jo-alkoolik (NASH), dëmtimi ishemic / riperfuziv renal (IRI), distrofia muskulore e Duchenne & Becker, diabeti (tipi I ose tipi II), mbipësia, dhe sarkopenia, sëmundja Alpers, oftalmoplogjia e jashtme progresive kronike CPEO, sindromi Kearns-Sayra (KSS), Neuropatia Optike e Trashëguar e Leber (LHON), miopatia mitokondriale MELAS, encefalomiopatia, acidoza laktike, dhe episodet e ngjashme me goditjen në tru, epilepsia mioklonike MERRF dhe sëmundja e fibrave të kuqe të shprishura, dobësia e muskujve neurogjenik NARP, ataksia dhe pigmentoza e retinitit, sindromi Pearson, ototoksiciteti i shkaktuar nga kimioterapia me bazë platini, sindromi Cockayne, kseroderma pigmentoze A, degjenerimi Wallerian dhe lipodistrofia e induktuar nga HIV.

**15.** Një përbërje farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një përbërës ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 10-13 për përdorim në mjekimin e një dëmtimi akut të veshkave.

**16.** Një përbërje farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një përbërës ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 10-13 për përdorim në mjekimin e kancerit.

**17.** Një përbërje farmaceutike sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një përbërës ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 10-13 për përdorim në mjekimin e



plagëve dhe/ose djegieve.

(11)

(97) EP3421602 / 03/03/2021

(96) 18177365.6 / 06/09/2013

(22) 30/04/2021

(21) AL/P/ 2021/320

**(54) POLINUKLEOTIDE ANTISENS QË NXISIN KAPËRCIMIN EKZON DHE METODAT E MJEKIMIT TË DISTROFIVE**

(30) 201261697766 P 06/09/2012 US

(71) The University of Chicago

5801 South Ellis Avenue, Chicago, IL 60637, US

(72) MCNALLY, Elizabeth (5841 S. Maryland Avenue MC 6088, Chicago, IL 60637)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

**1.** Një polinukleotid antisens për përdorim në terapinë me nxitje të kapërcimit ekzon të një ARN gama sarkoglikane në një qelizë (preferueshëm një qelizë muskuli human, dhe veçanërisht ku qeliza e muskulit human është në një pacient me distrofi muskulare), ku polinukleotidi antisens në mënyrë specifike hibridizon te një rajon i synuar (target) i ekzonit të një ARN gama sarkoglikane, ku ekzoni përzgjidhet nga grupi i përbërë nga ekzon 4 (SEQ ID NO: 1), ekzon 5 (SEQ ID NO: 2), ekzon 6 (SEQ ID NO: 3), ekzon 7 (SEQ ID NO: 4) dhe një kombinacion i tyre.

**2.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 1, ku polinukleotidi nuk mund të formojë një nënshtresë RNase H.

**3.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku polinukleotidi antisens përmban një skelet (backbone) polinukleotidi të modifikuar që përmban një pjesë të modifikuar që zëvendëson sheqerin e të paktën një prej polinukleotideve.

**4.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 3, ku pjesa e modifikuar është një Morfolino.

**5.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4, ku skeleti i polinukleotidit të modifikuar i të paktën një prej polinukleotideve përmban të paktën një lidhje (linkage) internukleotidi të modifikuar.

**6.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 5, ku lidhja e internukleotidit të modifikuar përmban një fosfat të modifikuar të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga një metil fosfonat, një metil fosfortioat, një fosformorfolidat, një fosforpiperazidat dhe një fosforamidat.

**7.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 3-6, ku polinukleotidi është një 2'-O-metil-oligoribonukleotid.

**8.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-7, ku polinukleotidi është kimikisht i lidhur me një ose më shumë konjugate që rrisin aktivitetin, shpërndarjen qelizore, ose thithjen qelizore të polinukleotidit antisens.

**9.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 8, ku polinukleotidi është kimikisht i lidhur me një molekulë polietilen glikoli.

**10.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 8 ose pretendimit 9, ku konjugati është një peptid që rrit thithjen qelizore, dhe ku peptidi përzgjidhet nga grupi i përbërë nga një sinjali i lokalizimit bërthamor (NLS), HIV-1 TAT proteina, një peptid që përmban një domen integrinlidhës, oligolizinë, protein fibër adenovirusi dhe një peptid që përmban një domen të endocitozës së ndërmjetësuar nga receptorët (RME).

**11.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 1, ku qeliza është në një pacient me Distrofi Muskulore të Brezit të Gjymtyrëve (Limb Girdle Muscular Dystrofy) të tipit 2C (LGMD2C).

**12.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 11 për përdorim në pakësimin, frenimin, ose përmirësimin e Distrofisë Muskulare të Brezit të Gjymtyrëve të tipit 2C (LGMD2C) në një pacient në nevojë për të, ku te pacienti administrohet një sasi terapeutikisht e efektshme e polinukleotidit antisens, që çon në pakësimin e LGMD2C, në frenimin e përkeqësimit të patologjisë distrofike, ose në përmirësimin e funksionit të muskulit.

**13.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas pretendimit 12, ku përmirësimi përfshin përmirësimin e funksionit të muskulit kardiak, përmirësimin e fuqisë së muskulit të frymëmarrjes ose përmirësimin e qëndrueshmërisë motorike.

**14.** Polinukleotidi antisens për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku polinukleotidi antisens është në një përbërje farmaceutike që përmban polinukleotidin antisens dhe një bufer fosfati fiziologjikisht të pajtueshëm.

(11) **10097**

(97) EP3573983 / 21/04/2021

(96) 18703154.7 / 19/01/2018

(22) 30/04/2021

(21) AL/P/ 2021/322

(54) **N-[4-FLUORO-5[[[2S,4S)-2-METIL-4-[(5-METIL-1,2,4-OXSADIAZOL-3-IL)METOKSI]-1-PIPERIDIL]METIL]TIAZOL-2-IL]ACETAMID SI FRENUES OGA**

28/06/2021

(30) 201762451137 P 27/01/2017 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

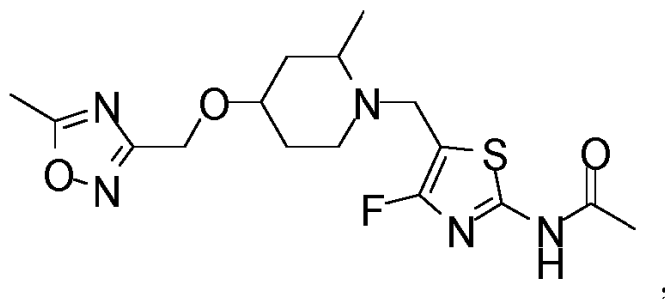
(72) DREYFUS, Nicolas Jacques Francois (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288) ; LINDSAY-SCOTT, Peter James (c/o ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

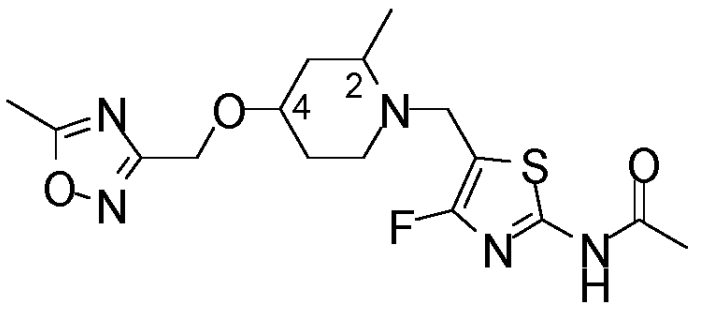
(57)

**1.** Një komponim me formulën:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi ose kripa sipas pretendimit 1 ku metili në pozicionin 2 është në konfigurimin *cis* në raport me oksigjenin në pozicionin 4 në unazën piperidinë:



3. Komponimi ose kripa sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2 ku komponimi është N-[4-fluoro-5-[[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metoksi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamid.
4. Komponimi sipas pretendimit 3 i cili është N-[4-fluoro-5-[[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metoksi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-il] acetamid.
5. Komponimi sipas pretendimit 4 ku komponimi është kristalor.
6. Komponimi sipas pretendimit 5 i cili **karakterizohet nga** një pikë kulmore në spektrin e difraksionit të pudrës së rrezeve-X, në këndin e difraksionit 2-theta të 12.1° në kombinim me një ose më shumë pika kulmore të përzgjedhura nga grupi që konsiston në 15.3°, 21.6°, 22.2°, 22.7°, 23.5°, 24.3°, dhe 26.8°, me një tolerancë për këndet e difraksionit prej 0.2 gradësh.
7. Një komponim ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-6 për tu përdorur në terapi.
8. Një komponim ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-6 për tu përdorur në trajtimin e sëmundjes Alzheimer.
9. Një komponim ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-6 për tu përdorur në trajtimin e avancimit të dëmtimit konjitiv të lehtë në sëmundjen Alzheimer.
10. Një komponim ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-6 për tu përdorur në trajtimin e paralizës supranukleare progresive.

11. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-6 me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Një proces për të përgatitur një përbërje farmaceutike, që përmban përzierjen e një komponimi ose të një kripe të tij farmaceutikisht të pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-6 me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **10098**

(97) EP3589637 / 14/04/2021

(96) 18710280.1 / 27/02/2018

(22) 30/04/2021

(21) AL/P/ 2021/323

(54) **KOMPONIME TË DOBISHME PËR TË FRENUAR ROR-GAMMA-T**

28/06/2021

(30) 201762466110 P 02/03/2017 US

(71) Eli Lilly and Company

P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, US

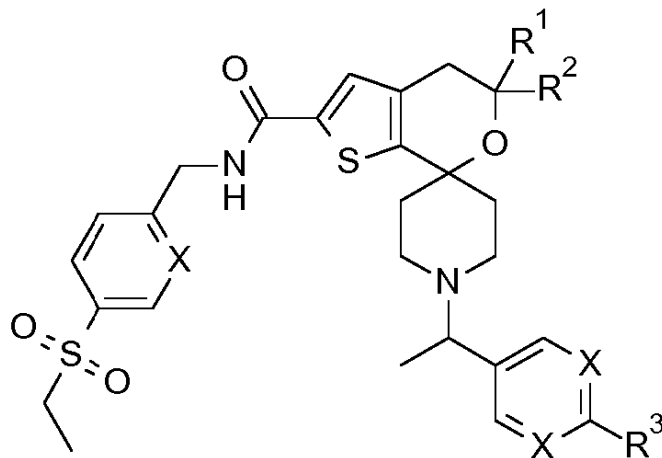
(72) MORPHY, John Richard (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); RICHARDSON, Timothy Ivo (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); RUDYK, Helene (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); SAPMAZ, Selma (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); STITES, Ryan Edward (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); LUGAR, Charles Willis III (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim me formulën



ku

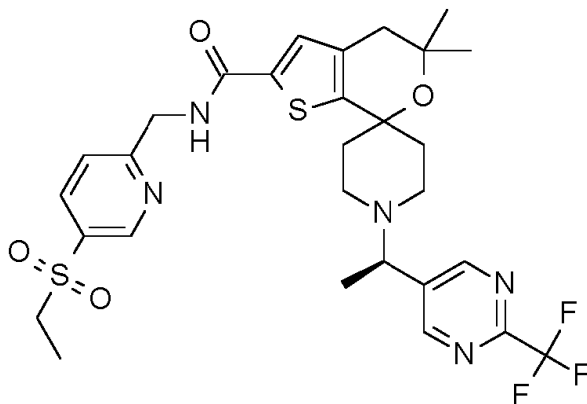
X është në mënyrë të pavarur -N- ose -CH-;

R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> janë të dy CH<sub>3</sub>; ose R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> mund të bashkohen bashkë për të formuar një unazë karbociklike tre-anëtarëshe;

R<sup>3</sup> është -CN ose -CF<sub>3</sub>;

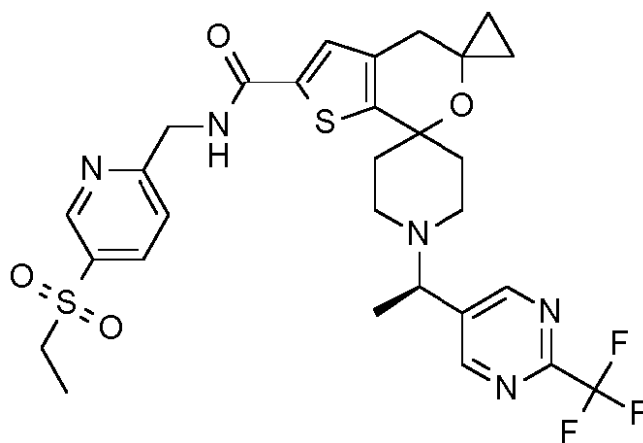
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi i Pretendimit 1 i cili është N-{[5-(Etilsulfoni)piridin-2-il]metil}-5',5'-dimetil-1-{{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidrospiro[piperidinë-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-2'-karboksamid:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

3. Komponimi i pretendimit 1 i cili është N-{[5-(Etilsulfoni)piridin-2-il]metil}-1''-{{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4'H-dispiro[ciklopropan-1,5'-tieno[2,3-c]piran-7',4''-piperidinë]-2'-karboksamid:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

4. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim të secilit prej Pretendimeve 1-3, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, në kombinim me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
5. Një komponimi i secilit prej Pretendimeve 1-3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në terapi.
6. Një komponim i secilit prej Pretendimeve 1-3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e psoriazisë.
7. Një komponim i secilit prej Pretendimeve 1-3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e spondilartropative seronegative.

8. Një komponim, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas Pretendimit 7 në trajtimin e spondiloartritit aksial, spondilitit ankilosing, ose artritis psoriatik.

(11) **10099**

(97) EP3544634 / 14/04/2021

(96) 17817374.6 / 17/11/2017

(22) 30/04/2021

(21) AL/P/ 2021/324

(54) **KONJUGATE ANTITRUP ILAC MET**

28/06/2021

(30) 201662425853 P 23/11/2016 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

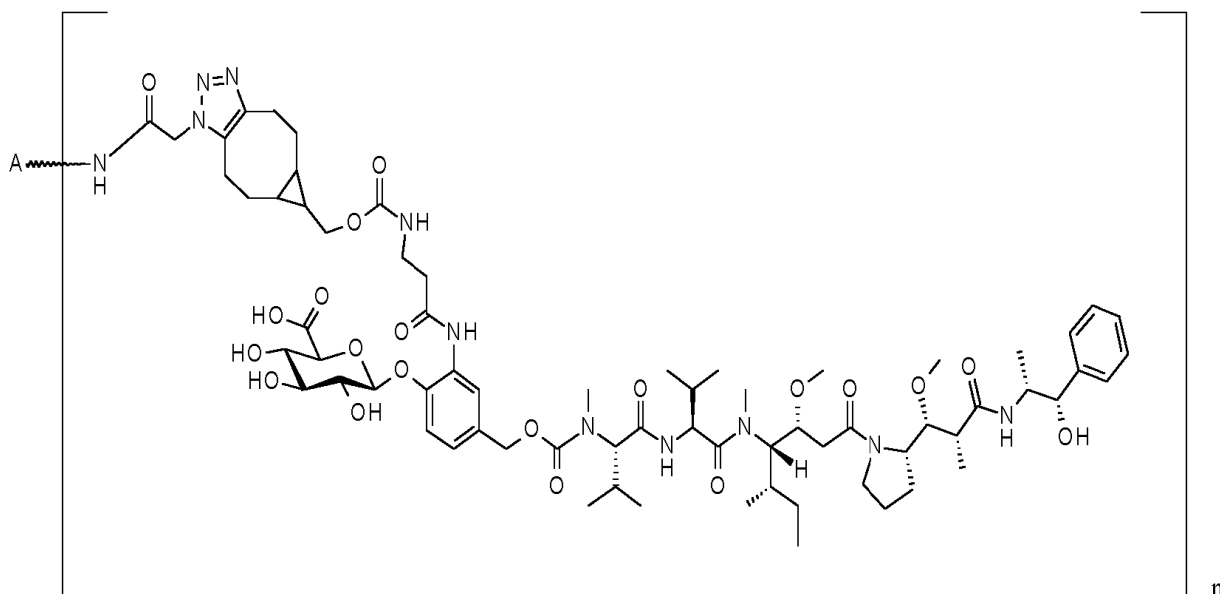
(72) LIU, Ling (c/o Eli Lilly and Company P.O Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288); FENG, Yiqing (c/o Eli Lilly and Company P.O Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288); HIPSKIND, Philip Arthur (c/o Eli Lilly and Company P.O Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288); LI, Renhua (c/o Eli Lilly and Company P.O Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288); WILSON, Takako (c/o Eli Lilly and Company P.O Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288); WROBLESKI, Aaron David (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një konjugat antitrup-ilaç (KAI) me formulë:

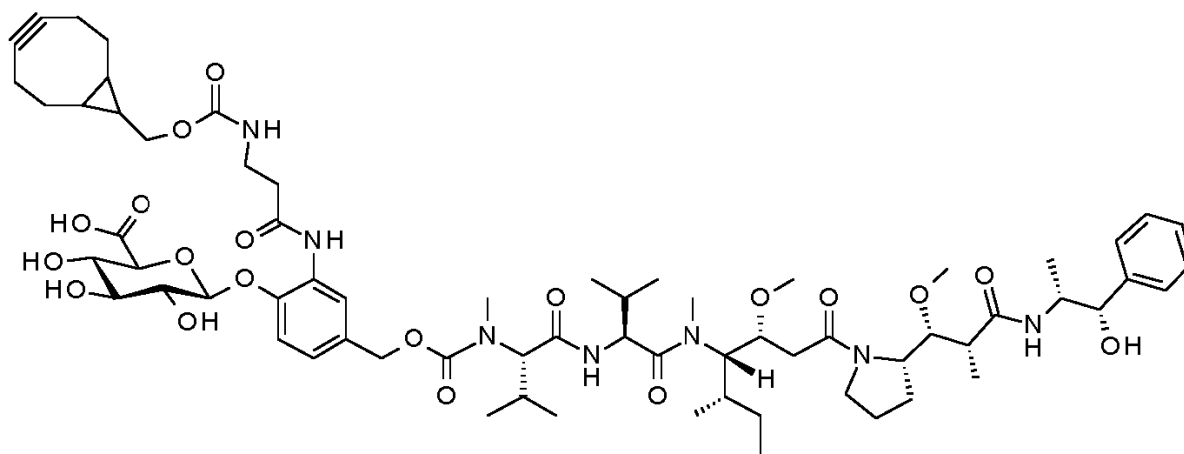


ku A është një antitrup IgG4 që lidh MET dhe përmban:

- (a) një zinxhir të rëndë të parë që përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 23, dhe
- (b) një zinxhir të lehtë të parë që përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO:9, dhe

ku n është 1 deri në 9.

2. KAI sipas pretendimit 1 ku A përmban:
  - (a) zixhirin e rëndë të parë dhe një zinxhir të rëndë të dytë ku secili prej zinxhirëve të rëndë përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 23; dhe
  - (b) zinxhirin e lehtë të parë dhe një zinxhir të lehtë të dytë ku secili prej zinxhirëve të lehtë përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO:9.
3. KAI sipas pretendimit 1 ose 2 ku zinxhiri i rëndë i parë formon një lidhje disulfide ndër-zinxhiore me zinxhirin e lehtë të parë, dhe zinxhiri i rëndë i dytë formon një lidhje disulfide ndër-zinxhiore me zinxhirin e lehtë të dytë, dhe zinxhiri i rëndë i parë formon dy lidhje disulfide ndër-zinxhiore me zinxhirin e rëndë të dytë.
4. KAI sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku A është i glikosiluar.
5. Një përbërje që përmban një përzierje të KAIve sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku n është 1 deri në 9 dhe raporti mesatar ilaç me antitруп (RIA) është 2 me 5.
6. Përbërja sipas pretendimit 5 ku mesatarja RIA është 2.9 me 4.
7. Përbërja sipas pretendimit 6 ku mesatarja RIA është 2.9 me 3.3.
8. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 7 ku përbërja shkakton internalizimin dhe/ose degradimin e MET të sipërfaqes qelizore të shprehur në një qelizë tumorale.
9. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 8 ku përbërjes i mungon një veprimtari agoniste funksionale e konsiderueshme në një shumim, angiogjenezë, dhe/ose bioanalizë migrimi *in vitro*.
10. KAI, ose një kripë e tij, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 9 për tu përdorur në terapi.
11. KAI, ose një kripë e tij, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 5 deri në 9 për tu përdorur në trajtimin e një kanceri.
12. KAI, ose një kripë e tij, ose një përbërje për tu përdorur sipas pretendimit 11 ku kanceri është pankreatik, i vezoreve, i prostatës, gastrik, kolorektal, ezofagial, i mëlçisë, i fshikëzës së urinës, i veshkës, papilar renal, i tiroides, i qafës së mitrës, i kokës dhe i qafës, ose kancer mushkërie, NSCLC, SCLC, kolangiokarcinomë, melanomë ose melanomë uveale.
13. KAI, ose një kripë e tij, për tu përdorur sipas pretendimit 11 ose pretendimit 12, ku kanceri **karakterizohet nga** përmbajtja e qelizave që kanë një ose më shumë RAS, KRAS, BRAF, P53, ekzon 14, dhe/ose mutacione PI3K.
14. Një përbërje farmaceutike, që përmban KAI, ose një kripë të tij, sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, dhe një transportues, tretës, ose mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.
15. Një komponim i formulës



(11) **10100**

(97) EP3466255 / 17/02/2021

(96) 18207075.5 / 25/11/2015

(22) 04/05/2021

(21) AL/P/ 2021/328

(54) **KAFSHËT JO-NJERËZORE QË KANË NJË KLASTER TË HUMANIZUAR TË GJENIT TË 47 TË DIFERENCIMIT**

28/06/2021

(30) 201462087992 P 05/12/2014 US

(71) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, US

(72) THURSTON, Gavin (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707); GURER, Cagan (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707); IOFFE, Ella (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707) ;MUJICA, Alexander (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707)

(74) Arben Kryeziu

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

(57)

1. Një brejtës gjeneroni i të cilit përfshin një gjeni CD47 të humanizuar,

ku gjeni CD47 i humanizuar kodon një polipeptid CD47 të humanizuar i cili përfshin një pjesë të një polipeptidi CD47 njerëzor, dhe një pjesë intraqelizore të një polipeptidi CD47 të brejtësit;

ku pjesa e polipeptidit CD47 njerëzor përfshin fushën ekstraqelizore dhe fushat e transmembranave të polipeptidit CD47 njerëzor, dhe është koduar nga ekzonet 2-7 të një gjeni CD47 njerëzor;

ku pjesa intraqelizore e polipeptidit CD47 të brejtësit është koduar nga ekzonet në rrjedhën e poshtme të ekzonit 7 prej një gjeni CD47 të brejtësit; dhe

ku gjeni CD47 i humanizuar është lidhur në mënyrë të operueshme te një pronxitës CD47 të brejtësit.



8. Brejtësi i pretendimit 1, ku gjeni CD47 i humanizuar është formuar nga një zëvendësim i një fragmenti gjenomik që përfshin ekzonet 2-7 prej një gjeni CD47 të brejtësit endogjen në një lokus CD47 të brejtësit endogjen, me një fragment gjenomik që përfshin ekzonet 2-7 të gjenit CD47 njerëzor.
  
17. Brejtësi i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku brejtësi përfshin më tej një gjen SIRP $\alpha$  që kodon një polipeptid SIRP $\alpha$  që përfshin fushën ekstraqelizore të një polipeptidi SIRP $\alpha$  njerëzor dhe një fushë intraqelizore prej një polipeptidi SIRP $\alpha$  të brejtësit endogjen, ku polipeptidi SIRP $\alpha$  ndërvepron me CD47, dhe në mënyrë opsionale gjeni SIRP $\alpha$  përfshin ekzonet 1, 5, 6, 7 dhe 8 prej një gjeni SIRP $\alpha$  të brejtësit endogjen dhe ekzonet 2-4 të një gjeni SIRP $\alpha$  njerëzor.
  
4. Brejtësi i çdo pretendimi të mëparshëm, ku brejtësi është një mi fushe ose mi.
  
5. Një qelizë e brejtësit e izoluar ose ind gjenomi i të cilit përfshin një gjen CD47 të humanizuar, ku gjeni CD47 i humanizuar kodon një polipeptid CD47 të humanizuar i cili përfshin një pjesë të një polipeptidi CD47 njerëzor, dhe një pjesë intraqelizore prej një polipeptidi CD47 të brejtësit; ku pjesa e polipeptidit CD47 njerëzor përfshin fushën ekstraqelizore dhe fushën e transmembranës së polipeptidit CD47 njerëzor, dhe është koduar nga ekzonet 2-7 të një gjeni CD47 njerëzor; ku pjesa intraqelizore e polipeptidit CD47 të brejtësit është koduar nga ekzonet në rrjedhën e poshtme të ekzonit 7 të një gjeni CD47 të brejtësit; dhe ku gjeni CD47 i humanizuar është lidhur në mënyrë të operueshme te një pronxitës CD47 të brejtësit.

**EP3466255 B1**

6. Brejtësi i pretendimit 5, ku qeliza e sipërpërmendur është një qelizë staminale embrionike e brejtësit, dhe në mënyrë opsionale qeliza staminale embrionike e brejtësit është një mi ose qelizë staminale embrionike e miut të fushës.

7. Një embrion brejtësi gjeneruar nga qeliza staminale embrionike e pretendimit 6.
8. Një metodë për sigurimin e një brejtësi, metoda që përfshin modifikimin e gjenomit të një brejtësi në mënyrë të tillë që përfshin një gjen CD47 të humanizuar, ku gjeni CD47 i humanizuar kodon një polipeptid CD47 të humanizuar i cili përfshin një pjesë prej një polipeptidi CD47 njerëzor, dhe një pjesë intraqelizore prej një polipeptidi CD47 të brejtësit; ku pjesa e polipeptidit CD47 njerëzor përfshin fushën ekstraqelizore dhe fushat e transmembranës së polipeptidit CD47 njerëzor, dhe është koduar nga ekzonet 2-7 prej një gjeni CD47 njerëzor; ku pjesa intraqelizore e polipeptidit CD47 të brejtësit është koduar nga ekzonet në rrjedhën së poshtme të ekzonit 7 të një gjeni CD47 të brejtësit; dhe ku gjeni CD47 i humanizuar është lidhur në mënyrë të operueshme te një pronxitës CD47 të brejtësit.
9. Metoda e pretendimit 8, ku brejtësi është një mi ose mi fushe.
10. Një metodë për vlerësimin e shartimit të qelizave njerëzore, ku metoda e sipërpërmendur përfshin vlerësimin e shartimit të qelizave njerëzore në një brejtës sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku në mënyrë opsionale qelizat njerëzore janë qeliza staminale hematopoietike.
11. Një metodë për vlerësimin e efikasitetit të një ilaçi që targeton qelizat njerëzore, metoda që përfshin:  
administrimin e një ilaçi kandidat te një brejtës sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4 në të cilin një ose më shumë qeliza njerëzore janë transplantuar; dhe monitorimin e qelizave njerëzore në brejtës për të përcaktuar efikasitetin terapeutik të ilaçit kandidat.
12. Një metodë për vlerësimin kur një modulator kandidat prej një proteine CD47 njerëzore indukon ngjitjen e qelizave të kuqe të gjakut, metoda e sipërpërmendur që përfshin inkubimin e qelizave të kuqe të gjakut të izoluar nga një brejtës sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4 në praninë e modulatorit kandidat; dhe vlerësimin kur modulatori kandidat indukon ngjitjen e qelizave të kuqe të gjakut.

**NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT**

( 11 ) 7702

( 21 ) AL/P/ 2018/595

( 54 ) LIDHJA E NJË TRANSMISIONI FLUID ME GUNGËN E ULJES SË PRESIONIT ME ELEMENT TË PAVARUR

( 97 ) EP3069065 / 27/06/2018

( 73 ) Stucchi S.p.A.

Via della Lira Italiana, 397, 24040 Pagazzano, Bergamo, 24053 Brignano Gera d'Adda (BG), IT

( 74 ) Fatos DEGA

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

( 11 ) 7633

( 21 ) AL/P/ 2018/611

( 54 ) NYJE LIDHËSE TRANSMISIONI FLUID ME BASHKUESE FAQE-SHESHTË ME UNAZË HERMETIZUESE BALLORE

( 97 ) EP3069066 / 04/07/2018

( 73 ) Stucchi S.p.A.

Via della Lira Italiana, 397, 24040 Pagazzano, Bergamo, IT

( 74 ) Fatos DEGA

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

( 11 ) 8748

( 21 ) AL/P/ 2019/718

( 54 ) RAKORD ÇIFTIMI I SHPEJTË KUNDËR-ÇVIDHOSËS

( 97 ) EP3308067 / 31/07/2019

( 73 ) Stucchi S.p.A.

Via della Lira Italiana, 397, 24040 Pagazzano, Bergamo, IT

( 74 ) Fatos DEGA

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

( 11 ) 10061

( 21 ) AL/P/ 2021/273

( 54 ) TRETËSIRË LEVADOPA PËR INJEKTIM

( 97 ) EP3634384 / 27/01/2021

( 73 ) Dizlin Pharmaceuticals AB

Sahlgrenska Science Park Medicinaregatan 8A 413 90 Göteborg, SE

( 74 ) Irma Cami

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

**SKADIM I PATENTËS PËR MOSPAGESËN E  
RIPËRTËRITJES**

( 97 ) EP2431360 / 17/04/2013

( 96 ) 11290413.1 / 15/09/2011

( 21 ) AL/P/ 2013/100

( 22 ) 29/04/2013

( 54 ) DERIVATE DIHIDROBENZOKSATIAZEPINE , PROCESET E PERGATITJES SE TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE SI DHE PERDORIMI SI MODULATORE TE RECEPTOREVE AMPA

( 73 ) Les Laboratoires Servier

35, rue de Verdum, 92284 Suresnes Cedex, FR

( 74 ) Vladimir NIKA

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

( 11 ) **4425**

( 97 ) EP2438819 / 24/04/2013

( 96 ) 10732258.8 / 01/06/2010

( 21 ) AL/P/ 2013/142

( 22 ) 11/06/2013

( 54 ) METODE PER PRODHIMIN E NJE KONCENTRATI TE ESTEREVE ACIDE EIKOSAPENTAENOIK DHE DOKOSAHEKZAENOIK.

( 73 ) Golden Omega S.A.

Av. El Golf N° 150 Piso 15 Las Condes Santiago , CL

( 74 ) Rajmonda KARAPICI

Rr. Margarita Tutulani ; P .15/3-Nr .28 Tirane

( 11 ) **4483**

( 97 ) EP2440157 / 24/07/2013

( 96 ) 10725328.8 / 04/06/2010

( 21 ) AL/P/ 2013/198

( 22 ) 05/08/2013

( 54 ) SISTEM FURNIZIMI LENTESH

( 73 ) Novartis AG

Lichtstrasse 35 4056 Basel , CH

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Shqiperi

( 11 ) **4480**

( 97 ) EP2437700 / 26/06/2013

( 96 ) 10720216.0 / 07/05/2010

( 21 ) AL/P/ 2013/199

( 22 ) 05/08/2013

( 54 ) PAJISJE EXTRAKAPSULARE ME ELEMENT NGROHES FLEKSIBIL QE KA NJË QAFË KËNDORE TË NDRYSHME

( 73 ) Alcon Research, Ltd.

6201 South Freeway Fort Worth, Texas 76134 , US

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, Pall 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane,

( 11 ) **4668**

( 97 ) EP2299045 / 05/06/2013

( 96 ) 10008916.8 / 27/08/2010

( 21 ) AL/P/ 2013/227

( 22 ) 26/08/2013

( 54 ) Sistem mberthimi.

( 73 ) Stoll, Matthias

Hähnlehofstrasse 29

88250 Weingarten , DE

( 74 ) Aleksandra ARSENI

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

( 11 ) **4569**

( 97 ) EP2470546 / 24/07/2013

( 96 ) 10749736.4 / 26/08/2010

( 21 ) AL/P/ 2013/273

( 22 ) 21/10/2013

( 54 ) KOMPONIMET E HEKZAHIDROOKSAZINOPTERIDINES PER TU PERDORUR SI PENGUES TE MTOR-it;

( 73 ) Takeda Pharmaceutical Company Limited

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,

Osaka-shi, Osaka 541-0045 , JP

( 74 ) Ditika HOXHA

Rr. Ermir DURAKU, Nr. 6/1, Ap 402, Tirane, Albania,

( 11 ) **4539**

( 97 ) EP2459721 / 18/09/2013

( 96 ) 10740573.0 / 20/07/2010

( 21 ) AL/P/ 2013/278

( 22 ) 23/10/2013

( 54 ) SISTEMI I SHPREHJES SË PËRMIRSUAR TË PENTRAKSINËS 3 TË GJATË TË NJERIUT DHE PËRDORIMET E SAJ.

( 73 ) SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

Viale Shakespeare 47 00144 Roma , IT

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **4877**

( 97 ) EP2607354 / 16/07/2014

( 96 ) 12197929.8 / 19/12/2012

( 21 ) AL/P/ 2014/276

( 22 ) 02/09/2014

( 54 ) PROCES PER SINTEZEN E IVRABADINES DHE KRIPERAVE TE SAJ SHTESE DHE TE NJE ACIDI TE SAJ FARMACEUTIKISHT TE PRANUESHEM

( 73 ) Les Laboratoires Servier

35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex , FR  
( 74 ) Vladimir NIKA  
Bul. "B. CURRI", Pall. 2/3/24, Tirane, Albania, AL

( 11 ) **4938**

( 97 ) EP2588462 / 13/08/2014  
( 96 ) 11729972.7 / 29/06/2011  
( 21 ) AL/P/ 2014/322  
( 22 ) 14/10/2014  
( 54 ) Esterët metronidazole për trajtimin e rosacea-s  
( 73 ) Galderma Research & Development

2400 Route des Colles Les Templiers, 06410 Biot / FR, FR  
( 74 ) Krenar LOLOCI  
Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **5217**

( 97 ) EP2556200 / 16/07/2014  
( 96 ) 12720382.6 / 03/05/2012  
( 21 ) AL/P/ 2014/323  
( 22 ) 14/10/2014  
( 54 ) Rrjeti i hapur i rrjetit rrëshqitës  
( 73 ) Knauf International GmbH  
Am Bahnhof 7 97346 Iphofen / DE, DE  
( 74 ) Krenar LOLOCI  
Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **5859**

( 97 ) EP2567030 / 30/07/2014  
( 96 ) 11718039.8 / 03/05/2011  
( 21 ) AL/P/ 2014/336  
( 22 ) 22/10/2014  
( 54 ) Barriera trafiku  
( 73 ) SAH Verkehrstechnik GmbH  
Werk 3 u. 4 83404 Ainring / DE , DE  
( 74 ) Krenar LOLOCI  
Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **4940**

( 97 ) EP2607353 / 27/08/2014  
( 96 ) 12191902.1 / 09/11/2012  
( 21 ) AL/P/ 2014/342  
( 22 ) 27/10/2014



( 54 ) Proçes për sintezën e ivrabadinës dhe kripërave të saj shtesë të një acidi farmaceutikisht të pranueshëm

( 73 ) Les Laboratoires Servier

35, rue de Verdun

92284 Suresnes Cedex / FR , FR

( 74 ) Vladimir NIKA

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

( 11 ) **4951**

( 97 ) EP2442832 / 06/08/2014

( 96 ) 10789788.6 / 16/06/2010

( 21 ) AL/P/ 2014/344

( 22 ) 29/10/2014

( 54 ) PËRBËRJET DHE METODAT PËR TRAJTIMIN E SKLEROZËS SË SHUMËFISHTË

( 73 ) Innate Immunotherapeutics Limited

4B Walls Road Penrose Auckland 1061 / NZ , NZ

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **5214**

( 97 ) EP2640673 / 05/11/2014

( 96 ) 11799243.8 / 15/11/2011

( 21 ) AL/P/ 2015/30

( 22 ) 20/01/2015

( 54 ) Klinker Sulfo-Alumin i performancës së lartë

( 73 ) ITALCEMENTI S.p.A.

Via G. Camozzi, 124 24121 Bergamo / IT, IT

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

( 11 ) **5554**

( 97 ) EP2445528 / 14/10/2015

( 96 ) 10728555.3 / 25/06/2010

( 21 ) AL/P/ 2015/493

( 22 ) 27/11/2015

( 54 ) Metoda e trajtimit të kancerit me antagonist DLL4 dhe agjent terapeutik

( 73 ) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5608**

( 97 ) EP2793866 / 25/11/2015

( 96 ) 12813324.6 / 19/12/2012

( 21 ) AL/P/ 2015/496

( 22 ) 02/12/2015  
( 54 ) Kombinim i ri  
( 73 ) Elanco Tiergesundheit AG  
Mattenstrasse 24A, 4058 Basel, Switzerland, CH  
( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.  
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 11 ) **5566**  
( 97 ) EP2694510 / 14/10/2015  
( 96 ) 12713963.2 / 05/04/2012  
( 21 ) AL/P/ 2016/5  
( 22 ) 07/01/2016  
( 54 ) AIMIDAZOPIRIDAZINE SI FRENUES AKT KINASE  
( 73 ) Bayer Pharma Aktiengesellschaft and Bayer Intellectual Property GmbH  
Müllerstrasse 178,13353 Berlin, DE ;Alfred-Nobel-Strasse 10,40789 Monheim am Rhein, DE  
( 74 ) Krenar LOLOÇI  
Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5581**  
( 97 ) EP2564196 / 04/11/2015  
( 96 ) 11719501.6 / 26/04/2011  
( 21 ) AL/P/ 2016/22  
( 22 ) 21/01/2016  
( 54 ) Sistemi mikrofluidik me para-trajtim mostër  
( 73 ) Securetec Detektions-Systeme AG  
Lilienthalstrasse 7,85579 Neubiberg, DE  
( 74 ) Krenar LOLOÇI  
Rr. Dëshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5597**  
( 97 ) EP2458992 / 16/12/2015  
( 96 ) 10804826.5 / 29/07/2010  
( 21 ) AL/P/ 2016/52  
( 22 ) 09/02/2016  
( 54 ) TRAJTIMI I SËMUNDJES SË CROHN-IT ME LAKUINIMOD  
( 73 ) Teva Pharmaceutical Industries Ltd.  
5 Basel Street P.O. Box 3190, 49131 Petach-Tikva, IL  
( 74 ) Krenar LOLOÇI  
Rr. 'Dëshmorët e 4 Shkurtit, Tiranë

( 11 ) **5719**  
( 97 ) EP2680799 / 09/12/2015  
( 96 ) 12722017.6 / 04/05/2012  
( 21 ) AL/P/ 2016/60  
( 22 ) 12/02/2016  
( 54 ) Sistem rregullues oftalmik me ankorim

( 73 ) Alcon LenSx, Inc.

33 Journey, Suite 175, Aliso Viejo, CA 92656, US

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, Pall 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Albania

( 11 ) **5827**

( 97 ) EP2575908 / 16/12/2015

( 96 ) 11730136.6 / 07/06/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/97

( 22 ) 07/03/2016

( 54 ) Material polimerik i konjuguar dhe perdorimet e tij

( 73 ) The Curators Of The University Of Missouri

316 University Hall, Columbia, MO 65211, US

( 74 ) Rajmonda KARAPICI

Rr. Margarita Tutulani ; P .15/3-Nr .28 Tirane

( 11 ) **5708**

( 97 ) EP2790695 / 16/03/2016

( 96 ) 12798303.9 / 10/12/2012

( 21 ) AL/P/ 2016/126

( 22 ) 23/03/2016

( 54 ) KOMPOZIMI FARMACEUTIK QË PËRFSHIN (S)-2-(2-OKSOPIRROLIDIN-1-IL)BUTANAMID

( 73 ) Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th Km, National Road 1, 145 64 Kifissia, GR

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5733**

( 97 ) EP2844253 / 23/03/2016

( 96 ) 13718559.1 / 19/04/2013

( 21 ) AL/P/ 2016/142

( 22 ) 30/03/2016

( 54 ) TRITOKUALINE PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E FIBROZËS CISTIKE

( 73 ) OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

29 bis, Rue du Fauburg Saint- Jacques, 75014 Paris, FR

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5795**

( 97 ) EP2603693 / 13/04/2016

( 96 ) 11728804.3 / 20/06/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/199

( 22 ) 29/04/2016

( 54 ) PLATFORME PUNE DHE ASHENSOR PER TURBINE ME ERE

( 73 ) Wobben Properties GmbH

Borsigstrasse 26, 26607 Aurich, DE  
( 74 ) Aleksandra Arseni Mecaj  
Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tirane., 100

( 11 ) **5774**

( 97 ) EP2532416 / 24/02/2016  
( 96 ) 12167413.9 / 10/05/2012  
( 21 ) AL/P/ 2016/233  
( 22 ) 18/05/2016  
( 54 ) HEQJA E SQUFURIT NGA GAZRAT E SHKARKIMIT ME MUNDËSI PËRFITIMI TË UJIT  
( 73 ) Mitsubishi Hitachi Power Systems Europe GmbH  
Schifferstrasse 80, 47059 Duisburg, DE  
( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA  
Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 11 ) **5855**

( 97 ) EP2632906 / 06/04/2016  
( 96 ) 11805651.4 / 31/10/2011  
( 21 ) AL/P/ 2016/250  
( 22 ) 26/05/2016  
( 54 ) DERIVATET OKSAZOLINE DHE ISOKSAZOLINE SI MODULATORË CRAC  
( 73 ) Lupin Limited  
Kalpataru Inspire,3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East), Mumbai 400 055, State of Maharashtra, India, IN  
( 74 ) Krenar LOLOÇI  
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5796**

( 97 ) EP2646452 / 09/03/2016  
( 96 ) 12780983.8 / 12/10/2012  
( 21 ) AL/P/ 2016/254  
( 22 ) 30/05/2016  
( 54 ) KLORIMI I KARBOHIDRATEVE DHE I DERIVATEVE TE KARBOHIDRATEVE  
( 73 ) Lexington Pharmaceuticals Laboratories, LLC  
14300 Clay Terrace Boulevard, Suite 249, Carmel, Indiana 46032, US  
( 74 ) Vladimir NIKA  
Bul.B.Curri, Pall.2/3/24 Tirane

( 11 ) **6104**

( 97 ) EP2861983 / 06/04/2016  
( 96 ) 13734213.5 / 18/06/2013  
( 21 ) AL/P/ 2016/268  
( 22 ) 03/06/2016  
( 54 ) METODE PER MATJEN E PERQENDRIMIT TE ALKOLIT NE FRYME DHE APARATURA E TYRE  
( 73 ) Alco Systems Sweden AB

Molnbackavägen 1, 177 71 Järfälla, SE  
( 74 ) Ardit Loloçi  
Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

( 11 ) **5867**

( 97 ) EP2448943 / 30/03/2016

( 96 ) 10731662.2 / 28/06/2010

( 21 ) AL/P/ 2016/280

( 22 ) 09/06/2016

( 54 ) ENANTIOMERË TË KOMPONIMEVE SPIRO-OXSINDOLE DHE PËRDORIMET E TYRE SI AGJENTË TERAPEUTIKË

( 73 ) Xenon Pharmaceuticals Inc.

3650 Gilmore Way, Burnaby, BC V5G 4W8, CA

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA

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

( 11 ) **6041**

( 97 ) EP2534950 / 06/04/2016

( 96 ) 12172407.4 / 18/06/2012

( 21 ) AL/P/ 2016/333

( 22 ) 06/07/2016

( 54 ) Komponime për përdorim në bimë, në veçanti agjent mbrojtjes të bimëve, rigjenerimi te bimeve dhe / ose agjent për rritjen e bimëve e metoda për prodhimin e tyre;

( 73 ) Ismaili, Dashmir

Maltinastrasse 6, 8890 Flums, CH

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Shqiperi, AL

( 11 ) **5889**

( 97 ) EP2568806 / 11/05/2016

( 96 ) 11781299.0 / 12/05/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/370

( 22 ) 21/07/2016

( 54 ) REGJIMET TERAPEUTIKE

( 73 ) Radius Health, Inc.

201 Broadway, 6th Floor, Cambridge, MA 02139, US

( 74 ) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

( 11 ) **5958**

( 97 ) EP2834519 / 18/05/2016

( 96 ) 12806694.1 / 23/11/2012

( 21 ) AL/P/ 2016/392

( 22 ) 02/08/2016

( 54 ) PAJISJE, SISTEM DHE METODË PËR NIVEL TË LARTË TË EFIKASITETIT ENERGJITIK PËR RUAJTJEN DHE PËRDORIMIN E ENERGJISË TERMIKE ME ORIGJINË DIELLORE

( 73 ) Magaldi Industrie S.r.l.

Via Irno 219, 84135 Salerno, IT

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA

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

( 11 ) **6159**

( 97 ) EP2563129 / 01/06/2016

( 96 ) 11775446.5 / 20/04/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/406

( 22 ) 17/08/2016

( 54 ) DERIVATE N3-TË ZËVENDËSUESHME-N1-SULFONIL-5-FLUOROPIRIMIDINONE

( 73 ) ADAMA MAKHTESHIM LTD

P.O.box 60, 84100 Beer Sheva, IL

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6050**

( 97 ) EP2503993 / 13/07/2016

( 96 ) 10782303.1 / 25/11/2010

( 21 ) AL/P/ 2016/412

( 22 ) 18/08/2016

( 54 ) Kripa hidrokloride e 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oksi]etil]morfoline

( 73 ) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.

Avda Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 Barcelona, ES

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **5953**

( 97 ) EP2699545 / 25/05/2016

( 96 ) 12722423.6 / 17/04/2012

( 21 ) AL/P/ 2016/421

( 22 ) 22/08/2016

( 54 ) DERIVATET E REJA AMINO-PIRROLINE, DHE PËRDORIMI I TYRE NË PARANDALIMIN DHE /OSE TRAJTIMIN E SINDROMËS METABOLIKE

( 73 ) Université de Strasbourg

4, rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, FR

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **5957**

( 97 ) EP2467140 / 01/06/2016

( 96 ) 10810654.3 / 20/08/2010

( 21 ) AL/P/ 2016/425

( 22 ) 23/08/2016

( 54 ) LAPATINIB PËR TRAJTIMIN E KANCERIT

( 73 ) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel , CH  
( 74 ) Krenar Loloçi  
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **6022**

( 97 ) EP2841827 / 08/06/2016

( 96 ) 13725828.1 / 24/04/2013

( 21 ) AL/P/ 2016/428

( 22 ) 24/08/2016

( 54 ) Valvul kontrolli me çifte petalesh me forma dhe përmasa të ndryshme dhe me shpejtësi mbylljeje të ndryshme për njësitë e lidhjes ndarazi të tubave fleksibël

( 73 ) MIB ITALIANA S.p.A.

Via Garibaldi 6, 35020 Casalserugo (PD), IT

( 74 ) FATOS DEGA

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

( 11 ) **6007**

( 97 ) EP2847498 / 08/06/2016

( 96 ) 13725829.9 / 24/04/2013

( 21 ) AL/P/ 2016/435

( 22 ) 26/08/2016

( 54 ) Valvul kontrolli me petale me guarnicion për njësitë e lidhjes ndarazi të tubave fleksibël

( 73 ) MIB ITALIANA S.p.A.

Via Garibaldi 6, 35020 Casalserugo (PD), IT

( 74 ) FATOS DEGA

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

( 11 ) **6069**

( 97 ) EP2841828 / 29/06/2016

( 96 ) 13727994.9 / 24/04/2013

( 21 ) AL/P/ 2016/487

( 22 ) 19/09/2016

( 54 ) Valvul kontrolli me petale për njësitë e lidhjes ndarazi të tubave fleksibël

( 73 ) MIB ITALIANA S.p.A.

Via Garibaldi 6, 35020 Casalserugo (PD), IT

( 74 ) FATOS DEGA

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

( 11 ) **6241**

( 97 ) EP2858721 / 17/08/2016

( 96 ) 13803656.1 / 10/06/2013

( 21 ) AL/P/ 2016/521

( 22 ) 05/10/2016

( 54 ) FORMULIMI I QENDRUESHËM I PEKSIGANAN

( 73 ) Dipexium Pharmaceuticals, Inc.

22 Camelot Court, White Plains NY 10603, US

( 74 ) Krenar Loloçi  
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **6027**

( 97 ) EP2575822 / 16/07/2016

( 96 ) 11719487.8 / 13/05/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/524

( 22 ) 06/10/2016

( 54 ) PËRBËRJE FARMACEUTIKE TOPIKE QË PËRMBAJNË FUROATE MOMETASONE

( 73 ) Almirall S.A.

Ronda del General Mitre, 151, 08022 Barcelona, ES

( 74 ) Vladimir NIKA

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

( 11 ) **6020**

( 97 ) EP2920165 / 28/09/2016

( 96 ) 13811645.4 / 15/11/2013

( 21 ) AL/P/ 2016/545

( 22 ) 14/10/2016

( 54 ) MODULATORË DIHIDROPIRAZOLË GPR40

( 73 ) Bristol-Myers Squibb Company

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

( 74 ) FATOS DEGA

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

( 11 ) **6233**

( 97 ) EP2582521 / 24/08/2016

( 96 ) 11795300.0 / 16/06/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/586

( 22 ) 03/11/2016

( 54 ) FLETË E BIODEGRADUESHME DHE NJË KOMPLET PREJ QEESH TË NDASHME PËR LËNGJE

( 73 ) Tipa Corp. Ltd.

3 Hanagar St., 4501306 Hod Hasharon, IL

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6168**

( 97 ) EP2638152 / 31/08/2016

( 96 ) 11839428.7 / 08/11/2011

( 21 ) AL/P/ 2016/633

( 22 ) 21/11/2016

( 54 ) PROTEINA BETA-GLUKOKEREBROSIDASE REKOMBINANTE, VARIANTE, ME STABILITET TË RRITUR DHE AKTIVITET KATALITIK TË RUAJTUR TË RRITUR

( 73 ) Amicus Therapeutics, Inc.

1 Cedar Brook Drive, Cranbury, NJ 08512, US



( 74 ) Krenar Loloçi  
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **6167**

( 97 ) EP2938615 / 26/10/2016  
( 96 ) 13812165.2 / 04/12/2013  
( 21 ) AL/P/ 2016/641  
( 22 ) 23/11/2016  
( 54 ) Derivatet e Imidazopiridazinës si Modulatore të Receptorit GABBA  
( 73 ) Pfizer Limited  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB  
( 74 ) Eno DODBIBA  
Rr. Naim FRASHERI, 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Shqiperi, AL

( 11 ) **6257**

( 97 ) EP2443120 / 02/11/2016  
( 96 ) 10732402.2 / 15/06/2010  
( 21 ) AL/P/ 2016/642  
( 22 ) 23/11/2016  
( 54 ) FORMË KRISTALINE E PEMIROLASTIT  
( 73 ) RSPR Pharma AB  
Kornhamnstorg 53, 111 27 Stockholm, SE  
( 74 ) FATOS DEGA  
Rr. Nikolla Tupe, N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

( 11 ) **6165**

( 97 ) EP2909205 / 23/11/2016  
( 96 ) 12783468.7 / 19/10/2012  
( 21 ) AL/P/ 2016/664  
( 22 ) 30/11/2016  
( 54 ) PREJARDHËS TË KARBAMATIT HEKZADEKAHIDROCIKLOPROPA(E)PIRROLI(1,2-A)(1,4)DIAZACIKLOPENTADECINIL 9-METILZËVENDËSUAR SI FRENUES TË PROTEAZËS JO-STRUKTUREORE 3 (NS3) PËR MJEKIMIN E INFEKSIONEVE NGA VIRUSI I HEPATITIT C  
( 73 ) Bristol-Myers Squibb Company  
Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US  
( 74 ) FATOS DEGA  
Rr. Nikolla Tupe, N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

( 11 ) **6348**

( 97 ) EP2551095 / 21/09/2016  
( 96 ) 12172719.2 / 20/06/2012  
( 21 ) AL/P/ 2016/677  
( 22 ) 06/12/2016  
( 54 ) PRODUKT PËRFORCUES PËR APLIKIME GJEOTEKNIKE, PROCESI I PRODHIMIT DHE PËRDORIMI I PRODUKTIT PËRFORCUES  
( 73 ) Tenax S.p.A.

Via dell'Industria, 3, 23897 Viganò (Lecco), IT  
( 74 ) Krenar Loloçi  
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

( 11 ) **6434**

( 97 ) EP2453864 / 14/09/2016  
( 96 ) 10800673.5 / 19/07/2010  
( 21 ) AL/P/ 2016/694  
( 22 ) 13/12/2016  
( 54 ) SISTEME DHE METODA PER KOMANDIMIN E NEBULIZATORVE TE IZOLUAR  
( 73 ) Nektar Therapeutics  
455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100, San Francisco, California 94158 US, US  
( 74 ) Vladimir NIKA  
Bul.B.Curri, Pall.2/3/24, Tirane

( 11 ) **6240**

( 97 ) EP2912041 / 14/12/2016  
( 96 ) 13785730.6 / 17/10/2013  
( 21 ) AL/P/ 2016/705  
( 22 ) 16/12/2016  
( 54 ) DERIVATE TETRAHIDROPIRROLOTIAZINË SI FRENUES BACE  
( 73 ) Eli Lilly and Company  
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 , US  
( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA  
Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 11 ) **6302**

( 97 ) EP2867666 / 19/10/2016  
( 96 ) 13737451.8 / 27/06/2013  
( 21 ) AL/P/ 2016/715  
( 22 ) 20/12/2016  
( 54 ) PAJISJE KALIBRIMI PËR BOBINËN BAZUAR NË ALKOOLIN NË FRYMËMARRJE  
( 73 ) Alco Systems Sweden AB  
Molnbackavägen 1, 177 71 Järfälla, SE  
( 74 ) Ardit Loloçi  
Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

( 11 ) **6525**

( 97 ) EP2648699 / 01/03/2017  
( 96 ) 11808286.6 / 09/12/2011  
( 21 ) AL/P/ 2017/180  
( 22 ) 29/03/2017  
( 54 ) FORMË DOZIMI E PACËNUESHME  
( 73 ) Euro-Celtique S.A.  
1, rue Jean Piret, 2350 Luxembourg, LU  
( 74 ) FATOS DEGA

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

( 11 ) **6532**

( 97 ) EP2914593 / 11/01/2017

( 96 ) 12786801.6 / 05/11/2012

( 21 ) AL/P/ 2017/196

( 22 ) 04/04/2017

( 54 ) STABILIZIMI I SOLVATEVE TË TIOTROPIUMIT

( 73 ) Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10 / CZ, CZ

( 74 ) Vladimir NIKA

Bul. Gj. Fishta Pall. 1 Jeshil pranë Shallvareve, Kati 6, Ap.16, Tiranë

( 11 ) **6544**

( 97 ) EP2850075 / 22/02/2017

( 96 ) 13720201.6 / 24/04/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/216

( 22 ) 13/04/2017

( 54 ) PËRBËRJET PIPERAZINE-PIPERIDINE SI FRENUES TË VIRUSIT TË HEPATITIT C

( 73 ) Theravance Biopharma R&D IP, LLC

901 Gateway Boulevard South San Francisco, CA 94080, US

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6614**

( 97 ) EP2694283 / 22/03/2017

( 96 ) 11711583.2 / 01/04/2011

( 21 ) AL/P/ 2017/226

( 22 ) 19/04/2017

( 54 ) FORMË PLLAKE QË KA BASHKUES OPTIMALE ME MASË ALLÇIE

( 73 ) Knauf Gips KG

Am Bahnhof 7, 97346 Iphofen, DE

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6504**

( 97 ) EP2934088 / 08/02/2017

( 96 ) 13818452.8 / 12/12/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/231

( 22 ) 21/04/2017

( 54 ) NJË MJET PRERËS DHE NJË METODË PË SHARTIMIN E BIMËVE

( 73 ) Centro Seia S.r.l. Societa' Agricola

Contrada Piombo, 97100 Ragusa, IT

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA

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

( 11 ) **6550**

( 97 ) EP2566327 / 29/03/2017

( 96 ) 11778334.0 / 05/05/2011

( 21 ) AL/P/ 2017/246

( 22 ) 27/04/2017

( 54 ) INDOLE

( 73 ) GlaxoSmithKline LLC

Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington DE 19808, US

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6621**

( 97 ) EP2646025 / 15/03/2017

( 96 ) 11794082.5 / 02/12/2011

( 21 ) AL/P/ 2017/290

( 22 ) 23/05/2017

( 54 ) PËRDORIMI I LIGANDËVE SIGMA NË DHIMBJEN E KANCERIT TË KOÇKAVE

( 73 ) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.

Avda Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 Barcelona, ES

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6628**

( 97 ) EP2917232 / 01/03/2017

( 96 ) 13795002.8 / 11/11/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/308

( 22 ) 26/05/2017

( 54 ) PEPTIDE QË RRJEDHIN NGA FAKTORI VIII PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E HEMOFILISË A

( 73 ) Apitope International NV

Campus Diepenbeek Agoralaan, 3590 Diepenbeek, BE

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6709**

( 97 ) EP3047219 / 31/05/2017

( 96 ) 14777987.0 / 15/09/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/337

( 22 ) 13/06/2017

( 54 ) SISTEME TRANSPORTI TE NXEHTESISE SE SHTUAR PER DHOMAT DHE SIPERFAQET FTOHESE

( 73 ) Phononic Devices, Inc.

800 Capitola Drive Suite 7, Durham, North Carolina 27713, US

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, Pall 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Albania, AL

( 11 ) **6659**

( 97 ) EP3013814 / 14/06/2017

( 96 ) 14740094.9 / 25/06/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/371

( 22 ) 28/06/2017

( 54 ) PËRBËRËS KARBOKSAMIDË TË KARBAZOLIT DHE TË TETRAHIDROKARBAZOLIT TË ZËVENDËSUAR SI FRENUES TË KINAZËS

( 73 ) Bristol-Myers Squibb Company

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

( 74 ) FATOS DEGA

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

( 11 ) **6715**

( 97 ) EP2510012 / 19/04/2017

( 96 ) 10798996.4 / 08/12/2010

( 21 ) AL/P/ 2017/372

( 22 ) 29/06/2017

( 54 ) ANTITRUPAT ANTI-C4.4A DHE PËRDORIMET E TYRE

( 73 ) Bayer Pharma Aktiengesellschaft

Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 11 ) **6766**

( 97 ) EP2922549 / 21/06/2017

( 96 ) 13857477.7 / 18/11/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/430

( 22 ) 21/07/2017

( 54 ) PËRBËRJET E REJA

( 73 ) GlaxoSmithKline LLC

Corporation Service Company251 Little Falls DriveWilmington, Delaware 19808 / US, US

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6705**

( 97 ) EP2836490 / 14/06/2017

( 96 ) 13720084.6 / 01/04/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/432

( 22 ) 24/07/2017

( 54 ) Perberje INDOLE dhe INDAZOLE që aktivizojne AMPK-un

( 73 ) Pfizer Inc.

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

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane,

( 11 ) **6776**

( 97 ) EP2937095 / 07/06/2017

( 96 ) 12890400.0 / 20/12/2012

( 21 ) AL/P/ 2017/449

( 22 ) 31/07/2017

( 54 ) EKSTRAKT I KRUNDEVE TË FARËS COIX LACRYMA-JOBI DHE PËRDORIMI I TIJ

( 73 ) JOBEN BIO-MEDICAL CO., LTD.

9 Shennong E. Rd.Dehe VillageChangzhi, Pingtung 90846 / TW, TW

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6723**

( 97 ) EP3063798 / 05/07/2017

( 96 ) 14799602.9 / 28/10/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/452

( 22 ) 31/07/2017

( 54 ) NJË POMPË ME NXEHTËSI TERMOELEKTRIKE ME NJË STRUKTURË RRETHUESE DHE DISTANCUESE (SAS)

( 73 ) Phononic Devices, Inc.

800 Capitola Drive Suite 7, Durham, North Carolina 27713 / US, US

( 74 ) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, Pall 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Albania

( 11 ) **6867**

( 97 ) EP3093786 / 21/06/2017

( 96 ) 15167489.2 / 13/05/2015

( 21 ) AL/P/ 2017/467

( 22 ) 08/08/2017

( 54 ) LOGIM AUTOMATIK NË NJË FAQE RRJETI NËPËRMJET NJË APLIKIMI (APP)

( 73 ) Spotify AB

Birger Jarlsgatan 61113 56 Stockholm / SE, SE

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6787**

( 97 ) EP2725908 / 31/05/2017

( 96 ) 12805087.9 / 29/06/2012

( 21 ) AL/P/ 2017/487

( 22 ) 15/08/2017

( 54 ) PËRBËRJE OPIOIDE QË VEPROJNË NË MËNYRË PERIFERIKE

( 73 ) Alkermes, Inc.

852 Winter Street Waltham, MA 02451 / US, US

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6738**

( 97 ) EP2922848 / 28/06/2017

( 96 ) 13795867.4 / 11/11/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/524

( 22 ) 31/08/2017

( 54 ) DERIVATE OKSAZOLIDIN-2-ONE-PIRIMIDINE

( 73 ) Novartis AG

Lichtstrasse 35 4056 Basel / CH, CH

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6804**

( 97 ) EP2503994 / 05/07/2017

( 96 ) 10787354.9 / 25/11/2010

( 21 ) AL/P/ 2017/541

( 22 ) 11/09/2017

( 54 ) KOMPOZIME FARMACEUTIKE QË PËRFSHIJNË LIGANDËT E RECEPTORËVE SIGMA

( 73 ) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.

Avda Mare de Deu de Montserrat 221 08041 Barcelona / ES, ES

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6829**

( 97 ) EP2941585 / 21/06/2017

( 96 ) 14877874.9 / 19/11/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/561

( 22 ) 14/09/2017

( 54 ) FLETA E PENDËVE E ZGJERUESHME E IZOLUAR TERMIKISHT DHE METODA E PRODHIMIT

( 73 ) 7513194 Canada Inc

175 Bates Road Mont-Royal, Quebec H3S 1A1 / CA, CA

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **7044**

( 97 ) EP3041855 / 26/07/2017

( 96 ) 14789434.9 / 02/09/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/575

( 22 ) 21/09/2017

( 54 ) FRENUESIT POLIMERASE HCV

( 73 ) MEDIVIR AB

PO Box 1086 141 22 Huddinge, SE

( 74 ) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

( 11 ) **6818**

( 97 ) EP3015168 / 19/07/2017

( 96 ) 14190680.0 / 28/10/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/592

( 22 ) 26/09/2017

( 54 ) IZOLANTË TË PËRBËRË DHE SEPARATORË TË PLAZMËS PËR TUBA TË GRUMBULLIMIT TË GJAKUT

( 73 ) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

1111 Franklin Street, 12th Floor Oakland CA 94607-5200 / US, US

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6976**

( 97 ) EP2996340 / 11/10/2017

( 96 ) 15183034.6 / 14/01/2011

( 21 ) AL/P/ 2017/629

( 22 ) 12/10/2017

( 54 ) METODA DHE APARATI PËR KODIMIN DHE DEKODIMIN E IMAZHIT NËPËRMJET PËRDORIMIT TË NJËSISË SË MADHE TË TRANSFORMIMIT

( 73 ) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-742 / KR, KR

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6981**

( 97 ) EP2629776 / 16/08/2017

( 96 ) 11835025.5 / 18/10/2011

( 21 ) AL/P/ 2017/639

( 22 ) 17/10/2017

( 54 ) PËRBËRJE, KOMPOZIME DHE METODA TË DOBISHME PËR MOBILIZIMIN E KOLESTEROLIT

( 73 ) Cerenis Therapeutics Holding SA

Rue De La Découverte - Bât. A 31670 Labege Cedex / FR, FR

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **6912**

( 97 ) EP2773633 / 02/08/2017

( 96 ) 12777930.4 / 29/10/2012

( 21 ) AL/P/ 2017/672

( 22 ) 31/10/2017

( 54 ) KOMPONIME HETEROCIKLIKE, BARNË QË PËRMBAJNË KOMPONIMET E PËRMENDURA, PËRDORIMI I TYRE DHE PROCEST PËR PËRGATITJEN E TYRE

( 73 ) Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein / DE, DE

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

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



( 11 ) **7004**

( 97 ) EP3003381 / 13/09/2017

( 96 ) 14728567.0 / 05/06/2014

( 21 ) AL/P/ 2017/751

( 22 ) 04/12/2017

( 54 ) KOMPOZIME FARMACEUTIKE

( 73 ) Bayer Pharma Aktiengesellschaft

Müllerstrasse 178 13353 Berlin, DE

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **7279**

( 97 ) EP2922576 / 08/11/2017

( 96 ) 13857455.3 / 21/11/2013

( 21 ) AL/P/ 2017/806

( 22 ) 28/12/2017

( 54 ) METODA PËR TË ADMINISTRUAR DHE PËR TË VLERËSUAR ILAÇET QË RIKUPEROJNË AZOTIN PËR TRAJTIMIN E ENCEFALOPATISË HEPATIKE

( 73 ) Horizon Therapeutics, LLC

150 S. Saunders Rd. Lake Forest IL 60045 / US, US

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

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

( 11 ) **7339**

( 97 ) EP2854849 / 28/02/2018

( 96 ) 13730702.1 / 31/05/2013

( 21 ) AL/P/ 2018/208

( 22 ) 26/03/2018

( 54 ) FORMULIME TË QENDRUESHME QË PËRMBAJNË ANTITRUPA ANTI-DLL4

( 73 ) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **8252**

( 97 ) EP3248688 / 02/05/2018

( 96 ) 16171760.8 / 27/05/2016

( 21 ) AL/P/ 2018/452

( 22 ) 16/07/2018

( 54 ) THIKE PER NJE MAKINE COPETIMI

( 73 ) UNTHA shredding technology GmbH

Kellau 141, 5431 Kuchl, AT

( 74 ) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137, Tiranë

( 11 ) **7529**

( 97 ) EP2899978 / 08/08/2018

( 96 ) 15159951.1 / 08/12/2010

( 21 ) AL/P/ 2018/525

( 22 ) 09/08/2018

( 54 ) Aparaturë për dekodimin e videos me anë të parashikimit të lëvizjes duke përdorur ndarje arbitrare  
Pretendime

( 73 ) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, KR

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 11 ) **8405**

( 97 ) EP2940999 / 12/06/2019

( 96 ) 14735308.0 / 06/01/2014

( 21 ) AL/P/ 2019/425

( 22 ) 13/06/2019

( 54 ) METODË PËR SEGEMENTE PJESËSH PËR SHKODIM-ENTROPIE

( 73 ) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, KR

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

## **MODELE PERDORIMI TE LESHUAR**

( 11 ) 8

( 97 ) /

( 96 ) /

( 22 ) 11/12/2018

( 21 ) AL/U/ 2018/2

( 54 ) **Mbështetëse ekologjikisht miqësore për bimë**

16/07/2019

( 30 ) 202017000145143 15/12/2017 IT

( 71 ) SOCIETA' AGRICOLA CARLESI VIVAI S.S.

Via Sant'Angelo 83, 51032 Pistoia (PT), Italy, IT

( 72 ) Mario Carlesi (

Via dei Bianchi 1/R, Masiano, 51100 Pistoia (PT), Italia) ;Marco Carlesi (

Via dei Bianchi 1/T, Masiano, 51100 Pistoia (PT), Italia)

( 74 ) Krenar LOLOCI

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

( 57 )

Në emër të shoqërisë' AGRICOLA CARLESI VIVAI S.S., e kombësisë italiane, me

seli në Via Sant'Angelo 83 – 51032 –

Pistoia (PT), P.I. 00523330470.

### ***PËRMBLEDHJE***

Një mbështetëse për bimë që i reziston demtimit për një kohë të pacaktuar e më pas shpërbëhet në mjedis.

### ***PËRSHKRIMI***

Bashkëngjitur në aplikimin për PATENTIM TË MODELIT TË PËRDORIMIT më titullin:

### ***MBËSHTETËSE EKOLOGJIKISHT MIQËSORE PËR***

### ***BIMË***

Në emër të SHOQËRISË AGRICOLA CARLESI VIVAI S.S., e kombësisë italiane, me seli në Via Sant'Angelo 83 – 51032 – Pistoia (PT), P.I. 00523330470.

\* \* \* \* \*

### **Fusha e teknikës**

Kjo shpikje i përket sektorit të florikulturës, pra në veçanti, sektorit të mjeteve të përdorura në fidanishte për ti dhënë bimëve formën dhe qëndrimin e dëshiruar nga prodhuesi.

Në mënyrë specifike sektori është ai i mbështetëseve që perdoren si përkrahës dhe kujdesues për bimët, në mënyrë që forma e tyre të modelohet në mënyrën e dëshiruar nga bimërritësi.

### **Giendja teknike**

Në botën e florikulturës është shumë e dëgjuar nevoja për t'i dhënë formë specifike bimëve ndërkohë që ato janë në proces kultivimi dhe rritje.

Kjo nevojë është e degjuar si për bimët kacavjerrëse, të tilla si përshebull glicina, jasemini ose dredhka, gjithashtu edhe për shkurret, si përshebull fotinia, eleagnusi ose shkoza, por gjithashtu edhe për bimët e larta, si përshebull lisi, ose shkoza dhe fotinia nëse rriten si pemë dhe jo si shkurre.

Për t'i përshtatur bimët në mënyrën e dëshiruar janë zhvilluar teknika të shumta, të llojeve dhe natyrave të ndryshme, të tilla si përshebull krasitja; megjithatë, për të arritur rezultate të qëndrueshme është e nevojshme të sistemohen disa pjesë të bimëve në struktura fikse të ngurta ose gjysmë të ngurta.

Për këtë qëllim prej kohësh përdoren mjete të llojeve të ndryshme. Një mundësi shumë e zakonshme është krijimi i strukturave të fiksuara në tokë, të tilla si telat horizontale metalike të mbështetura nga shtylla të fiksuara në tokë; megjithatë ky sistem detyron që të lirohet bima nga struktura kur është e nevojshme për ta zhvendosur. Një metodë tjetër parashikon përdorimin e pajisjeve, zakonisht të quajtura mbështetëse ose grila, të përbëra nga një grup elementësh gjatësorë të lidhur me njëri-tjetrin në mënyra të ndryshme, në të cilat fiksohet bima gjatë kultivimit. Mbështetëset mund të fiksohen në

tokë dhe të përdoren gjatë kultivimit të bimëve të kultivuara plotësisht në tokë ose, në rastin e bimëve të rritura në vazo, mbështetëset mund të lidhen me vazon dhe të jenë aq të lëvizshme bashkë me bimën deri në momentin në të cilin kjo e fundit shitet.

Në mënyrë që të ripërdoren, mbështetëset ndërtohen shpesh me materiale që i rezistojnë veprimit të erozionit, si përshembull materialeve të hekurit, zinkut ose materialeve të ngjyrosura, ose

plastikës. Bimërritësit më të vëmendshëm ndaj nevojave dhe

kërkesave të tregut kanë paralajmëruar kërkesën e shumë

kopshtarëve për t'i blerë bimët duke i mbajtur ato të

fiksuar tek mbështetëset e përdorura gjatë

mbarështimit, në mënyrë që ato të mbillen me të njëjtën

mbështetje të përdorur gjatë kultivimit në fidanishte. Kjo

kërkesë kërkon që mbështetëset të bëhen

me materiale të lehta dhe të lira, të tilla si materiale

plastike; megjithatë, kjo zgjidhje bie ndesh me mundësinë

për të mos lënë gjatë mbjelljes përgatitjen e

elementeve të shkëputura nga bimët, prania e të cilëve do të

përcaktonte nevojën për të ndërhyrë më vonë për largimin e

strukturave të huaja.

### **Oëllimet dhe përmbledhja e shpikjes**

Një qëllim i parë i kësaj shpikje është sigurimi i një mbështetëseje të përshtatshme për konformimin e llojeve të ndryshme të bimëve gjatë kultivimit dhe rritjes në fidanishte.

Një qëllim i dytë i shpikjes është të realizojë një mbështetëse ekonomike për t'u prodhuar dhe të lehtë për t'u instaluar, në mënyrë për ti mbajtur kostot sa më të ulëta që të jetë e mundur.

Një tjetër qëllimi i kësaj shpikje është sigurimi i një mbështetëse që mund të lihet së bashku me bimën në momentin e shitjes dhe e cila mund të lihet gjithashtu me bimën në momentin e mbjelljes së kësaj të fundit, pa qenë nevoja të hiqet mbështetësja më vonë, pas rrënjësjes së bimës.

Një tjetër qëllim i kësaj shpikje është gjithashtu të sigurojë një mbështetëse për bimë e cila, përveçse të jetë e aftë për t'u vetëdegraduar në sajë të veprimit të faktorëve atmosferikë, të kryejë funksionet e saj të mbajtjes së bimës për një periudhë kohe të përshtatshme për qëllimin.

Qëllimet dhe avantazhet e tjera të shpikjes do të jenë të qarta për ekspertët e fushës, nga leximi i tekstit në vijim. Qëllimet e sipërpërmendura arrihen me një mbështetëse bimore që përmban një grilë planare prej elementësh gjatësorë prej druri, të paktën njëri prej të cilëve zgjatet poshtë buzës së poshtme të grilës për t'u fiksuar me vazon ose me kërcellin ose dheun e tokës së bimës; për të përfituar një rezistencë të mjaftueshme ndaj dëmtuesve dhe motit të keq, druri është trajtuar me një agjent të impregnimit biodegradues dhe për realizimin e grilës janë përdorur mjete fiksimi që janë në gjendje të shpërbëhen në mjedis.

Sipas një zgjidhje veçanërisht të realizueshme në mënyrë të thjeshtë dhe praktike, bimët janë të fiksuara në grilë nëpërmjet lidhjeve të bëra me lidhje tubash gome të biodegradueshme. Rezultate veçanërisht të vlefshme u arritën duke përdorur dru pishe për elementet gjatësore.

Mjetet e lidhjes që lidhin elementët e ndryshëm gjatësorë janë gjithashtu të një lloji të biodegradueshëm; për shembull ato mund të jenë gozhdë hekuri pa ndonjë trajtim sipërfaqësor mbrojtës, siç janë galvanizimi ose kromimi. Periudha kohore që

mbështetësja duhet të kalojë përpara se të fillojë të degradohet zakonisht është rreth pesë vjet, por kjo periudhë mund të rritet ose ulet duke vepruar në përmasat e seksioneve kryq të elementeve gjatësore të drurit dhe në përmasat e mjeteve të lidhjes të elementeve të sipërpërmendur. Një kohëzgjatje më e madhe ose më e vogël e e mbështetëses objekt i këtij aplikimi për patentë mund të fitohet duke ndryshuar në mënyrë të përshtatshme trashësinë e llak mbrojtës të tretshëm në ujë.

### **Përshkrim i shkurtër i paraqitjeve grafike**

Figurat nga 1 deri 5 tregojnë disa forma të mundshme të realizueshme të shpikjes, sidomos mbështetëset e llojit të përdorur në mënyrë të preferueshme për bimët në formë të fidanit, me një element të vetëm prej druri që shtrihet përtej buzës së poshtme (13) të grilës planare. Është vërejtur sesi mbështetësja për bimë përmban të paktën një grilë planare (1) që ka një numër elementësh gjatësorë prej druri (11) dhe, në mënyrë të preferueshme, një ose më shumë elemente gjatësore të zhdrejtë prej druri (12).

Figurat nga 6 deri 10 tregojnë disa forma të realizueshme të shpikjes me dy elemente gjatësore prej druri duke dalë përtej buzës së poshtme të grilës planare.

**Figura 11** tregon një fotografi tercale të formës së realizueshme të paraqitur në Fig. 10.

### **Përshkrimi i detajuar i një forme të zbatimit të shpikjes**

Në një formë të realizueshme veçanërisht në mënyrë të plotë, mbështetësja për bimë objekt i këtij aplikimi për patentë përmban një grilë planare (1) të elementeve gjatësore prej druri prej të cilëve të paktën një element gjatësor projektohet përtej buzës së poshtme të grilës(13), për fiksimin e mbështetëses. Nëse mbështetësja përdoret për kultivimin e një bime në formë e një fidani, nga grila zgjatet në mënyrë të preferueshme një element i vetëm gjatësor, që do të fiksohet në vazo dhe / ose në kërcellin e bimës.



Në rastin e bimëve me shkurre ose me hardhi preferohet një mbështetëse, nga grila e së cilës dalin së paku dy elementë gjatësore prej druri , që fiksohen të dy brenda enës që merr bukën tokësore nëpërmjet sistemit rrënjë të bimëve.

Mjetet e lidhjes të përdorura për të ndërlidhur në mënyrë reciproke elementet gjatësore prej druri janë të lojit të biodegradueshëm, siç janë, për shembull, gozhdët ose kunjat prej hekuri pa trajtime sipërfaqësore të mbrojtjes, të tilla si galvanizimi, kromimi etj. Është gjithashtu e mundur të përdoren mjete të tjera lidhëse të biodegradueshme, të tilla si, për shembull, kunjat prej druri ose lidhje me tela të biodegradueshme.

Për të rritur stabilitetin e grilës, është e këshillueshme një formë e realizueshme e cila përveç elementeve vertikale dhe horizontale që ndërlidhen me njëra-tjetrën përfshin gjithashtu një ose më shumë elementë gjatësorë të zhdrejtë prej druri (12).

Në një formë të realizueshme veçanërisht praktike dhe elastike, janë pikërisht elementët e zhdrejtë që zgjaten nën buzët e grilës, në mënyrë që ato të mund të fiksohen në vazo. Kjo formë e realizueshme lejon të rritet sipërfaqja e elementeve gjatësore në brendësi të vazos.

Të gjithë elementët gjatësorë prej druri që përbëjnë grilën planare trajtohen në mënyrë sipërfaqësore me një bojë të tretshme në ujë, që preferohet të përmbajë pigmente me ngjyrë që ushtrojnë funksionin e një filtri kundra rreze ultravjollcë, në mënyrë që të vonojë shkatërrimin fotokimik dhe fotokatalitik të drurit. Në veçanti përcaktohen ngjyra me një përmbajtje butoksietoksietanoli që variojnë midis 2% dhe 4% dhe / ose me një përmbajtje prej 3-iodo-2propinilbutil karbamat që varion ndërmjet 0.2% dhe 0.25%.

Për të kontrolluar harkun kohor pas të cilit druri fillon të degradojë është e rëndësishme të përcaktohet saktësisht trashësia e llakut mbrojtës, në këtë drejtim rezultatet më të mira arrihen duke aplikuar bojë me zhytje ose me shtresë rrjedhëse.

Për të kontrolluar harkun kohor pas të cilit druri fillon të degradojë është e rëndësishme të përcaktohet saktësisht trashësia e llakut mbrojtës, në këtë drejtim rezultatet më të mira merren duke aplikuar bojën për zhytje ose për shtresimin e rrjedhës.

## ***PRETENDIMET***

1. Mbështetëse për bimë, që përmban të paktën një grilë planare (1) të përbërë nga një

numër elementësh gjatësorë prej druri, një ose më shumë prej të cilëve zgjaten përtej buzës së poshtme (13) të grilës planare (1) **të karakterizuar nga fakti** që mjetet e lidhjes të përdorura për të ndërlidhur në mënyrë reciproke elementet gjatësore prej druri të sipërpërmendur (11) janë të një lloji të biodegradueshëm.

2. Mbështetëse për bimë sipas pretendimit 1 **karakterizuar nga fakti** që grila planare (1) përmban një ose më shumë elementë gjatësorë të zhdrejtë prej druri (12).

3. Mbështetëse për bimë sipas pretendimit 2 **karakterizuar nga fakti** që të paktën dy prej elementëve gjatësorë të zhdrejtë prej druri (12) zgjaten përtej buzës së poshtme (13) të grilës planare të sipërpërmendur (1).

4. Mbështetëse për bimë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar nga fakti** që trajtimi sipërfaqësor i elementëve gjatësorë prej druri të sipërpërmendur është bërë duke përdorur bojëra mbrojtëse të tretshme në ujë.

5. Mbështetëse për bimë sipas pretendimit 4 **karakterizuar nga fakti** që bojërat mbrojtëse të tretshme në ujë të sipërpërmendura aplikohen për zhytje ose për *shtresë rrjedhëse*.

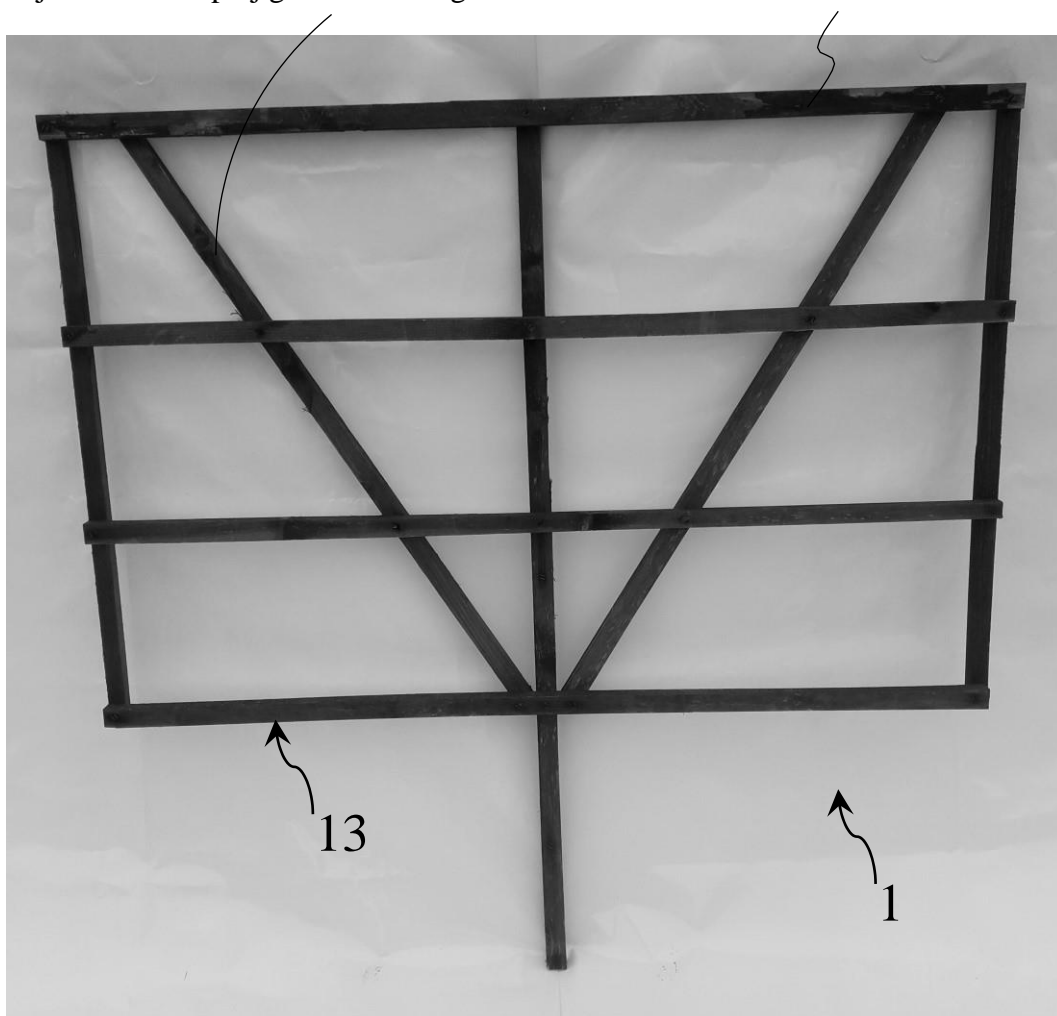
6. Mbështetëse për bimë sipas pretendimeve të mëparshme 4 ose 5 **karakterizuar nga fakti** që bojërat mbrojtëse të tretshme në ujë të sipërpërmendura kanë një përmbajtje butoksietoksietanol që varion ndërmjet 2% dhe 4% e/o më një përmbajtje 3-iodo-2propinilbutil karbamat që varion ndërmjet 0,2% dhe 0,25%.

7. Mbështetëse për bimë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar nga fakti** që mjetet e lidhjes të sipërpërmendura që përdoren për të ndërlidhur në mënyrë të reciproke elementet gjatësore prej druri të sipërpërmendur janë gozhdë hekuri pa trajtime sipërfaqësore të mbrojtjes, të tilla si galvanizimi, kromimi ose të ngjashme.

8. Mbështetëse për bimë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar nga fakti** që elementët gjatësore gjatësore prej druri të sipërpërmendur janë prej druri pishe.

9. Mbështetëse për bimë sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar nga fakti** për të përmbajtur mjete të biodegradueshme për fiksimin e bimëve.

10. Mbështetëse për bimë sipas pretendimit të mëparshëm **karakterizuar nga fakti** që mjetet e biodegradueshme të sipërpërmendura për fiksimin e bimëve përbëhen prej lidhjeve tubolare prej gome të biodegradueshme.



**FIG. 1**

2/11



**FIG. 2**

236



**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**

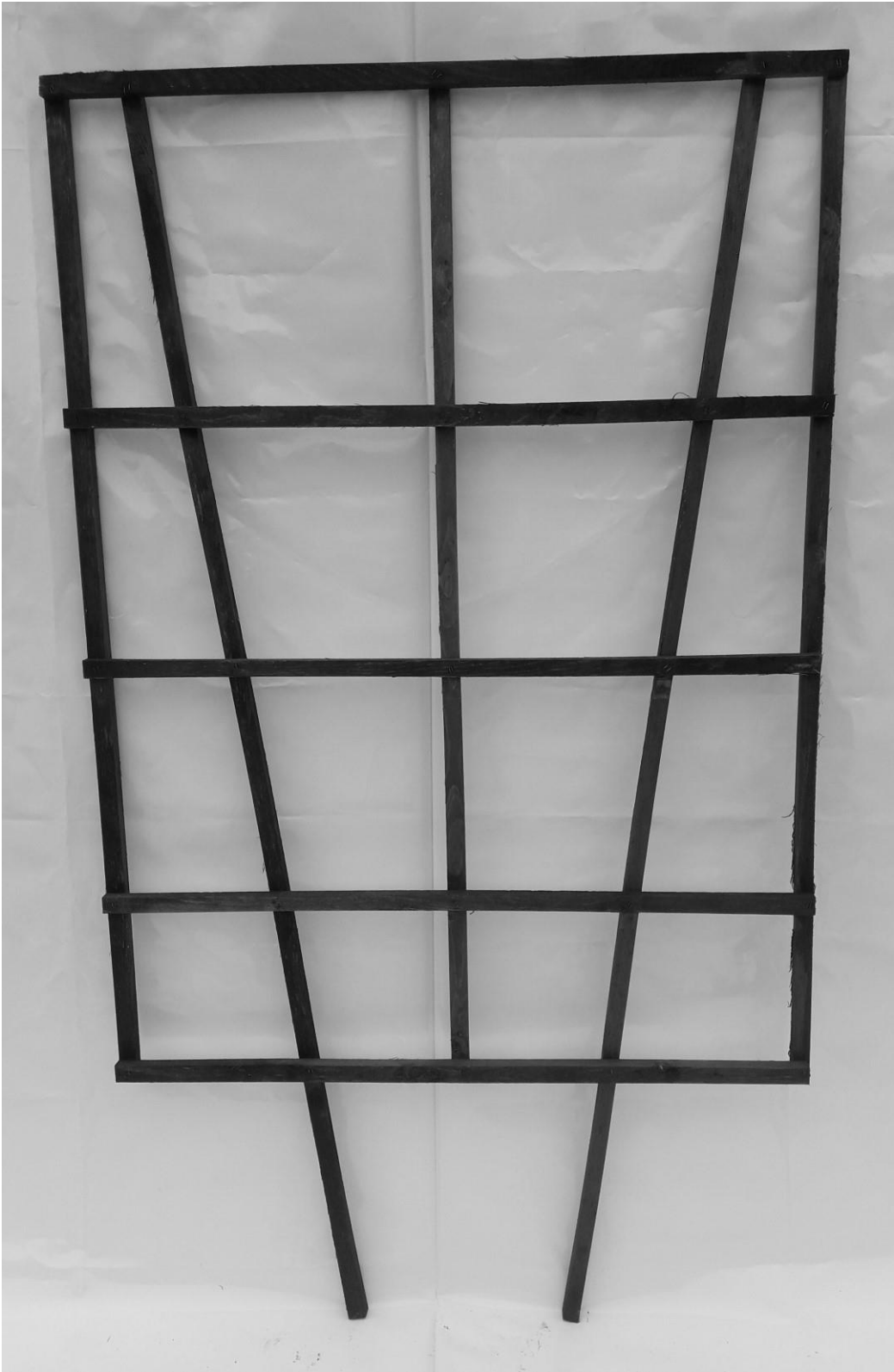


**FIG. 6**

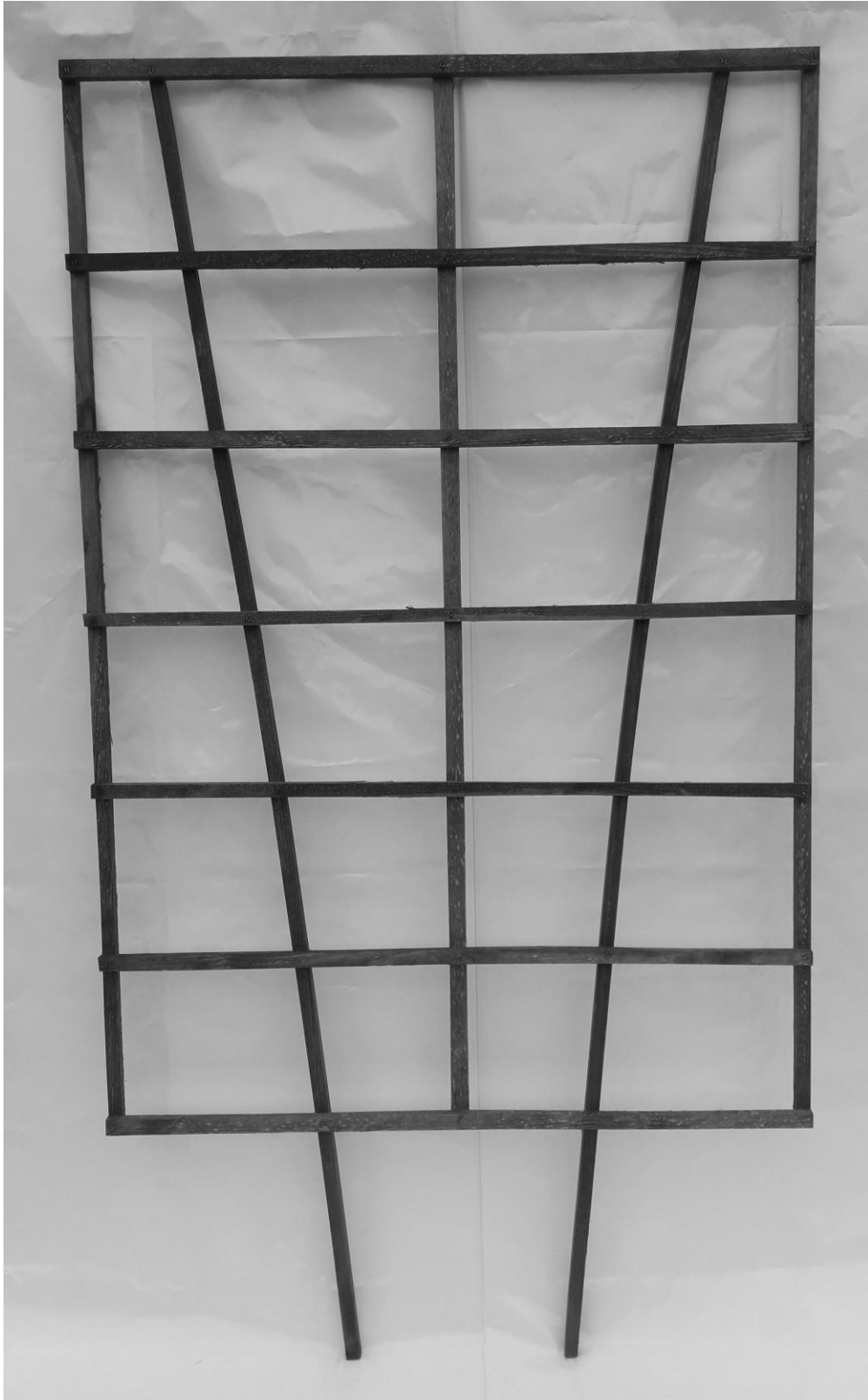




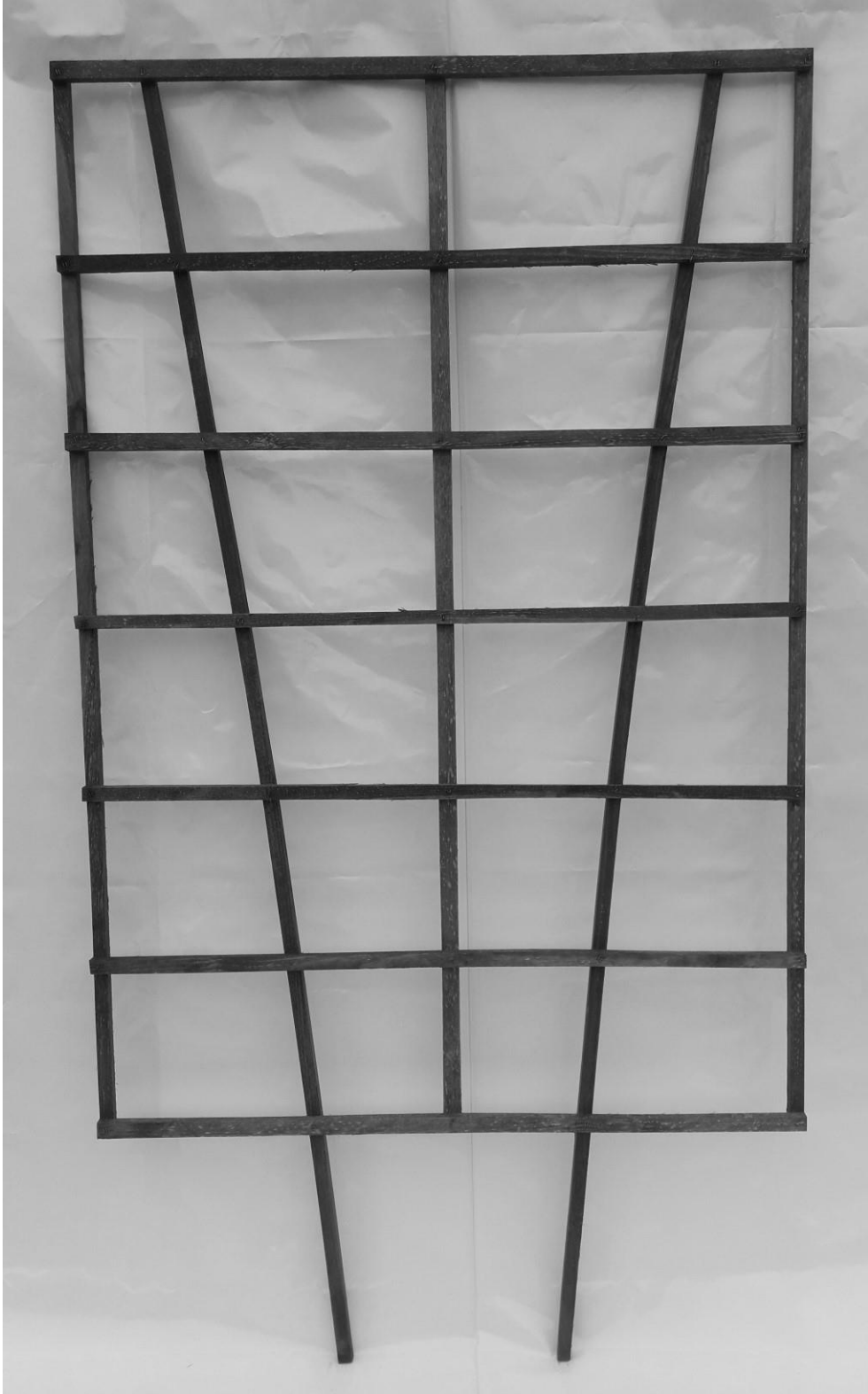
**FIG. 7**



**FIG. 8**

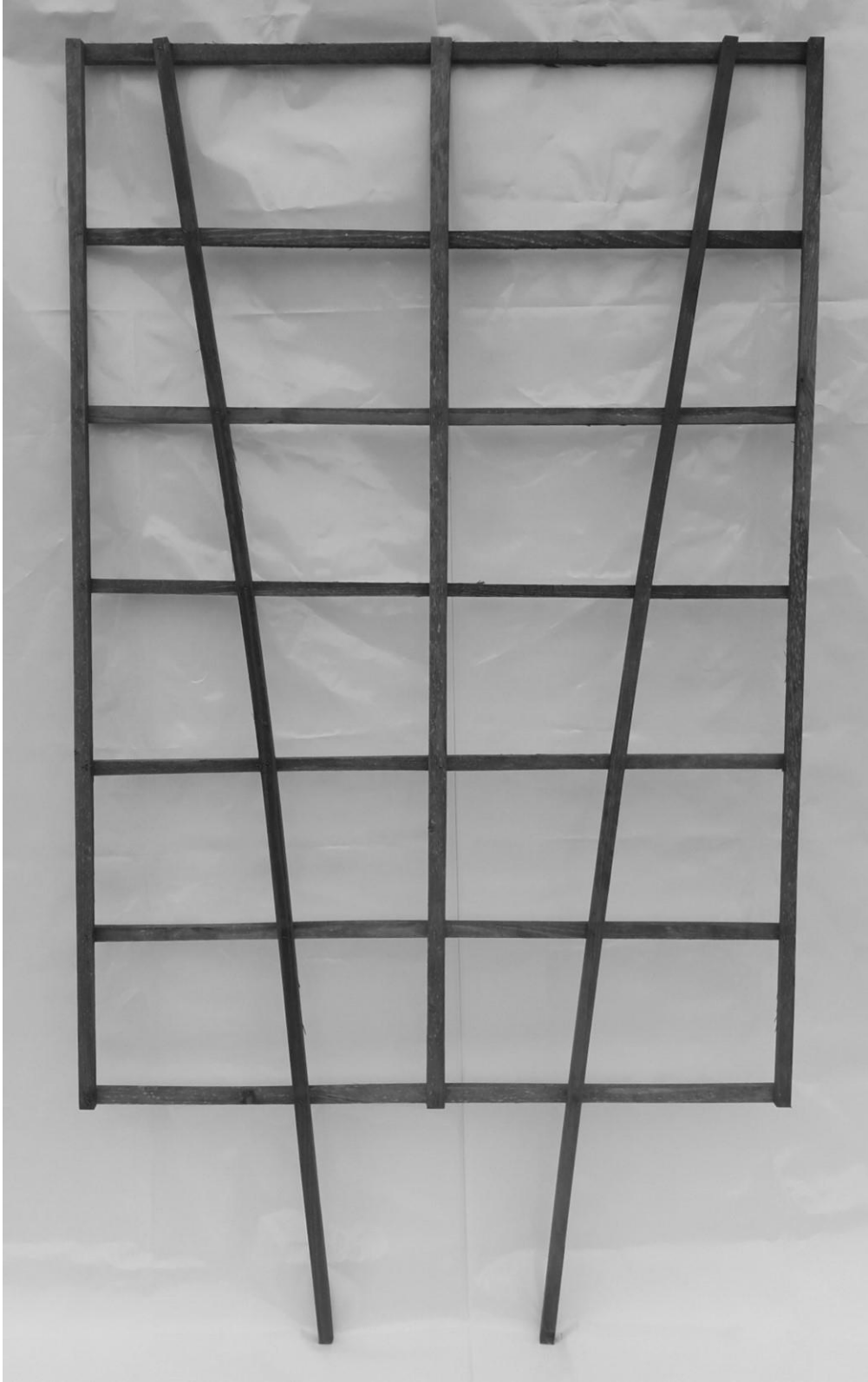


**FIG. 9**



**FIG. 10**





**FIG. 11**

( 11 ) 9

( 97 ) /

( 96 ) /

( 22 ) 23/01/2019

( 21 ) AL/U/ 2019/1

( 54 ) **PAJISJE MULTIFUNKSIONALE ME ELEMENT APLIKUES**

20/12/2019

( 30 ) 1020180000001767 24/01/2018 IT

( 71 ) MÜSTER E DIKSON SERVICE S.p.A

Via Privata da Via Kennedy, 20023 CERRO MAGGIORE(MI), IT

( 72 ) ROBERTO COLOMBO (Via Privata da Via Kennedy, 20023 CERRO MAGGIORE(MI))

( 74 ) Vladimir NIKA

Bul. B. Curri Pall. 2/3/24, Tirane, Albania AL

( 57 )

Kjo shpikje lidhet me një pajisje shumëfunktionale me element aplikues. Në veçanti, ajo lidhet me një pajisje me element aplikues që lëshon valë të llojeve të ndryshme, pajisje që përdoret për të kryer trajtimet e trupit, si estetike ashtu edhe të tipit mjekësor. Më shumë në veçanti, kjo është një pajisje, elementi i aplikuesit i të cilës është i tipit të pllakës mbuluese dhe përshtatet për t'u zbatuar në pjesët e trupit që kërkojnë trajtim me disa lloje valësh.

Prandaj shpikja ka të bëjë me fushën e pajisjeve që kryejnë veprime stimuluese dhe tonifikimi me anë të llojeve të ndryshme të valëve, veçanërisht valëve ultratingull, rrezatimit lazer dhe valëve radio të frekuencave të larta, në indet e trupit të njeriut, kryesisht, por jo vetëm, të përmirësojë pamjen dhe funksionalitetin dhe ti japë formën e duhur.

Më shumë në veçanti, pajisja sipas shpikjes së pranishme përshtatet për t'u përdorur për trajtime estetike dhe mjekësore, që synojnë reduktimin ose, sipas rastit, eliminimin e pranisë së kushteve të ndryshuara dhe të padëshiruara, si indet e dhjemit, mbajtjen e ujit, ënjtjen, celulitin dhe parregullsitë e lëkurës, të tilla si "lëkurë portokalli".

Shpesh dy ose më shumë nga kushtet e lartpërmendura mund të gjenden njëkohësisht në të njëjtin person.

Prandaj, në praktikë, ky person shpesh do t'i nënshtrohet një numri trajtimesh të tipit estetik/mjekësor për t'u marrë me këto kushte të ndryshuara të barabarta me numrin e problemeve estetike / mjekësore. Prandaj, aktualisht ky person trajtohet, madje edhe gjatë seancave të veçanta, me pajisje të dedikuara, secila prej të cilave është specifike për trajtimin e kushteve të ndryshme të ndryshuara ose për llojin e valës së emetuar.

Prandaj, limiti kryesor i pajisjeve aktualisht të disponueshme në treg qëndron në faktin se pjesa e njëjtë e trupit, pjesa ose zona e personit duhet t'i nënshtrohet dy ose më shumë trajtimeve për kushte të ndryshme të ndryshuara në kohë të ndryshme. Kjo shkakton disa probleme, të tilla si kohëzgjatja e trajtimit, numri më i lartë i seancave, rritja e kostove etj. Për më tepër, një qendër trajtimi estetik ose mjekësor që dëshiron t'u ofrojë klientëve të saj një gamë të plotë të këtyre trajtimeve kërkon blerjen e të

gjitha pajisjeve specifike përkatëse.

Pajisja sipas shpikjes, si dhe për trajtime kryesisht estetike, është gjithashtu efektive për trajtimin e çrregullimeve të sistemit limfatik, sidomos flebolimfedemën e gjymtyrëve të poshtme.

Flebolimfedema është një edemë e shkaktuar nga një rritje e presionit në anën venulare të kapilarëve pa riabsorbuar lëngjet që rrjedhimisht stagnojnë dhe grumbullohen në indet. Hipertensioni venular mund të jetë për shkak të obstruksionit ose shtypjes së një aksi venoz, shkaktuar nga mosmbajtja e valvulave ose angiodisplazia.

Edema e nënlëkurës, e lidhur me edemin e muskujve në raste akute ose shpesh të izoluara si në edemë kronike, zakonisht shfaqet në kyçin e këmbës dhe mund të shtrihet lart ose gjithashtu në këmbë.

Aktualisht ky çrregullim trajtohet kryesisht me anë të trajtimeve të drenazhimit limfatik manual, me fashë (shtypje elastike) ose me presoterapi.

Megjithatë, trajtimet e lartpërmendura të mëparshëm kanë rezultate të dukshme vetëm pas disa seancave ose ndërhyrjeve të bëra rregullisht dhe me vazhdimësi. Këto trajtime, në veçanti kullimi limfatik manual dhe presoterapia, duhet gjithashtu të kryhen nga personeli i specializuar.

Në këtë kontekst, objekti i shpikjes së tanishme është të sigurojë një pajisje që kapërcen problemet e pajisjeve të mëparshme për trajtime estetike.

Kryesisht, pajisja sipas shpikjes së tanishme lejon që disa trajtime të kryhen njëkohësisht në të njëjtën pjesë të trupit të personit që duhet trajtuar nëse kjo pjesë ose zonë e trupit kërkon trajtim me valë të ndryshme të tipit të përmendur më poshtë.

Prandaj, pajisja e shpikjes aktuale ofron avantazhin se personi që trajtohet në masë të madhe e zvogëlon kohën e nevojshme për t'ju kushtuar trajtimit të një pjese të trupit të vetëm me të paktën një nga kushtet e sipërpërmendura të ndryshuara që përfitojnë nga trajtimi me llojet e valëve të përmendura më poshtë, pasi që gjendja e në fjalë e ndryshuar trajtohet në të njëjtën kohë të paktën dy dhe mundësisht me tre lloje të ndryshme të valës për të përmirësuar ose eliminuar këtë gjendje të ndryshuar.

Një avantazh tjetër që ofron shpikja e tanishme është fakti se trajtimi i të paktën një gjendje të ndryshuar njëkohësisht me dy ose më shumë metoda të ndryshme mund të çojë në efektet e dëshiruara estetike/mjekësore të arritura më shpejt dhe mund të fitojnë rezultate më të mira nga ato të arritura me trajtime në kohë të ndryshme. Kjo mund të jetë për shkak të rritjes së aderimit në planin e trajtimit nga personi në trajtim dhe madje, në disa raste, trajtimit me kohë të kushteve të ndryshuara.

Për më tepër, duke iu referuar qendrave të trajtimit estetik dhe/ose mjekësor, pajisja sipas shpikjes së tanishme ofron avantazhin e rritjes së efikasitetit, në veçanti përdorimin e strukturave të qendrës, (si p.sh. shtretërit, karriget, etj.), të dedikuar për këto trajtime. Kjo gjithashtu ofron avantazhin e të qënurit në gjendje të trajtojë një numër më të madh njerëzish me të njëjtin numër orësh të hapura të qendrës dhe të njëjtin numër të stacioneve të punës.



Një avantazh tjetër i ofruar nga shpikja e tanishme është se ajo kërkon më pak operacione që të jenë në përputhje me standardet e higjienës për të pastruar dhe dezinfektuar pjesën e pajisjes që vjen në kontakt me trupin e personit që do të trajtohet çdo herë që kjo pjesë e pajisjes është e pozicionuar në trupin e këtij personi. Është e qartë, sa më pak që kjo pjesë e pajisjes të zhvendoset nga një person në tjetrin, ose nga një pjesë e trupit në një pjesë tjetër të trupit të një personi të njëjtë, nevojiten më pak operacione pastrimi dhe dezinfektimi.

Një avantazh i mëtejshëm i shpikjes së tanishme është të propozojë një pajisje shumëfunktionale ekonomike dhe duke kursyer hapësirën për pajisjen.

Objektet e paracaktuara dhe avantazhet e arritura arrihen me një pajisje shumëfunktionale të pajisur me një seri elementesh aplikuese që lëshojnë valët e radiofrekuencave, valët ultrasonike dhe valët lazer. Këto valë goditën pjesën e trupit të përfshirë, duke ndikuar në strukturat e ndryshme të kësaj pjese.

Prandaj, shpikja aktuale lidhet me një pajisje shumëfunktionale që përmban:

- një njësi kontrolli dhe
- të paktën një element aplikues i lidhur me njësinë e kontrollit.

Elementi aplikues i përmendur, në mënyrë të favorshme, i fiksuar mund të aplikohet në pjesën e trupit të personit që do të trajtohet. Në këtë mënyrë, nuk kërkohet ndërhyrja e vazhdueshme e një operatori për tërë kohëzgjatjen e trajtimit, siç ndodh me pajisjet e mbajtura me dorë të tipit me një vegël.

Për më tepër, duke siguruar pajisjen me disa aplikime, është e mundur që të trajtohet një zonë e gjerë e trupit, për shëmbull të gjithë një ose të dy gjymtyrët e poshtme, njëkohësisht.

Sipas shpikjes, pajisja përfshin gjithashtu të paktën dy pajisje emetuese valësh të zgjedhur nga një emetues i valëve të radiofrekuencave, një emetues i valëve ultrasonike dhe një emetues i dritës lazer. Preferohet që pajisja të përmbajë të gjitha pajisjet emetuese të lartpërmendura.

Më hollësisht, elementi aplikues ka së paku komponentët e mëposhtëm:

- emetuesin e dritës lazer;
- dy pllaka të mbuluara të emetuesit të valëve të radiofrekuencës;
- një transduktor ultrasonik; dhe
- një qark të stampuar.

Emetuesit e valëve të radiofrekuencave dhe të valëve ultrasonike, të cilët furnizojnë transduktorët përkatës në aplikim, preferohet të jenë në njësinë e kontrollit.

Sipas shpikjes, transduktorët dhe emetuesit e sipërpërmendur të valëve mund të aktivizohen individualisht ose së paku dy ose të gjitha në të njëjtën kohë.

Pajisja sipas shpikjes mund të përdorë efektin sinergjik të dy ose më shumë valëve të sipërpërmendura të emetuara njëkohësisht dhe të transmetohen përmes shtresave nënlëkurore të një pjese të trupit që do të trajtohet. Testet e kryera nga aplikuesi në fakt tregojnë se pajisja sipas shpikjes, e

përdorur me të gjithë aktuatorët dhe emetuesit të aktivizuar njëkohësisht, është dëshmuar të jetë veçanërisht efektive si për trajtimet kryesisht estetike, sidomos reduktimin e celulitit, të yndyrës së lokalizuar dhe për rritjen e tonusit muskular, si dhe për trajtimin e çrregullimeve të tilla si flebolimfedema.

Në të gjitha këto raste, njerëzit e trajtuar me pajisjen e shpikjes kanë treguar përfitime të dukshme me një numër shumë më të ulët trajtimesh krahasuar me ato të duhura me pajisjet dhe metodat e mëparshme, ose në disa raste, të cilat as nuk mund të merren me pajisjet dhe metodat e mëparshme.

Elementi aplikues ka një ballë nga i cili përhapen valët e emetuara nga të paktën dy nga përbërësit e përzgjedhur nga emetuesit dhe transduktorët.

Balli i elementit aplikues nga i cili përhapen valët e emetuara nga përbërësit e lartpërmendur është ai që vjen në kontakt me sipërfaqen e pjesës së trupit të pacientit që trajtohet dhe në vazhdim e tutje ky quhet balli i kontaktit.

Në veçanti, elementi i aplikuesit është një trup, të paktën pjesërisht i zbrazët, për shëmbull, në formën e një poliedri ose të ngjashme me të. Faqet e polihedrit mund të jenë të sheshta ose të lakuara. Komponentët e lartpërmendur janë vendosur brenda këtij trupi.

Më saktësisht, emetuesi i dritës lazer është funksionalisht i lidhur dhe opsionalisht i fiksuar në qarkun e stampuar.

Gjithashtu, transduktori dhe emetuesi ultratingull, veçmas nga njëri tjetri, janë të lidhur funksionalisht dhe mundësisht të vendosur në qarkun e stampuar.

Preferueshëm, emetuesi i dritës ka anën nga e cila emeton dritën lazer në të kundërt të anës së qarkut të stampuar.

Në qarkun e stampuar, dy ose më shumë emetues janë, në mënyrë tipike, të rregulluar krah për krah ose koncentrik në lidhje me njëri-tjetrin.

Në pajisjen e shpikjes së tanishme pajisja emetuese e valëve të radiofrekuencës, nëse është e pranishme, mundësisht përfshin të paktën dy ose më shumë subjekte, të tilla si pllaka, koka ose të ngjashme, që veprojnë si pole, të paktën njëra prej të cilave është pozitive. Këta emetues futen në trupin e elementit aplikues, por secili ka një pjesë që është jashtë elementit aplikuesit dhe është në rresht me ballin e kontaktit.

Në pajisjen e shpikjes së tanishme dhënësi i valës ultrasonike, nëse është i pranishëm, futet në trupin e elementit aplikues, por ka një pjesë që është jashtë elementit aplikues dhe është në rresht me ballin e kontaktit.

Nëse është i pranishëm, emetuesi i dritës lazer, mundësisht në një numër më të madh se një, futet në elementin aplikues, por është i futur në drejtim të ballit të kontaktit.

Ky ball kontakti i elementit aplikues, mundësisht, përbëhet së paku pjesërisht nga një pllakë e veshur. Kjo pllakë e veshur është, zakonisht, e sheshtë ose, opsionalisht, ka një pjesë të jashtme pak

konkave. Për më tepër, pllaka e veshur ka të paktën një vrimë ose hapje përmes emetuesit ultratingull ose dy vrima ose hapje, në secilën prej pllakave në fjalë.

Siç u përshkrua më lart, subjektet dhe transduktori i lartpërmendur, nëse ka, kanë një pjesë të rrafshët me ballin e kontaktit, dmth me pllakën mbuluese. Në fakt, sapo elementi aplikues të jetë në përdorim, entitetet dhe transduktori i përmendur janë në kontakt të drejtpërdrejtë me sipërfaqen e pjesës së trupit të pacientit që duhet trajtuar.

Sipas një konkretizimi të parë të preferuar, nëse emetuesi i dritës lazer është i pranishëm, pllaka mbuluese është bërë nga një material transparent ose një material që lejon kalimin e dritës lazer të emetuar. Prandaj, në këtë konkretizim emetuesi i dritës lazer është vendosur në mes të qarkut të stampuar të lartpërmendur dhe pllakës së lartpërmendur të mbuluar.

Në një konkretizim alternativ, pllaka mbuluese është e errët dhe ka një vrimë ose hapje të pranishme në emetuesin e dritës lazer, në mënyrë që të lejojë që valët e dritës të përhapen jashtë ballit të kontaktit.

Sipas një konkretizimi, numri i vrimave të pranishme në pllakën mbuluese është i njëjtë me numrin e emetuesve të lartpërmendur të dritës lazer të pranishme brenda elementit aplikues. Çdo vrimë ka një hapësirë të përshtatshme dhe për këtë arsye pozicionohet në secilin emetues nga i cili emetohet drita lazer.

Megjithatë, dhe sipas një konkretizimi të ndryshëm, vrimat përmes pllakës mbuluese gjithashtu mund të jenë më pak në numër në lidhje me numrin e përgjithshëm të emetuesve të dritës lazer. Në të vërtetë, ana e emetimit të dy ose më shumë emetuesve mund të jetë me një vrimë të vetme, për shembull nëse emetuesit janë krah për krah ose të vendosur në mënyrë koncentrike në lidhje me njëri-tjetrin.

Në elementin aplikues, qarkut i stampuar është i pozicionuar paralelisht ose në thelb paralel me pllakën mbuluese. Sipas një varianti të preferuar, pajisja e shpikjes së pranishme përfshin të tre pajisjet e lartpërmendura emetuese, dmth, emetuesin e valëve të radiofrekuencave, të valëve ultratingull dhe të dritës lazer.

Më saktësisht, në elementin e aplikuesit sipas shpikjes së tanishme, emetuesit janë dy ose më shumë, të paktën një për çdo lloj të valës së emetuar.

Sipas një shembulli të veçantë të shpikjes, pajisja përmban një transduktor valësh ultratingull. Zakonisht është një transduktor i tipit piezoelektrik.

Sipas këtij varianti, pajisja përmban një emetues të energjisë me radiofrekuencë me dy pole, në mënyrë të qartë, ndryshe nga pajisjet e mëparshme. Energjia gjenerohet nga një qark i stampuar i dedikuar.

Nëse në pajisjen sipas shpikjes së tanishme është e pranishme pajisja emetuese e dritës lazer, elementi i aplikuesit ka të paktën një emetues të dritës lazer, mundësisht të paktën dhjetë, më shumë preferohet më shumë se tridhjetë emetues të dritës lazer. Më poshtë, emetuesi i pajisjes së dritës lazer

quhet edhe lazer LED.

Natyrisht, numri i secilit lloj emetuesi ose transduktori është i ndryshueshëm sipas dëshirës, sipas nevojave.

Pozicionimi i të dy emetuesve dhe transduktorit në lidhje me qarkun e stampuar, veçanërisht në anën e tij karshi ballit të kontaktit, nuk është i dukshëm. Ky pozicionim varet kryesisht nga numri dhe madhësia e të dy emetuesve dhe transduktorit.

Sipas një varianti tjetër, elementi aplikues mund të përbëjë një çift të mëtejshëm elektrodash. Elektrodat furnizohen nga një lëshues/shpërndarës përkatës i vendosur në njësinë e kontrollit.

Sipas shpikjes, elektrodat e përmendura mund të konfigurohen për të lëshuar lloje të ndryshme të rrymës për qëllime/trajtime të ndryshme. Për shembull, elektrodat e përmendura mund të lëshojnë:

- rrymë të drejtpërdrejtë për trajtimet e jonoforezës ose për të çuar produktet kozmetike ose mjekësore përmes shtresave epidermale/dermale;
- rrymë të drejtpërdrejtë për trajtime për pastrimin e lëkurës;
- rrymë alternative për trajtimet e stimulimit të muskujve;
- rrymë alternative për trajtime elektroporacioni dhe/ose për shpërndarje të thellë të produkteve kozmetike ose mjekësore;
- alternim mikro rryme për trajtime për të stimuluar sipërfaqen e epidermës;
- nxehtësi për trajtime ngrohjeje të lokalizuara.

Elektrodat e përmendura mund të aktivizohen individualisht ose në kombinim me një ose më shumë prej transduktorëve ose emetuesve të lartpërmendur.

Sipas një varianti të shpikjes, trupi përbëhet nga një kornizë me mure anësore, pllaka mbuluese dhe një mur në të kundërt me pllakën mbuluese.

Sipas një varianti të preferuar të shpikjes, elementi aplikues është i llojit statik, pra, i mbajtur gjithmonë në pjesën e trupit që duhet trajtuar.

Elementi aplikues i tipit statik gjithashtu përmban mjete mbajtëse. Këto mjete janë përshtatur për të mbajtur aplikuesin në pjesën e trupit që duhet trajtuar.

Për këtë qëllim, këto mjete janë të dizajnuara në mënyrë që të rrethojnë pjesën e trupit të përfshirë. Në këtë rast, këto mjete janë, për shembull, në formën e një rripi, shiriti, fashe apo të ngjashme dhe të bëra nga material i përshtatshëm, i cili mund të jetë natyral, sintetik ose artificial, si pëlhura pambuku ose plastike.

Pjesa e sipërme e elementit aplikues preferueshem është në formën e, ose e pajisur me mjete mbajtëse ose të paktën një të çarë ose prerje. Këto pjesë lejojnë, përveç mbajtjes së objektit, nëse kërkohet, mjetet mbajtëse mund të kapen në trupin e elementit aplikues.

Sipas një varianti tjetër, trupi është zgjatur në një drejtim kryesor të zgjatjes dhe ka një madhësi

dhe një formë të përshtatshme për t'u kapur dhe mbajtur me një dorë për të kryer trajtimin në trupin e personit.

Pajisja sipas shpikjes aktuale mund të përfshijë gjithashtu më shumë se një element aplikues. Numri i këtyre elementëve aplikues nuk është i përcaktuar; normalisht ka të paktën dy ose më shumë, për shembull nga dy në dhjetë.

Elementi aplikues dhe njësia e kontrollit janë të lidhur me njëri-tjetrin, mundësisht nëpërmjet një kablli.

Njësia e kontrollit përbëhet nga një trup me një formë që nuk është e detyrueshme. Ky trup është i formës dhe volumit të përshtatshëm për të strehuar komponentët e ndryshëm. Në mënyrë tipike, trupi është një formë shumëfaqësh me mure që janë të sheshta ose të lakuara ose të dyja.

Në veçanti, njësia e kontrollit, duke iu referuar pajisjeve të mësipërme, strehon komponentë elektronikë të aftë për transformimin, modulimin ose përcimin e rrymës elektrike për furnizimin e komponentëve të elementit të aplikuesit.

Për më tepër, jashtë njësisë së kontrollit ka të paktën një vend për vendosjen e elementit aplikues kur nuk është në përdorim. Në varësi të dizajnit të njësisë së kontrollit, këto vende mund të kenë një formë të ndryshme, për shembull një mbështetje që shtrihet nga trupi i njësisë së kontrollit ose nga një vend në trupin e njësisë së kontrollit. Numri i këtyre vendeve në përgjithësi është një funksion i numrit të elementëve aplikues të furnizuar me pajisjen sipas shpikjes së tanishme.

Për më tepër, pajisja sipas shpikjes së tanishme preferohet e pajisur me një ekran, i cili mund të jetë i tipit me prekje. Preferohet që ky ekran të vendoset në njësinë e kontrollit, zakonisht në pjesën e sipërme të trupit. Megjithatë, sipas një mundësie tjetër, çdo element aplikues mund të pajiset me një ekran.

Pajisja sipas shpikjes së tanishme, në veçanti njësia e kontrollit, gjithashtu furnizohet me softuer, në veçanti softuerin aplikimi. Detyra kryesore e softuerit të aplikimit janë veprimet e reglazit të funksionimit të pajisjes. Në fakt, programi i aplikimit përfshin programe ose programe të paracaktuara në të cilat të gjitha ose vetëm disa nga kushtet mund të zgjidhen lirisht nga përdoruesi ose operatori i pajisjes ose, mundësisht, të dyja llojet e programeve.

Në veçanti, përdoruesi ose operatori mund të zgjedhë të vendosë, në programin e lirë të përmendur, për shembull të paktën një nga kushtet e mëposhtme: sa dhe cilat pajisje duhet të punojnë (dmth., përjashtojnë funksionimin e të paktën një pajisjeje), sekuencën e punës (njëkohësisht ose në vazhdim), kohëzgjatjen e funksionimit të tyre, cilat valë do të emetohen, fuqia e valëve të emetuara etj.

Megjithëse pajisja sipas shpikjes së tanishme është e pajisur me së paku dy nga pajisjet emetuese të lartpërmendura, është e qartë se kjo pajisje mund të vendoset gjithashtu të veprjë vetëm një ose dy nga pajisjet e pranishme, duke zgjedhur lirisht për të përjashtuar funksionimin e ndonjë pajisje tjetër të pranishme. Për këtë arsye, pajisja sipas shpikjes së tanishme është përshtatur për t'u përdorur gjithashtu

për të kryer trajtimet e ndryshme një nga një ose në grupe prej dy, sipas nevojave, dhe në mënyrë të pashmangshme të gjitha së bashku.

Sipas varianteve të mundshëm, elementi aplikues mund të përmbajë të paktën (a) pajisjet e afta për të transformuar, modular ose përçar rrymën kryesore ose gjithashtu (b) njësinë qendrore përpunuese (CPU) dhe opsionale (c) pajisjen e ekranit.

Nga sa u tha më lart, është e qartë se pajisja sipas shpikjes së tanishme mundësohet nga energjia elektrike, e cila lejon pajisjet e sipërpërmendura të emetuesit, softuerin dhe ekranin, si dhe çdo përbërës tjetër elektrik ose elektronik të pranishëm, për të vepruar. Më shumë në veçanti, energjia elektrike, e cila zakonisht jepet nga rryma elektrike, furnizon të dy njësitë e kontrollit dhe, drejtpërdrejt ose tërthorazi, edhe elementin aplikues.

Pajisjet e emetuesit që mund të përdoren në pajisjen e shpikjes së tanishme janë në thelb të njëjta me ato të përdorura në pajisjet teknike të mëparshme për të njëjtin përdorim, pra, estetik/mjekësor. Prandaj, meqë këto pajisje janë të njohura mirë për ata që janë të aftë në këtë fushë, ato nuk do të përshkruhen në detaje.

Pajisjet e sipërpërmendura janë të afta të transformojnë ose modulojnë energjinë elektrike që furnizon pajisjen sipas shpikjes së tanishme në valët e zërit, valët e radiofrekuencave dhe valët e zërit me gjatësi vale dhe fuqitë që zakonisht përdoren në trajtimet e lartpërmendura.

Shpikja aktuale gjithashtu lidhet me një element aplikues siç përshkruhet më sipër. Siç është specifikuar më lart, pajisja sipas shpikjes së tanishme mund të pajiset me pajisje të zgjedhura nga:

- LED lazer të afta për të emetuar dritë lazer, përgjithësisht me një gjatësi vale prej 760 nm deri 1200 nm për përdorim estetik dhe nga 600 nm deri 1200 nm për përdorim mjekësor dhe fuqi maksimale deri në 10 mW/cm<sup>2</sup>, për përdorim estetik ose deri në 500 mW/cm<sup>2</sup>, për përdorim mjekësor;

- emetues ultratingull të aftë për të emetuar valë ultratingull si për përdorim mjekësor ashtu edhe për përdorim estetik. Për përdorim mjekësor, frekuenca e rezonancës mund të jetë e ulët (deri në 40 kHz), e mesme (më e madhe se 100 kHz deri 800 kHz) dhe e lartë (më e madhe se 800 kHz deri në 5 MHz) dhe fuqia maksimale për çdo kanal deri në 10 W/cm<sup>2</sup>. Për përdorim estetik, frekuenca e rezonancës zakonisht përfshihet në mes 800 kHz dhe 3.5 MHz dhe fuqia maksimale për çdo kanal është zakonisht deri 1.5 W/cm<sup>2</sup> për frekuencat deri në 1.2 MHz dhe deri në 3 W/cm<sup>2</sup> për frekuencat që janë midis 1.2 MHz dhe 3.5 MHz.

- emetuesit e radiofrekuencave të afta për të emetuar valët e radiofrekuencave me frekuencë bazë, përgjithësisht janë në mes 400 KHz dhe 1500 kHz dhe fuqi maksimale deri në 25 W/cm<sup>2</sup>, me emetues me rezistencë dhe deri në 50 W/cm<sup>2</sup> me emetues me kapacitet për përdorim estetik; në vend të kësaj, për përdorim mjekësor fuqia është zakonisht deri në 500 W/cm<sup>2</sup>.

Koha maksimale e aplikimit të valëve të emetuara nga pajisja sipas shpikjes aktuale varet nga lloji i trajtimit dhe nga kombinimi sinergjik i fuqive të përdorura, zakonisht nga një minimum prej 20 deri në një maksimum prej 60 minutash. Sidoqoftë, kjo kohë korespondon me kohën që aktualisht rekomandohet për trajtimet me këto lloje valësh, duke marrë parasysh edhe kufijtë e përcaktuar me ligj për trajtimet estetike.

Preferohet që çiftet e elektrodave konfigurimet të emetojnë rrymë me vlera variable të frekuencës, dendësisë ose intensitetit në funksion të aplikimit, treguar në tabelën e mëposhtme:

#### Jonoforeza

Përdorim estetik		Përdorim mjekësor	
Densitet rryme	nga 0.001 në 0.1 mA/cm <sup>2</sup>	Densitet rryme	nga 0.001 në 5 mA/cm <sup>2</sup>

#### Shtresim dhe pastrim lëkure

Përdorim estetik		Përdorim mjekësor	
Intensitet rryme	nga 0.1 në 4 mA	Intensitet rryme	nga 0.1 në 50 mA
Densitet rryme	nga 0.001 në 0.1 mA/cm <sup>2</sup>	Densitet rryme	nga 0.001 në 5 mA/cm <sup>2</sup>

#### Stimulimi i muskujve

Përdorim estetik		Përdorim mjekësor	
Frekuenca	nga 0.001 në 100 kHz	Intensitet rryme	≤ 500 kHz
Densitet rryme	nga 0.01 në 1.5 mA/cm <sup>2</sup>	Densitet rryme	≤ 20 mA/cm <sup>2</sup>

#### Elektroporacion

Përdorim estetik		Përdorim mjekësor	
Frekuenca	nga 0.001 në 100 kHz	Intensitet rryme	nga 0.001

			në 500 kHz
Densitet rryme	nga 0.001 në 1.5 mA/cm <sup>2</sup>	Densitet rryme	nga 0.001 në 20 mA/cm <sup>2</sup>

#### Mikro-rrymë për stimulim epidermal

Përdorim estetik		Përdorim mjekësor	
Intensitet rryme	nga 1 to 200 $\mu$ A	Intensitet rryme	nga 0.001 në 10 mA

Në rastin kur elektrodën përdoren për të ngrohur zonën që do trajtohet, temperaturat e dhe koha punës janë si më poshtë:

Përdorim estetik		Përdorim mjekësor	
Koha e trajtimit	nga 1 në 30'	Koha e trajtimit	nga 1 në 90'
Temperatura e trupit	nga 35 në 38°C	Temperatura e trupit	nga 35 në 40°C

Karakteristikat dhe detajet e mëtejshme të shpikjes do të kuptohen më mirë nga përshkrimi më poshtë, i dhënë nëpërmjet një shëmbulli jo-kufizues dhe nga skicat e bashkangjitura, ku:

- Figura 1 paraqet një pamje perspektive të një pajisjeje sipas një konkretizimi të shpikjes së tanishme;
- Figura 2 është një paraqitje e një perspektive të parë vetëm e elementit aplikues të pajisjes së Fig. 1;
- Figura 3 është një paraqitje e një detaji perspektiv dhe pamja eksploruese e elementit aplikues të ilustruar në Fig. 2;
- Figura 4 paraqet një pamje të poshtme të perspektivës të elementit aplikues ilustruar në Fig.2;
- Figura 5 paraqet një pamje të poshtme të elementit aplikues ilustruar në Fig. 2;
- Figura 6 paraqet një pamje të anës së sipërme perspektive të aplikuesit ilustruar në fig. 2, pajisur me një element fiksues;
- Fig. 7a dhe 7b janë paraqitje të pamjeve të sipërme perspektive të një elementi aplikues sipas dy



konkretizime të tjera të shpikjes së tanishme;

- Fig. 8a dhe 8b janë respektivisht një pamje perspektive nga sipër dhe një pamje e planit të poshtëm e një elementi aplikues sipas një konkretizimi tjetër të shpikjes së tanishme.

Në lidhje me figurën 1, numri 1 tregon një pajisje shumëfunktionale sipas një konkretizimi të preferuar të shpikjes së tanishme, numri 2 përfaqëson një njësi kontrolli dhe numëri 3 paraqet një element aplikues.

Pajisja 1 përfshin njësinë e kontrollit 2 dhe elementët aplikues 3, që janë tetë në shëmbullin në figurë.

Siç është ilustruar në figurën 3, çdo element aplikues 3 përmban një trup të zbrazët që përbëhet nga një kornizë 4, një pllakë mbuluese 5 e cila formon një mur të trupit dhe një mur 6 që ndodhet në anën e kundërt të pllakës mbuluese 5. Prandaj, korniza 4 mban, në njërën anë, murin 6 dhe në anën tjetër, pllakën mbuluese 5.

Trupi i elementit aplikues strehon të paktën një qark të stampuar 7 dhe LED lazer 131, transduktorin 121 dhe pllakat 111a, 111b që shërbejnë si pole të pajisjes emetuese /shpërndarëse të valëve radiofrekuence.

Në detaje, qarku i stampuar 7 është pozicionuar paralelisht me pllakën mbuluese 5. Emetuesit dhe transduktorët janë të lidhur dhe gjithashtu të fiksuar në qarkun e stampuar 7, më saktësisht nga ana përballë pllakës mbuluese 5.

Më shumë në veçanti, përbërësit e mëtejshëm të elementit aplikues janë si më poshtë: një transduktor i vetëm ultrasonik 121, dy pllaka 111a, 111b të pajisjes emetuese të valëve radiofrekuence dhe dyzet e tetë LED lazer 131.

Transduktori ultratingull 121 është pozicionuar në qendër të qarkut të stampuar 7.

Të dy pllakat 111a, 111b janë të larguara nga njëra tjetra dhe janë të vendosura në të dy anët e transduktorit 121.

Pllakat 111a, 111b dhe transduktori kanë pjesën e tyre të jashtme të rrafshët me pllakën mbuluese 5.

Dyzet e katër LED lazer 131 janë pozicionuar përgjatë gjithë perimetrit të qarkut të stampuar 7. Katër lazer LED të tjerë 131 janë pozicionuar pranë transduktorit ultratingull, secila në lartësinë e secilit fund të pllakave 111a, 111b.

Pllaka mbuluese 5 është bërë nga material opak dhe prandaj ka të njëjtin numër vrimash si transduktori i valëve ultratingull 121, pllakat 111a, 111b dhe LED lazer.

Sipas një varianti, jo të ilustruar, pllaka e mbulimit 5 është bërë nga një material që është transparent ose të paktën pjesërisht në LED lazer 131.

Preferohet që pllaka mbuluese 5 të ketë formën e njëjtë si qarku i stampuar 7. Në shembujt e Fig.

3 dhe 8, pllaka mbuluese është përkatësisht në formë drejtkëndëshe dhe rrethore.

Pjesët e ndryshme të pajisjes janë të fiksuara dhe të lidhura me njëra-tjetrën sipas metodave dhe mjeteve të njohura, siç janë me kllapa, vida etj.

Sipas një konkretizimi të ilustruar në Fig. 6 dhe 7a, 7b, elementi aplikues 3 gjithashtu ka një vend të caktuar 9 në secilën anë të murit 6, në anën e jashtme të tij. Dy vrimat mundësojnë kalimin e një rripi tekstil 11 për të fiksuar elementin aplikues në pjesën e trupit që do të trajtohet.

Siç është ilustruar në figurën 1, njësia e kontrollit 2 përbëhet nga një trup shumëfaqësh me volum të përshtatshëm për të strehuar komponentët elektronikë të përshtatur për të furnizuar emetuesit dhe/ose transduktorin dhe në veçanti për të transformuar dhe/ose modular rrymën kryesore për të gjeneruar, me pajisjet e mësipërme, valët që kanë karakteristikat e nevojshme për të trajtuar trupin e personit. Në mënyrë tipike, njësia e kontrollit 2 përmban një CPU që kontrollon të gjitha operacionet e kërkuara nga një softuer i dedikuar aplikimi. Për më tepër, njësia e kontrollit 2 përfshin një ekran 21 dhe një lidhje me rrymën kryesore, si dhe gjeneratorë të frekuencës dhe energjisë që furnizojnë pajisjet në elementin aplikues.

Tetë mbështetës (nuk tregohen në figura) që dalin nga trupi, strehojnë elementët aplikues.

Fig. 7a dhe 7b ilustrojnë dy konkretizime të mëtejshme të formës së trupit të elementit aplikues.

Në këto konkretizime, elementi aplikues mund të fiksohet në pjesën e trupit të personit, për shëmbull me anë të një rripi 11 ose të ngjashëm me të, por mund, nëse është e nevojshme, edhe të kapet dhe të mbahet ose të zhvendoset mbi pjesët e trupit të personit.

Fig. 8a dhe 8b paraqesin një element aplikues 3 sipas një konkretizimi të mundshëm. Sipas këtij konkretizimi, elementi aplikues është i tipit celular, p.sh. i përshtatur për t'u kapur nga operatori ose përdoruesi dhe mbajtur ose lëvizur në trupin e personit që duhet trajtuar. Elementi aplikues përmban një trup të zgjatur me një formë dhe madhësi të tillë që mund të kapet me një dorë. Një kokë 12, në të cilën janë vendosur emetuesit dhe/ose transduktori, është fiksuar në njërin fund të trupit. Opsionale, kreu 12 gjithashtu strehon qarkun e stampuar 7. Në shëmbullin e figurave, elementi aplikues përmban të paktën dy pllaka 111a, 111b, një transduktor ultrasonik 121 dhe 10 deri 30 LED lazer 131.

Koka 12 preferohet të ketë një formë rrethore. Pllakat 111a, 111b dhe transduktori ultratingull 121 preferohet të vendosen në mënyrë koncentrike me njëri-tjetrin. Siç ilustron në Fig. 8a, 8b, njëra (pllaka e jashtme) prej dy pllakave 111a, 111b është vendosur në perimetrin e kokës 12, ndërsa tjetra (pllaka e brendshme) është afër transduktorit ultratingull 121.

LED-et lazer janë vendosur përgjatë vijës rrethore ndërmjet pllakave të jashtme dhe të brendshme në kokën 12. Balli i kontaktit 8 të kokës preferohet të jetë e pajisur me pllakën mbuluese (nuk është ilustruar në figurë) që mbulon LED-et 131. Preferohet, që pllaka mbuluese të ketë të paktën një vrimë qendrore për të lejuar përhapjen e valëve nga pajisjet radiofrekuence dhe ultratingull.

Shpikja është përshkruar thjesht për qëllime ilustruese dhe jo kufizuese, sipas disa konkretizimesh

të preferuara. Prandaj, një person i aftë në këtë fushë mund të bëjë modifikime ose ndryshime, për të gjitha që konsiderohen se janë brenda fushës së mbrojtjes së shpikjes së tanishme.

## **P R E T E N D I M E**

**1.** Një pajisje shumëfunktionale (1) për trajtimin estetik/mjekësor të pjesëve të trupit, që përmban:

- një njësi kontrolli (2), dhe

- të paktën një element aplikues (3) i lidhur me njësinë e kontrollit (2), që do të aplikohet i fiksuar në një pjesë të trupit të personit gjatë trajtimit;

ku elementi i aplikuesit (3) përmban të paktën:

- një transduktor ultratingull (121),

- dy pllaka (111a, 111b) të emetuesit të valëve radiofrekuence;

- emetues të dritës lazer (131);

elementi aplikues (3) është i pajisur me një qark të stampuar (7) dhe ka një ballë kontakti (8) nga i cili përhapen valët e emetuara nga komponentët e përmendur (111a, 111b, 121, 131).

**2.** Pajisje multifunkionale (1) sipas pretendimit të mësipërm, që përfshin një emetues të valëve radiofrekuence dhe një emetues të valëve ultratingull.

**3.** Pajisje multifunkionale (1) sipas pretendimit 1 ose 2, ku balli (8) përmban një pllakë mbulesë (5) që ka:

- një vrimë ose kanal përmes transduktorit ultratingull (121),

- dy vrima ose hapje, secila në pllakat e përmendura (111a, 111b),

- një vrimë ose hapje ose pllakë mbulesë prej materiali transparent të dritës lazer në emetuesin e dritës lazer (131).

**4.** Pajisja multifunkionale (1) sipas pretendimit të mësipërm, ku qarku i stampuar (7) është pozicionuar paralelisht me pllakën mbuluese (5), emetuesit (131) dhe dhënësit (111a, 111b, 121) duke u lidhur me qarkun e stampuar (7) dhe fiksuar në të, në anën përballë pllakës së mbulimit (5).

**5.** Pajisje multifunkionale (1) sipas pretendimit të mësipërm, ku transduktori ultratingull (121) është pozicionuar në qendër të qarkut të stampuar (7), të dy pllakat (111a, 111b) janë të hapura nga njëra tjetra dhe të vendosura në të dy anët e transduktorit (121) dhe emetuesit lazer janë pozicionuar përgjatë perimetrit të bordit të qarkut të stampuar (7).

**6.** Pajisja multifunkionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku emetuesi i dritës lazer ka dhjetë deri në gjashtë LED lazer (131).

- 7.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku trupi i elementëve të aplikuesit përfshin mjete mbajtëse ose të paktën një ndarje ose prerje (9) e vendosur në pjesën e sipërme të këtij elementi aplikues 3).
- 8.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku elementi i aplikuesit (3) përfshin mjetet mbajtëse të përshtatshme për të mbajtur aplikuesin (3) në pjesën e trupit që do trajtohet, mjetet e përmendura kanë formën për të rrethuar pjesën e trupit të përfshirë.
- 9.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku njësia e kontrollit (2) përfshin komponente elektronike për transformimin, modulimin ose përçimin e rrymës kryesore për të furnizuar emetuesit dhe transduktorët e elementit aplikues 3).
- 10.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku elementi aplikues (3) përfshin edhe një çift elektrodash të lidhura me njësinë e kontrollit (2).
- 11.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku njësia e kontrollit (2) përfshin një program aplikacioni që përmban programet e paracaktuara të funksionimit dhe opsionalisht një ekran (21).
- 12.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban tetë elemente aplikues (3).
- 13.** Pajisje multifunksionale (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku emetuesi lazer (131) konfigurohet që të emetoj dritën lazer me një gjatësi vale prej 760 nm deri në 1200 nm për përdorim estetik ose nga 600 nm deri në 1200 nm për përdorim mjekësor dhe një energji maksimale deri në 10 mW/cm<sup>2</sup> për përdorim estetik ose deri në 500 mW/cm<sup>2</sup> për përdorim mjekësor.
- 14.** Pajisje multifunksionale (1) sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku emetuesi i valëve ultratingull (121) është konfiguruar të lëshojë valë me frekuencë midis 800 kHz dhe 1.2 MHz dhe një energji maksimale deri në 1.5 W/cm<sup>2</sup> ose ndërmjet 1.2 MHz dhe 3.5 MHz dhe një energji maksimale deri në 3 W/cm<sup>2</sup>, për përdorim estetik.
- 15.** Pajisje multifunksionale (1) sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku emetuesi i valëve ultratingull (121) është konfiguruar të lëshojë valë me një frekuencë midis 40 kHz dhe 5 MHz dhe një energji maksimale deri në 10 W/cm<sup>2</sup> për përdorim mjekësor.
- 16.** Pajisje multifunksionale (1) sipas çdonjerit prej pretendimeve të mësipërme, ku emetuesi i valëve radiofrekuencë është konfiguruar të emetojë valë me frekuencë bazë të përfshira midis 400 kHz dhe 1500 kHz dhe një fuqi maksimale deri në 50 W/cm<sup>2</sup> për përdorim estetik, ose deri në 500 mW/cm<sup>2</sup> për përdorim mjekësor.

## **ABSTRAKTI**

### **Titulli: “PAJISJE MULTIFUNKSIONALE ME NJE ELEMENT APLIKUES”**

Një pajisje multifunkionale (1) për trajtimin estetik ose mjekësor të pjesëve të trupit, që përmban:

- një njësi kontrolli (2), dhe
- të paktën një element aplikues (3) i lidhur me njësinë e kontrollit (2) që duhet të fiksohet në një

pjesë të trupit të personit gjatë trajtimit;

ku elementi i aplikuesit (3) përmban të paktën:

- një transduktor ultratingull (121),
- dy pllaka (111a, 111b) të emetuesit të valëve radiofrekuence;
- një emetues lazer

3/6

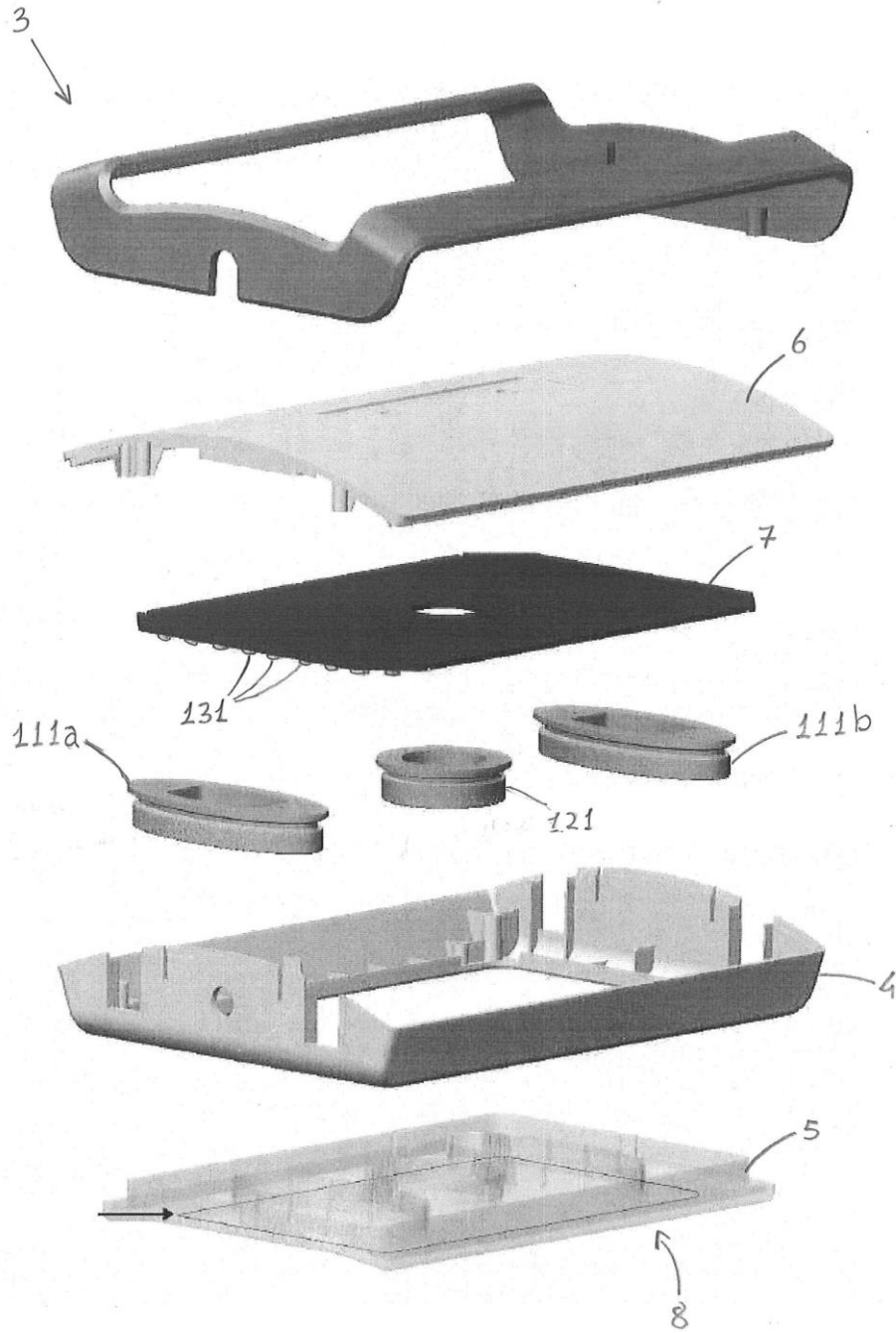


Fig.3

1/6

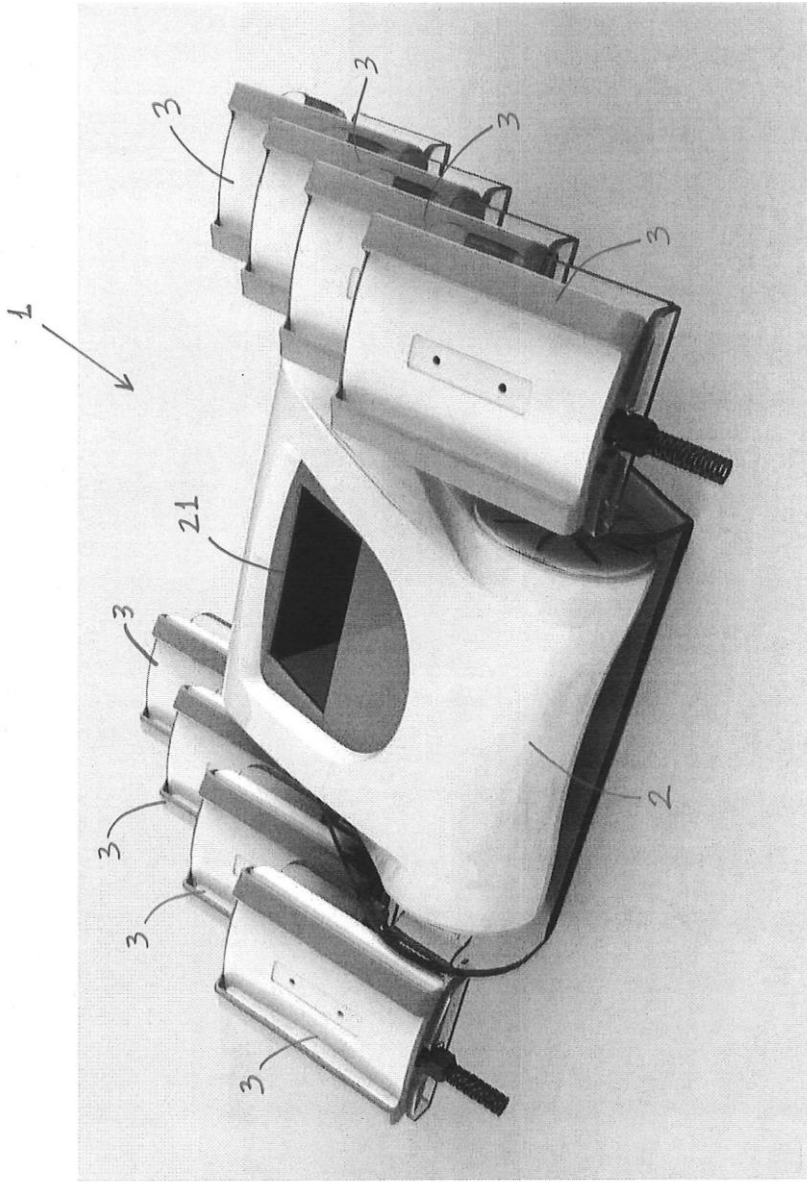


Fig.1

2/6

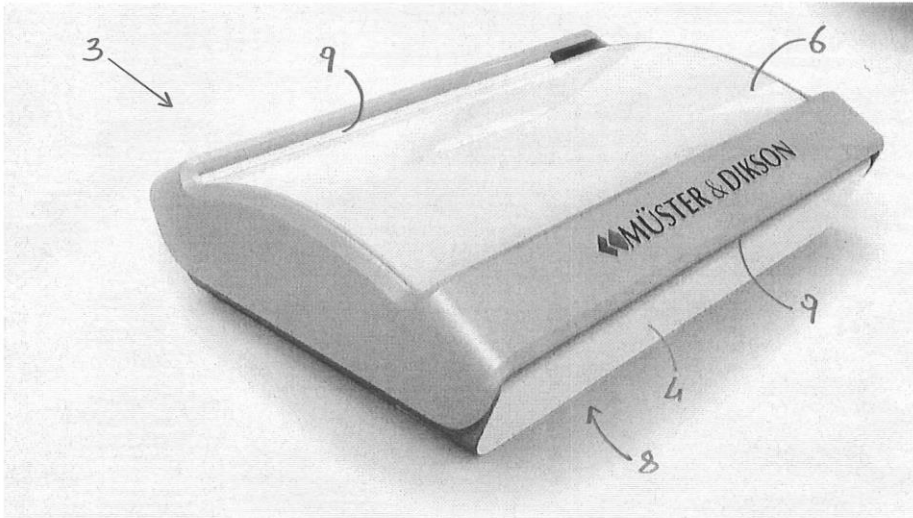


Fig.2

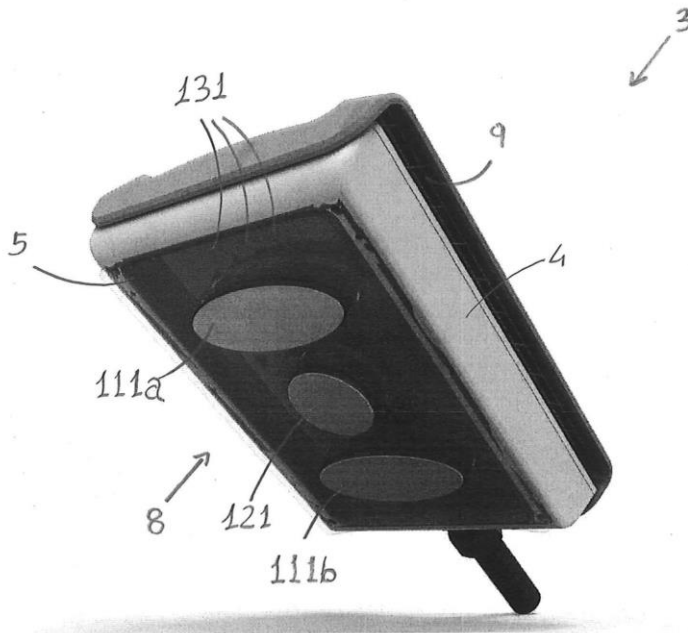


Fig.4



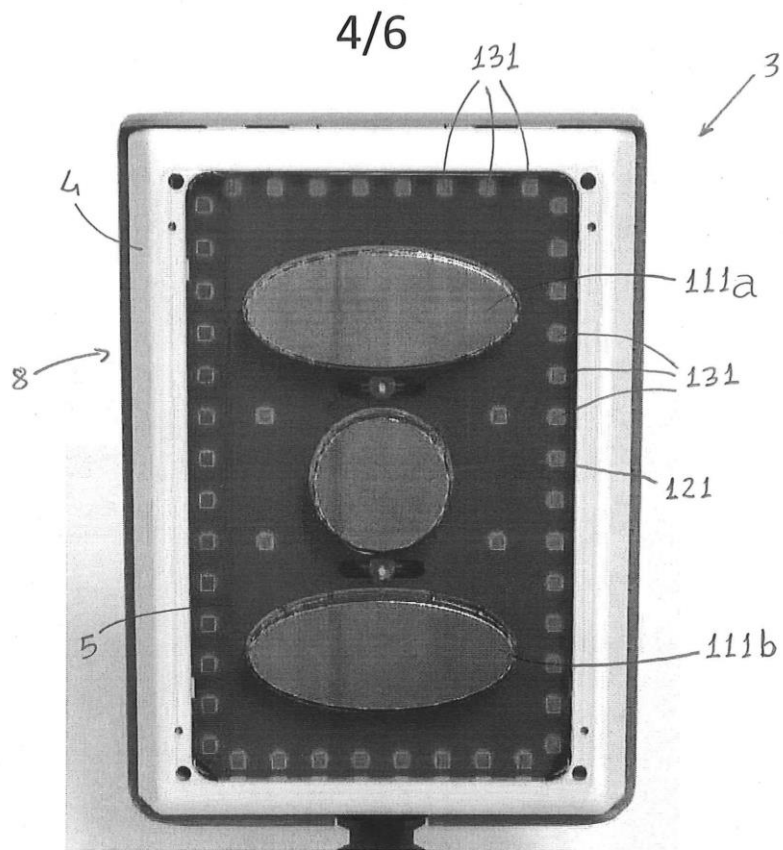


Fig.5

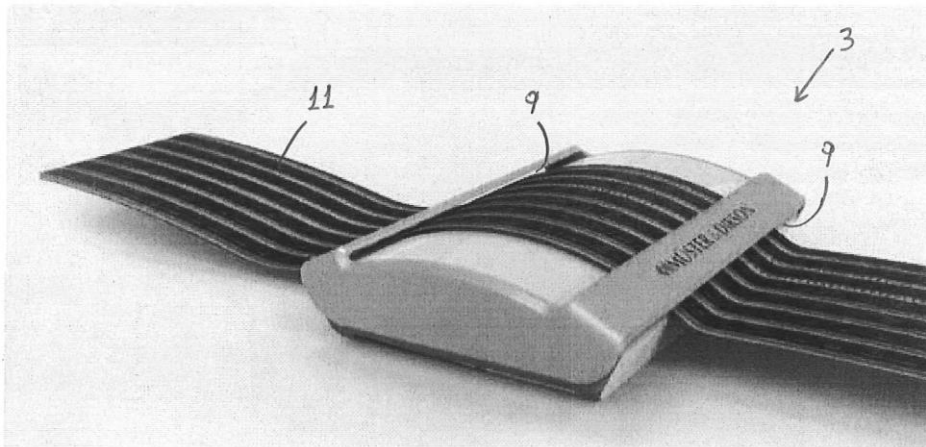


Fig.6

5/6

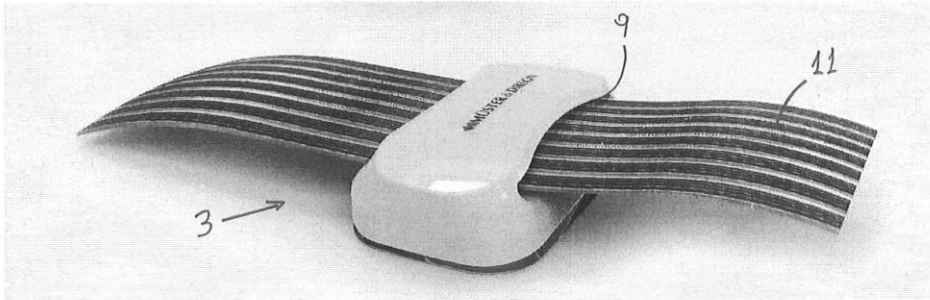


Fig. 7a



Fig. 7b

6/6

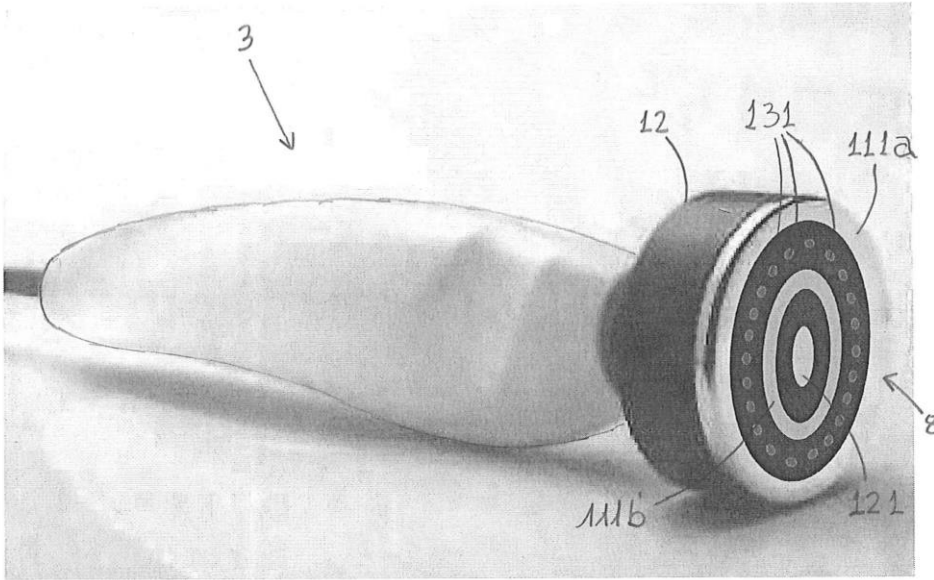


Fig.8a

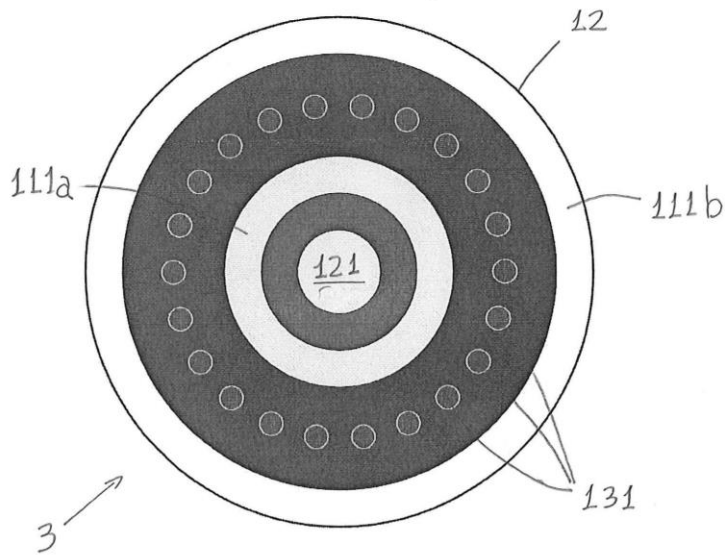


Fig.8b

## **APLIKIM PËR CERTIFIKATË TË MBROJTJES SHITESË**

