



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 11/2022
Tiranë më, 11 Prill 2022

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Transferim i pronesisë	144
Change of Ownership	
Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit.....	146
Change of name	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	148
Change of address	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Giblartar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	GR
Grenada / Granada	GD
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	ID
Iran / Irani	IR
Iraq / Iraku	IQ
Ireland / Irlanda	IE
Israel / Israeli	IL
Italy / Italia	IT
Jamaica / Xhamaika	JM
Japan / Japonia	JP
Jordan / Jordania	JO
Kazakhstan / Kazakistani	KZ
Kenya / Kenia	KE
Kiribati / Kiribati	KI
Korea / Korea	KR
Kyrguzstan / 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) **10788**

(97) EP3687523 / 03/11/2021

(96) 18811954.9 / 24/09/2018

(22) 09/12/2021

(21) AL/P/ 2021/904

(54) **Trajtimi i Pruritit Kolestatik me Seladelpar**

31/03/2022

(30) 201762563395 P 26/09/2017 US

(71) CymaBay Therapeutics, Inc.

7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560, US

(72) BOUDES, Pol (152 East Delaware Avenue, Pennington NJ 08534); MCWHERTER, Charles, A. (c/o CymaBay Therapeutics Inc. 7575 Gateway Blvd. Suite 110, Newark, CA 94560); STEINBERG, Alexandra, S. (c/o CymaBay Therapeutics Inc. 7575 Gateway Blvd. Suite 110, Newark, CA 94560)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

(57)

1. Nje perberes qe eshte seladelpar ose nje kripe e tij per perdorim ne trajtimin e puritetit kolestatik te shoqeruar me kolangit biliar primar.

2. Perberesi per perdorim sipas pretendimit 1 ku seladelpar ose nje kripe e tij eshte nje kripe seladelpar L-lysine.

3. Perberesi per perdorim sipas pretendimit 2 ku kripa seladelpar L-lysine eshte kripe seladelpar L-lysine dihidrate.

4. Perberesi per perdorim sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 3 ku perberesi administrohet oralisht.

5. Perberesi per perdorim sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 4 ku sasia e perberesit eshte ndermjet 0.5 mg/dite dhe 50 mg/dite, kur sasia llogaritet si seladelpar.

6. Perberesi per perdorim sipas pretendimit 5 ku sasia e perberesit eshte te pakten 1 mg/dite, e tille si te pakten 2 mg/dite.

7. Perberesi per perdorim sipas pretendimit 5 ose 6 ku sasia e perberesit nuk eshte me e madhe se 25 mg/dite, per shembull jo me shume se 15 mg/dite, e tille si jo me shume se 10 mg/dite.

8. Perberesi per perdorim sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 7 ku sasia e perberesit eshte 2 mg/dite, 5 mg/dite, ose 10 mg/dite.

9. Perberesi per perdorim sipas cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 8 ku perberesi administrohet nje here ne dite.

(11) **10789**

(97) EP3280441 / 29/09/2021

(96) 16777311.8 / 07/04/2016

(22) 09/12/2021

(21) AL/P/ 2021/905

(54) **Antitropa anti-sortilin dhe metoda te perdorimit te tyre**

31/03/2022

(30) 201562144270 P 07/04/2015 US

(71) Alector LLC

151 Oyster Point Blvd, Suite 300, South San Francisco, CA 94080, US

(72) ROSENTHAL, Arnon (150 Normandy Lane, Woodside, CA 94062); SCHWABE, Tina (c/o Alector LLC 151 Oyster Point Boulevard Suite 300, South San Francisco, CA 94080); KURNELLAS, Michael (c/o Alector LLC 151 Oyster Point Boulevard Suite 300, South San Francisco, CA 94080); COOPER, Anthony B. (2092 Jericho Street, White River Junction Vermont 05001); PEJCHAT, Robert. (c/o Adimab LLC 7 Lucent Drive, Lebanon New Hampshire 03766)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

(57)

1. Një antitруп anti-Sortilin i izoluar që lidhet te Sortilin humane, ku antitrupi anti-Sortilin rrit nivelet jashtëqelizore të Progranulinës dhe ul nivelet e Sortilinës në sipërfaqen qelizore, ku antitrupi anti-Sortilin përfshin një domen të ndryshueshëm të vargut të lehtë dhe një domen të ndryshueshëm të vargut të rëndë, dhe ku:

a) domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin: një HVR-L1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 508, një HVR-L2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 29, dhe një HVR-L3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 55, dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin: një HVR-H1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 509, një HVR-H2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 510, dhe një HVR-H3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 511; ose

b) domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin: një HVR-L1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 580, një HVR-L2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 581, dhe një HVR-L3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 100, dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin: një HVR-H1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 582, një HVR-H2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 583, dhe një HVR-H3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 233.

2. Antitrupi anti-Sortilin i pretendimit 1, ku antitrupi anti-Sortilin lidhet me një konstante të ndarjes (K_D) për Sortilinën humane që varion nga 100 nM deri në 0.005 nM, ose më pak se 0.005 nM dhe/ose ku antitrupi anti-Sortilin lidhet me një konstante të ndarjes (K_D) për Sortilinën e miut që varion nga 100 nM deri në 0.005 nM, ose më pak se 0.005 nM.

3. Antitrupi anti-Sortilin i pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi anti-Sortilin është një antitруп human, një antitруп i humanizuar, një antitруп bispecifik, një antitруп monoklonal, një antitруп multivalent, një antitруп i konjuguar, ose një antitруп kimerik, ose ku antitrupi anti-Sortilin është një fragment i antitrupit, dhe opsionalisht ku fragmenti është një fragment Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, ose scFv.

4. Antitrupi anti-Sortilin i çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku antitrupi anti-Sortilin është një antitруп bispecifik që njeh një antigjen të dytë, opsionalisht ku antigjeni i dytë është një antigjen që

ndihmon transportin përmes barrierës gjak-tru, opsionalisht ku antigjeni i dytë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej receptorit të transferrinës (TR), receptorit të insulinës (HIR), receptorit të faktorit të rritjes të ngjashëm me insulinën (IGFR), proteina të lidhura me receptorët lipoproteinë me densitet të ulët 1 dhe 2 (LPR-1 dhe 2), receptorit të toksinës së difterisë, CRM197, TMEM 30(A), një domen të transduksionit të proteinave, TAT, Syn-B, penetratina, një peptid poli-argininë, një peptid angiopep, dhe ANG1005.

5. Antitropi anti-Sortilin i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku:

(a) domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin: një HVR-L1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 10, një HVR-L2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 30, dhe një HVR-L3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 100, dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin: një HVR-H1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 142, një HVR-H2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 170, dhe një HVR-H3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 233; ose

(b) domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 430 dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 431.

6. Antitropi anti-Sortilin i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku:

(a) domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin: një HVR-L1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 9, një HVR-L2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 29, dhe një HVR-L3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 55, dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin: një HVR-H1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 129, një HVR-H2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 155, dhe një HVR-H3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 190; ose

(b) domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 343 dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 342.

7. Antitropi anti-Sortilin i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin: një HVR-L1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 9, një HVR-L2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 29, dhe një HVR-L3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 55, dhe domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë përfshin: një HVR-H1 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 520, një HVR-H2 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 533, dhe një HVR-H3 që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 553.

8. Antitropi anti-Sortilin i çdo njërit prej pretendimeve 1-4 ose 7, ku domeni i ndryshueshëm i vargut të lehtë përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 343 dhe domeni i ndryshueshëm i vargut

të rëndë përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 648.

9. Antitropi anti-Sortilin i çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku antitropi anti-Sortilin ka një izotip IgG1 ose IgG4, opsionalisht ku:

- (a) antitropi anti-Sortilin ka një izotip human IgG1 dhe përfshin një ose më shumë zëvendësime amino acide në rajonin Fc te një pozicion i mbetjes i zgjedhur nga grupi i përbërë prej: N297A, N297Q, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, dhe çdo kombinim të tyre, ku numërimi i mbetjeve është sipas numërimit EU; ose
- (b) antitropi anti-Sortilin ka një izotip human IgG4 dhe përfshin një ose më shumë zëvendësime amino acide në rajonin Fc te një pozicion i mbetjes i zgjedhur nga grupi i përbërë prej: E233P, F234V, L234A/F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L236E, S241P, L248E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297Q, dhe çdo kombinim të tyre, ku numërimi i mbetjeve është sipas numërimit EU, opsionalisht ku:
 - (i) rajoni Fc i IgG1 më tej përfshin një ose më shumë zëvendësime amino acide shtesë te një pozicion i zgjedhur nga grupi i përbërë prej A330L, L234F, L235E, P331S, dhe çdo kombinim të tyre, ku numërimi i mbetjeve është sipas numërimit EU;
 - (ii) rajoni Fc i IgG1 ose IgG4 më tej përfshin një ose më shumë zëvendësime amino acide shtesë te një pozicion i zgjedhur nga grupi i përbërë prej M252Y, S254T, T256E, dhe çdo kombinim të tyre, ku numërimi i mbetjeve është sipas numërimit EU; ose
 - (iii) rajoni Fc i IgG4 më tej përfshin një zëvendësim amino acid S228P sipas numërimit EU.

10. Antitropi anti-Sortilini pretendimit 9, ku antitropi anti-Sortilin ka një izotip human IgG4 dhe përfshin një zëvendësim amino acid te pozicionet e mbetjes S228P, F234A, dhe L235A, ku numërimi i pozicionit të mbetjes është sipas numërimit EU.

11. Një acid nukleik i izoluar që përfshin një sekuencë të acidit nukleik që kodon antitropin anti-Sortilin të çdo njërit prej pretendimeve 1-10.

12. Një vektor që përfshin acidin nukleik të pretendimit 11.

13. Një qelizë bujtëse e izoluar që përfshin vektorin e pretendimit 12.

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin antitropin anti-Sortilin të çdo njërit prej pretendimeve 1-

10, dhe një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një metodë in vitro e rritjes së niveleve jashtë qelizore të Progranulinës, uljes së niveleve të Sortilinës në sipërfaqen qelizore mbi një ose më shumë qeliza, dhe/ose uljes së shprehjes mbi një ose më shumë ndërmjetës pro-inflamatorë, opsionalisht ku një ose më shumë ndërmjetësit pro-inflamatorë janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, dhe CCL5, që përfshin kontaktimin e një ose më shumë qelizave me antitрупin anti-Sortilintë çdo njërit prej pretendimeve 1-10.

16. Një antitруп sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10 për përdorim në një metodë të parandalimit, zvogëlimin e rrezikut të, ose trajtimit të një sëmundje, çrregullimi, ose dëmtimi në një individ në nevojë të tij, ku sëmundja, çrregullimi, ose dëmtimi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej demencës frontotemporale, paralizës progresive supranukleare, sëmundjes Alzheimer, demencës vaskulare, krizave, distrofi së retinale, sklerozës amiotrofike laterale, dëmtimit traumatik të trurit, një dëmtim i palcës kurrizore, demencës, goditjes në tru, sëmundjes Parkinson, encefalomielitit akut të përhapur, degjenerimit retinal, degjenerimit makular të lidhur me moshën, glaukomës, sklerozës së shumëfishtë, shokut septik, infeksionit bakterial, artritit, dhe osteoartritit.

17. Një antitруп sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10 për përdorim në një metodë të trajtimit që përfshin frenimin e një ose më shumë prej neuro inflamacionit, aksonopatisë së karakterizuar nga rritje e shkurtër aksonale dhe degëzim jonormal, aktivizim mikroglijal, dhe përgjigje inflamatore dhe/ose nxitje të shërimit të plagëve.

(11) **10790**

(97) EP3689899 / 13/10/2021

(96) 19218258.2 / 24/04/2015

(22) 09/12/2021

(21) AL/P/ 2021/906

(54) **Receptore te antigenit kimerik nxites MND**

31/03/2022

(30) 201461984561 P 25/04/2014 US

(71) 2seventy bio, Inc.

60 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US

(72) MORGAN, Richard (P.O. Box 1254Center Harbour, Center Harbour, NH 03226-1254);

FRIEDMAN, Kevin (4 Clover Circle, Medford, MA 02176) ;RYU, Byoung (1832 Enclave Green Lane W., Germantown, TN 38139)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

(57)

1. Një vektor lentiviral që përfshin një polinukleotid që përfshin një përforcues virusi të sarkomës mieloproliferative, rajoni i kontrollit negativ të fshirë, nxites i zëvendësuar në vendin e lidhjes së primerit dl587rev (MND) i lidhur në mënyrë operative me një acid nukleik që kodon një receptor të antigenit kimerik (CAR), ku CAR përfshin:

- (a) një scFv që lidh antigenin e maturimit të qelizave B (BCMA);
- (b) një rajon menteshe CD8 α ;
- (c) një domen transmembranor CD8 α ;
- (d) një domen sinjalizues bashkë-stimulues CD137; dhe
- (e) një domen sinjalizimi primar CD3 ξ .

2. Vektori lentiviral i pretendimit 1, ku CAR përfshin më tej një zonë ndarëse, ose një peptid sinjali.

3. Vektori lentiviral i pretendimit 1, ku lentivirusi zgjidhet nga grupi, i cili përbëhet nga: virusi i imunitetit të njeriut (HIV)-I dhe HIV-2.

4. Vektori lentiviral, sipas secilit prej pretendimeve nga 1 deri në 3, që përmban një LTR lentivirale të majtë (5'), një sinjal paketimi Psi (ψ), një trung qendror polipurine / fletë DNA (cPPT / FLAP), një element eksporti retroviral; një nxitës i MND i lidhur operativisht me CAR të pretendimit 1; dhe një lentiviral (3') i djathtë LTR.

5. Vektori lentiviral i kërkesës 4, që përfshin më tej:

- a) një sekuencë poladenilimi heterologe;
- b) një sekuencë poladenilimi heterologe, që është një poladenilimim i hormonit të rritjes së gjedhit ose sekuencës së poladenilimit të lepurit të sinjalit β -globin; ose
- c) një element rregullues post-transkriptues i virusit të hepatitit B (HPRE) ose element rregullator post transkriptues të *Marmota monax* (WPRE).

6. Vektori lentiviral i secilit prej pretendimeve 4 ose pretendimit 5, ku:

- (a) nxitësi i 5'LTR zëvendësohet me një nxitës heterolog;
- (b) nxitësi i 5'LTR është zëvendësuar me një promovues të citomegalovirus (CMV), një nxitës të Rous Sarcoma Virus (RSV), ose një promovues të Simian Virus 40 (SV40);
- (c) LTR 3' përfshin një ose më shumë modifikime;
- (d) LTR 3' përfshin një ose më shumë fshirje; ose
- (e) LTR 3' është një LTR vetë-inaktivizuese (SIN).

7. Një qelizë e efektshme imuniteti që përfshin vektorin lentiviral të çdonjerit prej pretendimeve 6 deri në 8.

8. Qeliza e efektorit imunitar e pretendimit 7, ku qeliza e efektit imunitar është një limfocit T.

9. Qeliza efektore imunitare e pretendimit 7, ku qeliza efektore imunitare është një qelizë vrasëse natyrale (NK).

10. Një përbërje që përmban qelizën e efektorit imunitar të pretendimit 8 ose pretendimit 9 dhe një ekscipient të pranueshëm fiziologjikisht.

11. Një përbërje sipas pretendimit 10 për përdorim në një metode për trajtimin e kancerit te një subjekti që ka nevojë për të.

12. Një përbërje sipas pretendimit 10 për përdorimin përdorim në një metode për trajtimin e malinjitetit hematologjik të një subjekti që ka nevojë për të.
13. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 13, ku malinjiteti i qelizave B zgjidhet nga grupi që përbëhet nga: mieloma e shumëfishtë (MM), limfoma jo-Hodgkin (NHL) dhe leukemia kronike (CLL).
14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 13, ku malinjiteti i qelizave B zgjidhet nga grupi që përbëhet nga sa vijon: mieloma e shumëfishtë (MM), limfoma jo-Hodgkin (NHL) dhe leucemia limfocitare kronike (CLL)
15. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 14, ku MM zgjidhet nga grupi që përbëhet nga: mieloma e shumëfishtë overte, mieloma e shumëfishtë që digjet, leukemia e qelizave të plazmës, mieloma jo-sekretore, mieloma IgD, mielome osteosklerotike, plasmacitoma solitare e kockave dhe plasmacitoma ekstramedulare.

(11) **10791**

(97) EP3453223 / 06/10/2021

(96) 17793256.3 / 03/05/2017

(22) 20/12/2021

(21) AL/P/ 2021/927

(54) **SISTEM KONSTELACIONI SATELITOR TË ORBITËS RRETH TOKËS PËR KOMUNIKIME ME RI-PËRDORIM TË SPEKTRIT TË SATELITIT GEOSTACIONAR**

31/03/2022

(30) 201662331245 P 03/05/2016 US

(71) Theia Group, Incorporated

1600 Market Street Suite 1320, Philadelphia, PA 19103, US

(72) OLSON, Erlend (P.O. Box 10939, Newport Beach, CA 92658)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një orbit me bazë toke, LEO, sistem konstelacioni satelitor për komunikime, që përmban
- një tërësi satelitësh në një orbit polare për qark tokës;
 - satelitë që janë rrjeshtuar në plane orbitale rreth tokës për të siguruar mbulim të pikave në tokë për komunikime dhe për të gjithë kohën, dhe
 - ku numri i satelitëve në secilin plan orbital siguron komunikime mbi vargun e planit orbital;
 - ku çdo satelit ka një antenë për marrje dhe transmetim sinjalesh tek stacionet tokësor, dhe ku antena satelitore kontrollohet me një mekanizëm kontrolli për transmetim gjatësor të fushpamjes së një antene pikcaktuese GEO tek çdo pikë në tokë;
 - ku plani satelitor orbital përcakton një orbit polare rreth katër kuadrateve të tokës, ku sateliti ka një kontroll pikcaktues, dhe ku kontrolli pikcaktues në kuadratin e parë programohet me një algoritëm për të drejtuar transmetime satelitore për të maksimalizuar mbulimin dhe për të evituar ransmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene pikcaktuese-GEO;
 - ku kontrolli satelitor pikcaktues drejton mbulimin satelitor transmetues në çdo kuadrat të planit orbital për të pasqyruar mbulimin satelitor transmetues të rezes së orientuar për nga mbrapa në kuadratin e mëparshëm të orbitës satelitore;
 - ku kalimi ndërmjet kuadrateve në ekuator përfshin shuarjen e transmetimit nga sateliti drejt tokës me qëllim që të evitohet transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene që orientohe drejt një sateliti me orbit tokësore geo-stacionar, GEO; dhe
 - ku transmetimi ndërmjet satelitëve dhe një stacioni tokësor kryhet duke përdorur spektrin që gjithashtu angazhohet nga satelitët e komunikimeve GEO që komunikojnë në të njëjtin rajon.

2. Sistem i pretendimit 1, ku mjete i transportit të datagramëve ndërmjet çdo sateliti dhe një rrjeti tokësor në vend bëhet përmes ri-dhënie marrjes imediate së datagramit tek një stacion port kaluese që gjendet në pamjen e të njëjtit satelit.

3. Sistem i pretendimit 1, ku mjete i transportit të datagramëve ndërmjet çdo sateliti të konstelacionit të satelitëve LEO dhe një rrjeti tokësor bëhet përmes një lidhje transversale të një ose më shumë satelitëve të tjerë në konstelacionin e përmendur dhe pastaj nga satelitët e tjerë të përmendur drejt një port kalimi, ku port kalimi nuk është në pamjen e satelitit të parë në çdo kohë të caktuar.

4. Sistem i pretendimit 3, ku satelitët e përmendur përmbajnë mjet komandimi për komandimin e transportit të datagramëve ndërmjet satelitëve, ku mjete komandues i shoqëruar nga një satelit konfigurohet për të kaluar transmetimin e datagramëve tek mjete komandues i shoqëruar me një satelit tjetër.

5. Sistem i pretendimit 1, ku stacioni shoqërues tokësor i shoqëruar të transmetojë datagrame ndërmjet stacionit tokësor dhe një sateliti angazhon një antenë omnidrejtuese.

6. Sistem i pretendimit 1, ku stacioni shoqërues tokësor i shoqëruar të transmetojë datagrame ndërmjet stacionit tokësor dhe një sateliti angazhon një antenë drejtuese që orientohet në veri ose jug përsa i përket planit orbital të konstelacionit të satelitëve.

7. Sistem i pretendimit 5, ku antena orientohet tek të dyja në ngritje dhe azimut.

8. Sistem i pretendimit 1, ku satelitët janë vendosur në plane orbitale rreth tokës për të siguruar mbulim të çdo pike në tokë.

9. Sistem i pretendimit 1, ku numri i satelitëve në çdo plan orbital seleksionohet sipas mbulimit maksimal të transmetimit dhe marrjes për lartësinë e satelitit dhe këndit të ngritjes nga horizonti.

10. Sistem i pretendimit 1, ku kontrolli i pikcaktimit të satelitit përmban një mekanizëm kontrolli, dhe ku mekanizmi i kontrollit kontrollon rezen nga një ose më shumë antena të satelitit për të orientuar transmetimet e satelitit:

a) në përputhje me një projektim rezeje me drejtim për mbrapa që projektohet në një kënd rezeje për mbrapa të këndit λ , i cili për një kënd γ akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku një stacion toke GEO orientohet tek një satelit geostacionar, dhe për një kënd β të bandës së gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai pikcaktton, që është në këndin γ me horizontin, përcaktohet nga formula:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson këndin akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku stacioni tokësor GEO orientohet drejt një sateliti geostacionar, dhe ku β përfaqëson një kënd bande të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit të tokës GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai pikcakttohet, që është në këndin γ me horizontin; dhe

b) në përputhje me një projektim rezeje në drejtimin për përpara që projektohet tek një kënd ψ i rezes së përparme, i cili për një pozicion të dhënë gjerësie gjeografike në orbitën e satelitit, përcaktohet nga formula:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes nga horizonti, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së tokës.

- 11.** Sistem i pretendimit 10, ku projektimet nga sateliti kontrollohen nga mekanizmi i kontrollit për të maksimalizuar mbulimin, dhe ku projektimet nga sateliti kontrollohen për të evituar transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene pikcaktuese-GEO.
- 12.** Sistem i pretendimit 1, ku sateliti ka një mekanizëm kontrolli që kontrollon transmetuesin satelitor, dhe ku antena e satelitit kontrollohet për të shuar lidhjet e tij të komunikimeve për të evituar transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene pikcaktuese-GEO me mekanizmin e kontrollit të përmendur në çdo pikë në tokë nëpërmjet mekanizmit të kontrollit, mekanizëm kontrolli i përmendur që konfigurohet për të shuar transmetuesin në vendndodhjet ku transmetimet nga transmetuesi do të koincidonin me fushpamjen e një antene stacioni tokësor GEO që orinetohet drejt një sateliti GEO.
- 13.** Sistem i pretendimit 12, ku çdo satelit konfigurohet të shuajë çdo transmetues që transmeton drejt tokës gjatë kalimit ndërmjet kuadrateve, me qëllim që të evitohet transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene orientuese drejt një sateliti GEO.
- 14.** Sistem i pretendimit 1, ku satelitët LEO sigurojnë lidhje të komunikimeve, dhe ku një satelit i konstelacionit të satelitëve LEO që i përqaset një fushpamjeje të një antene të një stacioni tokësor satelitor GEO ose një bande garde satelitor GEO që është brenda planit orbital të satelitit që përqaset konfigurohet për të kaluar komunikimet tek një tjetër nga satelitët LEO që nuk është brenda fushpamjes së një antene të një sateliti GEO.
- 15.** Sistem i pretendimit 1, ku antena satelitore LEO e përmendur për marrjen dhe transmetimin e sinjaleve tek stacionet tokësor përmbajnë një antenë rezeje që përshtatet në kohë-reale.
- 16.** Sistem i pretendimit 1, ku sateliti transmeton një reze që projektohet nga antena, reze e përmendur që ka një drejtim për përpara dhe një drejtim për mbrapa në varësi të lëvizjes së satelitit brenda orbitës.
- 17.** Sistem i pretendimit 1, ku sateliti transmeton një reze që projektohet nga antena, reze e përmendur që ka një porcion orinetues për përpara dhe një porcion orientues për mbrapa.
- 18.** Sistem i pretendimit 16, ku antena e satelitit përmban një antenë drejtuese; ku rezja e satelitit në drejtimin për përpara projektohet tek një kënd ψ i rezes së përparme, dhe ku rezja e satelitit në drejtimin për mbrapa projektohet në këndin λ të rezes për mbrapa; ku antena satelitore drejtuese e përmendur drejtohet me mekanizëm kontrolli për të reduktuar këndin ψ të rezes së përparme kur sateliti LEO lëviz drejt një kufiri të gjerësisë gjeografike.
- 19.** Sistem i pretendimit 18, ku antena satelitore drejtuese drejtohet me mekanizmin e kontrollit për të zvogëluar këndin ψ të rezes së përparme kur sateliti LEO lëviz kur sateliti lëviz drejt një këndi kufi të gjerësisë gjeografike larg ekuatorit.

- 20.** Sistem i pretendimit 18, ku antena satelitore drejtuese manipulohet për të zmadhuar këndin λ të rezes orientuese për mbrapa kur sateliti i largohet ekuatorit.
- 21.** Sistem i pretendimit 18, ku antena satelitore drejtuese drejtohet me mekanizmin e kontrollit për të zmadhuar këndin λ të rezes që orientohet për mbrapa kur sateliti i largohet një bande garde të stacionit tokësor GEO.
- 22.** Sistem i pretendimit 18, ku antena satelitore drejtuese drejtohet me mekanizëm drejtues për të zmadhuar këndin λ të rezes që orientohet për mbrapa kur sateliti i largohet fushpamjes së një stacioni tokësor GEO.
- 23.** Sistem i pretendimit 17, ku porcioni i përparëm i rezes satelitore të komunikimit i një rezeje satelitore ka një kënd rezeje të përparëm që përshtatet në funksion të gjerësisë gjeografike të satelitit.
- 24.** Sistem i pretendimit 1, ku mekanizmi i kontrollit kontrollon një ose më shumë antena të një sateliti për të prodhuar një reze në drejtimin për përpara të projektuar në një kënd rezeje të përparme dhe për të prodhuar një reze në drejtimin për mbrapa në një kënd rezeje të mbrapme.
- 25.** Sistem i pretendimit 24, ku rezja satelitore në drejtimin për mbrapa projektohet në një kënd rezeje të mbrapme që zvogëlohet kur sateliti lëviz përpara në orbitën e tij drejtuese.
- 26.** Sistem i pretendimit 24, ku rezja satelitore në drejtimin për përpara projektohet në një kënd rezeje të përparme që zmadhohet kur sateliti lëviz përpara në orbitën e tij drejtuese.
- 27.** Sistem i pretendimit 25, ku rezja satelitore në drejtimin për përpara projektohet në një kënd rezeje të përparme që zmadhohet kur sateliti lëviz përpara në orbitën e tij drejtuese.
- 28.** Sistem i pretendimit 25, ku rezja satelitore në drejtimin për mbrapa projektohet në një kënd λ të rezes së mbrapme, e cila për një kënd γ akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku stacioni tokë GEO orinetohet në një satelit geostacionar, dhe për një kënd β të bandës së gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në këndin γ me horizontin, përcaktohet nga formula:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson një kënd akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku një stacion tokësor GEO orientohet në një satelit geostacionar, dhe ku β përfaqëson një kënd bande të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në këndin γ me horizontin.

- 29.** Sistem i pretendimit 26, ku rezja satelitore në drejtimin për përpara projektohet në një kënd ψ të rezes së përparme, dhe ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike në orbitin e satelitit, këndi ψ i rezes së përparme të projektuar përcaktohet në formulën:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes nga horizontit, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

30. Sistem i pretendimit 29, ku këndi i ngritjes nga horizonti konsiston në këndin minimal ndërmjet (1) horizontit dhe (2) satelitit, ku sateliti dhe një stacion tokësor mund të komunikojnë me njëri tjetrin, kur shihen nga vendndodhja e stacionit tokësor.

31. Sistem i pretendimit 27, ku rezja satelitore në drejtimin për mbrapa projektohet në një kënd rezeje të mbrapme të këndit λ , ku për një pozicion të dhënë gjerësie gjeografike në orbitin e satelitit, këndi λ i rezes së mbrapme të projektuar përcaktohet në formulën:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson një kënd akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë, ku një stacion tokësor GEO orientohet në një satelit geostacionar, dhe ku β përfaqëson një kënd bande të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në këndin γ me horizontin, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku rezja e satelitit në drejtimin për përpara projektohet në një kënd ψ të rezes së përparme, dhe ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike në orbitin e satelitit, këndi ψ i rezes së përparme të projektuar përcaktohet nga formula:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes nga horizonti, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

32. Sistem i pretendimit 24, ku rezja e prodhuar në drejtimin për përpara përbëhet nga një tërësi nën-rezesh.

33. Sistem i pretendimit 24, ku rezja e prodhura në drejtimin për mbrapa përbëhet nga një tërësi nën-rezesh.

34. Sistem i pretendimit 24, ku të paktën njëra reze e prodhura në drejtimin për përpara dhe një reze e prodhuar në drejtimin për mbrapa përbëhet nga një tërësi nën-rezesh, dhe ku nën-rezet e përmendura janë të kontrollueshme për të kontrolluar projektimin e rezes së komunikimit nga antena satelitore e përmendur.

35. Sistem i pretendimit 24, ku rezja e prodhuar në drejtimin për përpara përbëhet nga një tërësi nën-rezesh, ku rezja e prodhuar në drejtimin për mbrapa përbëhet nga një tërësi nën-rezesh, dhe ku nën-rezet e përmendura janë të kontrollueshme për të kontrolluar projektimin e rezes së komunikimit nga antena satelitore e përmendur.

36. Sistem i pretendimit 34, ku një nën-reze është e kontrollueshme nga pozicionimi i antenës së përmendur që siguron nën-rezen.

- 37.** Sistem i pretendimit 34, ku të paktën një reze e përparme e përmendur dhe një reze e mbrapme e përmendur është e kontrollueshme duke aktivizuar ose çaktivizuar një nën-reze që përbëhet nga rezja e përparme ose rezja e mbrapme respektive.
- 38.** Sistem i pretendimit 34, ku rezja e përparme e përmendur është e kontrollueshme duke aktivizuar ose çaktivizuar një nën-reze që përmbahet nga rezja e përparme, dhe ku rezja e mbrapme është e kontrollueshme duke aktivizuar ose çaktivizuar një nën-reze që përmbahet nga rezja e mbrapme.
- 39.** Sistem i pretendimit 24, ku antena satelitore përmban një antenë reze që përshtatet në kohë-reale.
- 40.** Sistem i pretendimit 39, ku antena reze që përshtatet në kohë-reale përmban një antenë rrjet e komanduar me faza.
- 41.** Sistem i pretendimit 39, ku antena siguron një zarf rezeje që përbëhet nga nën-reze e konfiguruar për ripërdorim e frekuencës specifike, ri-përdorimin e polarizimit, ose akomodimin e elementëve të tjerë orbital ose të elementëve të stacionit tokësor.
- 42.** Sistem i pretendimit 40, ku antena siguron një zarf rezeje që përbëhet nga nën-reze e konfiguruar për ri-përdorim e frekuencës specifike, ri-përdorimin e polarizimit, ose akomodimin e elementëve të tjerë orbital ose të elementëve të stacionit tokësor.
- 43.** Sistem i pretendimit 24, ku konstelacioni satelitor i përmendur sigurohet që të paktën njëri satelit i konstelacionit satelitor të jetë i dukshëm gjatë të gjithë kohës nga çdo stacion tokësor në tokë.
- 44.** Sistem i pretendimit 24, ku rezja satelitore në drejtimin për përpara projektohet në një kënd ψ të rezes së përparme; ku rezja e satelitit në drejtimin për mbrapa projektohet në një kënd λ të rezes së mbrapme; ku të paktën njëra antenë satelitore përmban një antenë drjetuese që projektton rezen e përparme, dhe ku të paktën njëra antenë drejtuese që projektton rezen e përparme drejtohet me mekanizëm kontrolli për të zvogëluar këndin ψ të rezes së përparme kur sateliti LEO lëviz drejt një kufiri të gjerësisë gjeografike, ku të paktën njëra antenë satelitore përmban një antenë drejtuese që projektton rezen e mbrapme, ku të paktën njëra antenë satelitore drejtuese që projektton rezen e mbrapme drejtohet me mekanizëm kontrolli për të zmadhuar këndin λ të rezes së mbrapme kur sateliti LEO lëviz drejt një kufiri të gjerësisë gjeografike.
- 45.** Sistem i pretendimit 44, ku çdo antenë drejtuese ka një transmetues shoqërues që i jep një sinjal antenës, dhe ku çdo satelit konfigurohet të shuajë një transmetues shoqërues në vendndodhjet ku transmetimi nga transmetuesi i tij do të koïncidonte me fushpamjen e një antene që orienton drejt një sateliti GEO.
- 46.** Sistem i pretendimit 24, ku të paktën njëra antenë e përmendur për marrjen dhe transmetimin tek stacionet tokësorë përmban një antenë drejtuese dhe ku të paktën ka një transmetues të shoqëruar me antenë drejtuese që jep një sinjal tek antena, dhe ku çdo satelit konfigurohet të shuajë transmetuesin shoqërues në vendndodhjet ku transmetimi nga transmetuesi i tij do të koïncidonte me fushpamjen e një antene që orienton drejt një sateliti GEO.
- 47.** Sistem i pretendimit 46, ku ekuatori përcakton një kohë kalimi ndërmjet kuadrateve të planit të orbitit.
- 48.** Sistem i pretendimit 47, çdo satelit konfigurohet të shuajë transmetuesin e tij që transmeton drejt tokës kur kalon ndërmjet kuadrateve në ekuator, me qëllim që të evitohet transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene që orienton drejt një sateliti GEO.

49. Sistem i pretendimit 48, ku çdo kuadrat i dytë, i tretë dhe i katërt i planit të orbitës është një pasqyrë e operimit të kuadratis të parë, ku një satelit i konstelacionit të satelitëve në një orbit pasqyron rezen këndore për çdo kuadrat pasues.

50. Sistem i pretendimit 44, ku këndi ψ i rezes së përparme dhe këndi λ i rezes së mbrapme përcaktohen në gjerësinë gjeografike në funksion të gjerësisë gjeografike σ për një kënd β të bandës së gardës rreth vektorit ndërmjet një stacioni tokësor GEO dhe një sateliti GEO në një kënd γ , dhe ku sateliti është në orbit në një lartësi h që është të paktën një kënd α mbi horizontin lokal.

51. Sistem i pretendimit 27, ku çdo satelit përfshin një kompjuter që ka një procesor hardueri, dhe ku kompjuteri programohet me softuer që përmban instruksione për të instruktuar kompjuterin të manipulojë rezen nga sateliti në drejtimet për përpara dhe për mbrapa, instruksione të përmendura që përmbajnë instruktimin e kompjuterit të:

përcaktojë këndin ψ të rezes së përparme duke monitoruar lartësinë e satelitit dhe koordinatat e vendndodhjes për një satelit, ku këndi ψ i rezes së përparme është kënd rezeje në lidhje me një vektor që përcaktohet nga qendra e tokës dhe vendndodhja e satelitit që projekton për përpara nga sateliti në drejtim të orbitës së satelitit;
përcaktojë këndin λ të rezes së mbrapme duke monitoruar lartësinë e satelitit dhe koordinatat e vendndodhjes për një satelit, ku këndi λ i rezes së mbrapme është një kënd rezeje në lidhje me një vektor të përcaktuar nga qendra e tokës dhe vendi i satelitit që projekton për mbrapa nga sateliti në drejtim të kundërt me atë të orbitës së satelitit;
identifikojë vendndodhjet e stacioneve tokësor GEO që janë në një linjë pamjeje me orbitën e satelitit; dhe
kontrollojë këndin ψ të rezes së përparme dhe këndin λ të rezes së mbrapme për të maksimalizuar mbulimin dhe për të evituar transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene të stacionit tokësor GEO.

52. Sistem i pretendimit 24, ku satelitët LEO të konstelacionit satelitor shpërndahen në plane orbitale mbi sipërfaqen e tokës; ku një satelit LEO i konstelacionit të satelitëve shpërndahet në orbit në lidhje me një satelit fqinj LEO të konstelacionit të satelitëve me qëllim që sateliti LEO dhe sateliti fqinj me të të jenë brenda në një distancë linjë pamjeje ndërmjet tyre.

53. Sistem i pretendimit 24, ku satelitët janë vendosur në hapësirë brenda planit të tyre orbital në një distancë linjë pamjeje, s , duke i vendosur në hapësirë satelitët fqinj, ku distanca e linjës së pamjes " s " është distancë linjë-pamjeje ndërmjet dy satelitëve LEO në orbit.

54. Sistem i pretendimit 52, ku distanca maksimale e linjë-pamjes e vendosur në hapësirë ndërmjet satelitë të konstelacionit të satelitëve përcaktohet nga këndi minimal ndërmjet horizontit dhe një sateliti në të cilin sateliti mund të komunikojë me një stacion toke që ndodhet në një pikë në tokë.

55. Sistem i pretendimit 54, ku distanca hapsinore maksimale ndërmjet satelitëve fqinj përcaktohet nga një kënd Θ të një vektori të përcaktuar nga pozicionet respektive të gjerësisë gjeografike të çdo sateliti respektiv fqinj në një plan respektiv orbital, ku këndi vertex është qendra e tokës.

56. Sistem i pretendimit 55, ku këndi Θ i përmendur përcaktohet nga formula $\Theta = 2 \text{ ARCSIN}(S/2r_L)$, ku S është distanca hapsinore ndërmjet satelitëve fqinj dhe përfaqësohet nga formula $S = 2 r_L \text{ SIN}(\theta/2)$, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

57. Sistem i pretendimit 52, ku të paktën njëri satelit LEO në orbitën e konstelacionit të satelitëve është mjaft larg mbi horizontin lokal për të qenë brenda linjë-pamjes së një stacioni tokësor LEO që mer transmetime nga konstelacioni satelitor për të qenë i mundshëm për komunikime të bazuara; ku gjatë periudhës kur të paktën njëri satelit i parë LEO në orbitën e konstelacionit të satelitëve është brenda një

bande garde rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe një sateliti GEO, të paktën një satelit i dytë është brenda pamjes dhe mjaft larg mbi horizontin lokal, dhe mer përsipër çdo funksion komunikimesh me stacionin tokësor nga sateliti i parë LEO brenda vektorit të bandës gardë.

58. Sistem i pretendimit 55, ku të paktën një satelit i dytë LEO që mer përsipër funksionin e komunikimeve mer përsipër funksionet e komunikimeve nga të paktën njëri satelit i parë para se sa sateliti i parë të shuajë funksionin e tij të transmetimit tek vektori i bandës së gardës.

59. Sistem i pretendimit 58, ku të paktën njëri satelit i parë i përmendur pushon transmetimin kur është brenda vektorit të bandës së gardës duke shuar një ose më shumë nën-reze të rezes së tij transmetuese.

60. Sistem i pretendimit 57, ku projektimi i rezes së mbrapme të satelitit të parë mund të komunikojë me stacionin tokësor pasi rezja e përparme ka kaluar vektorin e fushpamjes.

61. Sistem i pretendimit 24, ku një satelit kontrollon këndin e rezes së përparme të rezes së përparme të projektuar duke ndryshuar këndin e projektimit kur sateliti lëviz përgjatë orbitës së tij në një kuadrat; ku rezja e mbrapme e satelitit të konstelacionit të satelitëve në kuadratin tjetër të orbitës së tij projektohet të pasqyrojë rezen e përparme të projektuar nga sateliti në kuadratin e mëparshëm.

62. Sistem i pretendimit 61, ku projektimi i mbrapëm i përmendur që pasqyrohet siguron një rajon maksimal mbulimi prapa satelitit kur sateliti udhëton përgjatë kuadratis.

63. Sistem i pretendimit 24, ku rezja e transmetuar nga një satelit LEO e konstelacionit të satelitëve është në një drejtim që i kundërvihet drejtimin që një satelit GEO do të ishte duke transmetuar tek i njëjti stacion tokësor.

64. Sistem i pretendimit 24, ku kur një satelit transmetues duhet të pushojë transmetimin tek një stacion tokësor që ndodhet në një pikë në tokë për të evituar vektorin e fushpamjes së një antene të stacionit tokësor GEO, një tjetër satelit i konstelacionit të satelitëve LEO mer përsipër transmetimin e satelitit transmetues.

65. Sistem i pretendimit 24, duke përfshirë një tërësi stacionesh tokësorë të konfiguruar të marrin transmetime nga satelitët LEO dhe të dërgojnë transmetime tek satelitët LEO, ku të paktën disa nga tërësia e stacioneve tokësorë kanë antena omnidrejtuese.

66. Sistem i pretendimit 27, duke përfshirë një tërësi stacionesh tokësore të konfiguruar të marrin transmetime nga satelitët LEO dhe të dërgojnë transmetime tek satelitët LEO, ku të paktën disa nga tërësia e stacioneve tokësorë kanë antena drejtuese.

67. Sistem i pretendimit 66, ku antenat drejtuese të përmendura janë drejtuese nga veriu ose jugu përta i përket planit orbital të konstelacioneve të satelitëve.

68. Sistem i pretendimit 67, ku antenat e drejtuara në veri ose jug janë të drejtueshme në ngritje dhe azimut.

69. Sistem i pretendimit 1, ku satelitët e konstelacionit të satelitëve pozicionohen në shumë plane orbitale në hapësirë të rregullt këndore në mënyrë gjatësore.

70. Sistem i pretendimit 56, ku numri i satelitëve që gjenden në një plan orbital përcaktohet nga distanca ndërmjet satelitëve në orbit të cilët janë të paktën në një lartësi h dhe kënd α mbi horizontin, dhe ruajnë një kënd β të bandës së gardës rreth vektorit ndërmjet një stacioni tokësor GEO dhe një GEO në një kënd γ .

71. Sistem i pretendimit 1, ku çdo satelit ka një tërësi antenash.

72. Sistem i pretendimit 71, ku çdo tërësi antenash satelitor përfshin antenat për lidhje lart/poshtë me stacionet tokësorë dhe antenat për lidhje-transversale me satelitë të tjerë.

73. Sistem i pretendimit 72, ku lidhjet lart/poshtë të përmendura përmbajnë antena helike, dhe ku antenat e lidhjeve-transversale të përmendura përmbajnë lente.

74. Sistem i pretendimit 24, ku numri i satelitëve është numri minimal i satelitëve dhe ku distanca ndërmjet satelitëve është distanca maksimale ndërmjet satelitëve.

75. Sistem i pretendimit 24, më tej duke përfshirë një tërësi stacionesh tokësorë që kanë të paktën një antenë drejtuese, ku kapja më e lartë e antenës drejtuese orientohet në pikën e Jugut ose në një drejtim Jugor për një stacion tokësor që gjendet në hemisferën jugore, dhe ku kapja më e lartë e antenës drejtuese orientohet në pikën e Veriut ose në drejtimin Verior për një stacion tokësor që gjendet në hemisferën veriore.

76. Sistem i pretendimit 75, ku antena drejtuese e stacionit tokësor orientohet larg pikës së kapjes maksimale të antenës nga drejtimi i një orbite sateliti geo-stacionar tokësor, GEO, dhe drejt drejtimin të një sateliti LEO.

77. Një metodë për zbatimin e komunikimeve nëpërmjet një orbite me bazë tokësore, LEO, sistem komunikimi satelitor me satelitë LEO që siguron ri-përdorimin e frekuencave të komunikimit satelitore në orbitën tokësore geostacionare, GEO, metodë që përmban:

- a) vendosjen e një tërësie satelitësh LEO në një tërësi planesh orbitalë rreth tokës; ku çdo satelit përfshin pajisje për transmetimin e radio frekuencës, RF, transmetime që kanë frekuenca për marrjen nga një stacion tokësor që gjendet në tokë, dhe ku çdo plan orbital satelitor përcakton një orbit polare rreth katër kuadrateve të tokës;
- b) sigurimin e një mekanizmi kontrolli që kontrollon transmetimet satelitore RF;
- c) transmetimin nga një satelit LEO të një transmetimi tek një stacion tokësor;
- d) kontrollin e transmetimit RF të satelitit për të evituar transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene që orienton drejt një sateliti GEO, duke përfshirë procesimin e informacionit të vendndodhjes së satelitit me komponentë kompjuterik të mekanizmit të kontrollit të rezes satelitore, dhe kontrollin e antenës satelitore me një mekanizëm kontrolli për të evituar transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antente orientuese-GEO në çdo pikë në tokë;
- e) ku kontrolli satelit RF përfshin kontrollin e mbulimit të rezes me mekanizmin e kontrollit satelit për të orientuar mbulimin e transmetimit satelitor në çdo kuadrat të planit të orbitës për të pasqyruar mbulimin satelit të transmetimit të rezes së orientuar mbrapa që projektohet në kuadratin e mëparshëm të satelitit;
- f) ku kontrolli i transmetimit satelitor RF më tej përfshin kthimin e transmetimit të satelitit drejt tokës gjatë kalimit ndërmjet kuadrateve në ekuator me qëllim që të evitohet transmetimin gjatësor të fushpamjes së një antene që orienton drejt një sateliti GEO; dhe
- g) ku transmetimi nga një satelit LEO i një transmetimi tek një stacion tokësor kryhet duke përdorur spektrin gjithashtu të angazhuar nga satelitët e komunikimeve GEO që komunikojnë në të njëjtin rajon.

78. Metodë e pretendimit 77, ku kontrolli i transmetimit satelitor përfshin kontrollin me një mekanizëm kontrollues të funksionimit të një ose më shumë antenave satelitore për të prodhura një reze transmetimi në drejtimin për përpara që projektohet në një kënd rezeje të përparme dhe për të prodhuar një reze transmetimit në një drejtim për mbrapa që projektohet në një kënd rezeje të mbrapme.

79. Metodë e pretendimit 78, ku kontrolli i këndit të rezes përmban projektimin e një rezeje transmetimi në një drejtim për përpara në një kënd ψ të rezes së përparme, dhe ku për një pozicion të dhënë gjerësie gjeografike në orbitën e satelitit, këndi ψ i rezes së përparme tek i cili projektohet rezja përcaktohet nga formula:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes nga horizonti, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

80. Metodë e pretendimit 78, ku kontrolli i këndit të rezes përmban projektimin e një rezeje transmetimi në një drejtim për mbrapa në një kënd rezeje të mbrapme të këndit λ , ku për një pozicion të dhënë gjerësie gjeografike në orbitin e satelitit, këndi λ i rezes së mbrapme tek i cili projektohet rezja përcaktohet nga formula:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson një kënd akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku një stacion tokësor GEO orientohet tek një satelit geostacionar, dhe ku β përfaqëson një kënd bande të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në një kënd γ me horizontin, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

81. Metodë e pretendimit 78, ku kontrolli i këndit të rezes përmban projektimin e një rezeje transmetimi në drejtimin për përpara në një kënd ψ të rezes së përparme, dhe ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike në orbitën e satelitit, këndi ψ i rezes së përparme në të cilin projektohet rezja përcaktohet nga formula:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes mbi horizont, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitit të satelitit; dhe

ku kontrolli i këndit të rezes përmban projektimin e një rezeje transmetimi në drejtimin për mbrapa në një kënd rezeje të mbrapme të këndit λ , ku për një pozicion të dhënë gjerësie gjeografike në orbitin e satelitit, këndi λ i rezes së mbrapme në të cilin rezja projektohet përcaktohet nga formula:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson një kënd akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku një stacion tokësor GEO orienton tek një satelit geostacionar, dhe β përfaqëson një bandë të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në këndin γ me horizontin, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitit të satelitit.

82. Një orbit me bazë toke, LEO, satelit i konfiguruar të operojë në një plan orbital të përcaktuar nga një orbit polare rreth katër kuadrateve të tokës që përmban:

- a) pajisje komunikimesh, pajisje komunikimesh të përmendura që përmbajnë pajisje për transmetimin e transmetimeve RF që kanë frekuenca për marrjen nga një stacion tokësor i ndodhur në tokë, dhe pajisje komunikimesh për komunikimin me satelitë të tjerë;
- b) një mekanizëm kontrolli që përfshin një komponent dhe softuer procesimi me instruksione për kontrollin e transmetimeve RF nga sateliti LEO tek një stacion tokësor;
- c) një transmetues për transmetimet RF;
- d) të paktën një antenë për projektimin e transmetimeve RF nga sateliti LEO, duke përfshirë një reze të orintuar për përpara dhe një reze të orientuar për mbrapa;
- e) ku mekanizmi i kontrollit të përmendur kontrollon transmetimet satelitore për të evituar transmetimin përgjatë fushpamjes së një antene që orienton drejt një sateliti GEO; ku mekanizmi i kontrollit që procesohet nga komponenti dhe softueri konfigurohet të procesojë informacionin e vendndodhjes së satelitit dhe të përcaktojë këndin e rezës për t'u dhënë nga antena e satelitit,
- f) ku mekanizmi i kontrollit orienton mbulimin e transmetimit satelitor në çdo kuadrat të planit të orbitës për të pasqyruar mbulimin e transmetimit satelitor të rezës së orientuar për mbrapa të projektuar në kuadratin e mëparshëm të orbitës satelitore;
- g) ku mekanizmi i kontrollit shuan transmetimet satelitore drejt tokës gjatë kalimit ndërmjet kuadrateve në ekuator me qëllim që të evitohet transmetimi gjatësor të fushpamjes së një antene që orientohet drejt një antene satelitore që orienton drejt një orbite tokësore geo-stacionare, GEO; dhe
- h) ku transmetimet RF nga sateliti LEO tek një stacion tokësor kryhen duke përdorur spektrin që angazhohet gjithashtu nga komunikimet e satelitëve GEO që komunikojnë në të njëjtin rajon.

83. Satelit i pretendimit 82, ku mekanizmi i kontrollit kontrollon funksionimin e një ose më shumë antenave satelitore për të prodhuar një reze transmetimi në drejtimin për përpara të projektuar në një kënd rezeje të përparme dhe për të prodhuar një reze transmetimi në drejtimin për mbrapa të projektuar në një kënd rezeje të mbrapme.

84. Satelit i pretendimit 83, ku mekanizmi i kontrollit kontrollon këndin e rezës për të projektuar një reze transmetimi në drejtimin për përpara në një kënd ψ të rezës së përparme, dhe ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike në orbitën e satelitit, këndi ψ i rezës së përparme përcaktohet nga formula:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes nga horizonti, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

85. Satelit i pretendimit 83, ku mekanizmi i kontrollit kontrollon rezen e këndit që të projektojë një reze transmetuese në drejtimin për mbrapa në një kënd rezeje të mbrapme të këndit λ , ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike të orbitës së satelitit, këndi λ i rezës së mbrapme përcaktohet nga formula:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson një kënd akut ndërmjet horizontit dhe vektorit të një vendndodhjeje të një pike në tokë ku një stacion tokësor

GEO orientohet në një satelit geostacionar, dhe ku β përfaqëson një kënd bande të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit ndërmjet stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në një kënd γ me horizontin, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

86. Satelit i pretendimit 83, ku mekanizmi i kontrollit kontrollon këndin reze në drejtimin për përpara në një kënd ψ të rezes së përparme, dhe ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike në orbitën e satelitit, këndi ψ i rezes së përparme përcaktohet nga formula:

$$\psi = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \alpha)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku α përfaqëson këndin e ngritjes nga horizonti, dhe ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit; dhe

ku mekanizmi i kontrollit kontrollon këndin e rezes që të projektojë një reze transmetimi në drejtimin për mbrapa në një kënd rezeje të mbrapme të këndit λ , ku për një pozicion të dhënë të gjerësisë gjeografike në orbitën e satelitit, këndi λ i rezes së mbrapme përcaktohet nga formula:

$$\lambda = \sin^{-1} \left(\frac{r_E \sin(90 + \gamma + \beta)}{r_L} \right)$$

ku r_E përfaqëson rezen e tokës, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit, ku γ përfaqëson një kënd akut ndërmjet horizontit dhe vektorit në një vendndodhje të një pike në tokë ku një stacion tokësor GEO orientohet në një satelit geostacionar, dhe ku β përfaqëson një kënd bande të gardës mbrojtëse GEO rreth vektorit të stacionit tokësor GEO dhe satelitit GEO tek i cili ai orienton, i cili është në një kënd γ me horizontin, ku r_L përfaqëson rezen e orbitës së satelitit.

(11) **10793**

(97) EP3880654 / 29/12/2021

(96) 19818401.2 / 18/11/2019

(22) 07/01/2022

(21) AL/P/ 2022/11

(54) **PËRBËRËSIT 2-FORMIL-3-HIDROKSINFENILOKSIMETILI TË AFTË PËR TË RREGULLUAR HEMOGLOBINËN**

31/03/2022

(30) 201862769196 P 19/11/2018 US; 201962821314 P 20/03/2019 US; 201962848773 P 16/05/2019 US and 201962883313 P 06/08/2019 US

(71) Global Blood Therapeutics, Inc.

181 Oyster Point Blvd., South San Francisco, CA 94080, US

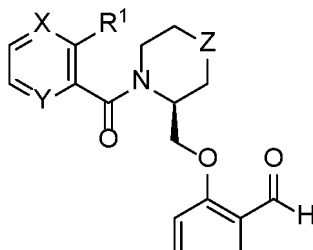
(72) LI, Zhe (c/o Global Blood Therapeutics, Inc. 181 Oyster Point Boulevard South, San Francisco, CA 94080)

(74) Gentjan Hasa

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

(57)

1. Një përbërës i formulës I:



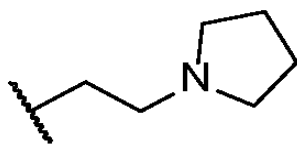
ose një analog i pasuruar në mënyrë izotopike, stereoisomer, përzjerje stereoisomeresh, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre, ku:

X është CH ose N;

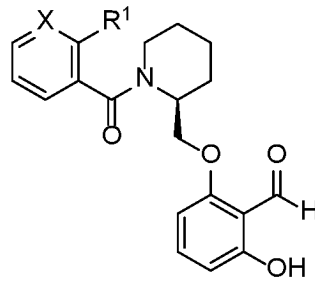
Y është CH ose N;

Z është mungesë, CH₂, O, ose S; dhe

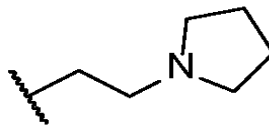
R¹ është mono-hidroksi-(C₁₋₄ alkil), di-hidroksi-(C₁₋₄ alkil), -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, ose



2. Përbërësi i pretendimit 1, ku X është CH.
3. Përbërësi i pretendimit 1, ku X është N.
4. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku Y është CH.
5. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, ku Y është N.
6. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku Z është mungesë, CH₂, ose O.
7. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku Z është mungesë.
8. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku Z është CH₂.
9. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku Z është O.
10. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku Z është S.
11. Përbërësi i pretendimit 1, i formulës:



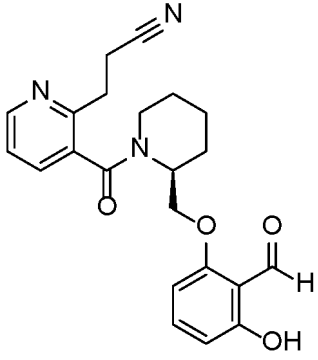
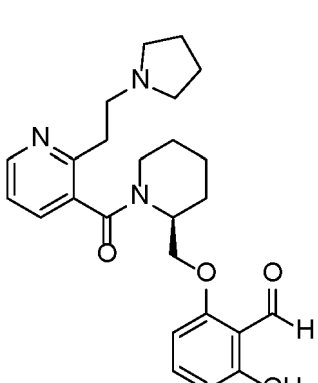
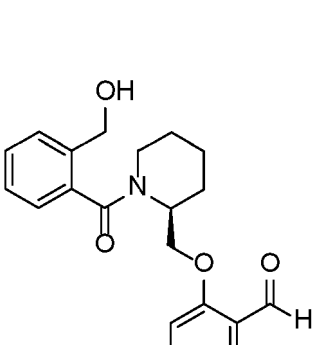
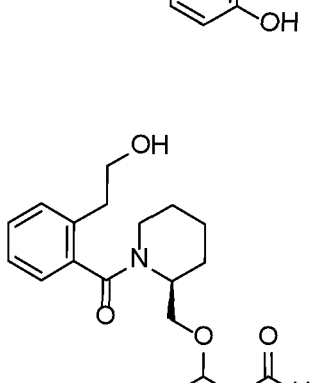
12. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku R¹ është -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, ose

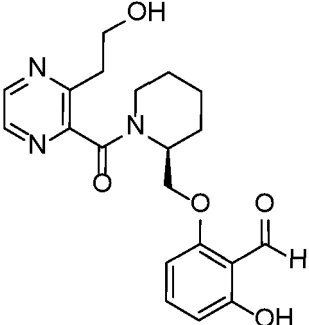
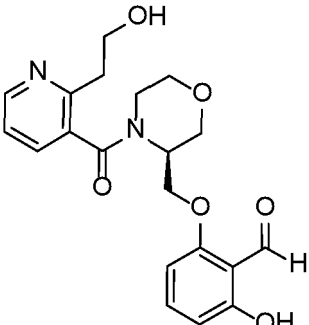
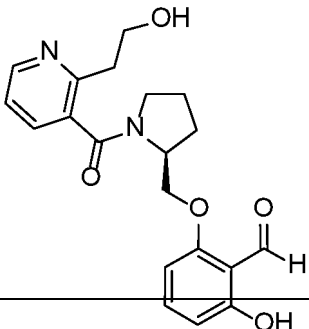
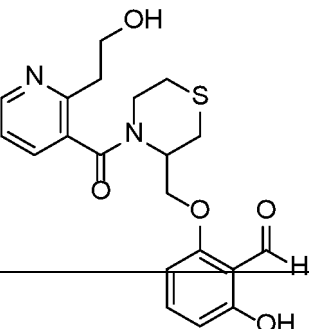


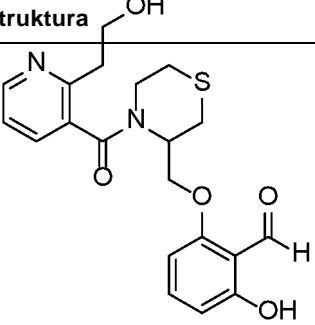
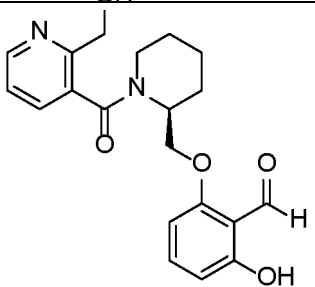
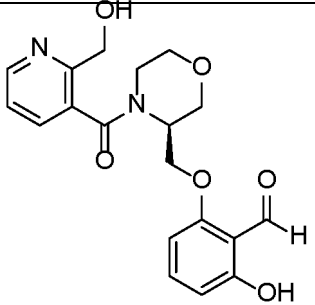
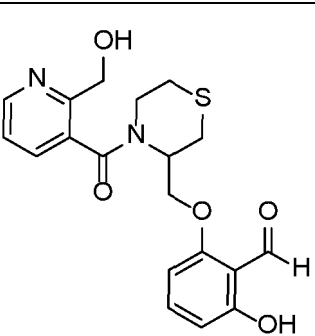
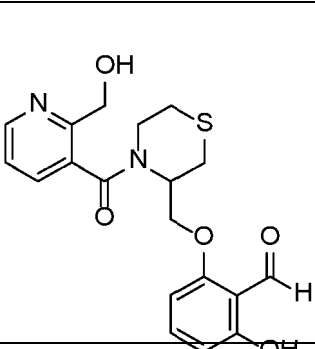
13. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku R¹ është -CH₂OH or -CH₂CH₂OH.
14. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, ku R¹ është mono-hidroksi-(C₁₋₄ alkil) ose di-hidroksi-(C₁₋₄ alkil).
15. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, ku R¹ është hidroksimetil, 1-hidroksietil, 2-hidroksietil, 1,2-dihidroksietil, 2-hidroksipropil, 3-hidroksipropil, ose 2-hidroksi-2-metilpropil.
16. Përbërësi i pretendimit 1, ose një analog i pasuruar në mënyrë izotopike, stereoisomer, përzjerje stereoisomeresh, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre, i përzgjedhur nga Tabela 1:

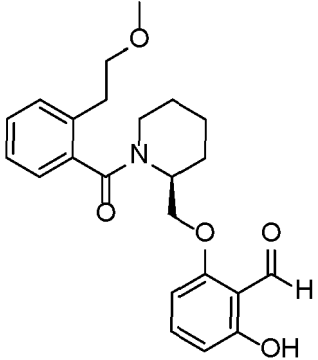
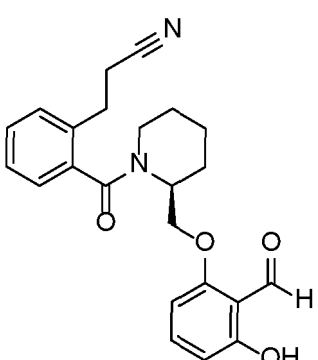
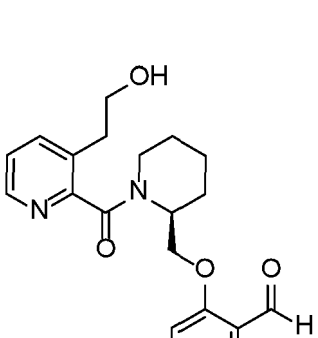
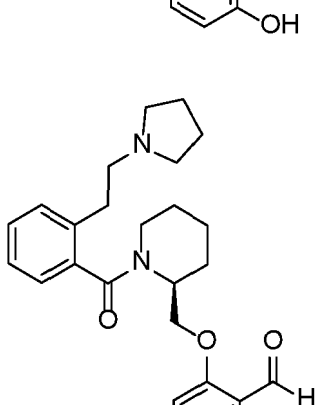
Table 1

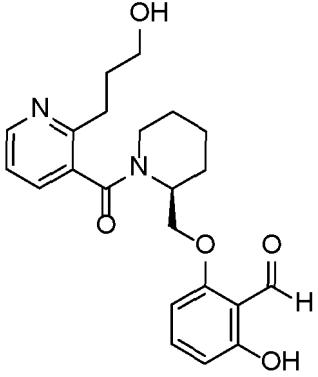
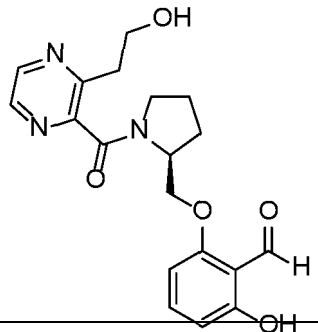
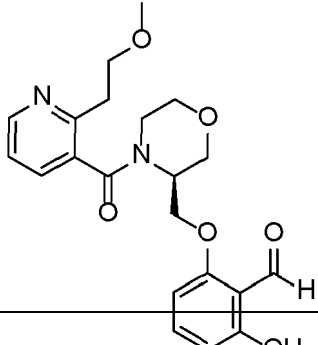
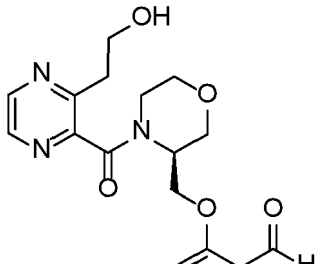
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
1		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil) piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
2		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-metoksietil)nikotinoil) piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd

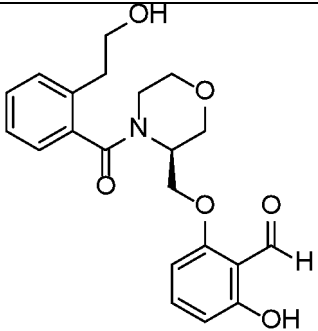
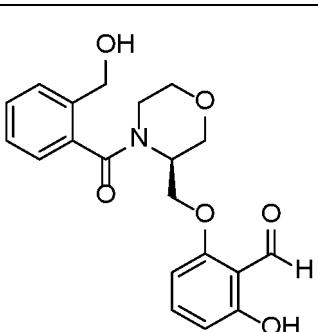
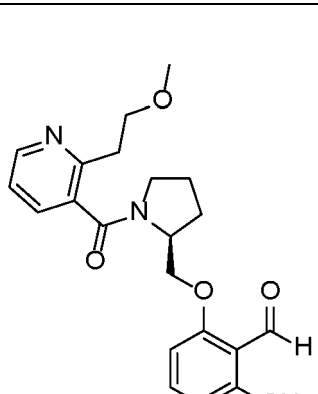
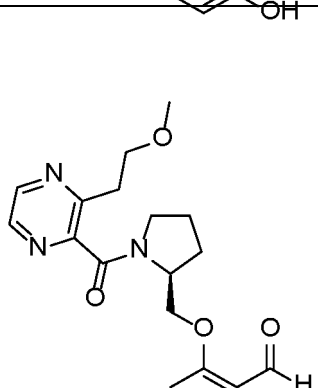
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
3		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroksifenoksi)metil) piperidin-1-karbonil)piridin-2-il)propanenitril
4		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil) nikotinoil)piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
5		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(hidroksimetil)benzoil) piperidin -2-il)metoksi)benzaldehyd
6		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-hidroksietil)benzoil) piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd

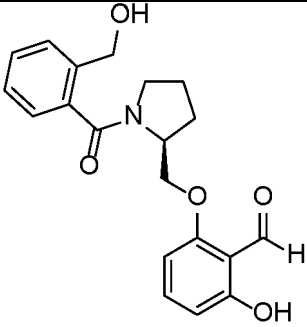
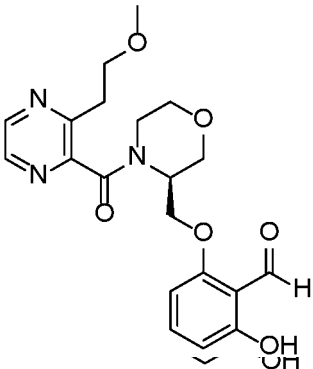
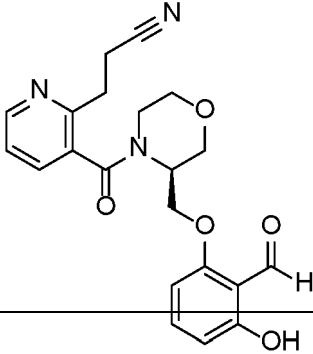
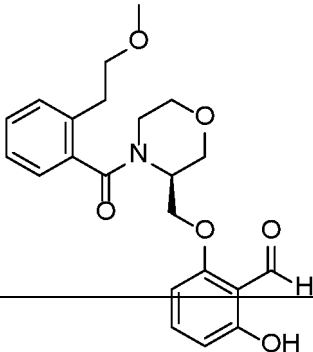
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
7		(S)-2-hidroksi-6-((1-(3-(2-hidroksietil)pirazin-2-karbonil)piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
8		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil) morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
9		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil) pirrolidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
10 (Enantiomer 2)		2-hidroksi-6-((4-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil) tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

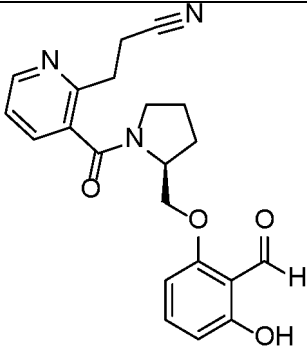
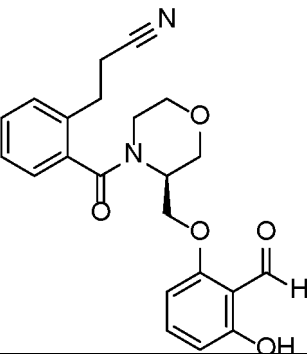
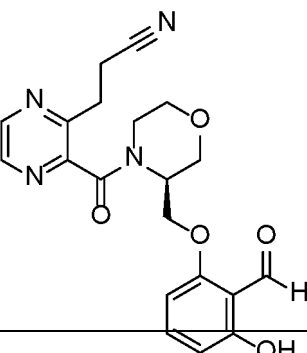
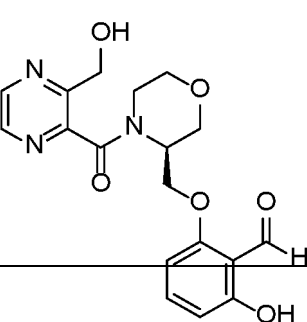
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
10 (Enantiomer 1)		2-hidroksi-6-((4-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil)tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
11		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(hidroksimetil)nikotinoil) piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
12		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)nikotinoil) morfolin-3 -il)metoksi)benzaldehyd
13 (Enantiomer 1)		2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)nikotinoil) tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
13 (Enantiomer 2)		2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)nikotinoil) tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

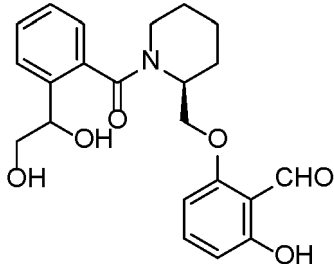
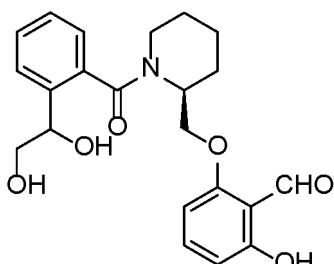
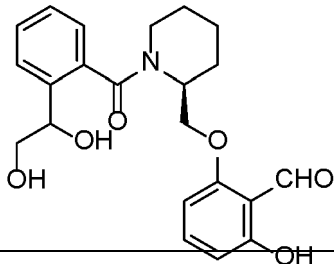
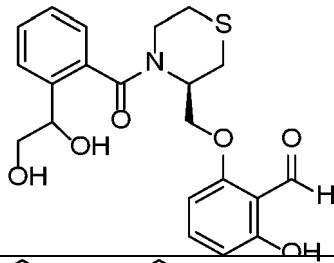
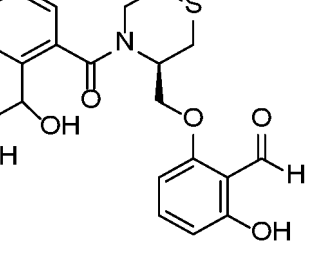
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
14		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-metoksietil)benzoil) piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
15		(S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroksifenoksi)metil) piperidin-1-karbonil)fenil)propanenitril
16		(S)-2-hidroksi-6-((1-(3-(2-hidroksietil)picolinoil) piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
17		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd

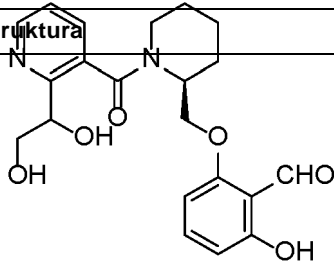
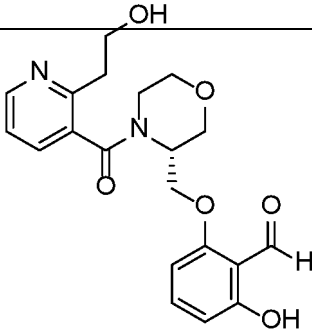
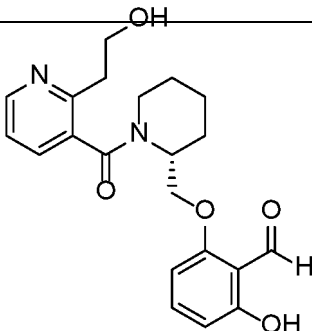
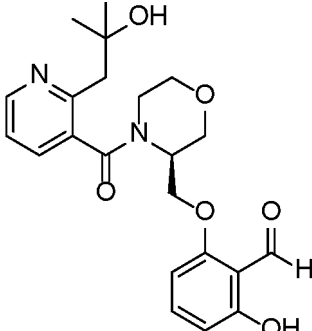
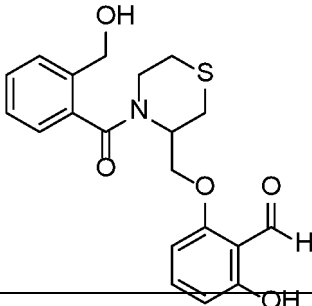
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
18		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(3-hidroksipropil)nikotinoil) piperidi n-2-il)metoksi)benzaldehyd
19		(S)-2-hidroksi-6-((1-(3-(2-hidroksietil)pirazin-2-karbonil)pirrolidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
20		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(2-metoksietil)nikotinoil) morfolin-3 -il)metoksi)benzaldehyd
21		(S)-2-hidroksi-6-((4-(3-(2-hidroksietil)pirazin-2-karbonil)morfolin-3 -il)metoksi)benzaldehyd

Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
22		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(2-hidroksietil)benzoil) morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
23		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)benzoil) morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
24		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-metoksietil)nikotinoil)pirrolidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
25		(S)-2-hidroksi-6-((1-(3-(2-metoksietil)pirazin-2-karbonil)pirrolidin-2-il)metoksi)benzaldehyd

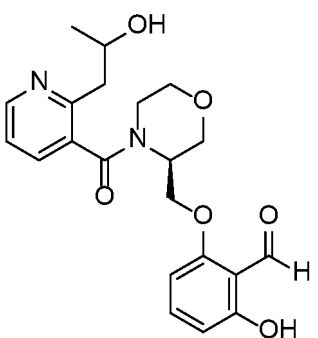
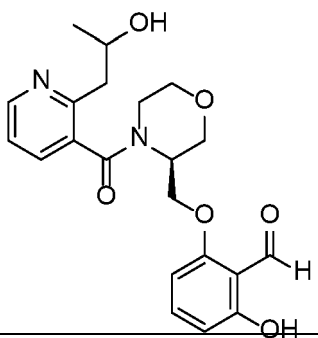
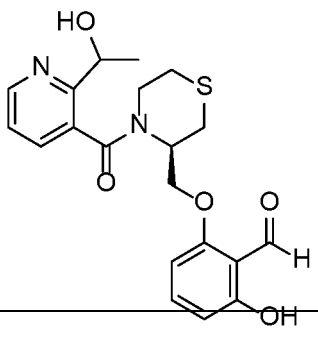
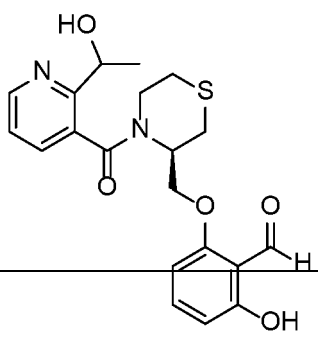
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
26		(S)-2-hidroksi-6-((1-(2-(hidroksimetil)benzoil) pirrolidi n-2-il)metoksi)benzaldehyd
27		(S)-2-hidroksi-6-((4-(3-(2-metoksietil)pirazin- 2-karbonil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
28		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroksifenoksi)metil) morfolin-4-karbonil)piridin-2-il)propanenitril
29		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(2-metoksietil)benzoil) morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

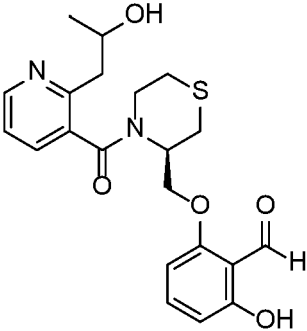
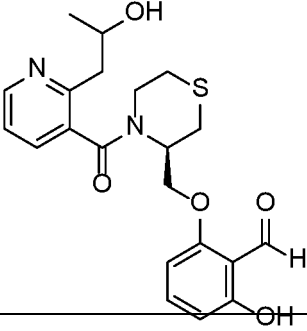
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
30		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroksifenoksi)metil)pirrolidin-1-karbonil)piridin-2-il)propanenitril
31		(S)-3-(2-(3-(2-((2-formil-3-hidroksifenoksi)metil)morfolin-4-karbonil)fenil)propanenitril
32		(S)-3-(3-(3-(2-((2-formil-3-hidroksifenoksi)metil)morfolin-4-karbonil)pirazin-2-il)propanenitril
33		(S)-2-hidroksi-6-(4-(3-(hidroksimetil)pirazin-2-karbonil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
34		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroksietil)benzoil) piperidin-2-il)metoksi)-6-hidroksibenzaldehid
34 (Diastereomer 1)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroksietil)benzoil) piperidin-2-il)metoksi)-6-hidroksibenzaldehid
34 (Diastereomer 2)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroksietil)benzoil) piperidin-2-il)metoksi)-6-hidroksibenzaldehid
35 (Diastereomer 1)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihidroksietil)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoksi)-6-hidroksibenzaldehid
35 (Diastereomer 2)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihidroksietil)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoksi)-6-hidroksibenzaldehid

Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
36		2-{{{(2S)-1-[2-(1,2-dihidroksietil)piridine-3-karbonil]piperidin-2-il]}metoksi}-6-hidroksibenzaldehid
37		(R)-2-hidroksi-6-((4-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
38		(R)-2-hidroksi-6-((1-(2-(2-hidroksietil)nikotinoil)piperidin-2-il)metoksi)benzaldehyd
39		(S)-2-hidroksi-6-((4-(2-(2-hidroksi-2-metilpropil)nikotinoil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
40		2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
40 (Enantiomer 1)		2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)benzoiil)tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
40 (Enantiomer 2)		2-hidroksi-6-((4-(2-(hidroksimetil)benzoiil)tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
41 (Diastereomer 1)		2-hidroksi-6-(((3 S)-4-(2-(1-hidroksietil)nikotinoil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
41 (Diastereomer 2)		2-hidroksi-6-(((3 S)-4-(2-(1-hidroksietil)nikotinoil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

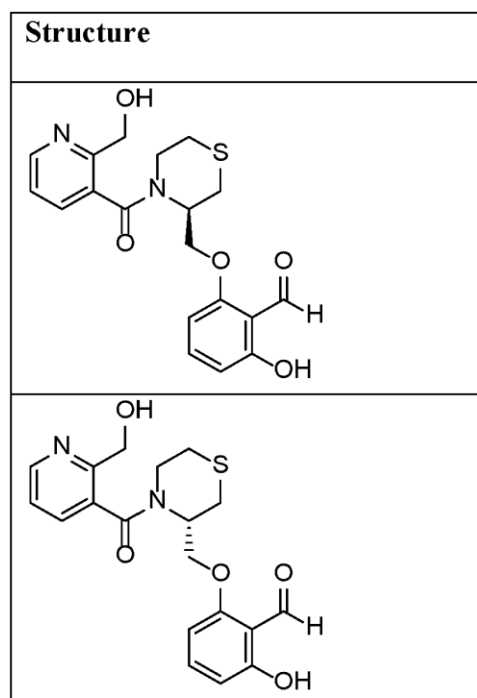
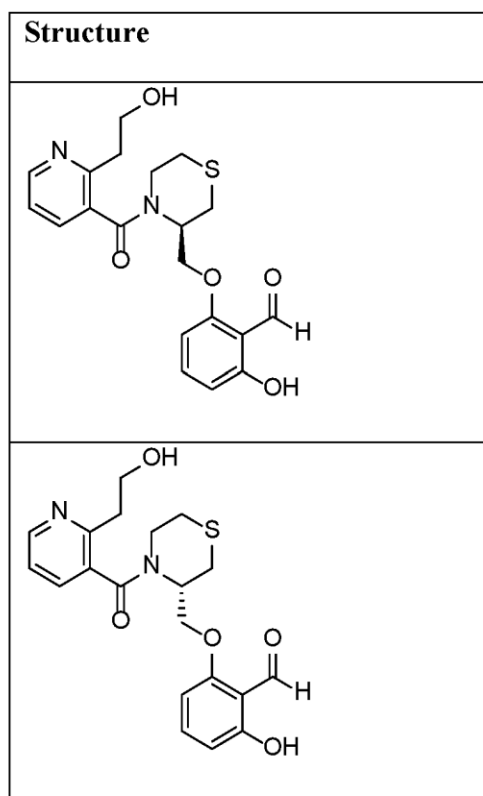
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
42 (Diastereomer 1)		2-hidroksi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroksipropil)nikotinoil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
42 (Diastereomer 2)		2-hidroksi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroksipropil)nikotinoil)morfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
43 (Diastereomer 1)		2-hidroksi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroksietil)nikotinoil)tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd
43 (Diastereomer 2)		2-hidroksi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroksietil)nikotinoil)tiomorfolin-3-il)metoksi)benzaldehyd

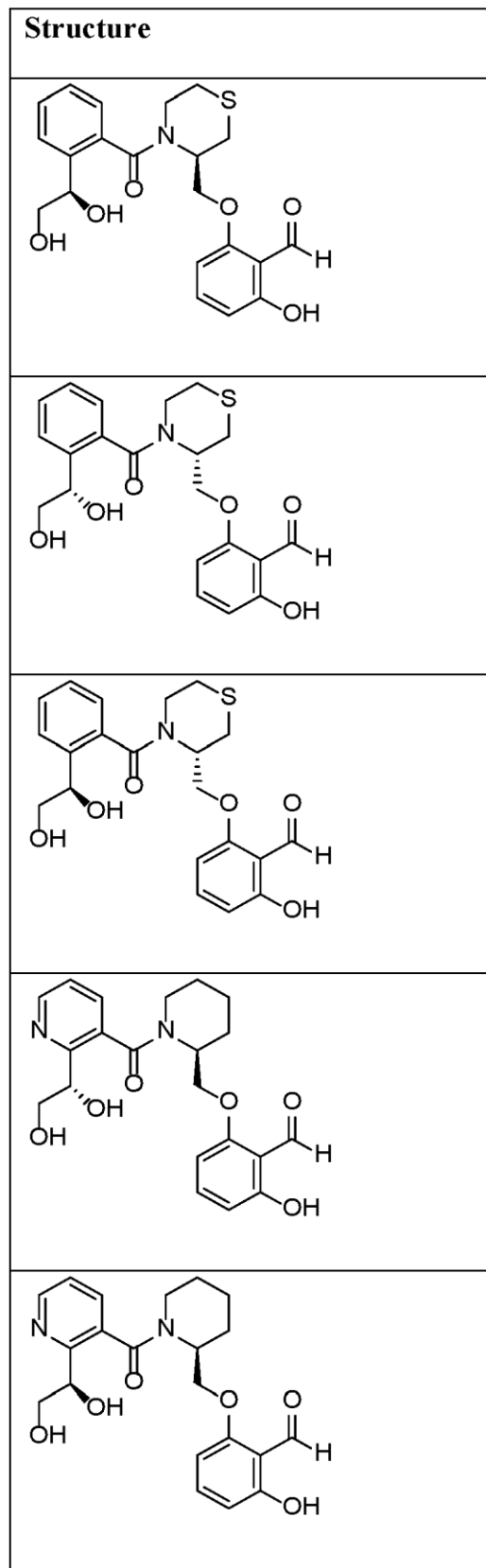
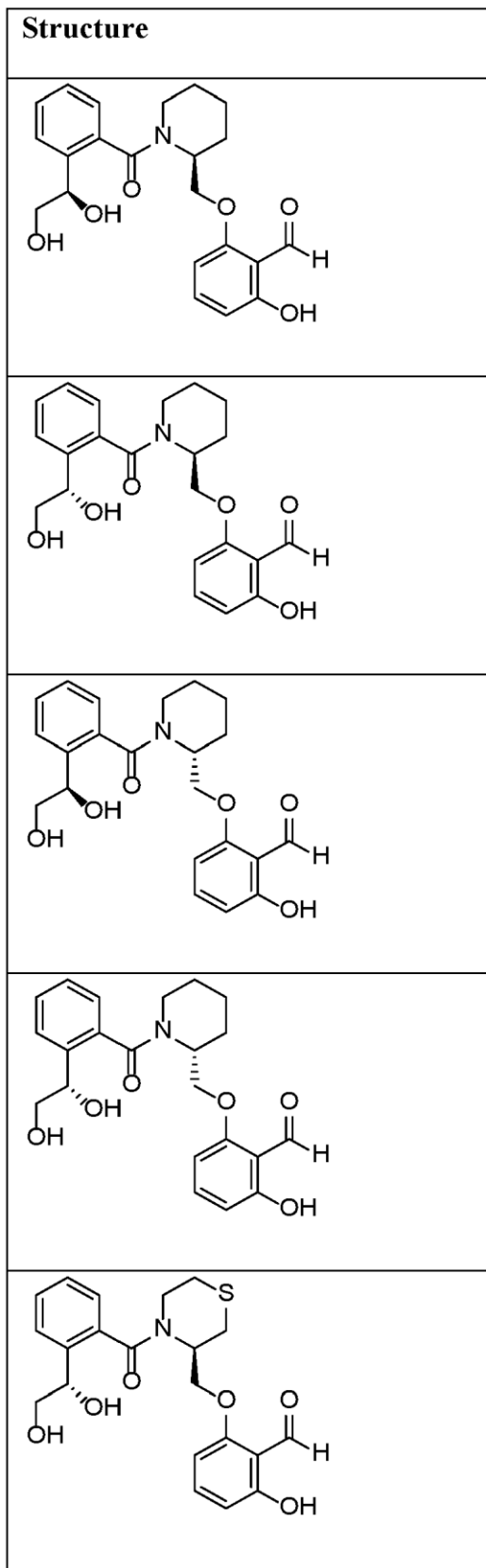
Numri i Përbërësit	Struktura	Numri IUPAC
44 (Diastereomer 1)		2-hidroksi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroksipropil)nikotinoil)tiomorfolin-3-il)metoksi) benzaldehid
44 (Diastereomer 2)		2-hidroksi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroksipropil)nikotinoil)tiomorfolin-3-il)metoksi) benzaldehid

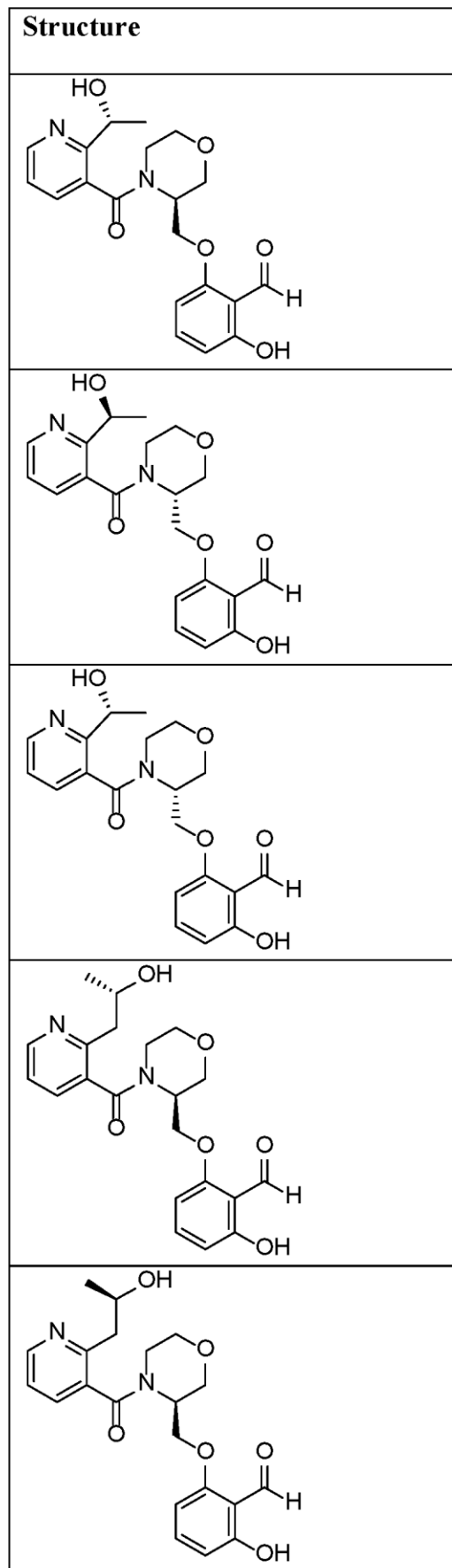
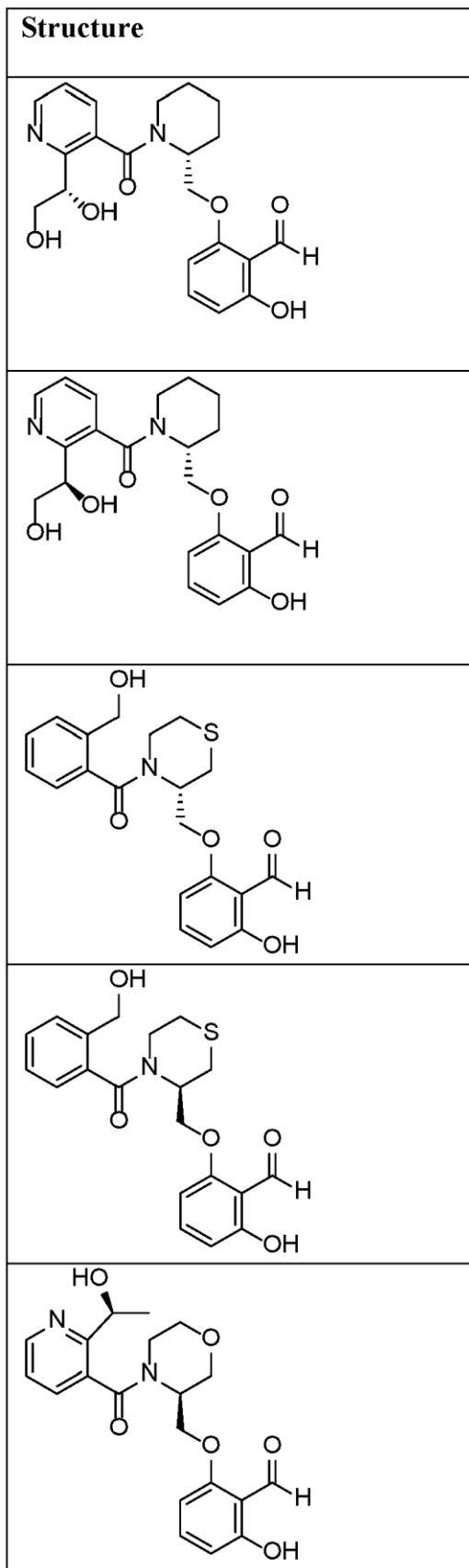
17. Një përbërës i pretendimit 16, i përzgjedhur nga Tabela 1.

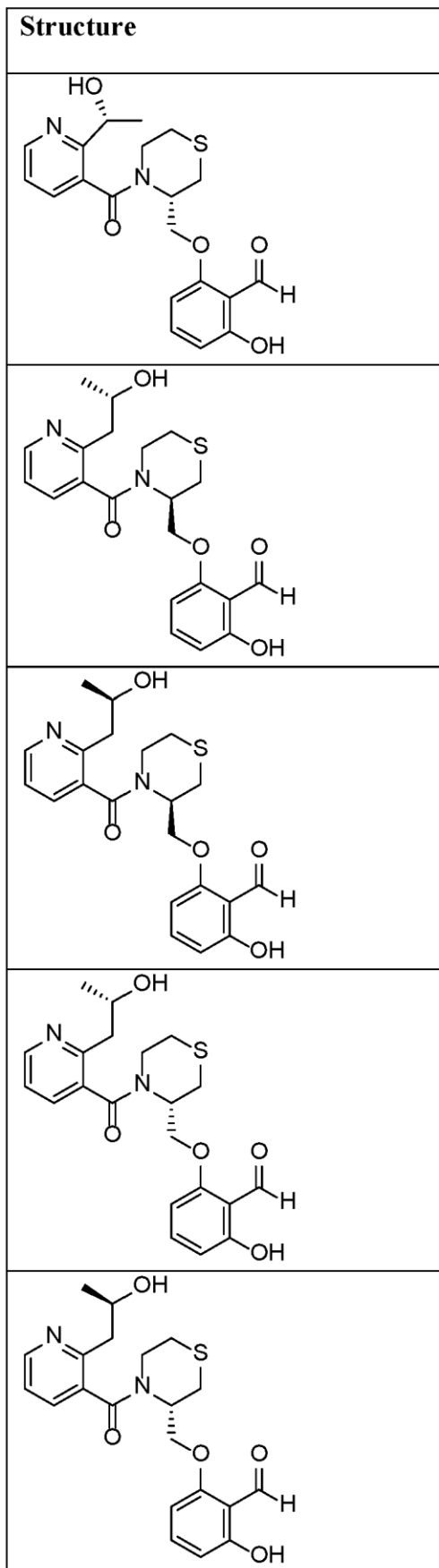
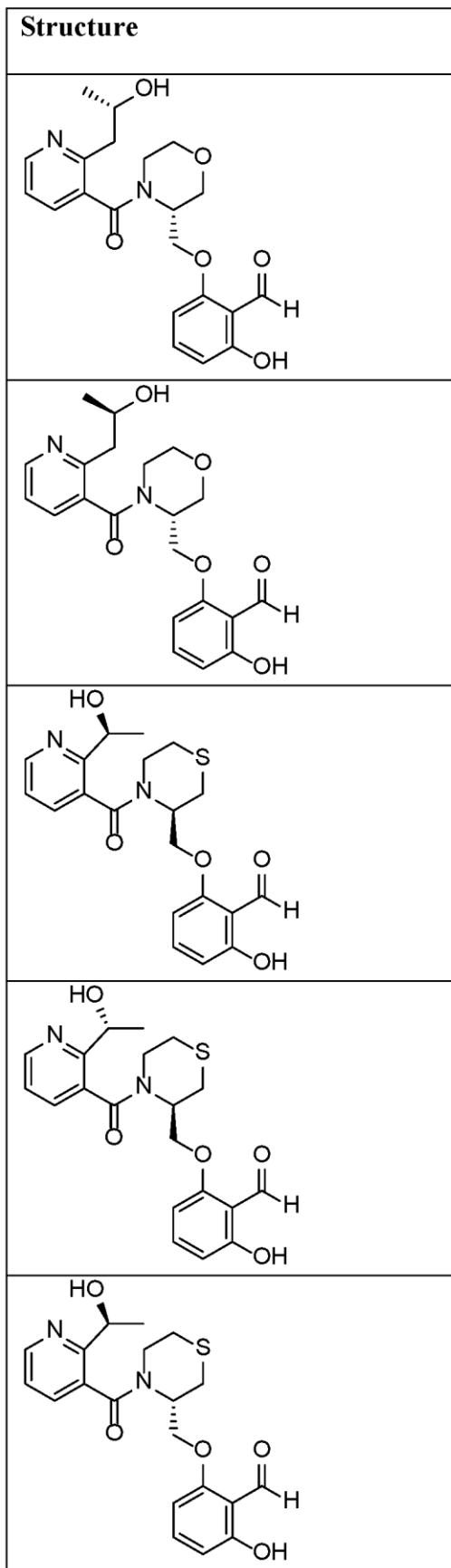
18. Një përbërës i pretendimit 1, ose një analog i pasuruar në mënyrë izotopike, stereoisomer, përzjerje stereoisomeresh, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre, i përzgjedhur nga Tabela 2:

Table 2

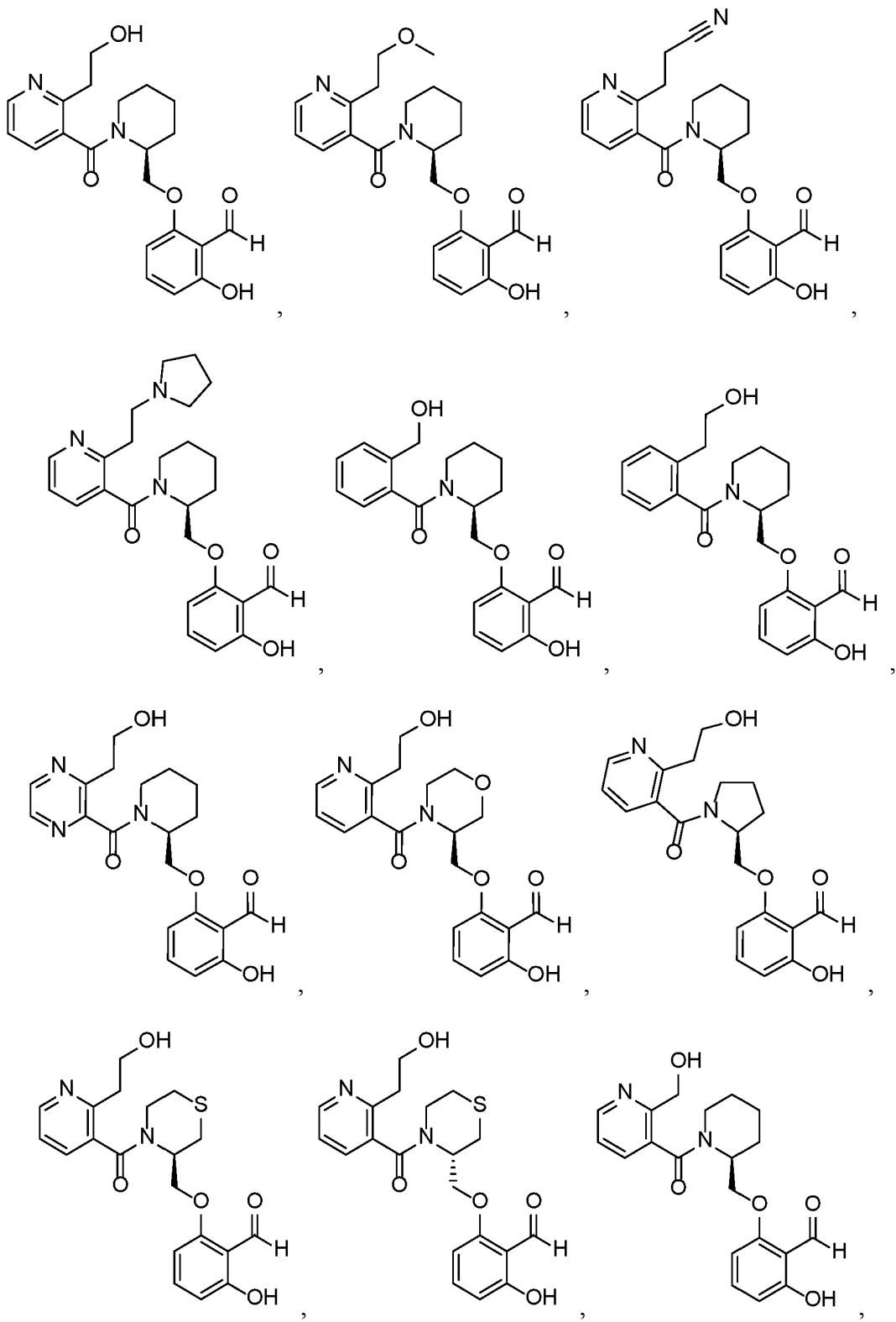


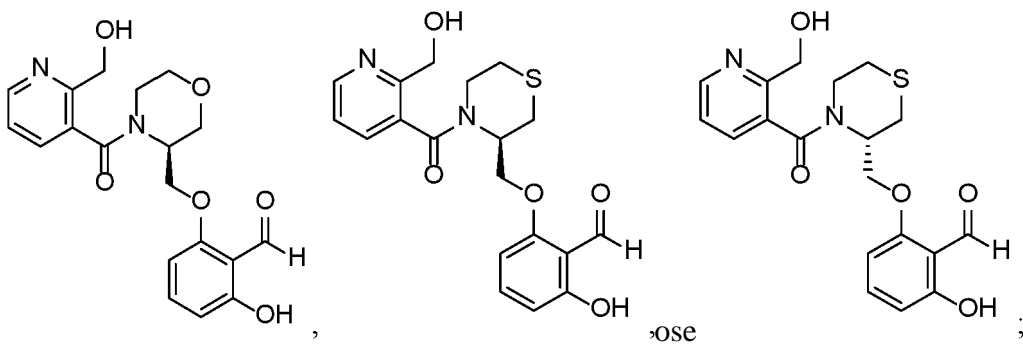






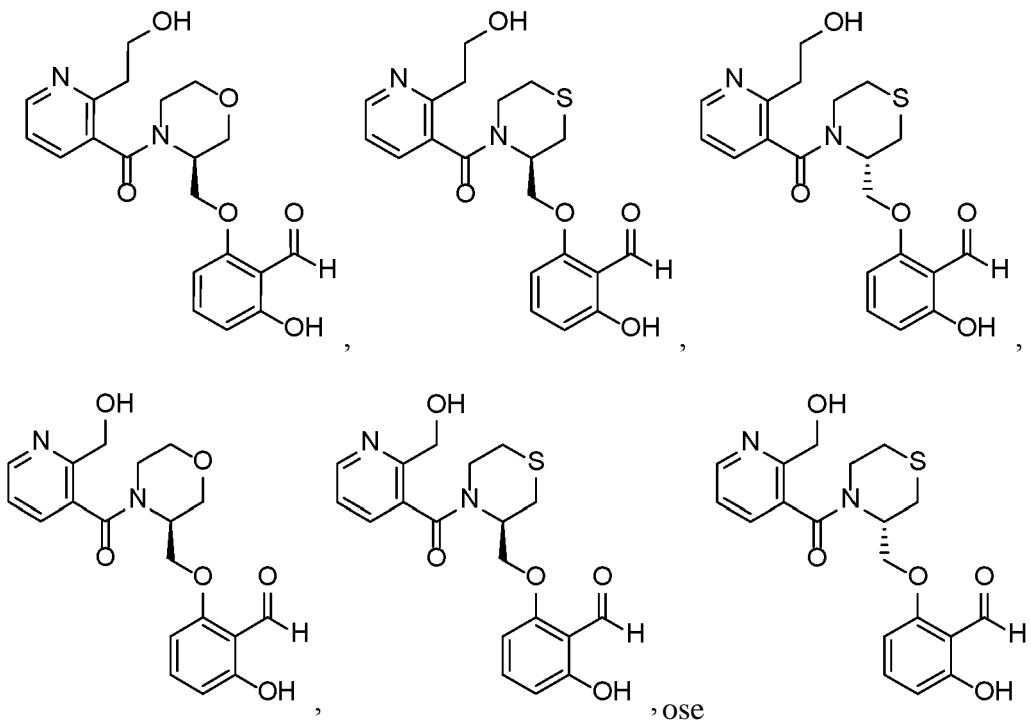
19. Një përbërës i pretendimit 1, i formulës:





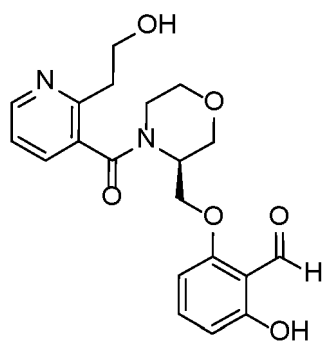
ose një analog i pasuruar në mënyrë izotopike, stereoisomer, përzjerje stereoisomeresh, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre.

20. Një përbërës i pretendimit 1, i formulës:



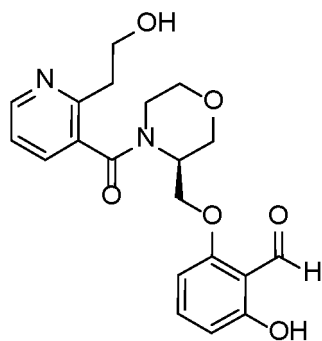
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre.

21. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

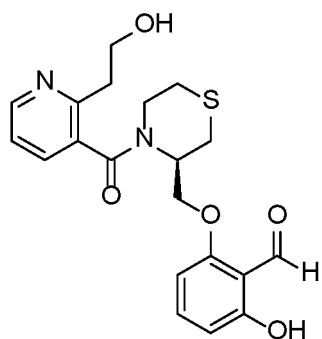


ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

22. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

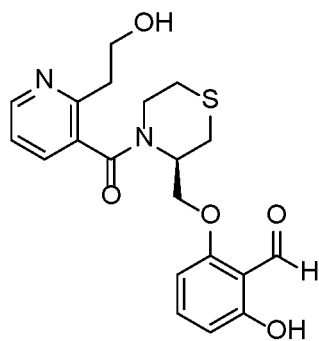


23. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

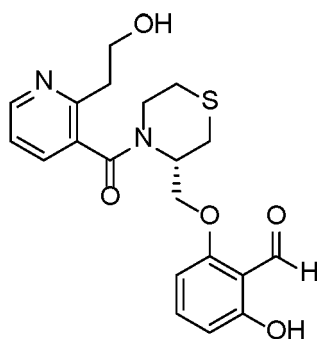


ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

24. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

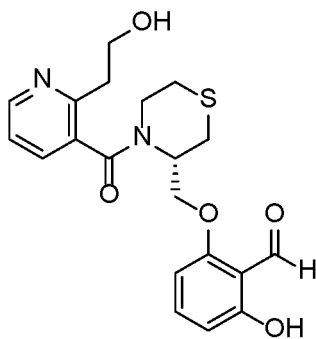


25. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

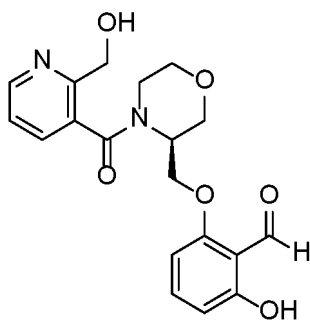


ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

26. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

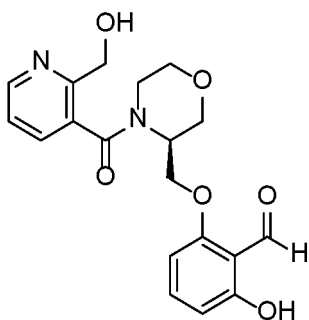


27. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

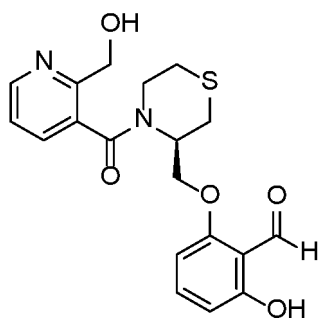


ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

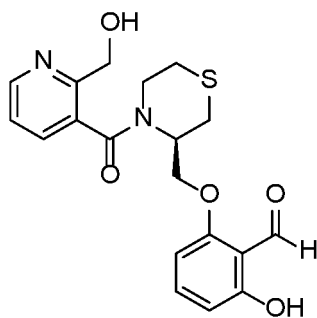
28. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:



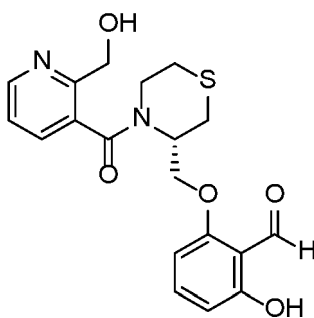
29. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:



30. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:

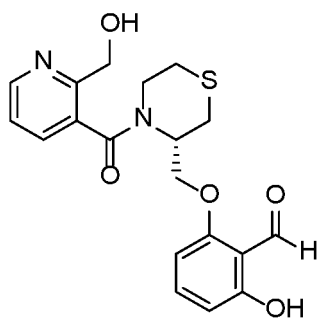


31. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

32. Përbërësi i pretendimit 20, ku përbërësi është:



33. Përbërja farmaceutike përmban një përbërës sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ose një analog i pasuruar në mënyrë izotopike, stereoisomer, përzjerje stereoisomeresh, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre, dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

34. Një përbërje farmaceutike e pretendimit 33 përmban një përbërës sipas pretendimit 17 dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

35. Përbërja e ndonjë prej pretendimeve nga 1-32, ose një analog i pasuruar në mënyrë izotopike, stereoisomer, përzjerje stereoisomeresh, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej tyre,

ose një përbërje farmaceutike e pretendimit 33 për përdorim në një metodë për trajtimin e semundjes së qelizës drapër në një subjekt që ka nevojë për to.

36. Përbërësi i përbërjes farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 35, ku përbërësi për përdorim është një përbërës sipas pretendimit 17 ose përbërja farmaceutike për përdorim është një përbërje farmaceutike e pretendimit 34.

(11) **10794**

(97) EP3654932 / 20/10/2021

(96) 18740140.1 / 03/07/2018

(22) 14/01/2022

(21) AL/P/ 2022/31

(54) **Tirotricine per perdorim ne trajtimin ose profilaksine e eres se keqe te trupit ose preparatet per to**

01/04/2022

(30) 102017116407 20/07/2017 DE

(71) Leibbrand, Thomas

Stuttgarter Straße 20, 74074 Heilbronn, DE

(72) Leibbrand, Thomas (Stuttgarter Straße 20, 74074 Heilbronn)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Përdorimi joterapeutik i tirotricitinës për trajtimin dhe/ose profilaksinë e erës së keqe të trupit të njeriut, ku era e trupit buron nga këmba, duke përfshirë rajonet ndërtrigjene të këmbës.

2. Tirotricine për përdorim në trajtimin dhe/ose profilaksinë e erës së keqe të trupit të njeriut ku era e trupit buron nga këmba, duke përfshirë zonat e këmbës të inflamnuara që shkaktohet nga ferkimi i lekures.

3. Përdorimi sipas pretendimit 1 ose 2, ku era e trupit ka ndodhur dhe/ose është nxitur dhe/ose është shkaktuar nga koloni bakteriale dhe/ose produkte të metabolizmit bakterial dhe/ose djersitja dhe/ose ku era e keqe e trupit shoqërohet me një apo me shumë prej fenomeneve të sipërpermendura.

4. Përdorimi sipas secilit prej pretendimeve të mesiperme, ku aplikimi është lokal dhe sipërfaqësor

dhe/ose

ku aplikimi bëhet në lekure pa plagë.

5. Përberje terapeutike, preferohet farmaceutike, ose joterapeutike, preferohet kozmetike, që përmban tirotricin, preferohet në një sasi efektive antimikrobiale, dhe të paktën një keratolitik, preferohet në një sasi keratolitike efektive, e preferueshme për trajtimin dhe/ose profilaksinë e erës së trupit të njeriut.

6. Përberja sipas pretendimit 5, në të cilën keratolitiku është zgjedhur nga grupi që konsumon në acide α -hidroksi, preferohet acid glikolik, acid mandelik dhe/ose acid laktik; acitretin; adapalene; alantoinë; oksid alumini; acid azelaik; peroksid benzoil; ure; izotretinoin; acid monokloroacetik; motretinide; retinoidet; acid salicilik; vajra argjilore; disulfidi i selenit; tazaroten; katrane; tretinoin dhe perzierjet e keratolitikeve të lartpermendur.

7. Përberja sipas pretendimit 5 ose 6, në të cilën keratolitiku është ure.

8. Perberja sipas seicilit prej Pretendimeve 5 deri ne 7,

ne te cilen tirotricina ndodhet ne nje sasi brenda nje diapazoni nga 0.01% deri ne 0.5% ne peshe, preferohet brenda nje diapazoni nga 0.05% deri ne 0.2% ne peshe, bazuar ne masen totale te perberjes.

dhe/ose

ne te cilen urea ndodhet ne nje sasi brenda nje diapazoni nga 0.5% deri ne 20.0% ne peshe, preferohet brenda nje diapazoni nga 1.0% deri ne 15.0% ne peshe, preferohet akoma me shume brenda nje diapazoni nga 3.0% deri ne 12.0% ne peshe, bazuar ne masen totale te perberjes.

9. Perberja sipas seicilit prej Pretendimeve 5 deri ne 8, preferohet sipas Pretendimit 7 ose 8, duke perfshire me tej nje apo me shume glikole polietilen dhe/ose glikol propilen.

10. Perberja e aplikueshme direkt sipas secilit prej pretendimeve 5 deri ne 9, preferohet ne nje forme te zgjedhur nga grupi i perbere nga krem, xhel, locion, puder, sperkates pudre, vaj, formulim i aplikueshem me rrotullim, pomade, shkume, sperkatje, shkop dhe tinkture, preferohet akoma me shume nga grupi i perbere nga krem, xhel, locion, pluhur, sprej pluhur, vaj, formulim i aplikueshem me rrotullim, pomade dhe sperkatesi.

11. Perberja sipas secilit prej Pretendimeve 5 deri 9 dhe/ose perberja aktuale sipas Pretendimit 10, ne çdo rast per perdorim ne trajtimin dhe/ose profilaksine e eres se trupit te njeriut, ku aroma e trupit preferohet te buroje nga kembera dhe/ose nga sqetulla dhe/ose nje rajoni te inflamuar te shkaktuar nga ferkimi i lekures.

12. Kompleti qe perfshin perberesit e meposhtem te ndare ne hapësire:

a) nje perberje e pershtatshme per administrim topik dhe qe permban tirotricin ne nje sasi efektive antimikrobiale dhe

b) te pakten nje perberje te pershtatshme per administrim lokal dhe qe permban te pakten nje keratolitik ne secilin rast ne nje sasi keratolitike efektive.

13. Metoda e trajtimit joterapeutik, preferohet kozmetik, dhe/ose profilaksise se eres se trupit te njeriut, ku tirotricina ose nje perberje qe permban tirotricin aplikohet lokalisht dhe ne menyre siperfaqesore ne lekuren e kembes qe preferohet te jete pa plage.

(11) **10792**

(97) EP3265448 / 29/12/2021

(96) 16759303.7 / 26/02/2016

(22) 18/01/2022

(21) AL/P/ 2022/36

(54) **PROILAÇE TË RILUZOLIT DHE PËRDORIMI I TYRE**

31/03/2022

(30) 201562127684 P 03/03/2015 US

(71) Biohaven Therapeutics Ltd.

215 Church Street, New Haven, CT 06510, US

(72) BIAN, Haiyan (109 York Drive, Princeton, NJ 08540); WROBEL, Jay Edward (15 Rosetree Lane, Lawrenceville, NJ 08648); REITZ, Allen B. (109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19446); PELLETIER,

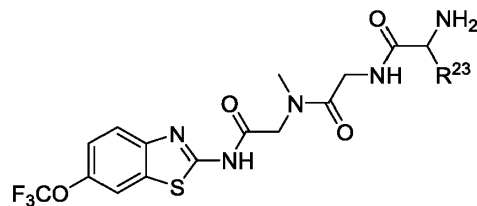
Jeffery Claude (4015 First Avenue, Lafayette Hill, PA 19444) ;SMITH, Garry Robert (110 Rosemont Lane, Royersford, PA 19468)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me formulë:



përfshirë enantiomerë, diastereomerë, hidrate, solvate dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tij, ku: R²³ përzgjidhet nga grupi i përbërës nga H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(cikloheksil), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂, dhe CH₂CH₂CONH₂;

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

(S)-2-amino-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil) propanamid;

(R)-2-amino-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil) propanamid;

(S)-2-amino-3-metil-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)butanamid;

(R)-2-amino-3-metil-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)butanamid;

(S)-2-amino-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)-3-fenilpropanamid;

(R)-2-amino-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)-3-fenilpropanamid;

(S)-2-amino-4-metil-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)pentanamid;

(R)-2-amino-4-metil-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)pentanamid;

(S)-2-amino-3-hidroksi-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)propanamid;

(R)-2-amino-3-hidroksi-N-(2-(metil(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)amino)-2-oksoetil)propanamid;

2-(2-aminoacetamido)-N-metil-N-(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)acetamid;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

3. Një përbërës sipas pretendimit 1, ku R²³ është H.

4. Një përbërës sipas pretendimit 2, i cili është 2-(2-aminoacetamido)-N-metil-N-(2-okso-2-((6-(trifluormetoksi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)acetamid.

(11) **10775**

(97) EP3382001 / 08/12/2021

(96) 18164121.8 / 27/03/2018

(22) 19/01/2022

(21) AL/P/ 2022/38

(54) **TABLETË XHELATINORE PARFUMUESE DHE/OSE DETERGJENTE**

29/03/2022

(30) 201700033356 27/03/2017 IT

(71) Bolton Manitoba S.p.A.

Via G. B. Pirelli, 19, 20124 Milano, IT

(72) BRIGNOLI, Cinzia (Piazza Trento, 1, 20135 Milano (MI)); NOVITA', Luciano (Via Pertini, 1, 20090 SEGRATE (MI)); ALDERUCCIO, Gianni (Via Per Binzago, 96/D, 20832 Desio (MB))

;DEBENEDETTI, Simone (Piazza Daini, 3, 20126 MILANO)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një tabletë xhelatinore parfumuese dhe/ose detergjente që karakterizohet nga të pasurit

a) e një pikë shkrirjeje fillestare ose pikë kalimi nga gjendja xhelatinore në gjendjen e lëngshme, që varion nga 65°C deri në 90°C; dhe

b) një pikë shkrirjeje ose pikë kalimi nga gjendja xhelatinore në gjendjen e lëngshme më e lartë ose e barabartë me 44°C, kur tableta xhelatinore karakterizohet nga një reduktim në përmbajtjen e ujit që varion nga 75% në 95% ndaj peshës në lidhje me ujin e pranishëm në tabletën xhelatinore fillestare;

ku tableta xhelatinore ka kompozimin e mëposhtëm:

- ujë në një sasi që varion nga 25 në 65% ndaj peshës,

- polivinilpirrolidoni që ka një peshë molekulare (g/mol) që varion nga 900,000 në 1,500,000 në një sasi që varion nga 1 deri në 5% ndaj peshës,

- alkooli cetilstearyl 20 EO në një sasi që varion nga 20 në 60% ndaj peshës,

- benzisotiazolinoni në një sasi që varion nga 0,01 deri në 3% ndaj peshës,

- bojë në një sasi që varion nga 0,001 deri në 0,01% ndaj peshës dhe

- aromë në një sasi që varion nga 1 deri në 10% ndaj peshës,

çdo sasi peshe tregohet në lidhje me peshën totale të tabletës xhelatinore.

2. Tableta xhelatinore sipas pretendimit 1, ku tableta është e pakeluar në një blister dhe film vulosës.

3. Tableta xhelatinore sipas pretendimit 1, karakterizuar nga të pasurit

b) e një pikë shkrirjeje ose pikë kalimi nga gjendja e xhelatinore në gjendjen e lëngshme më të lartë ose të barabartë me 44°C, kur tableta xhelatinore karakterizohet nga një reduktim në përmbajtjen e ujit që varion nga 78% në 85% ndaj peshës në lidhje me ujin e pranishëm në tabletën xhelatinore fillestare.

4. Tableta xhelatinore sipas pretendimit 1, ku tableta ka kompozimin e mëposhtëm:

- ujë në një sasi të barabartë me 59,36% ndaj peshës,

- polivinilpirrolidoni që ka një peshë molekulare (g/mol) që varion nga 900,000 në 1,500,000 (PVP K90) në një sasi të barabartë me 1,5% ndaj peshës,

- alkooli cetilstearyl 20 EO në një sasi të barabartë me 35.0% ndaj peshës,

- benzisotiazolinoni në një sasi të barabartë me 0,1% ndaj peshës,
- bojë në një sasi të barabartë me 0,04% ndaj peshës dhe
- aromë në një sasi të barabartë me 4% ndaj peshës,

çdo sasi tregohet në lidhje me peshën totale të tabletës xhelatinore.

5. Tableta xhelatinore sipas pretendimit 2, ku tableta është e paketuar në një blister dhe film mbyllës që ka kompozimin dhe trashësitë e mëposhtme:

Blister:

PVC 500 mikron

PET 500 mikron

Materiali i bashkuar: PET/EvOH/PE 500 mikron

Film vulosës:

materiali i bashkuar: PETalox/PET.EvOH.PE

PET/PE.EvOH.PE 72 mikron.

6. Përdorimi i një tablete xhelatinore sipas çdonjërit prej pretendimeve nga 1 deri në 5, si një detergjent dhe/ose agjent parfumes, duke aplikuar përmes një kafazi të hapur në pajisje sanitare, pajisje shtëpiake, etj., në mënyrë të preferuar në WC-të.

(11) **10777**

(97) EP3160441 / 12/01/2022

(96) 15732908.7 / 23/06/2015

(22) 19/01/2022

(21) AL/P/ 2022/39

(54) **KOMPOZIMET E LËNGSHME TIOUREILENE**

29/03/2022

(30) 201411310 25/06/2014 GB

(71) Norbrook Laboratories Limited

105 Armagh Road, Newry, County Down BT35 6PU, GB

(72) REYNOLDS, Louise (31 Ashgrove Avenue, BandridgeDown BT32 3RG) ;UMRETHIA, Manish

(226 Malone Road, BelfastAntrim BT9 5LQ)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një kompozim lëngu oral që përfshin:

- i) rreth 0.25% deri në rreth 1% w/v prej metimazole, një kripe farmaceutikisht të pranueshme, tretësi, ose kombinim i tyre,
- ii) të paktën rreth 0.2% w/v prej rrëshirës xanthan, dhe
- iii) ujë.

2. Kompozimi sipas pretendimit 1, që përfshin të paktën rreth 0.4% w/v prej rrëshirës xanthan.

3. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej një agjent trashës.

4. Kompozimi sipas pretendimit 3, ku agjenti trashës është të paktën rreth 0.5% w/v prej vëllimit total të kompozimit.

5. Kompozimi sipas pretendimit 3 ose 4, ku agjenti trashës është zgjedhur nga grupi i përbërë prej distearat alumini, glicerol, vaj ricini i hidrogjenizuar, polivinilpirrolidon dhe kombinime të tyre.

6. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej një agjent lagës.

7. Kompozimi sipas pretendimit 6, ku agjenti lagës është 0.1% deri në rreth 1.0 % w/v prej vëllimit total të kompozimit.
8. Kompozimi sipas pretendimit 6 ose 7, ku agjenti lagës është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polisorbate 80, emulsioni simetikoni dhe kombinime të tyre.
9. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej një pH tretësire zbutëse.
10. Kompozimi sipas pretendimit 9, ku pH i tretësirës zbutëse është zgjedhur nga grupi i përbërë prej acidit citrik, dihidratit dinatriumi fosfat, dihidratit dihidrogjen fosfat natriumi dhe kombinime të tyre.
11. Kompozimi sipas pretendimit 9, ku pH i kompozimit është të paktën rreth 4.3 ose më shumë.
12. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin më tej një ruajtës.
13. Kompozimi sipas pretendimit 12, ku ruajtësi përfshin benzoat natriumi.
14. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-13 për përdorim si një medikament.

(11) **10779**

(97) EP3134131 / 22/12/2021

(96) 15783606.5 / 23/04/2015

(22) 19/01/2022

(21) AL/P/ 2022/40

(54) **VAKSINAT E ACIDIT NUKLEIK**

29/03/2022

(30) 201461983250 P 23/04/2014 US and 201462088994 P 08/12/2014 US

(71) ModernaTX, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

(72) CIARAMELLA, Giuseppe (1 Hawes Road, Sudbury, MA 01776); BOUCHON, Axel (Winzerweg 3, 14532 Kleinmachnow); HUANG, Eric, Yi-Chun (90 Wareham Street Unit 302, Boston, MA 02118)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një vaksinë e acidit nukleik, që përfshin:

një ose më shumë polinukleotide mRNA që kanë një kornizë të hapur leximi që kodon një polipeptid antigjenik, ku një ose më shumë polinukleotide mRNA përfshijnë të paktën një modifikim kimik dhe janë formuluar në një nanogrimcë lipide që ka një raport molar prej 20-60% lipide kationike: 5-25 % lipide jo-kationike: 25-55% sterol; dhe 0,5-15% lipide të modifikuara me PEG,

ku të paktën një modifikim kimik zgjidhet nga grupi i përbërë nga pseudouridine, N1-metilpseudouridine, 2-tiouridine, 4-tiouridine, 5-metilcitozine, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridine, 2-tio-1-metil-pseudouridine, 2-tio-5-aza-uridine, 2-tio-dihidropseudouridine, 2-tio-dihidrouridine, 2-tio-pseudouridine, 4-metoksi-2-tio-pseudouridine, 4-metoksi-pseudouridine, 4-tio-1-metil-pseudouridine, 4-tio-pseudouridine, 5-aza-uridine, dihidropseudouridine, 5-metoksiuridine, 2'-O-metil uridine, 1-karboksimetil-pseudouridine, 1-propinil-pseudouridine, 1-taurinometil-pseudouridine, 1-taurinometil-4-tio-pseudouridine, 3-metil-pseudouridine ($m^3\psi$), 1-metil-1-deaza-pseudouridine, 2-metoksiuridine, 2-metoksi-4-tio-uridine, 1-metil-3-(3-amino-3-karboksipropil)pseudouridine ($acp^3\psi$), dhe 2'-O-metil-pseudouridine (ψm),

ku polipeptidi antigjenik rrjedh nga një agjent infektiv,

ku agjenti infektiv është një lloj i influencës A ose influenza B ose kombinime të tyre dhe ku polipeptidi antigjenik është një proteinë hemaglutinine ose fragment i saj.

2. Vaksina e pretendimit 1, ku lipidi kationik është një lipid kationik i jonizueshëm, lipidi jo-kationik është një lipid asnjans dhe steroli është një kolesterol.

3. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-2, ku të paktën një modifikim kimik është një pseudouridine N1-metil.

4. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku proteina hemaglutinine përfshin

- a) një pjesë e domenit të kokës (HA1),
- b) një pjesë të domenit citoplazmatik dhe/ose
- c) një pjesë e domenit transmembranor.

5. Vaksina e pretendimit 1, ku agjenti infektiv është një virus i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H1N1, H3N2, H7N9 dhe H10N8.

6. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-2, ku modifikimi kimik është zgjedhur nga grupi i përbërë nga pseudouridine, N1-metilpseudouridine, 2-tiouridine, 4-thiouridine, 5-metilcitozine, 2-tio-1-metil- 1-deaza-pseudouridine, 2-tio-1-metil-pseudouridine, 2-tio-5-aza-uridine, 2-tio-dihidropseudouridine, 2-tio-dihidrouridine, 2-tio-pseudouridine, 4-metoksi-2- tio-pseudouridine, 4-metoksi-pseudouridine, 4-tio-1-metil-pseudouridine, 4-tio-pseudouridine, 5-aza-uridine, dihidropseudouridine, 5-metoksiuridine dhe 2'-O-metil uridine.

7. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku nanogrimca lipidike ka:

- a) një diametër mesatar prej 50-200 nm, ose
- b) një ngarkesë asnjansë neto në një pH asnjans.

8. Vaksina e secilit prej pretendimeve 1-7, ku polinukleotidi mRNA përfshin një polinukleotid që ka të paktën 80% identitet sekuece me SEQ ID NOs 2459-2621.

9. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku polinukleotidi mRNA përfshin një polinukleotid që kodon një sekuecë aminoacide që ka të paktën 90% identitet sekuece me SEQ ID NO 2254, 2259, ose 2624.

10. Vaksina e çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku polinukleotidi mRNA përfshin një polinukleotid që kodon sekuencën aminoacide të SEQ ID NO 2254, 2259, ose 2624.

11. Një vaksinë e çdonjërit prej pretendimeve 1-10 për përdorim në një metodë për të nxitur një përgjigje imune specifike antigjene në një subjekt, metodë që përfshin administrimin e vaksinës te subjekti në një sasi efektive për të prodhuar një përgjigje imune specifike antigjene.

12. Një vaksinë e çdonjërit prej pretendimeve 1-10 për përdorim në një metodë të parandalimit ose trajtimit të infeksionit viral të gripit, metodë që përfshin administrimin e vaksinës te një subjekt.

(11) **10780**

(97) EP3355890 / 10/11/2021

(96) 16852664.8 / 29/09/2016

(22) 19/01/2022

(21) AL/P/ 2022/42

(54) **FRENUES TË KALLIKREINËS PLAZMATIKE NJERËZORE**

30/03/2022

(30) 201562235754 P 01/10/2015 US

(71) Biocryst Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) BABU, Yarlagadda, S. (4836 Southlake Parkway, Birmingham, AL 35244); KOTIAN, Pravin, L.

(1139 Magnolia Run, Hoover, AL 35226); ZHANG, Weihe (2645 Manchester Court, Vestavia, AL

35226); VOGETI, Lakshminarayana (905 Congressional Drive, Lawrence, KS 66049); KUMAR, V.,

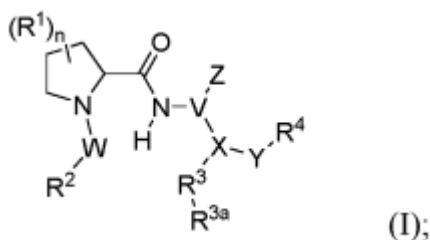
Satish (809 Mayapple Court, Birmingham, AL 35244)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

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



ku, në mënyrë të pavarur për çdo rast:

R^1 përfaqëson $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NHR^c$, $-NR^cR^d$, (C_1-C_{10}) alkil, (C_6-C_{10}) aril, (C_6-C_{10}) aril (C_1-C_{10}) alkil, heteroaril, heteroaril (C_1-C_{10}) alkil, halo, halo (C_1-C_{10}) alkil, (C_3-C_{12}) cikloalkil, $((C_3-C_{12})$ cikloalkil) (C_1-C_{10}) alkil, $-C(O)R^c$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NHC(O)R^c$, ose $-NR^cC(O)R^d$; ose dy raste geminale të R^1 të marra bashkë

me karbonin te i cili ata janë bashkangjitur përfaqësojnë $-C(O)-$; ose dy raste vicinale ose geminale të R^1 të marra bashkë formojnë një unazë të bashkuar ose spirociklike (C_3-C_{12}) karbociklike ose heterociklike opsionalisht të zëvendësuar;

W është $-C(O)NH-$ ose $-C(O)N(R^c)$;

R^2 përfaqëson (C_6-C_{10})aril opsionalisht të zëvendësuar ose heteroaril;

V përfaqëson (C_6-C_{10})aril opsionalisht të zëvendësuar ose heteroaril;

Z mungon ose përfaqëson një ose më shumë zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, halo(C_1-C_{10})alkil, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NHC(O)R^c$, $-N(R^c)C(O)R^d$, $-OS(O)_p(R^c)$, $-NHS(O)_p(R^c)$, dhe $-NR^cS(O)_p(R^c)$;

X përfaqëson $-C(NH_2)-$, $-C(NH(R^c))-$, $-C(NR^cR^d)-$, $-C(NHS(O)_pR^c)-$, $-C(NHC(O)R^c)-$, $-C(NHC(O)NH_2)-$, $-C(NHC(O)NHR^c)-$, $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$, $-C(OH)-$, $-C(O((C_1-C_{10})alkil))-$, $-C(N_3)-$, $-C(CN)-$, $-C(NO_2)-$, $-C(S(O)_nR^a)-$, $-C[-C(=O)R^c]-$, $-C[-C(=O)NR^cR^d]-$, $-C[-C(=O)SR^c]-$, $-C[-S(O)R^c]-$, $-C[-S(O)_2R^c]-$, $-C[S(O)(OR^c)-]$, $-C[-S(O)_2(OR^c)-]$, $-C[-SO_2NR^cR^d]-$, $-C(halogjen)-$, $-C((C_1-C_{10})alkil)$, $-C(((C_3-C_{12})cikloalkil)(C_1-C_{10})alkil)$, $-C((C_2-C_{10})alkenil)-$, $-C((C_2-C_{10})alkinil)-$, ose $-C((C_6-C_{10})aril(C_1-C_{10})alkil)-$;

R^3 përfaqëson (C_6-C_{10})aril opsionalisht të zëvendësuar, heteroaril, (C_3-C_{12})cikloalkil, ose heterocikloalkil;

R^{3a} mungon ose përfaqëson një ose më shumë zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, hidroksi, (C_1-C_{10})alkil, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_{10})alkoksi, (C_6-C_{10})aril, heteroaril, (C_6-C_{10})ariloksi, amino, amino(C_1-C_{10})alkil, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1-C_{10})alkil$, $-SO_2(C_1-C_{10})alkil$, $-SO_2NH_2$, (C_3-C_{12})cikloalkil, $-(CH_2)_rOR^a$, $-NO_2$, $-(CH_2)_rNR^aR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^aSO_2NR^cR^d$, $-NR^aSO_2(C_1-C_{10})alkil$, $-NR^aSO_2R^a$, $-S(O)_pR^a$, $-(CF_2)_rCF_3$, $-NHCH_2R^a$, $-OCH_2R^a$, $-SCH_2R^a$, $-NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $-O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, ose $-S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$;

Y përfaqëson një lidhje; ose $-Y-R^4$ përfaqëson $-(C_1-C_{10})alkilene-$ R^4 opsionalisht të zëvendësuar, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_{10})alkil)-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_{10})alkil)-R^4$, $-N((C_1-C_{10})alkil)CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N(((C_3-C_{12})cikloalkil)(C_1-C_{10})alkil)R^4$, $-heterociklil-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$, ose $-SR^4$;

R^4 përfaqëson hidrogjen, hidroksi, (C_1-C_{10})alkil opsionalisht i zëvendësuar, (C_3-C_{12})cikloalkil, (heterocikloalkil)(C_1-C_{10})alkil, ((C_3-C_{12})cikloalkil)(C_1-C_{10})alkil, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_{10})alkil)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_{10})alkil)_2$, (C_6-C_{10})aril, (C_6-C_{10})aril(C_1-C_{10})alkil, heteroaril, heteroaril(C_1-C_{10})alkil, $-CH_2S((C_1-C_{10})alkil)$, amino, ose ciano; ose $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ të bashkuar te pozicioni-4 i unazës që mban Z për të formuar një unazë heterociklike me 5- deri në 7-elementë me zëvendësues opsional; ose,

kur çdo R^3 është fenil, R^4 mund të përfaqësojë $-NR^a$ - të bashkuar te pozicioni orto te X në atë fenil;
 R^a dhe R^b është në mënyrë të pavarur H, (C_1-C_{10}) alkil, (C_2-C_{10}) alkenil, (C_2-C_{10}) alkinil, (C_6-C_{10}) aril (C_1-C_{10}) alkil, $((C_3-C_{12})$ cikloalkil) (C_1-C_{10}) alkil, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$, ose $-SO_2NR^cR^d$;

R^c dhe R^d përfaqësojnë, në mënyrë të pavarur për çdo rast, (C_1-C_{10}) alkil opsionalisht i zëvendësuar, (C_2-C_{10}) alkenil, (C_2-C_{10}) alkinil, halo (C_1-C_{10}) alkil, (C_6-C_{10}) aril, (C_6-C_{10}) aril (C_1-C_{10}) alkil, heteroaril, heteroaril (C_1-C_{10}) alkil, (C_3-C_{12}) cikloalkil, $((C_3-C_{12})$ cikloalkil) (C_1-C_{10}) alkil, heterocikloalkil, (heterocikloalkil) (C_1-C_{10}) alkil, $-C(O)(C_1-C_{10})$ alkil, ose $-S(O)_p((C_1-C_{10})$ alkil); ose R^c dhe R^d mund të jenë të marra bashkë për të formuar një unazë heterociklike opsionalisht të zëvendësuar;

r është 0, 1, 2, ose 3;

n është një numër i plotë nga 0 deri në 6; dhe

p është 0, 1, ose 2;

më tej ku:

"heteroaril" do të thotë një unazë aromatike monociklike, biciklike, ose policiklike që ka 3-12 atome totale dhe të paktën një heteroatom të zgjedhur nga grupi i përbërë prej azot, oksigjen, dhe squfur;

"heterociklik," "heterocikloalkil," dhe "heterociklil" do të thotë një unazë jo-aromatike monociklike, biciklike, ose triciklike që ka 3-12 atome totale dhe të paktën një heteroatom të zgjedhur nga grupi i përbërë prej azot, oksigjen, dhe squfur; dhe

"opsionalisht i zëvendësuar" do të thotë i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, azide, (C_1-C_{10}) alkil, (C_6-C_{10}) aril (C_1-C_{10}) alkil, (C_2-C_{10}) alkenil, (C_2-C_{10}) alkinil, (C_3-C_{12}) cikloalkil, hidroksil, (C_1-C_{10}) alkoksi, amino (p.sh., $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ alkil), $-N((C_1-C_6)$ alkil) $_2$), nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, karbonil, karboksil, silil, eter, (C_1-C_{10}) alkiltio, sulfonil, sulfonamido, keton, aldehid, ester, heterociklil, (C_6-C_{10}) aril, heteroaril, fluoro (C_1-C_{10}) alkil, ciano, $-C(O)O(C_1-C_6)$ alkil, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ alkil, $-C(O)N((C_1-C_6)$ alkil) $_2$, dhe (C_1-C_6) haloalkil.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku R^1 përfaqëson $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NHR^c$, $-NR^cR^d$, (C_1-C_{10}) alkil, (C_6-C_{10}) aril, heteroaril, halo, halo (C_1-C_{10}) alkil, (C_3-C_{12}) cikloalkil, $-OC(O)R^c$, $-NHC(O)R^c$, ose $-NR^cC(O)R^d$; ose dy raste geminale të R^1 të marra bashkë me karbonin te i cili ata janë bashkangjitur përfaqësojnë $-C(O)-$; ose dy raste vicinale ose geminale të R^1 të marra bashkë formojnë një unazë të bashkuar ose spirociklike (C_3-C_{12}) karbociklike ose heterociklike opsionalisht të zëvendësuar.

3. Përbërja e pretendimit 2, ku R^1 përfaqëson $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, (C_1-C_{10}) alkil, (C_6-C_{10}) aril, halo, halo (C_1-C_{10}) alkil, (C_3-C_{12}) cikloalkil, ose $-OC(O)R^c$; dhe ku n është 1 ose n është 2.

4. Përbërja e pretendimit 3, ku n është 1; dhe ku

R^1 përfaqëson $-OH$, $-O((C_1-C_6)alkil)$, $-OC(O)((C_1-C_6)alkil)$, $-NH_2$, ose $(C_1-C_6)alkil$.

5. Përbërja e pretendimit 3, ku n është 2; dhe ku

dy rastet e R^1 janë geminale.

6. Përbërja e pretendimit 5, ku:

(a) një rast i R^1 përfaqëson $-OH$ ose $-OR^c$; dhe rasti tjetër i R^1 përfaqëson $(C_6-C_{10})aril$ ose heteroaril;

(b) një rast i R^1 përfaqëson $-OH$ ose $-OR^c$; dhe rasti tjetër i R^1 përfaqëson $halo(C_1-C_{10})alkil$; ose

(c) të dy rastet e R^1 janë halo.

7. Përbërja e pretendimit 2, ku dy raste geminale të R^1 të marra bashkë me karbonin te i cili ata janë bashkangjitur përfaqësojnë $-C(O)-$.

8. Përbërja e pretendimit 3, ku n është 2; dhe ku dy rastet e R^1 janë vicinale; dhe dy rastet vicinale të R^1 të marra bashkë formojnë një unazë të bashkuar (C_3-C_{12}) karbociklike opsionalisht të zëvendësuar.

9. Përbërja e pretendimit 1, ku R^2 përfaqëson $(C_6-C_{10})aril$ ose heteroaril, të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-OH$, halo, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)alkil)$, $-N((C_1-C_6)alkil)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $(C_1-C_6)alkil$, $(C_1-C_6)haloalkil$, $(C_1-C_6)alkoksi$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6)alkil$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)alkil$, dhe $-C(O)N((C_1-C_6)alkil)_2$; në mënyrë të preferuar ku R^2 përfaqëson $(halo)(C_6-C_{10})aril$ ose $(halo)heteroaril$.

10. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku V përfaqëson $(C_6-C_{10})aril$ opsionalisht të zëvendësuar.

11. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-10, ku Z mungon, ose ku Z përfaqëson një ose më shumë zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë prej halo, $halo(C_1-C_{10})alkil$, $-NO_2$, dhe $-CN$.

12. Përbërja e pretendimit 11, ku Z përfaqëson një shembull të halo; ose ku Z përfaqëson një shembull të fluoro.

13. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku X përfaqëson $-\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^c))-$, $-\text{C}(\text{NR}^c\text{R}^d)-$, $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2)-$, $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c)-$, ose $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d)-$.

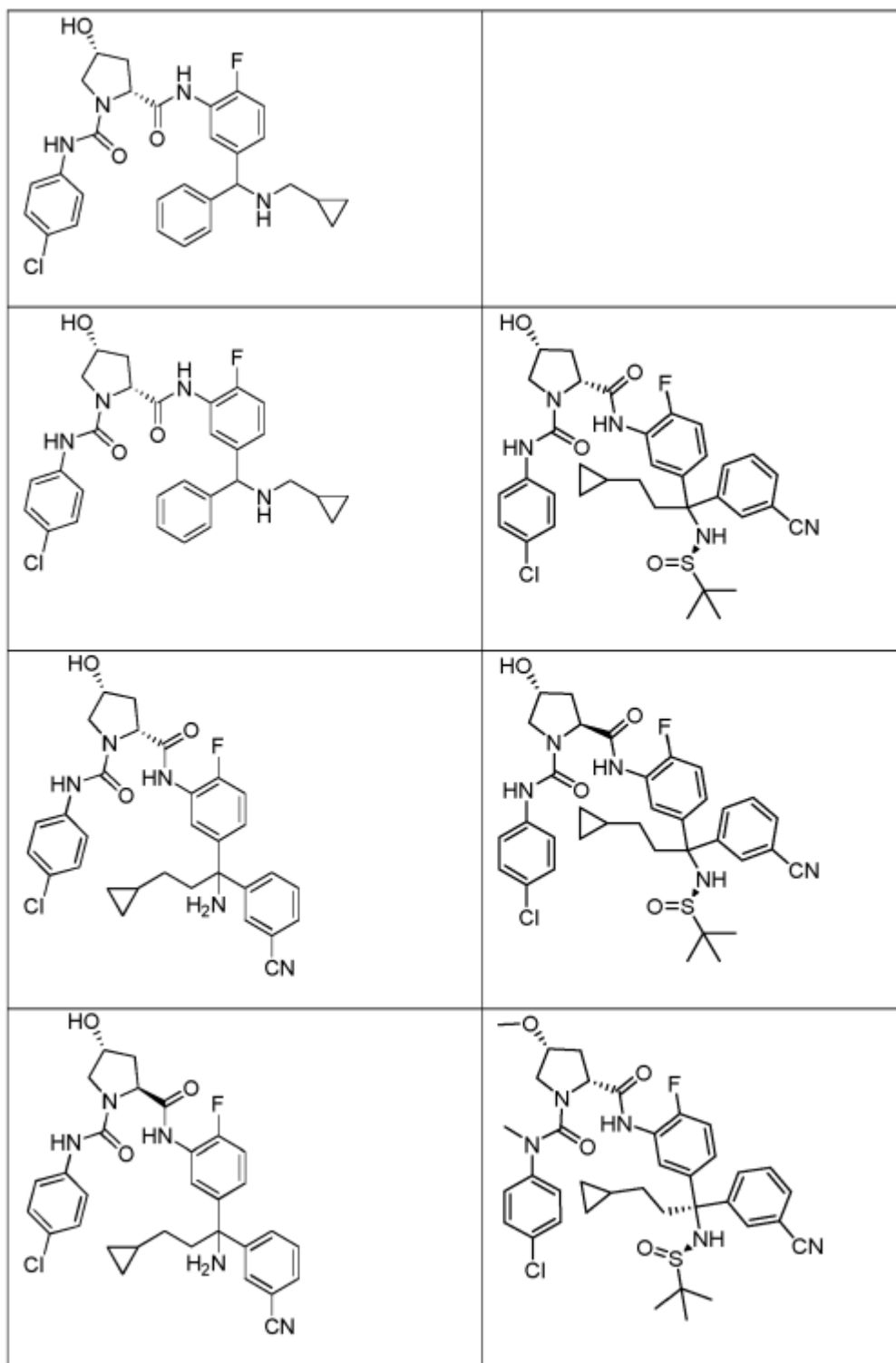
14. Përbërja e pretendimit 13 ku X përfaqëson $-\text{C}(\text{NH}_2)-$; $-\text{C}(\text{NH}((\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{cikloalkil})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkil})-$; $-\text{C}(\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil})-$; $-\text{C}(\text{NHS}(\text{O})_p(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil})-$, ku p është 1 ose 2; $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}((\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aril}))$ opsionalisht i zëvendësuar-; $\text{C}(\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{heteroaril}))$ opsionalisht i zëvendësuar-; ose $-\text{C}(\text{NHC}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}))-$.

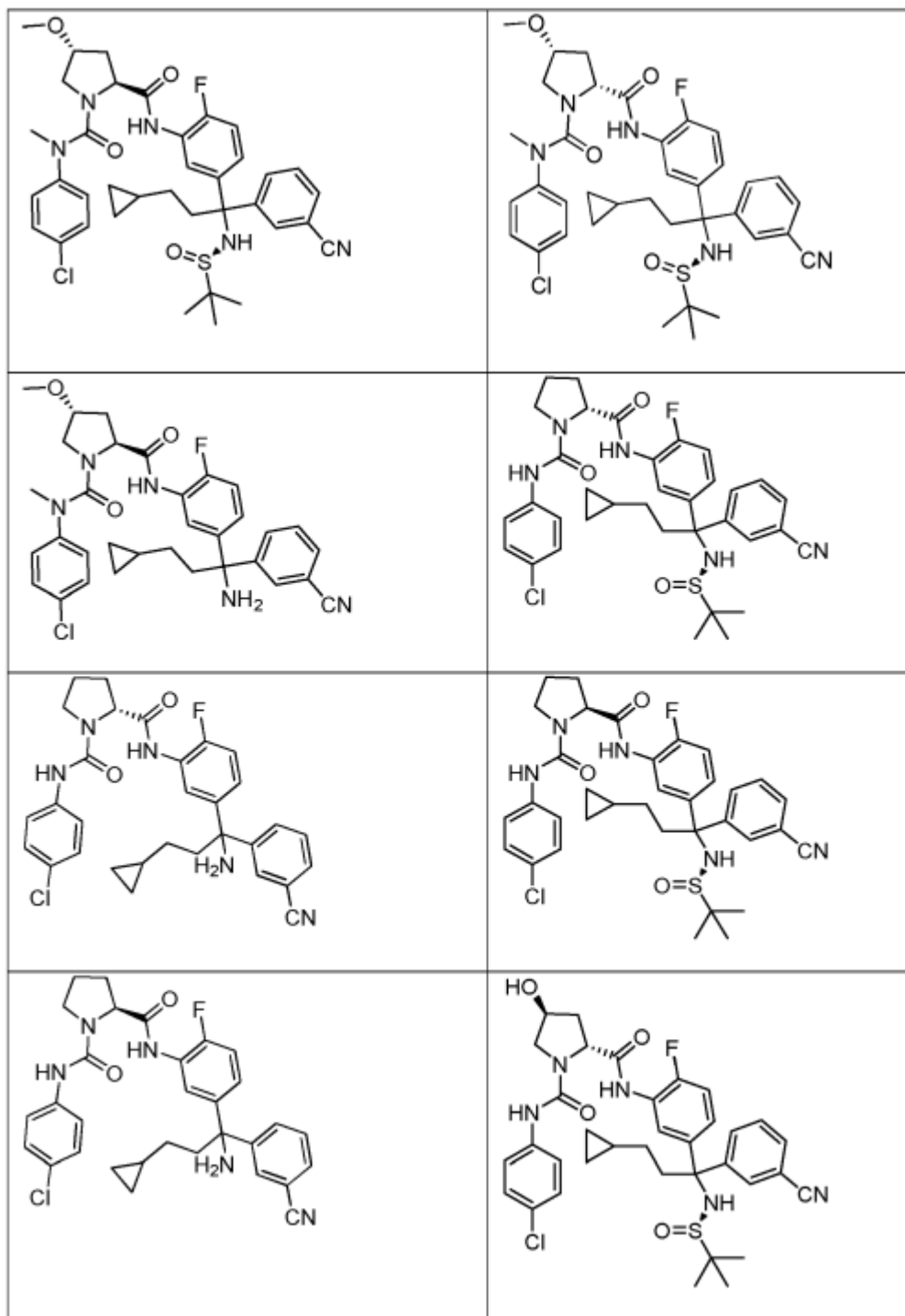
15. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku R^3 përfaqëson opsionalisht i zëvendësuar $((\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aril}$ ose opsionalisht i zëvendësuar heteroaril, në mënyrë të preferuar ku R^3 përfaqëson fenil, opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-\text{CN}$, halo, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}$, dhe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{haloalkil}$; ose ku R^3 përfaqëson piridil.

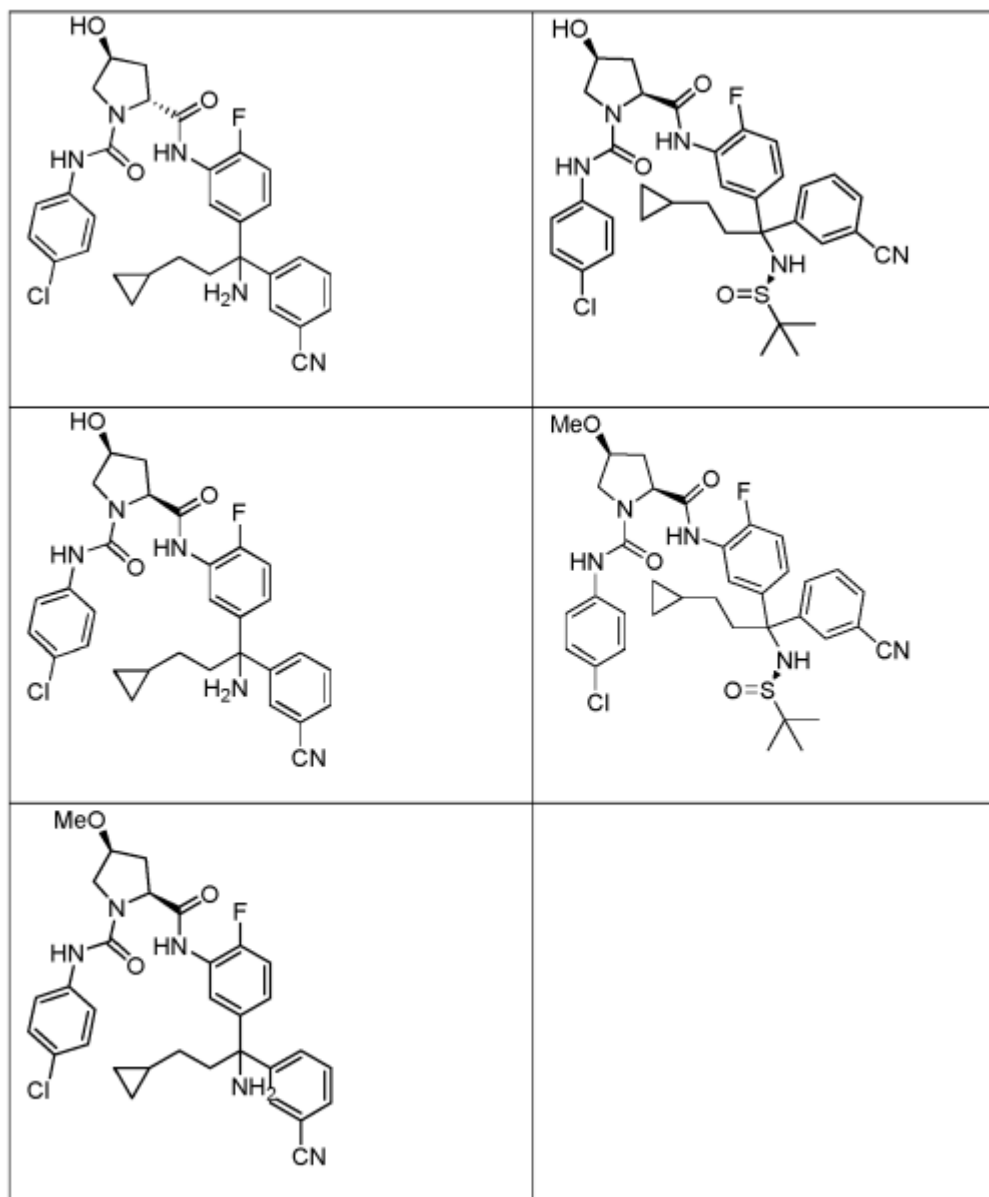
16. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-15, ku R^{3a} mungon ose përfaqëson halo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkil}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aril}$, heteroaril, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkil}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkil}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkil}$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, ose $-(\text{CF}_2)_t\text{CF}_3$.

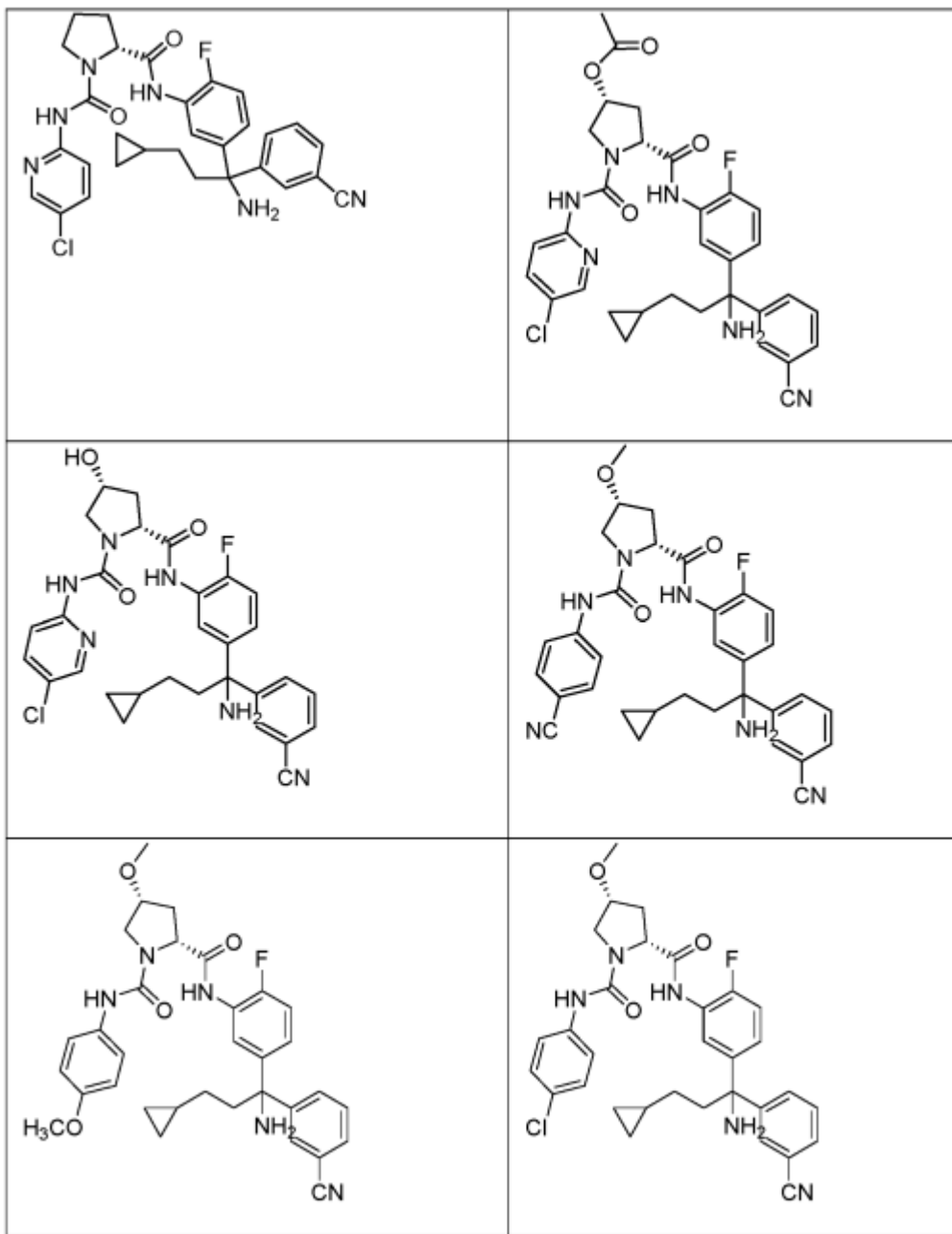
17. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-16, ku Y përfaqëson një lidhje dhe/ose ku R^4 përfaqëson H, $((\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{cikloalkil})$ $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkil}$, ose $(\text{ciklopropil})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkil}$.

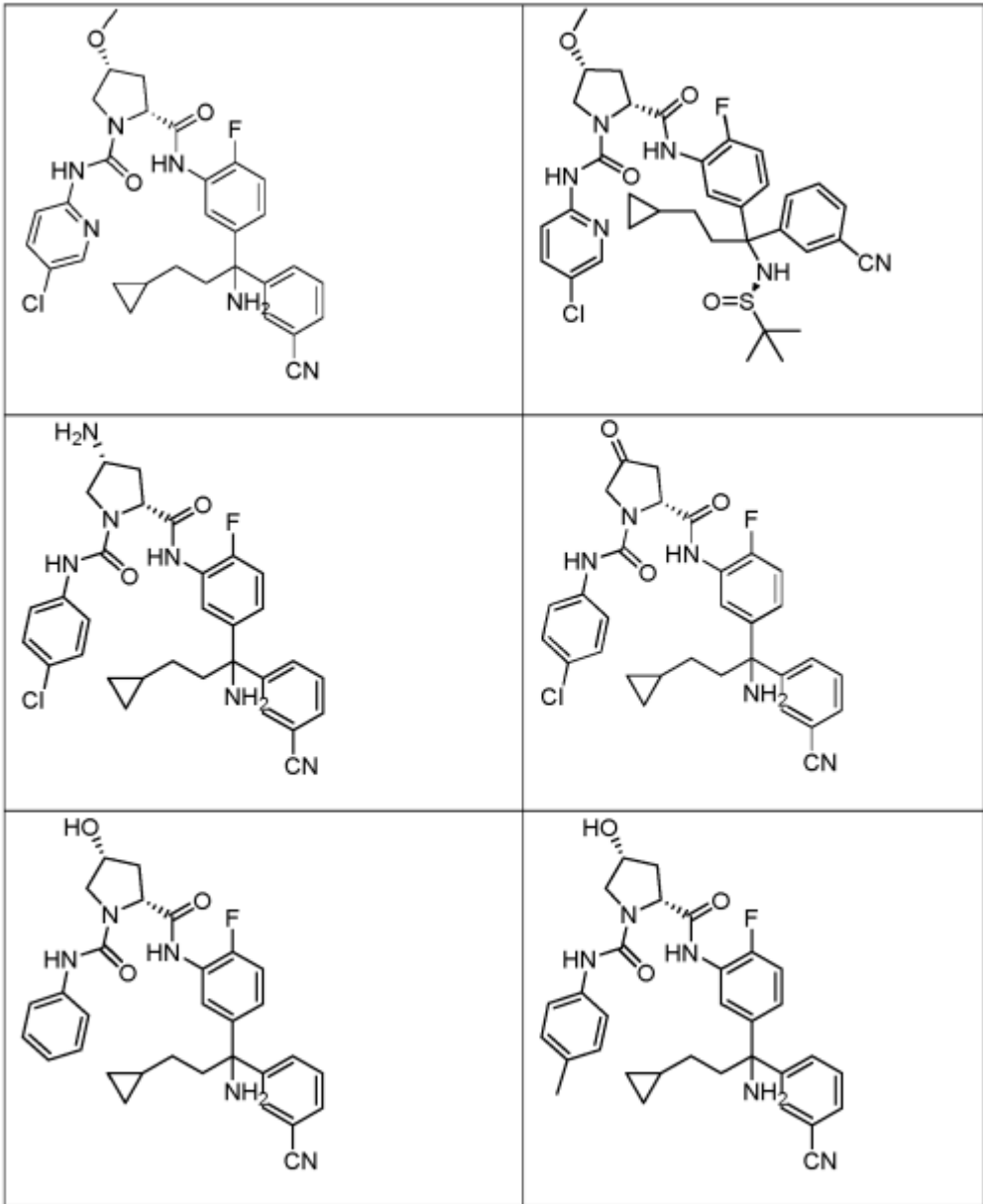
18. Përbërja e pretendimit 1, e zgjedhur nga tabela e mëposhtme:

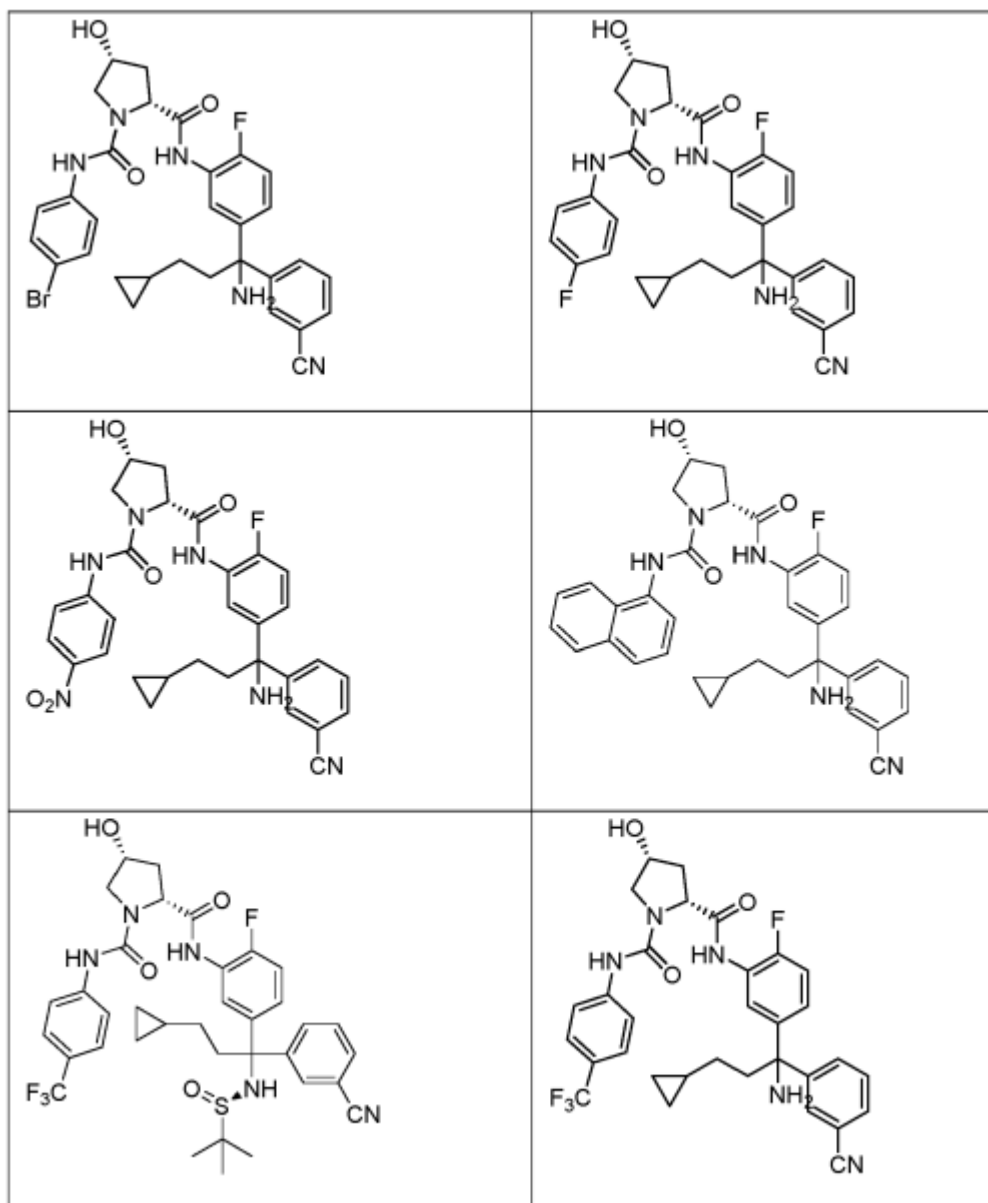


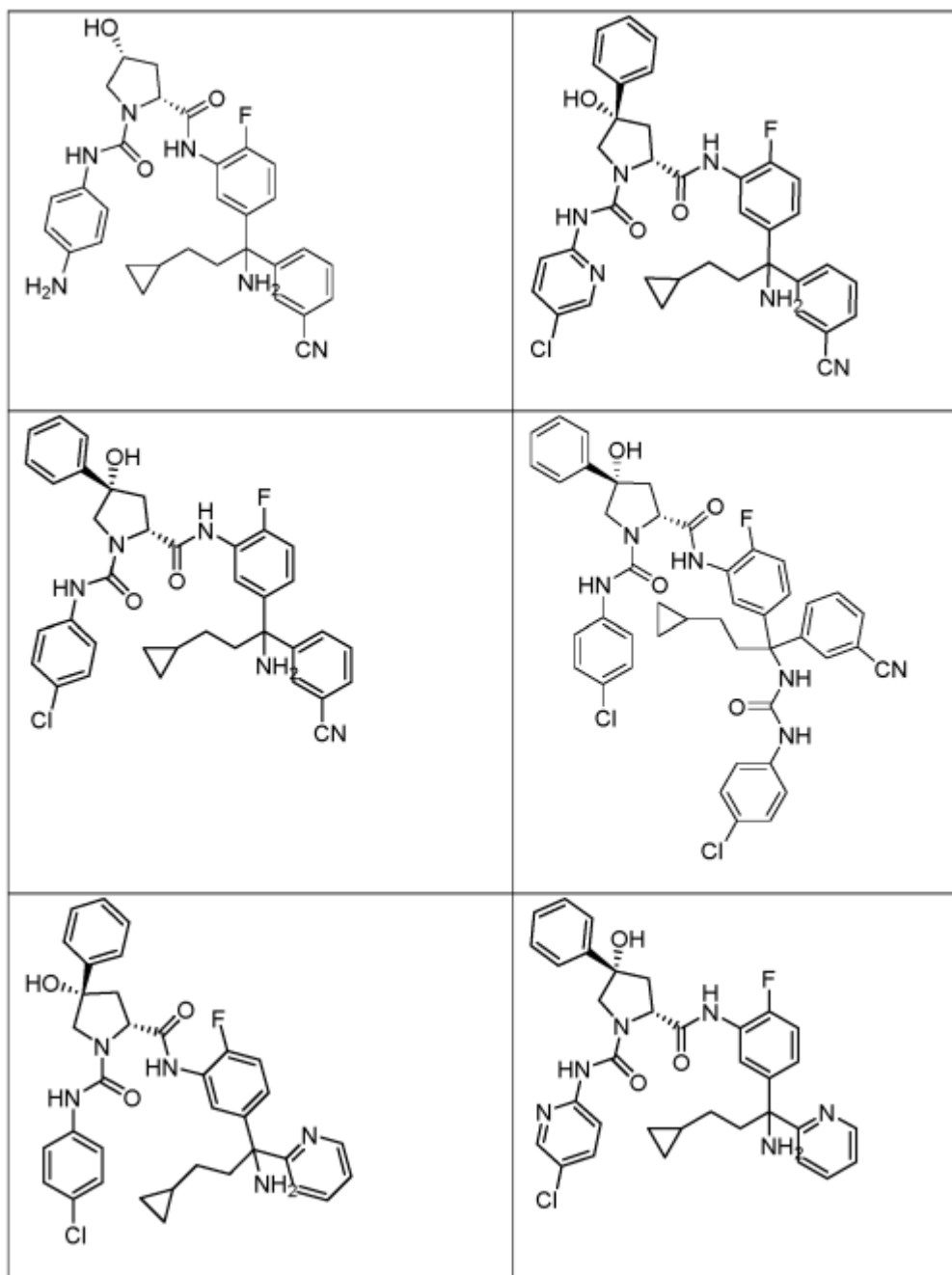


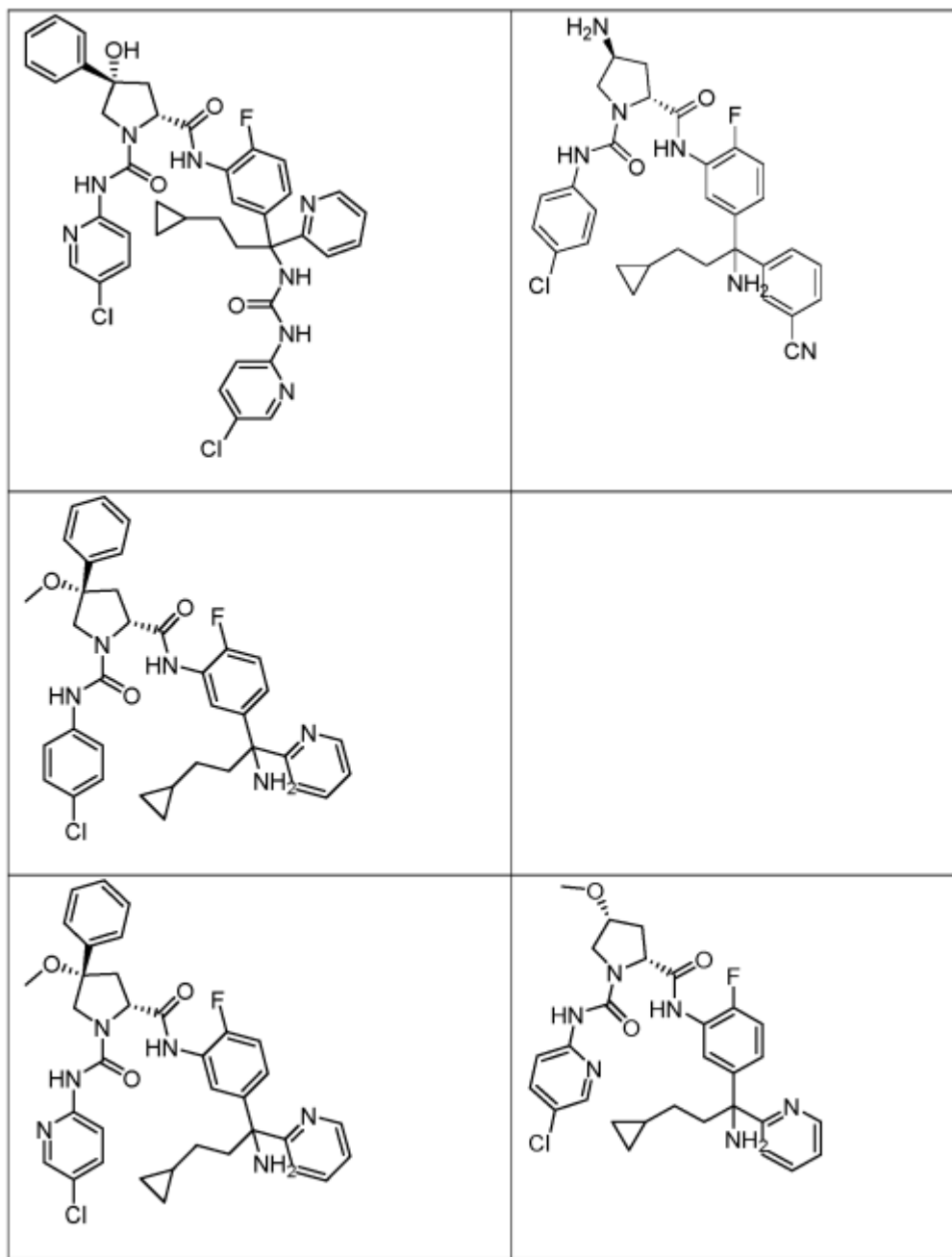


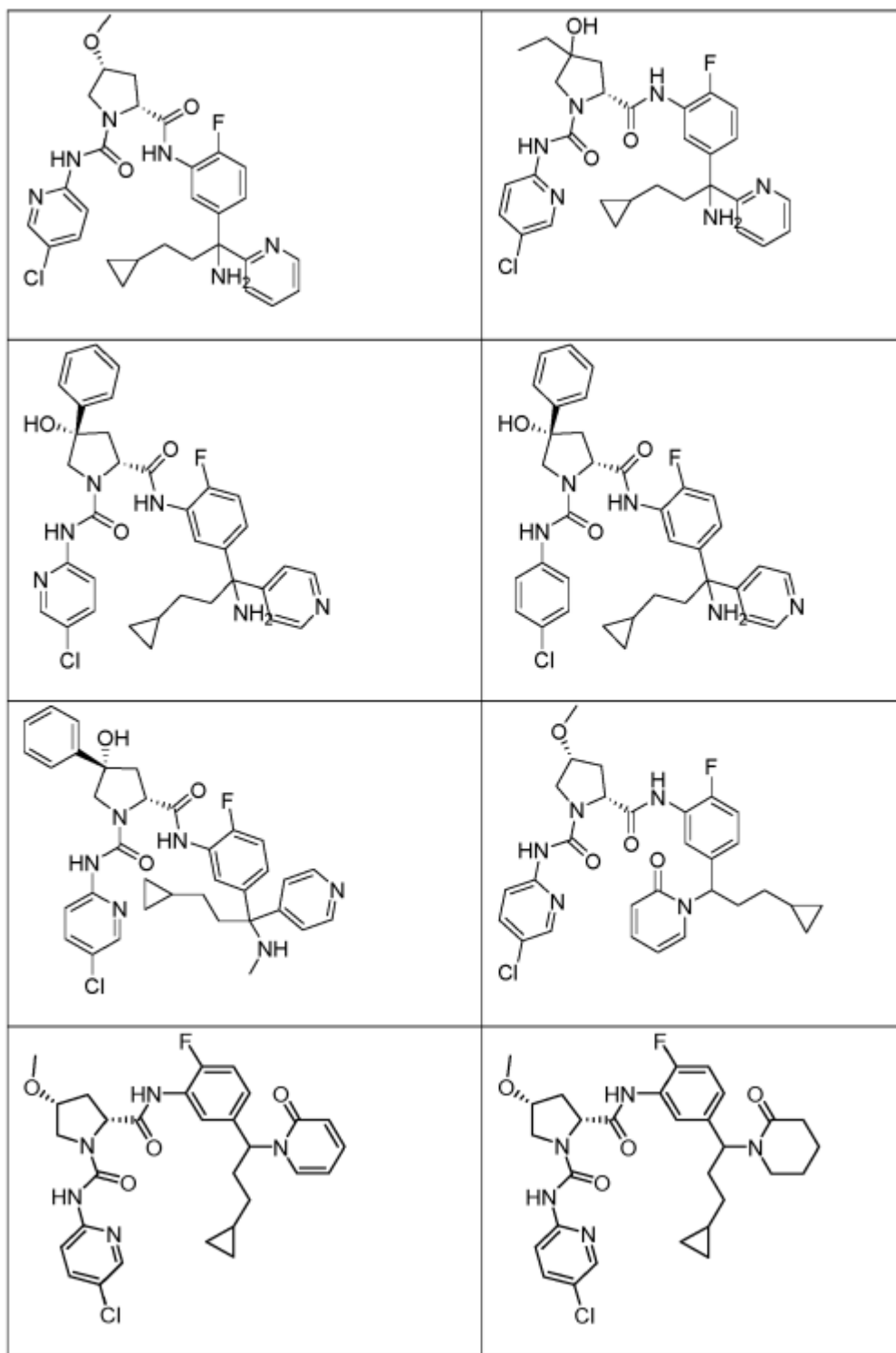


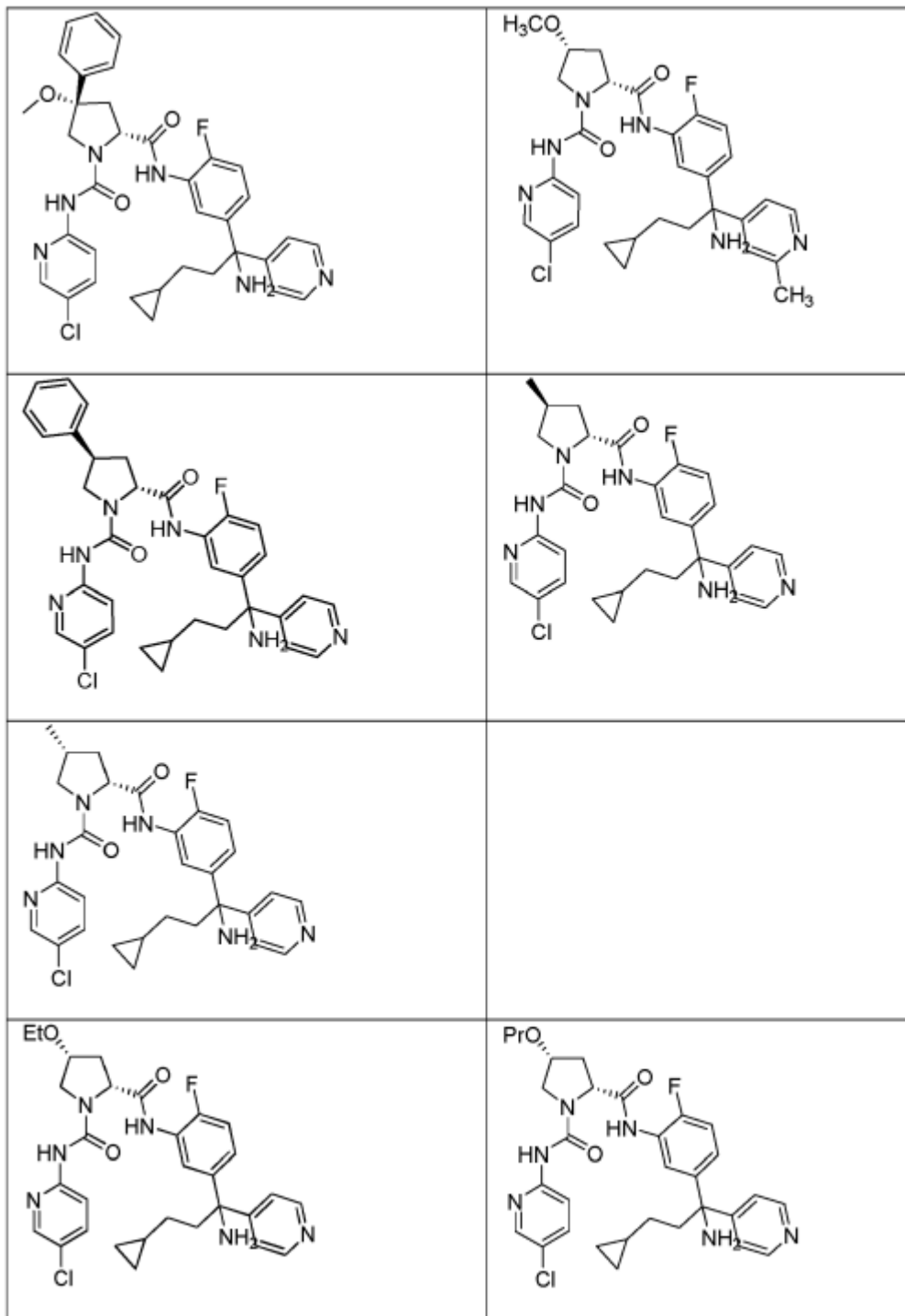


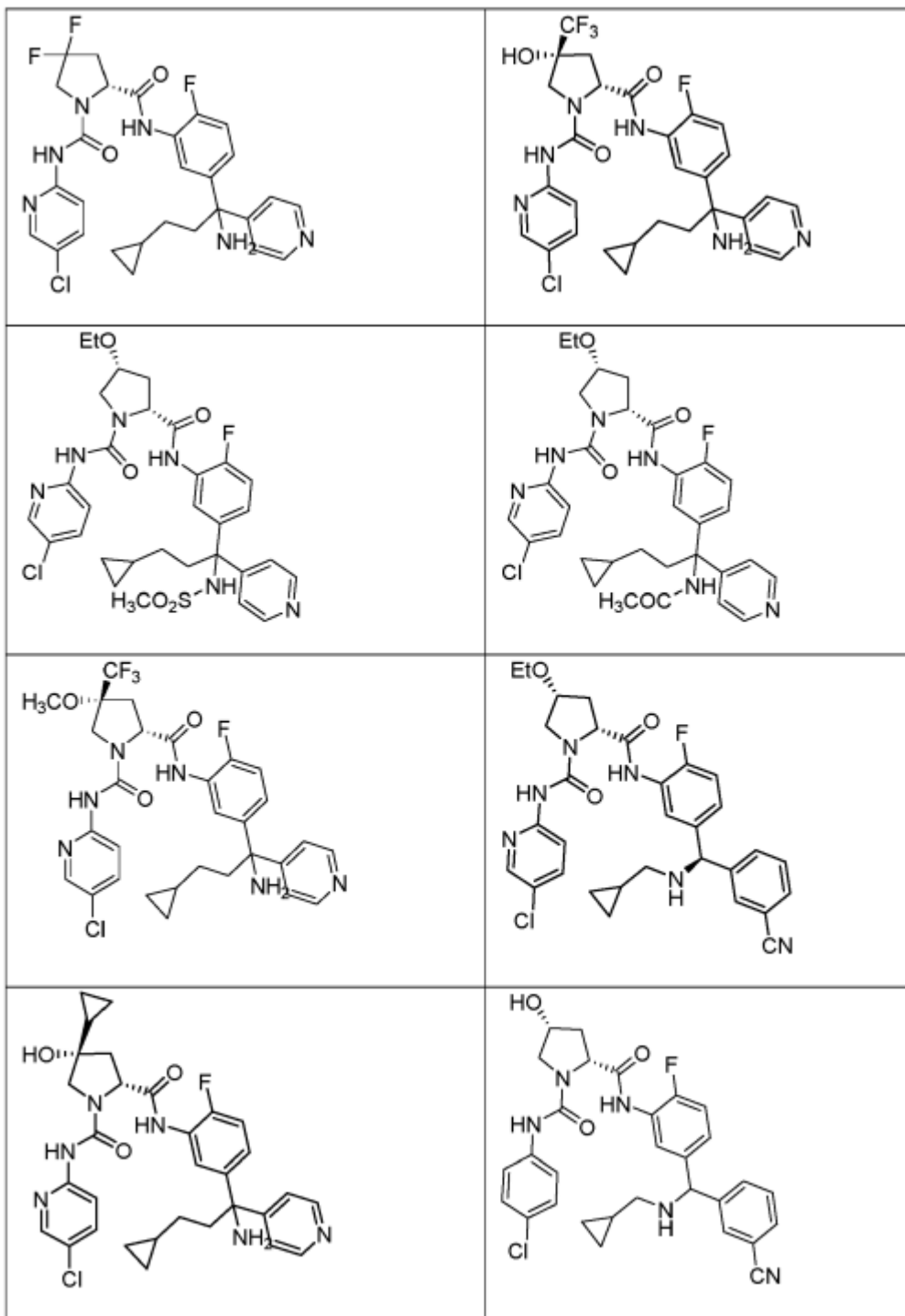


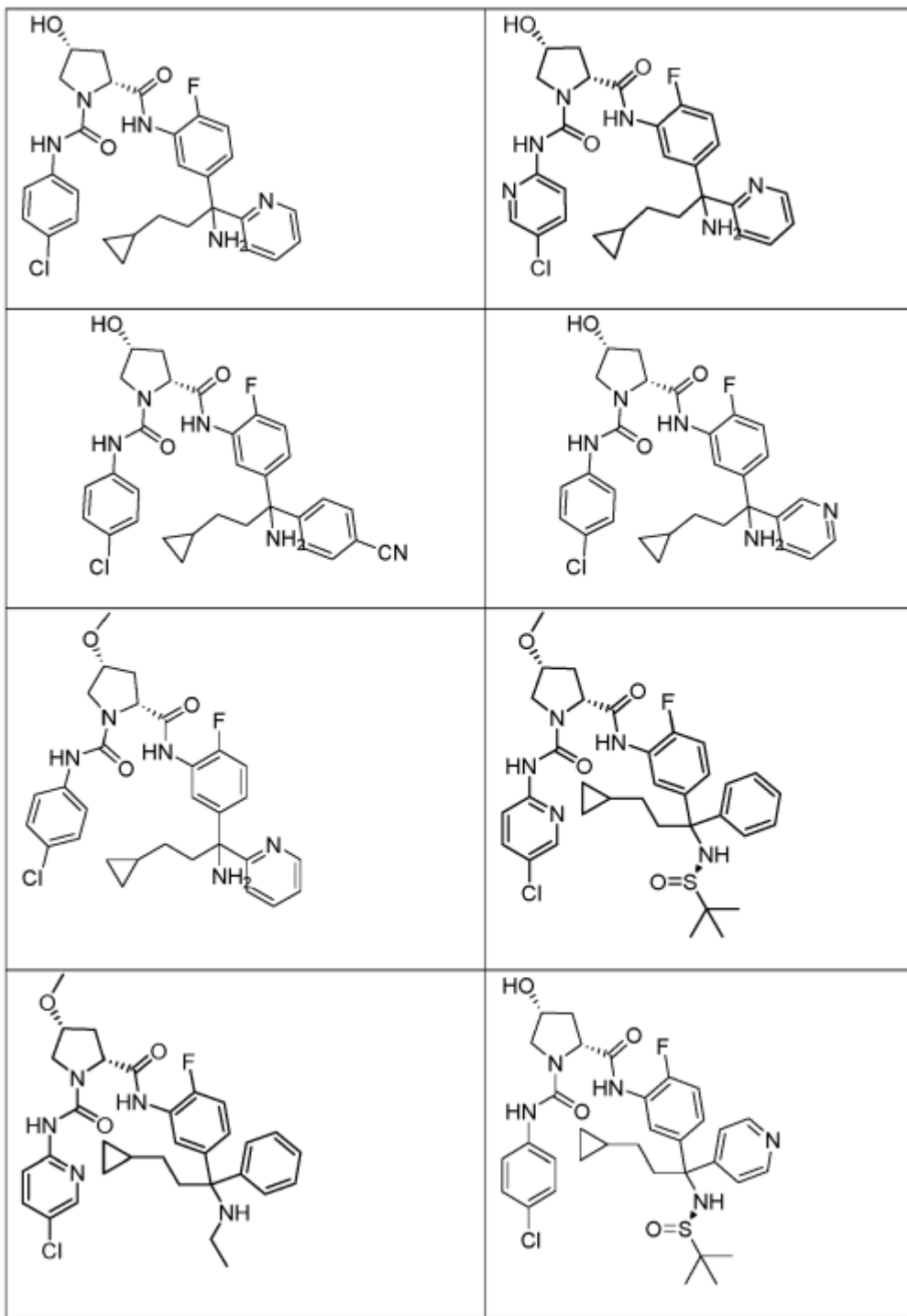


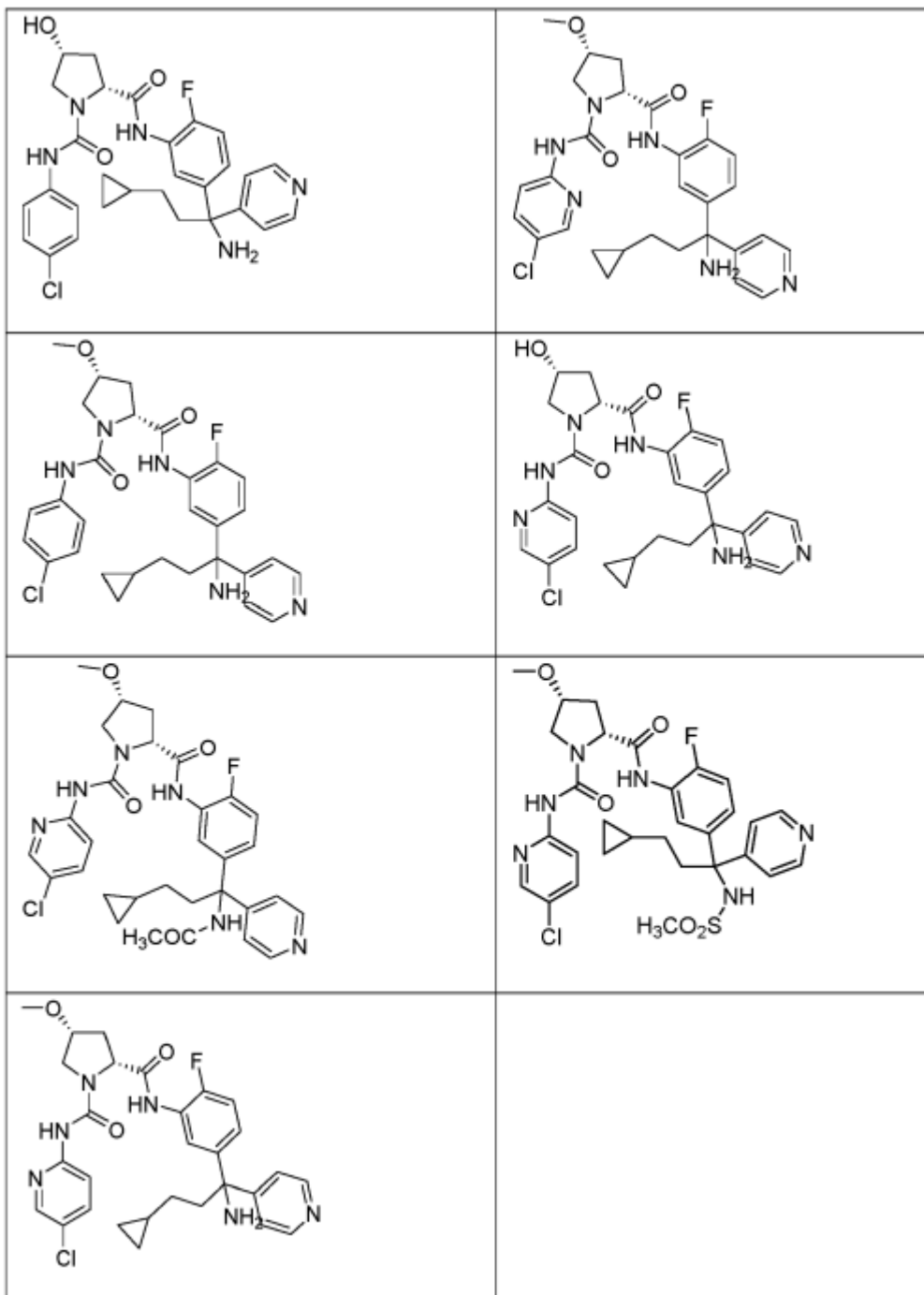


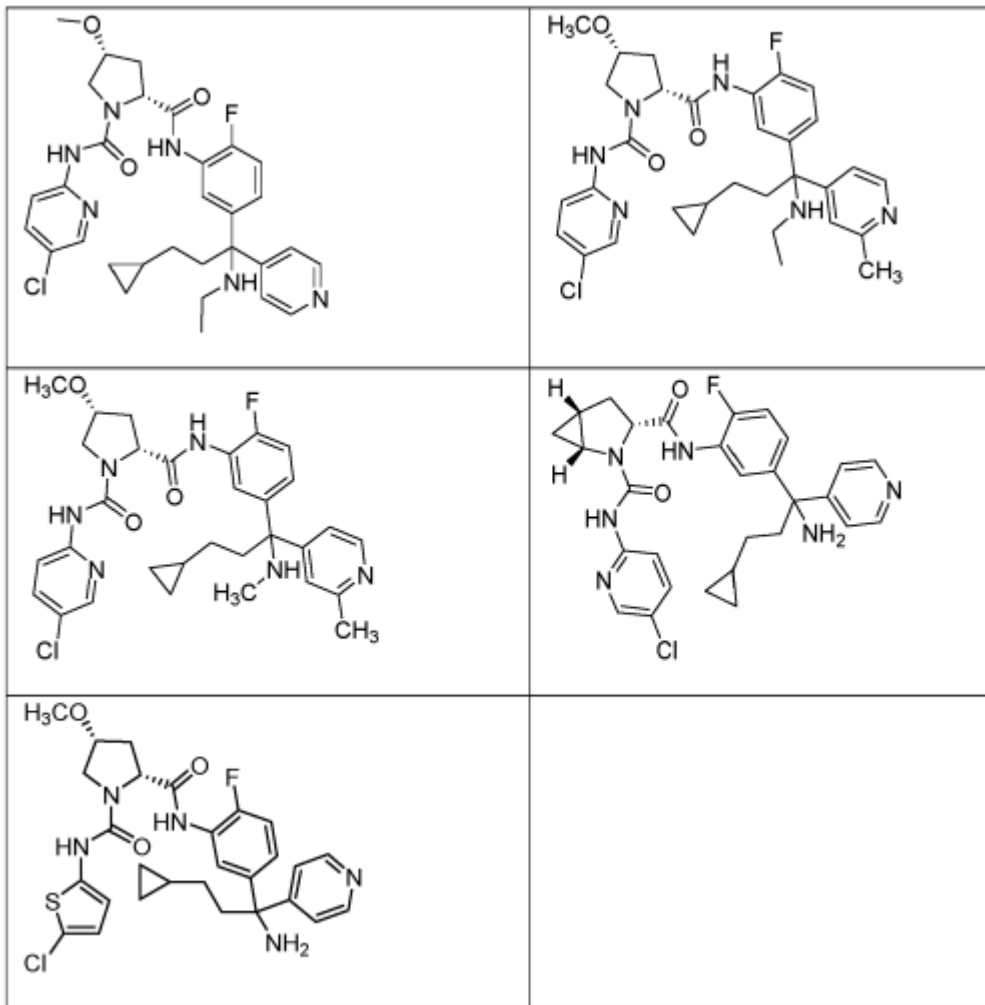












19. Një kompozim farmaceutik, që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1-18, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij; dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, opsionalisht ku kompozimi farmaceutik është formuluar për administrim parenteral ose administrim oral.

20. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-18, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje ose gjendje të **karakterizuar nga** aktiviteti i padëshiruar i kallikreinës plazmatike; ku sëmundja ose gjendja e **karakterizuar nga** aktiviteti i padëshiruar i kallikreinës plazmatike është zgjedhur nga grupi i përbërë prej goditjes në tru, inflamacionit, dëmtimit të riperfuzionit, infarktut akut të miokardit, trombozës së venave të thella, gjendjes pas trajtimit fibrinolitik, anginës, edemës, angioedemës, angioedemës së trashëguar, sepsis, artritis, hemorragjisë, humbjes së gjakut gjatë bypass-it kardiopulmonar, sëmundjes inflamatore të zorrëve, diabetit melitus, retinopatisë, retinopatisë diabetike, edemës makulare diabetike, degjenerimit makular diabetik, edemës makulare të lidhur me moshën, degjenerimit makular të lidhur me moshën, retinopatisë proliferative,

neuropatisë, hipertensionit, edemës në tru, sekretimit të rritur të albuminës, makroalbuminurisë, dhe nefropatisë.

21. Përbërja për përdorim e pretendimit 20, ku sëmundja ose gjendja e **karakterizuar nga** aktiviteti i padëshiruar i kallikreinës plazmatike është angioedema.

22. Përbërja për përdorim e pretendimit 20, ku sëmundja ose gjendja e **karakterizuar nga** aktiviteti i padëshiruar i kallikreinës plazmatike është angioedemë e trashëguar.

(11) **10781**

(97) EP3226905 / 22/12/2021

(96) 15710918.2 / 21/02/2015

(22) 19/01/2022

(21) AL/P/ 2022/43

(54) **KONJUGIMET HIALURONAN ME SUBSTANCA FARMACEUTIKISHT AKTIVE, METODAT DHE KOMPOZIMET**

30/03/2022

(30) 201461945491 P 27/02/2014 US

(71) Synartro AB

Murargatan 20A, 754 37 Uppsala, SE

(72) LINDQVIST, Bengt (Myskdalen 44, 755 97 Uppsala) ;RINGOM, Rune (Murargatan 20A, 754 37 Uppsala)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një konjugim hialuronan që përfshin hialuronan që ka grupe hemi-ester të lira dhe një përbërje aktive farmaceutike që lidhet te hialuronan nëpërmjet grupeve hemi-ester ku grupet hemi-ester kanë një gjatësi zinxhiri prej 2-9 atome.

2. Konjugimi hialuronan sipas pretendimit 1, ku zinxhiri hemi ester përfshin një karbon të shtyllës kurrizore, që përmban në mënyrë opsionale një ose dy atome oksigjen në shtyllën kurrizore, dhe që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë degëzime të alkil, aril, oksi-alkil ose oksi-aril.

3. Konjugimi hialuronan sipas pretendimit 1, ku grupet hemi-ester janë sucinil-estere.

4. Konjugimi hialuronan sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku hialuronani është i ndërlidhur.

5. Konjugimi hialuronan sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku shkalla e zëvendësimit është nga 0.01 deri në 0.3 mol të përbërjes aktive farmaceutike për mol të njësisë përsëritëse të disaharidit hialuronan.

6. Një metodë për prodhimin e një konjugimi hialuronan, që përfshin sigurimin e hialuronan në tretësirë ose formë xheli, reaksionin e hialuronan në tretësirë ose formë xheli me reagjentët anhidride për të siguruar një hialuronan hemi-ester me një zinxhir të gjatësisë L ndërmjet hialuronan dhe grupit ester, dhe që lidh më pas hialuronan hemi-ester te një përbërje aktive farmaceutike.

7. Metoda sipas pretendimit 6, ku gjatësia e zinxhirit L është 2-9 atome dhe përfshin një karbon të shtyllës kurrizore, që përmban në mënyrë opsionale një ose dy atome oksigjen në shtyllën kurrizore.

8. Metoda sipas pretendimit 6 ose 7, ku hialuronan është siguruar në tretësirë ose formë xheli nga shpërbërja e hialuronanit në formamide me shtimin e një amine terciare, dhe ku reagjenti anhidride është anhidride suksinike.

9. Konjugimi hialuronan sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ose metoda e pretendimeve 6 deri në 8, ku grupet hemiester kanë formulën:

$-C(O)-CHR_n-(CH_2)_{(m-n)}-COO-$, ku n është 0 ose 1, m = 2-8, dhe R = alkil, aril, O-alkil ose O-aril, ose

$-C(O)-(CHR_n)-(CH_2)_{(p-1)}-O-(CH_2)_q-COO-$, ku n është 0 ose 1, p dhe q janë në mënyrë individuale 1-4, dhe R = alkil, aril, O-alkil ose O-aril;

dhe në mënyrë të preferueshme ku grupet hemi-ester kanë formulën:

$-C(O)-(CH_2)_m-COO-$, ku m është 2-8,

$-C(O)-(CH_2)_p-O-(CH)_q-COO-$ ku p dhe q janë në mënyrë individuale 1-4, ose

$-C(O)-(CH_2)_r-O-(CH)_s-O-(CH_2)_t-COO-$ ku r dhe t janë në mënyrë individuale 1-2 dhe s është 2.

10. Konjugimi hialuronan sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose 9, ose metoda sipas çdonjërit prej pretendimeve 6 deri në 9, ku përbërja aktive farmaceutike është diklofenak ose deksametasonë, dhe në mënyrë të preferueshme ku përbërja aktive farmaceutike është diklofenak.

11. Një kompozim që përfshin një konjugim hialuronan siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 5, 9 ose 10.

12. Një konjugim hialuronan siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 5, 9 ose 10, ose një kompozim që përfshin një konjugim hialuronan sipas pretendimit 11, për përdorim si një medikament.

13. Një konjugim hialuronan sipas pretendimit 12, ose një kompozim që përfshin një konjugim hialuronan sipas pretendimit 11, për përdorim si një medikament në trajtimin e një sëmundje të kyçeve, për shembull një sëmundje e kyçeve në një kalë; për përdorim si një medikament në kirurgjinë e kataraktit; ose për përdorim si një medikament në terapinë e kancerit.

14. Një kompozim që përfshin një konjugim hialuronan sipas pretendimit 11, ku konjugimi hialuronan është nxehtësi e sterilizuar dhe në një fiziologjik të kripur të zbutur, ose ku kompozimi përfshin hialuronan që ka një peshë molekulare prej rreth 100,000 deri në 4,000,000; ose ku konjugimi hialuronan është në formën e një matrice xheli, filmi të thatë ose grimca të thata.

(11) **10776**

(97) EP3332975 / 08/12/2021

(96) 16203420.1 / 12/12/2016

(22) 20/01/2022

(21) AL/P/ 2022/44

(54) **SISTEMI I PRINTIMIT DHE METODA PËR PRINTIMIN E NJË STRUKTURE OPTIKE TRE-DIMENSIONALE, QË SIGURON KONTROLL TË CILËSISË NË KOHË REALE TË STRUKTURËS OPTIKE TË PRINTUAR**

29/03/2022

(30)

(71) Luxexcel Holding B.V.

High Tech Campus 41, 5656 AE Eindhoven, NL

(72) BISKOP, Joris (Kalkhokstraat 7, 4381 BK Vlissingen); GROET, Guido (Gaaienlaan 36, 2360 Oud-Turnhout); VAN DEN HEUVEL, Kevin-Koos (Voorrinkstraat 25, 4463 TX Goes)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Sistemi i printimit për printimin e një komponenti optik tre-dimENSIONAL (2), që përfshin një njësi

printimi që përfshin një kokë printimi (3) me gryka të nxjerrjes (4) për nxjerrjen e pikave (6) të bojës së

printimit, që përfshin një njësi matëse për të matur vetitë optike të një para-strukture (2') të komponentit

optik tre-dimENSIONAL (2) **karakterizuar në atë që** njësia e matjes përfshin të paktën një burim drite dhe të

paktën një detektor drite, më tej që përfshin një njësi të kontrollit të procesit për përcaktimin e ndryshimit mes vetive optike të matura të para-strukturës dhe vetive optike të synuara të para-strukturës, ku saktësia e matjes e njësisë së matjes është e rregullueshme, **karakterizuar në atë që** njësia e matjes është një njësi matëse schlieren dhe vetitë optike të matura të para-strukturës (2') janë regjistruar si një imazh aktual schlieren, ku njësia matëse schlieren përfshin të paktën një burim drite (9), të paktën një ekran imazherie, të paktën një element optik të parë dhe një element optik të dytë dhe më tej përfshin një tehe thike, ku distanca mes para-strukturës (2') dhe tehut të thikës mund të ndryshohet për të ndryshuar ndjeshmërinë e matjes schlieren.

2. Sistemi i printimit sipas pretendimit 1, ku sistemi i printimit përfshin të paktën një burim të dritës-UV (8) që emeton dritë UV me intensitet të ndryshëm dhe/ose me kohë të ndryshme ekspozimi dhe/ose gjatësi vale në të paktën dy pika të ndryshme mbi para-strukturën (2') duke rezultuar në një ekspozim hapësinor që varion të para-strukturës (2') të drita UV.

3. Metoda për printimin e një komponenti optik tre-dimensional (2) me një sistem të printimit sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku komponenti optik (2) është ndërtuar në mënyrë të njëpasnjëshme duke depozituar pika (6) të bojës së printimit krah për krah dhe njëri mbi tjetrin me anë të një koke printimi (3) në disa hapa të njëpasnjëshëm depozitimi (14), ku pas të paktën një hapi depozitimi (14'), vetitë optike të një para-strukture (2') të komponentit optik (2) të ndërtuar nga pikat e depozituara (6) janë të matura nga një njësi matëse në një hap matje (15), ku gjatë hapat të matjes (15) vetitë optike të para-strukturës (2') janë duke u matur nga matja e vetive të dritës (10) ku drita (10) është emetuar nga të paktën një burim drite (9) dhe ku drita (10) ka kaluar përmes dhe/ose është reflektuar nga para-struktura (2') para se vetitë e saj janë duke u matur nga të paktën një detektor (11) dhe ku diferenca mes vetive optike të matura dhe vetive optike të synuara është përcaktuar në një hap të kontrollit të procesit (16), **karakterizuar në atë që** gjatë hapat të matjes (15) vetitë optike të para-strukturës (2') janë duke u matur përmes një matje schlieren dhe vetitë optike të matura janë regjistruar nga njësia e matjes si një imazh aktual schlieren i para-strukturës (2'), ku saktësia e matjes e njësisë së matjes është rregulluar.

4. Metoda sipas pretendimit 3, ku vetitë optike të synuara të para-strukturës (2') janë koduar në një imazh të synuar schlieren dhe ku gjatë hapat të kontrollit të procesit (16) ndryshimi mes vetive optike të synuara dhe vetive optike të matura po përcaktohet si ndryshimi mes imazhit të synuar schlieren dhe imazhit aktual schlieren.

5. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 4, ku vetitë optike të synuara të para-strukturës (2') janë koduar në një imazh me intensitet të synuar i cili në mënyrë të preferuar është një projektion i para-strukturës tre-dimensionale (2') mbi një plan dy-dimensional ku lartësia e para-strukturës (2') është koduar në intensitetin e pikselave të imazhit.

6. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 4, ku vetitë optike të para-strukturës (2') të matura nga njësia e matjes gjatë hapit të matjes (15) janë përkthyer në një imazh me intensitet aktual.

7. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 6, ku gjatë hapit të kontrollit të procesit (16) ndryshimi mes vetive optike të synuara dhe vetive optike të matura po përcaktohet si ndryshimi mes imazhit me intensitet të synuar dhe imazhit me intensitet aktual.

8. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 7, ku gjatë hapit të kontrollit të procesit (16) konfigurimi i kokës së printimit (3) është përshtatur në varësi të ndryshimit mes vetive optike të synuara dhe vetive optike të matura të para-strukturës (2').

9. Metoda sipas pretendimeve 3 deri në 8, ku gjatë hapit të kontrollit të procesit (16) konfigurimi i kokës së printimit (3) është përshtatur në varësi të vetive optike të matura të para-strukturës (2').

10. Metoda sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 9, ku gjatë një hapi të përgatitjes (13) një strukturë mbështetëse (12) e cila është në mënyrë të preferuar e përshkueshme për dritën e dukshme është printuar në një nënshtrësë (5) mbi të cilën komponenti optik (2) është printuar.

(11) **10782**

(97) EP3411402 / 22/12/2021

(96) 17703376.8 / 02/02/2017

(22) 21/01/2022

(21) AL/P/ 2022/45

(54) **QELIZA T BISPECIFIKE BCMA DHE CD3 QË ANGAXHOJNË KONSTRUKTE ANTITRUPI**

30/03/2022

(30) 201662290831 P 03/02/2016 US

(71) Amgen Inc. and Amgen Research (Munich) GmbH

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, US ;Staffelseestrasse 2, 81477 München, DE

(72) RAUM, Tobias (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich); KUFER, Peter (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich); WOLF, Andreas (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich); HOFFMANN, Patrick (c/o Amgen

Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich); MUENZ, Markus (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich); BROZY, Johannes (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich); FRIEDRICH, Matthias (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich); RATTEL, Benno (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich); BOGNER, Pamela (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich); POMPE, Cornelius (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelsestrasse 2, 81477 Munich)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një konstrukt antitrupi me varg të vetëm që përfshin:

- një domen të parë i cili lidhet te BCMA,
- një domen të dytë i cili lidhet te një epitop jashtëqelizor i vargut njerëzor dhe/ose *Macaca* CD3ε; dhe
- një domen të tretë i cili përfshin dy monomerë polipeptidi, secili që përfshin një artikulation, një domen CH2 dhe një domen CH3, ku dy monomerët e sipërpërmendur të polipeptidit janë bashkuar te njëri tjetri nëpërmjet një lidhësi peptid.

2. Konstrukti i antitrupit i pretendimit 1, ku domeni i tretë i sipërpërmendur përfshin në një rregull amino deri në karboksil:

artikulacion -CH2-CH3-lidhës- artikulation -CH2-CH3.

3. Konstrukti i antitrupit i pretendimit 1 ose 2, ku secili prej monomerëve të sipërpërmendur të polipeptidit ka një sekuençë amino acide që është të paktën 90% identike me një sekuençë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 17-24.

4. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku secili prej monomerëve të sipërpërmendur të polipeptidit ka një sekuençë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 17-24.

5. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku domeni CH2 përfshin një urë cisteinë disulfide brenda domenit.

6. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku

- (i) domeni i parë përfshin dy domene të ndryshueshëm të antitrupit dhe domeni i dytë përfshin dy domene të ndryshueshëm të antitrupit;

- (ii) domeni i parë përfshin një domen të ndryshueshëm të antitrupit dhe domeni i dytë përfshin dy domene të ndryshueshëm të antitrupit;
- (iii) domeni i parë përfshin dy domene të ndryshueshëm të antitrupit dhe domeni i dytë përfshin një domen të ndryshueshëm të antitrupit; ose
- (iv) domeni i parë përfshin një domen të ndryshueshëm të antitrupit dhe domeni i dytë përfshin një domen të ndryshueshëm të antitrupit.

7. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku domeni i parë dhe i dytë janë bashkuar te domeni i tretë nëpërmjet një lidhësi peptid.

8. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin në një rregull amino deri në karboksil:

- (a) domeni i parë;
- (b) një lidhës peptid që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 1-3;
- (c) domeni i dytë;
- (d) një lidhës peptid që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 9, 10, 11 dhe 12;
- (e) monomeri i parë i polipeptidit i domenit të tretë;
- (f) një lidhës peptid që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 5, 6, 7 dhe 8; dhe
- (g) monomeri i dytë i polipeptidit i domenit të tretë.

9. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin në një rregull amino deri në karboksil:

- (a) domeni i parë që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 53, 59, 71, 77, 89 ose 95;
- (b) një lidhës peptid që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 1-3;
- (c) domeni i dytë që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128 ose 129, ose SEQ ID NO: 15;
- (d) një lidhës peptid që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 9, 10, 11 dhe 12;

(e) monomeri i parë i polipeptidit i domenit të tretë që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 17-24;

(f) një lidhës peptid që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 5, 6, 7 dhe 8; dhe

(g) monomeri i dytë i polipeptidit i domenit të tretë që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 17-24.

10. Konstrukti i antitrupit i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 55, 56, 61, 62, 73, 74, 79, 80, 91, 92, 97 dhe 98.

11. Një polinukleotid që kodon një konstrukt antitrupi siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme.

12. Një vektor që përfshin një polinukleotid siç përcaktohet në pretendimin 11.

13. Një qelizë mbartëse e transformuar ose e transfektuar me polinukleotidin siç përcaktohet në pretendimin 11 ose me vektorin siç përcaktohet në pretendimin 12.

14. Një proces për prodhimin e një konstrukti të antitrupit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, procesi i sipërpërmendur që përfshin kultivimin e një qelize mbartëse siç përcaktohet në pretendimin 13 në kushte që lejojnë shprehjen e konstruktit të antitrupit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 10 dhe rikuperimin e konstruktit të antitrupit të prodhuar nga kultura.

15. Një kompozim farmaceutik që përfshin një konstrukt të antitrupit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ose të prodhuar sipas procesit të pretendimit 14.

16. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 15, i cili është i qëndrueshëm për të paktën katër javë në rreth - 20°C.

17. Konstrukti i antitrupit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10 për përdorim në parandalimin ose trajtimin e një tumori ose një sëmundje autoimune.

18. Konstrukti i antitrupit për përdorim i pretendimit 17, ku tumori është të zgjedhur nga grupi i përbërë prej mielomës së shumëfishtë, plazmacitomës, leuçemisë së qelizave të plazmës, makroglobulinemisë së

Waldenstrom, plazmocitoma e kockës solitare, plazmacitomës jashtëmedulare, mielomës osteosklerotike, mielomës së shumëfishtë që digjet, limfomës jo-Hodgkin të qelizave B , leuçemisë limfocitike kronike, dhe limfomës së Hodgkin.

19. Një kuti që përfshin një konstrukt antitrupi sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ose të prodhuar sipas procesit të pretendimit 14, një polinukleotid siç përcaktohet në pretendimin 11, një vektor siç përcaktohet në pretendimin 12, dhe/ose një qelizë mbartëse siç përcaktohet në pretendimin 13.

(11) **10783**

(97) EP3704118 / 12/01/2022

(96) 18804177.6 / 29/10/2018

(22) 24/01/2022

(21) AL/P/ 2022/46

(54) **AMINOIMIDAZOPIRIDINET SI FRENUES TË KINAZËS**

30/03/2022

(30) 201762578607 P 30/10/2017 US and 201862626853 P 06/02/2018 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

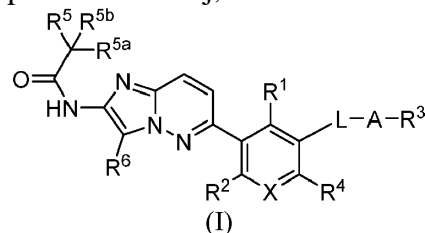
(72) GUERNON, Jason M. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); MACOR, John E. (c/o Sanofi153 2nd Avenue, WalthamMassachusetts 02451); SHI, Jianliang (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); LUO, Guanglin (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); HART, Amy C. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); DZIERBA, Carolyn Diane (c/o Bristol-Myers Squibb Company100 Binney Street, CambridgeMA 02142); SPERGEL, Steven H. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); MERTZMAN, Michael E. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543) ;PITTS, William J. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08643)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

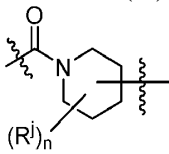
1. Një përbërës me formulë (I), ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat farmaceutikisht i pranueshëm i tij, ku



R¹ është H, halo, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ haloalkil, C₁₋₃ deuterioalkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkoksi, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkoksi, ose C₁₋₃ deuterioalkoksi;

R² është H, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkil, C₁₋₃ haloalkoksi, C₁₋₃ deuterioalkil, C₁₋₃ deuterioalkoksi, halo, NH₂, ose CN;

L është C(O)NR^a ose



përndryshe, -L-A- është -CH₂-NR^aC(O)-;

R^a është në mënyrë të pavarur H, C₁₋₄ alkil, ose C₁₋₄ deuterioalkil;

përndryshe, R^a është ((fosfonoksi)alkilkarboniloksi)alkil, ((amino)alkilkarboniloksi)alkil, ((amino)cikloalkilkarboniloksi)alkil, (((fosfonoksi)alkil)karboniloksi)alkil)oksi karbonil, (((fosfonoksi)cikloalkil)karboniloksi)alkil)oksi karbonil, (((amino)alkil)karboniloksi)alkil)oksi karbonil, (((amino)cikloalkil)karboniloksi)alkil)oksikarbonil, ose (((fosfonoksi)(alkoksi)benzoi)alkil)oksi karbonil;

A është C₁₋₄ alkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C₁₋₄ alkoksi i zëvendësuar me 0-1 OH, C₁₋

4 deuterioalkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C₃₋₆ cikloalkil-C₁₋₃-alkil-, C₁₋₃-alkil-C₃₋₆ cikloalkil-, heterociklil-C₀₋₃ alkil, ku alkili është i zëvendësuar me 0-1 OH dhe heterocikli është një unazë 3-6 anëtarëshe që përmban 1-2 heteroatome të përzgjedhur nga O, N, ose S dhe është e zëvendësuar me 0-2 OH, halo, ose C₁₋₃ alkil;

R³ është fenil, ose një heterocikël 5 deri 6 anëtarësh që ka 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N dhe O, ku çdo grup fenil ose heteroaril është i zëvendësuar me 0-3 R^{3a};

R^{3a} është halo, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, hidroksi-C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ deuterioalkil, C₁₋₆ deuterioalkoksi, C₁₋₆ haloalkil, C₁₋₆ haloalkoksi, C₃₋₆ cikloalkil, C₃₋₆ halocikloalkil, C₃₋₆ cikloalkoksi, C₃₋₆ cikloalkil-C₁₋₃ alkoksi-, C₃₋₆ cikloalkil-C₁₋₃ deuterioalkoksi-, C₃₋₆ cikloalkil-C₁₋₃ haloalkoksi-, C₁₋₆ alkoksi-C₁₋₃ alkil-, C₃₋₆ cikloalkoksi-C₁₋₃ alkil-, C₁₋₄ alkil-SO₂-, C₃₋₆ cikloalkil-SO₂-, aril, C₆₋₁₀ aril-O-, C₆₋₁₀ aril-S-, NR^cR^dCO-, (OH)₂P(O)-O-, heterocikël -, heterocikël -O-, heterocikël -CH₂-, heterocikël -C(O)-, ku çdo heterocikël është në mënyrë të pavarur një unazë 4-6 anëtarëshe që përmban 1-2 heteroatome të përzgjedhur nga N dhe O, dhe ku çdo alkil, cikloalkil, aril, ose heterocikël është i zëvendësuar me 0-2 R^b;

përndryshe, 2 R^{3a} tek atomet fqinjë mund të bashkohen për të formuar -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-(CH₂)₃- ose -O-(CH₂)₂-O-;

R^b, në çdo shfaqje, është në mënyrë të pavarur OH, C₁₋₃ alkil, hidroksi C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ alkoksi, halo, C=O, ose C₁₋₃ haloalkil, ose C₃₋₆ cikloalkil;

R^c dhe R^d përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ deuterioalkil, C₃₋₆ cikloalkil, ose merren së bashku me N te i cili ata bashkohen (fqinjëzohen) për të formuar një unazë heterociklike 4-6 anëtarëshe, me 0-1 heteroatome shtesë të përzgjedhur nga N, O dhe S, dhe që zëvendësohen me 0-4 zëvendësues të përzgjedhur nga deuterium ose halo;

R⁴ është H, Cl, F, Br, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ haloalkil, C₁₋₄ deuterioalkil, C₁₋₄ deuterioalkoksi, ciklopropil, ose NR^eR^f;

R^e dhe R^f përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ deuterioalkil, C₃₋₆ cikloalkil, ose merren së bashku me N te i cili ata bashkohen për të formuar një unazë 4-6 anëtarëshe të zëvendësuar me 0-4 zëvendësues të përzgjedhur nga deuterium ose halo;

R⁵ është H, HO-, C₁₋₃ alkil-C(O)O-, CN, C₁₋₃ alkoksi, NR^gR^h-, (OH)₂P(O)O-, ose NH₂CHR⁸CO-ku R⁸ është H, C₁₋₃ alkil, ose C₁₋₃ alkoksi-C₁₋₃ alkil;

R^{5a} dhe R^{5b} përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₃ alkil,

ose R^{5a} dhe R^{5b} merren së bashku për të formuar një unazë karbociklike ose heterociklike 3-6 anëtarëshe që është e zëvendësuar me 0-2 F, C₁₋₃ alkil, ose C₁₋₃ haloalkil, ku unaza heterociklike ka 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, O, dhe S;

ose R⁵ mungon dhe R^{5a} dhe R^{5b} merren së bashku për të formuar një unazë karbociklike ose heterociklike 3-6 anëtarëshe që është e zëvendësuar me 0-1 F, ose C₁₋₃ alkil, ku unaza heterociklike ka 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, O, dhe S;

R^g dhe R^h përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ deuterioalkil, or C₃₋₆ cikloalkil;

përndryshe, R^g dhe R^h , së bashku me azotin te i cili ata fqinjëzohen, bashkohen për të formuar piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, ose azetidini, cilido prej të cilëve është i zëvendësuar me 0-3 R^i ;

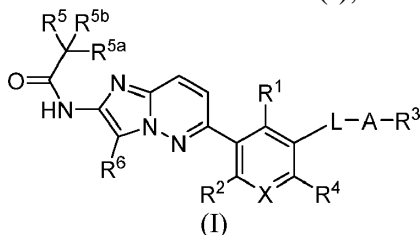
R^i është C_{1-3} alkil, halo, ose C_{1-3} haloalkil;

R^j është halo ose OH;

R^k është H, ose C_{1-3} alkil;

X është N ose C- R^7 ; ku R^7 është H, halo, CN, C_{1-3} alkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkil, ose C_{1-3} haloalkoksi; dhe n është 0, 1, ose 2.

2. Përbërësi me formulë (I), ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku



R^1 është H, halo, C_{1-3} alkil, C_{1-3} haloalkil, C_{1-3} deuterioalkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkoksi, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkoksi, ose C_{1-3} deuterioalkoksi;

R^2 është H, C_{1-3} alkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkil, C_{1-3} haloalkoksi, C_{1-3} deuterioalkil, C_{1-3} deuterioalkoksi, halo, NH_2 , ose CN;

L është $C(O)NR^a$ ose $-NR^aC(O)-$;

përndryshe, $-L-A-$ është $-CH_2-NR^aC(O)-$;

R^a është në mënyrë të pavarur H, C_{1-4} alkil, ose C_{1-4} deuterioalkil;

A është C_{1-4} alkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C_{1-4} deuterioalkil i zëvendësuar me 0-1 OH,

C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -alkil- C_{3-6} cikloalkil-;

R^3 është fenil, ose një heterocikël 5 deri 6 anëtarësh që ka 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N dhe O, ku cilido prej grupeve fenil ose heteroaril është i zëvendësuar me 0-3 R^{3a} ;

R^{3a} është halo, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, hidroksi- C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} deuterioalkil, C_{1-6} deuterioalkoksi, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} haloalkoksi, C_{3-6} cikloalkil, C_{3-6} halocikloalkil, C_{3-6} cikloalkoksi, C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} alkoksi-, C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} deuterioalkoksi-, C_{3-6} cikloalkil- C_{1-3} haloalkoksi-, C_{1-6} alkoksi- C_{1-3} alkil-, C_{3-6} cikloalkoksi- C_{1-3} alkil-, C_{1-4} alkil- SO_2 -, C_{3-6} cikloalkil- SO_2 -, C_{6-10} aril-S-, NR^cR^dCO -, heterocikël -, heterocikël -O-, heterocikël - CH_2 -, ku çdo heterocikël është në mënyrë të pavarur një unazë 4-6 anëtarëshe që ka 1-2 heteroatome të përzgjedhur nga N dhe O, dhe ku çdo alkil, cikloalkil, ose heterocikël është i zëvendësuar me 0-2 R^b ;

R^b , në çdo shfaqje, është në mënyrë të pavarur C_{1-3} alkil, halo, C=O, ose C_{1-3} haloalkil;

R^c dhe R^d përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-3} alkil, C_{1-3} deuterioalkil, C_{3-6} cikloalkil, ose merren së bashku me N te i cili ata bashkohen për të formuar një unazë heterociklike 4-6 anëtarëshe, që ka 0-1 heteroatome shtesë të përzgjedhur nga N, O dhe S, dhe që zëvendësohen me 0-4 zëvendësues të përzgjedhur nga deuterium ose halo;

R^4 është H, Cl, F, Br, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} haloalkil, C_{1-4} deuterioalkil, C_{1-4} deuterioalkoksi, ciklopropil, ose NR^eR^f ;

R^e dhe R^f përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-3} alkil, C_{1-3} deuterioalkil, C_{3-6} cikloalkil, ose merren së bashku me N te i cili ata bashkohen për të formuar një unazë 4-6 anëtarëshe të zëvendësuar me 0-4 zëvendësues të përzgjedhur nga deuterium ose halo;

R^5 është H, HO-, C_{1-3} alkil-C(O)O-, CN, C_{1-3} alkoksi, NR^gR^h -, $(OH)_2P(O)O$ -, ose NH_2CHR^8CO - ku R^8 është H, C_{1-3} alkil, ose C_{1-3} alkoksi- C_{1-3} alkil;

R^{5a} dhe R^{5b} përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-3} alkil,

ose R^{5a} dhe R^{5b} merren së bashku për të formuar një unazë karbociklike ose heterociklike 3-6 anëtarëshe që është e zëvendësuar me 0-1 F, ose C_{1-3} alkil, ku unaza heterociklike ka 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, O, dhe S;
ose R^5 mungon dhe R^{5a} dhe R^{5b} merren së bashku për të formuar një unazë karbociklike ose heterociklike 3-6 anëtarëshe që është e zëvendësuar me 0-1 F, ose C_{1-3} alkil, ku unaza heterociklike ka 0-2 heteroatome të përzgjedhur nga N, O, dhe S;
 R^g dhe R^h përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-3} alkil, C_{1-3} deuterioalkil, ose C_{3-6} cikloalkil;
 R^6 është H, ose C_{1-3} alkil;
X është N ose $C-R^7$; ku R^7 është H, halo, CN, C_{1-3} alkil, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} haloalkil, ose C_{1-3} haloalkoksi.

3. Një përbërës sipas pretendimeve 1-2, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku R^3 është fenil, ose piridinil, ose pirrolil, cilido prej të cilëve është i zëvendësuar me 0-3 R^{3a} .
4. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-3, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku A është C_{1-4} alkil i zëvendësuar me 0-1 OH, C_{1-4} deuterioalkil i zëvendësuar me 0-1 OH.
5. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-4, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku R^3 është fenil, i zëvendësuar me 0-3 R^{3a} .
6. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-5, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku R^{3a} është halo, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi ose NR^cR^dCO- .
7. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-5, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku
 R^1 është H, ose C_{1-4} alkil;
 R^2 është H, C_{1-3} alkil, ose C_{1-3} alkoksi;
 R^4 është H, Cl, F, ose C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi.
8. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-7, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku A është $-CH_2-$, CD_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CD_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$, ose $-CH_2-$ ciklopropil-.
9. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku
L është $C(O)NH$;
 R^6 është H;
X është N ose CR^7 ; dhe
 R^7 është H ose halo.
10. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku X është N.
11. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9 ose një stereoizomer, tautomer, kripë ose solvat i tij, ku X është CR^7 .
12. Një përbërës sipas pretendimit 1, ose kripë e tij, ku përbërësi përzgjidhet nga:
N-[(5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il})-2-metilpiridin-3-il]metil]-2-fluor-5-(trifluormetoksi)benzamid;
N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil](D₂)metil}-5-[2-(2-hidroxiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

2-metoksi-5-[2-(2-metoksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksi-3-karboksamid;
 5-[2-(2-cianoacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-2-metoksi-3-karboksamid;
 5-[2-(2-ciano-2,2-dimetilacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-2-metoksi-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksi-6-metil-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksi-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-[2-(2-hidroksi-2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metoksi-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-({2-[(1-hidroksipropan-2-il)oksi]fenil}metil)-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-(trifluormetil)piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[2-(propan-2-iloksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentiloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-3-karboksamid;
 N-[3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-3-karboksamid;
 2-fluor-N-(6-{3-[(3-fenilbutil)karbamoil]fenil}imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-4-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-(3-fenilbutil)piridin-3-karboksamid;
 5-[2-(2-ciano-2,2-dimetilacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-[(2-{[2-(hidroksimetil)fenil]sulfanil}fenil)metil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-[2-(2-ciano-2,2-dimetilacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-[2-(2-ciano-2,2-dimetilacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksi-3-karboksamid;

5-[2-(2-ciano-2,2-dimetilacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{{5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil}metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-2-(trifluormetil)piridin-3-karboksamid;
 N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,6-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(trifluormetil)piridin-3-karboksamid;
 5-[2-(2-cianoacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metoksi-N-{{2-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 5-[2-(2-cianoacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-5-[2-(2-hidroksi-2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-(2-fluor-5-metoksibenzil)-2,6-dimetilnikotinamid;
 N-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)benzil)-5-(2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2,6-dimetilnikotinamid;
 N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(2-fluor-5-metoksifenil)metil]-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-6-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil}metil}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksan-3-iloksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-[(3R)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-[(3S)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil}(deutero)metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksetan-3-iloksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{2-[ciklopropil(deutero)metoksi]-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid};
 N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,4-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D₃)metoksi-N-{{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};

N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D3)metoksi piridin-3-karboksamid;
 N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D3)metoksi piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(D3)metoksi-N-{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-(D3)metoksi piridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-3-iloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(3S)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(3R)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(2-metiloksan-4-il)oksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-[(2-{[(2R,6S)-2,6-dimetiloksan-4-il]oksi}-3-fluorfenil)metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-({2-[(2,6-dimetiloksan-4-il)oksi]-3,5-difluorfenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetil-N-{[3-(2,2,2-trifluoretoksi)piridin-2-il]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil](deutero)metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-deutero)etil]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetil-N-{[2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[5-fluor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetil-N-{[3-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetil-N-{[3-(trifluormetil)fenil](deutero)metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](deutero)metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](deutero)metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksetan-3-iloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[3-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklopropilmetoksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]pyndazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklopentilmetoksi)piridin-3-il}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklopentilmetoksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklobutilmetoksi)piridin-3-il}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetil-N-{{3-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetil-N-{{2-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklopentilmetoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{3,5-difluor-2-[(3S)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}(deutero)metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-{{3,5-difluor-2-[(2-metiloksan-4-il)oksi]fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

N-{{2-(ciklobutilmetoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

N-{{3,5-difluor-2-[(3S)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

N-{{3,5-difluor-2-(oksan-3-iloksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(2-fluor-5-metoksifenil)metil]-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{3-(2,2,2-trifluoretoksi)piridin-2-il}metil}piridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-6-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil}metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

N-{{2-[(2,6-dimetiloksan-4-il)oksi]-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-[(1R)-1-[2-(trifluormetil)fenil]etil]piridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{5-fluor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil}metil}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-
 deuterio)etil]-2-metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-
 deuterio)etil]-2-metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{2-(2,2,2-
 trifluoretoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-
 deuterio)etil]-2-metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{3-
 (trifluormetil)fenil}(deuterio)metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}(deuterio)metil}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{(1R)-1-[3-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-
 deuterio)etil}piridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{2-[(morfolin-4-
 il)metil]fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{2-[(propan-2-
 iloksi)metil]fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksetan-3-iloksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(2-metilpropoksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{2-(2-
 metilpropoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{{2-ciklopropoksi-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{4-fluor-2-(trifluormetoksi)fenil}metil}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{2-[ciklopropil}(deuterio)metoksi]-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-
 b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{1-[2-(ciklopropilmetoksi)-6-fluorfenil]etil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{1-[3-
 (trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};
 N-{{1-[2-(ciklopropilmetoksi)-6-fluorfenil]etil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{1-[3-
 (trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{3-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-
 3-karboksamid;
 N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,6-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-6-(oksan-4-iloksi)fenil}metil}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;

N-{1-[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]etil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(1-ciklopropiletoksi)-3,4-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(1-ciklopropiletoksi)-3,4-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{1-[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]etil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(1-ciklopropiletoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(1-ciklopropiletoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[3-(1-ciklopropiletoksi)piridin-2-il]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[3-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[3-(ciklopropilmetoksi)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-[(3,6-difluor-2-metoksifenil)metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[3-(ciklopropilmetoksi)-4-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-metil-N-{[3-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(1-ciklopropiletoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](deutero)metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-klor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(1-ciklopropiletoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-4,6-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[4-fluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil]metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-((3,5-difluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)metil-d2)-2-metoksiniotinamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;

N-{[2-(ciklobutilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3 -karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentiloksi)-6-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-
 3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropanesulfonil)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3 -karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentiloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-
 3 -karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]metil}piridin-
 3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[1S,2S)-2-(4-fluorfenil)ciklopropil]metil}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{[2-(morfolin-4-il)fenil]metil}piridin-
 3-karboksamid;
 N-{[3-(ciklopentiloksi)piridin-2-il]metil}-5- {2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3 -karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{[2-(propan-2-
 iloksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentiloksi)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-({2-[(2,6-dimetiloksan-4-il)oksi]-3,5-difluorfenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-
 b]piridazin-6-il}-2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-[(2-{[(2R,6S)-2,6-dimetiloksan-4-il]oksi}-3-fluorfenil)metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-
 b]piridazin-6-il}-2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(3R)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-
 2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-3-iloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 (deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(3S)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-
 2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(2-metiloksan-4-il)oksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-
 il}-2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-6-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil]-2-
 (deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({2-[ciklopropil(deutero)metoksi]-3,5-difluorfenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-
 b]piridazin-6-il}-2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](deutero)metil]-
 2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,4-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 (deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-
 (deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(deutero)metoksi-6-metil-N-[[2-
 (trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]-2-
 (deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;

N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-(deutero)metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil](deutero)metil}-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-5-[2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-3-iloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(3S)-oxolan-3-iloksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({3,5-difluor-2-[(2-metiloksan-4-il)oksi]fenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-({2-[(2,6-dimetiloksan-4-il)oksi]-3,5-difluorfenil}metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-6-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[4-(trifluormetil)piridin-2-il]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil](deutero)metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[3-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[5-fluor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-deutero)etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](2,2,2-deutero)etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil](deutero)metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[3-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](deutero)metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,4-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklobutilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopentilmetoksi)piridin-3-il]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopentilmetoksi)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklobutilmetoksi)-6-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[3-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopentiloksi)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopentiloksi)-6-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[2-(oxolan-3-iloksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopentiloksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-6-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{[2-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-6-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](2,2,2-deutero)etil]-6-metilpiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](deutero)metil}-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-6-metil-N-(3-fenilbutil)piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-6-metil-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]piridin-3-karboksamid;
 N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-(3-fenilbutil)piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentiloksi)-6-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[3-(ciklopentiloksi)piridin-2-il]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentiloksi)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-({2-[ciklopropil(deutero)metoksi]-3,5-difluorfenil}metil)-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil](deutero)metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksiopropil]-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-3,4-difluorfenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-N-{[3-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[4-fluor-3-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksi-5-{2-propanamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-(3-fenilbutil)piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{3-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N-{{2-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{{2-[ciklopropil(deutero)metoksi]-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamido-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-3-piridin-3-karboksamid;
 N-{{5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil}metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metoksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metoksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metoksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 2-metoksi-5-[2-(2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-{{2-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,4-difluorfenil}metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 N-{{3,5-difluor-2-(oksan-4-iloksi)fenil}metil}-2-metoksi-5-[2-(2-metilpropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piridin-3-karboksamid;
 2-klor-N-{{2-[ciklopropil(deutero)metoksi]-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 2-klor-N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-(trifluormetoksi)fenil]etil}piridin-3-karboksamid};
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{3-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 2-klor-N-{{2-(1-ciklobutiletoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 2-klor-N-{{2-klor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid};
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{3-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}metil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N,6-dimetil-N-{{3-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil}(deutero)metil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-N,6-dimetil-N-{{2-(trifluormetoksi)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-4,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{3,6-difluor-2-metoksifenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,4-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil}(deutero)metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklobutilmetoksi)-3-fluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{1-{{3-(trifluormetoksi)fenil}etil}piridin-3-karboksamid};
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{1-{{2-(trifluormetoksi)fenil}etil}piridin-3-karboksamid};
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{1-{{2-(trifluormetoksi)fenil}etil}piridin-3-karboksamid};
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{1-{{3-(trifluormetoksi)fenil}etil}piridin-3-karboksamid};
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{3-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklobutilmetoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{2-(trifluormetoksi)fenil}(deutero)metil}piridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil}metil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-4,6-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3-fluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(ciklopropilmetoksi)-3,5-difluorfenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(1-ciklopentiletoksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{{2-(1-ciklopentiletoksi)fenil}metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{2-{{3-(trifluormetoksi)fenil}etil}piridin-3-karboksamid};
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{{3-(trifluormetil)fenil}metil}piridin-3-karboksamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{[2-(oxolan-3-iloksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{[2-(oxolan-3-iloksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentilmetoksi)-4,6-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]pyndazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-([2-[(4,4-difluorciklohexil)metoksi]fenil]metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[3-(ciklopentilmetoksi)piridin-2-il]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentilmetoksi)piridin-3-il]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklobutilmetoksi)piridin-3-il]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentilmetoksi)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopentilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)-4-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]pyndazin-6-il}-2-metoksi-6-metilpiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksi-6-metil-N-{[3-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 2-((6-(5-((2-fluor-5-(trifluormetoksi)benzil)karbamoil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)amino)-2-oxoetil dihidrogen fosfate;
 6-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[5-fluor-2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 6-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[5-fluor-2-(trifluormetoksi)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 N-{[2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-3,5-difluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metoksipiridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{[2-fluor-6-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil]metil}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 N-{[5-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-dimetilpiridin-3-karboksamid;
 ({6-[5-([2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil)karbamoil]-2,6-dimetilpiridin-3-il}imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)karbamoil)metil acetate;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-etil-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-etil-N-{[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}piridin-3-karboksamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-N,2-dimetilpiridin-3-karboksamid;

N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]-2-metil-5-(2-{2-[4-(trifluormetil)piperidin-1-il]acetamido}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-karboksamid;
N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]-2-metil-5-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]-2-metil-5-{2-[2-(pirrolidin-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
5-{2-[2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-[2-(3,3-difluorazetidid-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metil-5-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metil-5-{2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
5-{2-[2-(dimetilamino)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-((R)-1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil)-5-(2-((S)-2-hidroksiopropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilnikotinamid;
N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metil-5-{2-[2-(metilamino)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
5-[2-(2-aminoacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
{[6-(5-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]karbamoil)-6-metilpiridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]karbamoil}metil acetate;
N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksiopropil]-5-{2-[2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksiopropil]-5-{2-[2-(3,3-difluorazetidid-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksiopropil]-2-metil-5-{2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksiopropil]-2-metil-5-{2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}piridin-3-karboksamid;
N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksiopropil]-5-{2-[2-(dimetilamino)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{1-[1-(4-fluorfenil)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-{1-[(4-klorfenil)metil]-1H-imidazol-4-il}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-{1-[(4-fluorfenil)metil]-1H-imidazol-4-il}-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-5-12-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}1-2-metilpiridin-3-karboksamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[6-(5-{3-[(4-fluorfenil)(hidroksi)metil]piperidine-1-karbonil}-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]acetamid;
5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[3-(4-fluorfenil)-2-hidroksi-2-metilpropil]-2-metilpiridin-3-karboksamid;
N-[6-(5-{3-[(4-fluorfenil)metil]-3-hidroksiopiperidine-1-karbonil}-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]acetamid;

5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-fluor-N-(2-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzil)-2-metilbenzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metilbenzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-2-metilbenzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-N-{{2-fluor-3-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metilbenzamid;

N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-[2-(dimetilamino)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-2-metilbenzamid;

N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-3-fluor-2-metil-5-{2-[2-(metilamino)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}benzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-2-metil-N-[(2-fenoksifenil)metil]benzamid;

N-{{2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-6-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-2-metilbenzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,3-difluor-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}benzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,3-difluor-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]benzamid;

3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,4,5-trifluor-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}benzamid;

3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,4,5-trifluor-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}benzamid;

N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-fluorbenzamid;

5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-fluor-N-{{2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil}-2-metoksibenzamid;

3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-fluor-N-{{2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-4-metilbenzamid;

N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-fluor-4-metilbenzamid;

N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metoksibenzamid;

3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]-6-metoksibenzamid;

N-{{2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-5-fluorfenil]metil}-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metoksibenzamid;

N-{{2-(ciklopropilmetoksi)fenil]metil}-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metoksibenzamid;

(R)-3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluor-N-(1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d3)-6-metoksibenzamid;

3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-difluor-N-[(1S)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]benzamid;

(R)-3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2,6-difluor-N-(1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d3)benzamid;

N-{{2-(4,4-difluorpiperidine-1-karbonil)-5-fluorfenil]metil}-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,6-difluorbenzamid;

N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,4-dimetilbenzamid;

N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,4-dimetilbenzamid;

N-{[3-klor-2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,4-dimetilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]metil]-2-(trifluormetil)benzamid;
 2-klor-N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}benzamid;
 2-klor-N-[[2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-5-fluorfenil]metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}benzamid;
 6-klor-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]benzamid;
 6-klor-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-N-[[2-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metil]benzamid;
 6-klor-N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluorbenzamid;
 6-klor-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-N-[[4-(trifluormetoksi)fenil]metil]benzamid;
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-4-fluor-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]etil]benzamid;
 2-klor-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]-4-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]-2-metilbenzamid;
 (S)-N-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)benzil)-5-(2-(2-hidroksipropanamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilbenzamid;
 (R)-5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-metilbenzamid;
 N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilbenzamid;
 N-[(3S)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilbenzamid;
 N-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-(2-hidroksi-3-fenoksipropil)-2-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[1,2S)-2-(4-fluorfenil)ciklopropil]metil]-2-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metil]-2-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[5-fluor-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]metil]-2-metilbenzamid;
 N-[[5-(3,3-difluorazetidine-1-karbonil)-2-fluorfenil]metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilbenzamid;
 N-[[2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-4-fluorfenil]metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilbenzamid;
 N-[[5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-karbonil)-2-fluorfenil]metil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilbenzamid;
 N-((3,5-difluor-2-[(3S)-3-hidroksipirrolidin-1-karbonil]fenil)metil)-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[5-fluor-2-(piperidine-1-karbonil)fenil]metil]-2-metilbenzamid;
 N-[[5-(1-ciklopropil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorfenil]metil]-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metilbenzamid;

N-{[2-(1-ciklopropil-1H-pirazol-4-il)-5-fluorfenil]metil}-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metilbenzamid;
 N-{[2-(3,3-difluorpirrolidin-1-karbonil)-3,4-difluorfenil]metil}-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metilbenzamid;
 (R)-3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluor-N-(1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d3)-6-metilbenzamid;
 (R)-3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluor-N-(1-(2-fluor-5-(trifluormetil)fenil)etil-2,2,2-d3)-6-metilbenzamid;
 N-[(3,5-difluor-2-metoksifenil)metil]-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-6-metilbenzamid;
 N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-4-fluor-2-metilbenzamid;
 N-{[5-(2,2-dimetilpirrolidin-1-karbonil)-2-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-4-fluor-2-metilbenzamid;
 5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)benzil)-2-(metoksi-d3)-4-metilbenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]-2-metoksibenzamid;
 N-{[2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-karbonil)-5-fluorfenil]metil}-5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-4-fluor-2-metoksibenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-4-fluor-N-[(2-fluor-6-metoksifenil)metil]-2-metoksibenzamid;
 5-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]-2-metoksi-4-metilbenzamid;
 N-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)benzil)-5-(2-(2-hidroksiacetamido)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoksi-4-metilbenzamid;
 3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,4-difluor-N-[(1R)-1-[2-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etil]benzamid;
 3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]benzamid;
 3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-(5-(2,2-dimetilazetidine-1-karbonil)-2-fluorbenzil)-2-fluorbenzamid;
 3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluor-N-((2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)metil-d2)benzamid;
 3-{2-[2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)acetamido]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-fluor-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]benzamid;
 N-[(3R)-3-(4-klorfenil)-3-hidroksipropil]-2-fluor-3-(2-{2-[4-(trifluormetil)piperidin-1-il]acetamido}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzamid;
 (S)-3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluor-N-(1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil-2,2,2-d3)-4-metilbenzamid; (429)
 3-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluor-N-((2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)metil-d2)-4-metilbenzamid;
 4-klor-3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]benzamid;
 3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-4-fluor-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]benzamid;
 3-{2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-[[2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil]metil]-4-metilbenzamid; dhe
 (R)-(((5-(2-acetamidoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilnikotinoil)(1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)etil)karbamoi)oksi)metil 3-metoksi-4-(fosfonoksi)benzoate.

13. Një përbërje farmaceutike që përmban një ose më shumë përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i tij, dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i tij, për përdorim në terapi.

15. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, ose një stereoizomer, tautomer, kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i tij, për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje të përzgjedhur nga sëmundja inflamatore e zorrëve, koliti ulçeroz, sëmundja e Crohn-it, psoriazis, artriti reumatoid (RA), dhe infarkti.

(11) **10784**

(97) EP3458053 / 08/12/2021

(96) 17800310.9 / 18/05/2017

(22) 24/01/2022

(21) AL/P/ 2022/47

(54) **PËRDORIMI I RILUZOLIT, PROILAÇEVE TË RILUZOLIT OSE ANALOGËVE TË RILUZOLIT ME IMUNOTERAPITË PËR MJEKIMIN E KANCERËVE**

30/03/2022

(30) 201662339433 P 20/05/2016 US

(71) Biohaven Therapeutics Ltd.

215 Church Street , New Haven, CT 06510, US

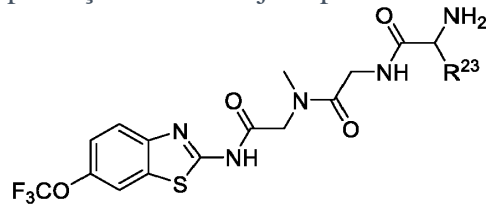
(72) CORIC, Vladimir (234 Church Street Suite 301, New HavenConnecticut 06520)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Riluzoli ose një kripë, solvat, anomer, enantiomer, hidrat ose proilaç farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe një frenues i pikës së kontrollit për përdorim në një metodë për mjekimin e kancerit në një pacient, ku proilaçet e riluzolit janë përbërës me formulën e mëposhtme;



ose një enantiomer, diastereomer, hidrat, solvat, kripë farmaceutikisht e pranueshme ose kompleks i tyre; ku R²³ përzgjidhet nga grupi i përbërës nga H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(cikloheksil), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂, dhe CH₂CH₂CONH₂.

2. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku riluzoli ose kripa, solvati, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit administrohen njëkohësisht ose në mënyrë sequenciale (njëri pas tjetrit) në kohë.

3. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i pikës së kontrollit targeton

PD-1, PD-L1 ose CTLA-4.

4. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i pikës së kontrollit përzgjidhet nga grupi i përbërë nga nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimum, PDR001, MEDI0680, atezolizumab, durvalumab dhe kombinime të tyre.

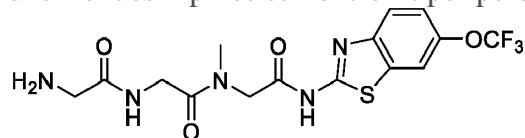
5. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit administrohen në kombinim ose në mënyrë sekuenciale me mjekime të tjera standarde të kujdesit kundër kancerit.

6. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i pikës së kontrollit është një anti-PD1 ose anti-PD-L1 dhe kanceri që mjekohet është glioblastoma.

7. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i pikës së kontrollit është një anti-PD1 ose anti-PD-L1 dhe kanceri që mjekohet është melanoma.

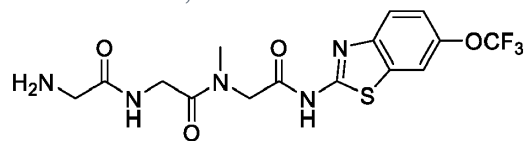
8. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 1, ku riluzoli ose kripa, solvati, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit janë në gjendje të ofrojnë një Raport Mbijetese Miu të paktën 2.0 në ditë 60 (MSR₆₀).

9. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorimin sipas pretendimit 1 ku proilaçi i riluzolit është;



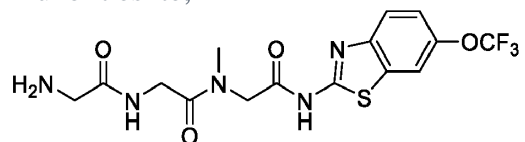
ose një hidrat, solvat, kripë farmaceutikisht e pranueshme ose kompleks i tyre.

10. Proilaçi i riluzolit dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 9, ku proilaçi i riluzolit është;



ose një hidrat, solvat, kripë farmaceutikisht e pranueshme ose kompleks i tyre.

11. Proilaçi i riluzolit dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas pretendimit 10, ku proilaçi i riluzolit është;



12. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku frenuesi i

pikës së kontrollit është nivolumab ose pembrolizumab.

13. Riluzoli ose kripa, tretësi, anomeri, enantiomeri, hidrati ose proilaçi farmaceutikisht i pranueshëm i tij dhe frenuesi i pikës së kontrollit për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 5 dhe 8 deri në 12, ku kanceri është glioblastomë ose melanomë.

(11) **10785**

(97) EP3515688 / 03/11/2021

(96) 17776981.7 / 20/09/2017

(22) 24/01/2022

(21) AL/P/ 2022/48

(54) **MËNYRË DHE SISTEM PRINTIMI PËR PRINTIMIN E NJË STRUKTURË TRE-DIMENSIONALE, NË VECANTI TË NJË KOMPONENTI OPTIK**

30/03/2022

(30) 16189571 20/09/2016 EP

(71) Luxexcel Holding B.V.

High Tech Campus 41, 5656 AE Eindhoven, NL

(72) BISKOP, Joris (, 4381 BK Vlissingen) ;BLOMAARD, Ricardo (, 4331 HT Middelburg)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Mënyrë për printimin e një strukture tre-dimensionale (2), në veçanti një komponenti optik, duke depozituar pika (6) të bojës së printimit krah për krah dhe njëra mbi tjetrën në disa hapa të njëpasnjëshëm depozitimi (10) me anë të një koke printimi (3), ku në çdo hap depozitimi (10) një numër pikash (6) nxirret njëkohësisht nga një mori hinkash nxjerrjeje (4) të kokës së printimit (3), ku koka e printimit (3) zhvendoset në lidhje me pikat e depozituara (6) në një hap lëvizës (12) të kryera midis të paktën dy hapave të njëpasnjëshëm depozitimi (10) në mënyrë të tillë që të paktën një pjesë e pikave (6) të depozitohen në të njëjtin pozicion në të paktën dy hapat e njëpasnjëshëm të depozitimit (10) nxirren nga dy hinka të ndryshme nxjerrjeje (4), ku koka e printimit (3) zhvendoset në lidhje me pikat e depozituara (6) sipas një skeme lëvizëse të paracaktuar,

karakterizohet në atë që skema e paracaktuar lëvizëse përcaktohet përpara printimit në varësi të gjeometrisë së strukturës tredimensionale (2) dhe në varësi të dimensioneve të kokës së printimit (3).

2. Mënyrë sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku skema e paracaktuar e lëvizjes përcaktohet përpara printimit në varësi të saktësisë së kërkuar nga struktura tre-dimensionale (2).

3. Mënyrë sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku paracaktimi i skemës lëvizëse përfshin zgjedhjen e një grupi kompensimi hinkash kompensuese (4") dhe zgjedhjen e një sekuence hapash të distancave të lëvizjes X dhe drejtimeve të lëvizjes ϕ me të cilat koka e printimit (3) zhvendoset në lidhje me pikat e depozituara (6) gjatë një sekuence hapash lëvizës (12).

4. Mënyrë sipas pretendimit 3, ku numri i hinkave kompensuese (4") në grupin e kompensimit zgjidhet në varësi të numrit të shtresave që do të printohen.

5. Mënyrë sipas pretendimeve 3 deri në 4, ku numri i hinkave kompensuese (4") të përdorura në një hap depozitimi (10) zgjidhet në varësi të gjerësisë së shtresës që do të printohet në hapin e depozitimit (10).

6. Mënyrë sipas pretendimeve 3 deri në 5, ku numri i hinkave kompensuese (4") ndryshon për të paktën dy hapa depozitimi (10).

7. Mënyrë sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 6, ku sekuenca e hapave zgjidhet e tillë që secila nga hinkat kompensuese (4") depoziton pikat (6) në çdo pozicion maksimumi një herë, d.m.th. gjatë maksimumit një hapi depozitimi (10).

8. Mënyrë sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 7, ku një nënsekuencë hapash është përcaktuar për secilën shtresë, e tillë që çdo pozicion ndodh vetëm një herë në sekuençën e hapave që përfshin të gjitha nënsekuencat e hapave dhe të gjithë hapat në sekuençën e hapave janë të përziera rastësisht duke përdorur një gjenerator të rastësishëm.

9. Mënyrë sipas njërit prej pretendimeve 3 deri në 8, ku distanca e lëvizjes X dhe/ose drejtimi i lëvizjes ϕ ndryshon gjatë të paktën dy hapave të lëvizjes (12).

10. Mënyrë sipas njërit prej pretendimeve 5 deri në 9, ku koka e printimit (3) zhvendoset në lidhje me pikat e depozituara (6) gjatë të paktën një hapi lëvizës (12) për një distancë lëvizëse X që është më e vogël se një distancë e hinkës D ndërmjet dy hinkave fqinje (4) gjatë hapit të lëvizjes (12).

11. Sistem printimi (1) për printimin e një strukture tre-dimensionale (2), në veçanti një komponent optik, ku sistemi i printimit përfshin një kontrollues të konfiguruar për të bërë që sistemi i printimit të kryejë një mënyrë sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku sistemi i printimi (1) përfshin një kokë printimi (3) për depozitimin e pikave (6) të bojës së printimit krahas krahas dhe njëra mbi tjetrën në disa hapa të njëpasnjëshëm depozitimi (10), ku koka e printimit (3) është e lëvizshme në lidhje me atë të depozituar pikat (6) në një hap lëvizës (12) të kryer midis të paktën dy hapave të njëpasnjëshëm të depozitimit (10) dhe ku koka e printimit (3) përfshin një sërë hinkash nxjerrjeje (4) për nxjerrjen e një numri pikash (6) njëkohësisht, ku sistemi i printimit (1) është konfiguruar në atë mënyrë që koka e printimit (3) të

zhvendoset në hapin lëvizës (12) në një mënyrë të tillë që pikat (6) të depozitohen në të njëjtin pozicion në të paktën dy hapat e njëpasnjëshëm të depozitimit (10) nxirren në së paku pjesërisht nga dy hinka të ndryshme nxjerrjeje (4), ku sistemi i printimit (1) është konfiguruar i tillë që koka e printimit (3) të zhvendoset në lidhje me pikat e depozituara (6) sipas një skeme lëvizëse të paracaktuar, **e karakterizuar në atë që** skema e paracaktuar e lëvizjes përcaktohet para printimit në varësi të gjeometrisë së strukturës tre-dimensionale (2) dhe në varësi të dimensioneve të kokës së printimit (3).

12. Sistem printimi (1) sipas pretendimit 11, ku sistemi i printimit (1) është konfiguruar në një mënyrë të tillë që koka e printimit (3) të zhvendoset në lidhje me pikat e depozituara (6) për një distancë lëvizëse X gjatë hapit të lëvizjes (12) dhe ku distanca e lëvizjes X ndryshon për të paktën dy hapa lëvizës (12).

13. Sistem printimi (1) sipas njërit prej pretendimeve 13 ose 14, ku sistemi i printimit (1) është konfiguruar në atë mënyrë që një drejtim lëvizës ϕ i lëvizjes relative midis kokës së printimit (3) dhe pikave të depozituara (6) ndryshon për të paktën dy hapa lëvizës (12).

(11) **10786**

(97) EP3615518 / 15/12/2021

(96) 18721975.3 / 20/04/2018

(22) 24/01/2022

(21) AL/P/ 2022/49

(54) **PROCESI PËR PRODHIMIN E VORTIOKSETINËS HBR NË FORMË-ALFA**

30/03/2022

(30) PA201700264 25/04/2017 DK

(71) H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK

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

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një proces për prodhimin e vortiooksetinës kristalore HBr në formë- α **t karakterizuar nga** reflektime XRPD në 5.85, 9.30, 17.49 dhe 18.58 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0.1^{\circ}$), procesi që përfshin hapat e

- a) përfitim e një tretësire të vortiooksetinës në toluen, ku tolueni është më shumë se 90% i pastër;
- b) përzierjen e tretësirës së sipërpërmendur të përftuar në hapin a) me HBr dhe C₁-C₃ acid karboksilik për të përftuar përzierjen b) në një temperaturë sipër 10 °C; dhe
- c) mbledhjen e precipitatit të përftuar në hapin b).

- 2.** Procesi sipas pretendimit 1 ku përqendrimi i vortioksetinës së përftuar në hapin a) është mes 10 g/l toluen dhe 500 g/l toluen.
- 3.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-2, ku përqendrimi i vortioksetinës së përftuar në hapin a) është mes 40 g/l toluen dhe 200 g/l toluen.
- 4.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3, ku tolueni esencialisht i pastër i sipërpërmendur përmban më shumë se 95 (w/w) % toluen.
- 5.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-4, ku temperatura e tretësirës së përftuar në hapin a) është mes 0 °C dhe refluks.
- 6.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-5, ku temperatura e tretësirës së përftuar në hapin a) është mes 25 °C dhe 40 °C.
- 7.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-5, ku temperatura e tretësirës së përftuar në hapin a) është mes 10 °C dhe 30 °C, e tillë si rreth 20 °C.
- 8.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-6, ku sasia e HBr në hapin b) është mes 0.9 dhe 2 mole ekuivalent në lidhje me sasinë e vortioksetinës së pranishme në tretësirën e përftuar në hapin a).
- 9.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-7 ku sasia e HBr në hapin b) është mes 1 dhe 1.3 mole ekuivalent në lidhje me sasinë e vortioksetinës së pranishme në tretësirën e përftuar në hapin a).
- 10.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-8, ku raporti molar HBr:C₁-C₃ acid karboksilik në hapin b) është 1:1 — deri në 1:10.
- 11.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-9, ku raporti molar HBr: C₁-C₃ acid karboksilik në përzierjen e sipërpërmendur të HBr në acidin acetik në hapin b) është 1:2 – deri në 1:4.
- 12.** Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-10, ku temperatura e përzierjes b) është sipër 10 °C dhe është 40 °C ose më poshtë.

13. Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-11, ku C₁-C₃ acidi karboksilik i sipërpërmendur është acid acetik.

14. Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-11, ku C₁-C₃ acidi karboksilik i sipërpërmendur është acid propionik.

15. Procesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-12 ku HBr i sipërpërmendur dhe C₁-C₃ acidi karboksilik i sipërpërmendur bashkë janë 33 (w/w) % HBr të tretur në acid acetik.

(11) **10778**

(97) EP2836790 / 27/10/2021

(96) 13775283.8 / 12/04/2013

(22) 25/01/2022

(21) AL/P/ 2022/50

(54) **MËNYRË DHE SISTEM PËR REGJISTRIMIN DHE TRANSMETIMIN E TË DHËNAVE NGA NJË ASET I LËVIZSHËM**

29/03/2022

(30) 201261624142 P 13/04/2012 US

(71) WI-Tronix, LLC

631 East Boughton Road, 240, Bolingbrook, IL 60440, US

(72) JORDAN, LAWRENCE B., Jr. (413 Foxborough Trail, Bolingbrook, IL 60440) ;MATTA, LISA A.

(631 E. Boughton Road, Suite 240, Bolingbrook IL 60440-3455)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një mënyrë për regjistrimin, përpunimin dhe transmetimin e të dhënave nga një aset të lëvizshëm, që përfshin hapat e:

- a. sigurimit të të paktën një regjistruesi të të dhënave të ngjarjeve (38) në bordin e asetit të lëvizshëm, monitorimi i sensorëve të hyrjes së statusit në kohë reale dhe regjistrimi i të dhënave në lidhje me asetin e lëvizshëm;
- b. sigurimit të të paktën një videoregjistruesi digjital (52) në bordin e asetit të lëvizshëm, duke regjistruar video dhe akustikë;
- c. sigurimit të të paktën një tabelë të sensorit të navigimit inercial (214) në bordin e asetit të lëvizshëm, bordi përfshin një mikrokontrollues (222) që komunikon dhe përpunon të dhënat nga një akselerometër me 3 boshte (20);
- d. leximit të (18) një vlere të nxitimit të papërpunuar të boshtit x (Ax), një vlere të nxitimit të papërpunuar të boshtit y (Ay) dhe një vlere të nxitimit të papërpunuar të boshtit z (Az) nga akselerometri me 3 boshte;

- e. filtrimit (22) duke përdorur një filtër me kalim të ulët vlerën e nxitimit të papërpunuar të boshtit x , vlerën e nxitimit të papërpunuar të boshtit y dhe vlerën e nxitimit të papërpunuar të boshtit z në një vlerë nxitimi të filtruar me bosht x (Afx), një bosht y të filtruar vlera e nxitimit (Afy) dhe një vlerë nxitimi e filtruar nga boshti z (Afz);
- f. përkthimit (28) e boshteve të tabelës së sensorit të navigimit inercial që përfshijnë vlerën e nxitimit të papërpunuar të boshtit x , vlerën e nxitimit të papërpunuar të boshtit y dhe vlerën e nxitimit të papërpunuar të boshtit z në akset e asetit të lëvizshëm, për të përcaktuar një nxitim të papërpunuar të përkthyer nga boshti x vlera ($A'x$), një vlerë nxitimi e papërpunuar e përkthyer në boshtin y ($A'y$) dhe një vlerë e nxitimit e përkthyer nga boshti z ($A'z$);
- g. përkthimit të (26) akseve të tabelës së sensorit të navigimit inercial që përfshijnë vlerën e nxitimit të filtruar me bosht x , vlerën e nxitimit të filtruar me boshtin y dhe vlerën e nxitimit të filtruar nga boshti z në akset e asetit të lëvizshëm, për të përcaktuar një nxitim të filtruar të përkthyer nga boshti x vlera ($Af'x$), një vlerë nxitimi e filtruar e përkthyer në boshtin y ($Af'y$) dhe një vlerë e nxitimit të filtruar e përkthyer nga boshti z ($Af'z$);
- h. përcaktimit (14) të një kohëzgjatje nxitimit të boshtit x (Adx), një kohëzgjatje të nxitimit të boshtit y (Ady) dhe një kohëzgjatje të nxitimit të boshtit z (Adz);
- i. përcaktimit (16) të një pragu nxitimi të boshtit x (Atx), një prag nxitimi të boshtit y (Aty) dhe një prag nxitimi të boshtit z (Atz);
- j. ruajtjes së kohëzgjatjes së nxitimit të boshtit x , kohëzgjatjes së nxitimit të boshtit y dhe kohëzgjatjes së nxitimit të boshtit z ;
- k. ruajtjes të pragut të nxitimit të boshtit x , pragut të nxitimit të boshtit y dhe pragut të nxitimit të boshtit z ;
- l. përcaktimit (32) të një pragu të shtuar të boshtit x ($Af'tx$) duke shtuar vlerën e nxitimit të filtruar të përkthyer nga boshti x ($Af'x$) në pragun e nxitimit të boshtit x (Atx);
- m. përcaktimit (32) të një pragu të shtuar të boshtit y ($Af'ty$) duke shtuar vlerën e nxitimit të filtruar të përkthyer nga boshti y ($Af'y$) në pragun e nxitimit të boshtit y (Aty);
- n. përcaktimit(32) të një pragu të shtuar të boshtit z ($Af'tz$) duke shtuar vlerën e nxitimit të filtruar të përkthyer nga boshti z ($Af'z$) në pragun e nxitimit të boshtit z (Atz);
- o. krahasimit në mënyrë të vazhdueshme (29) të pragut të shtuar të boshtit x ($Af'tx$) me vlerën e nxitimit të përkthyer të boshtit x ($A'x$), pragut të shtuar të boshtit y ($Af'ty$) me nxitimin e përkthyer të boshtit y vlera ($A'y$) dhe pragut të shtuar i boshtit z ($Af'tz$) në vlerën e nxitimit të përkthyer të boshtit z ($A'z$);
- p. aktivizimit të kohëmatësi (30) kur të paktën një nga vlerat e nxitimit të përkthyer të boshtit x tejkalon pragun e shtuar të boshtit x , vlera e nxitimit të përkthyer të boshtit y tejkalon pragun e

shtuar të boshtit y dhe boshti z i përkthyer i papërpunuar vlera e nxitimit tejkalon pragun e shtuar të boshtit z;

q. përcaktimit të një kohëzgjatjeje të kohëmatësit (34) të kohëmatësit kur vlera e nxitimit e përkthyer në bosht x nuk e kalon pragun e shtuar të boshtit x, vlera e nxitimit të përkthyer të boshtit y nuk e kalon pragun e shtuar të boshtit y, ose z -vlera e nxitimit e përkthyer nga boshti nuk e kalon pragun e shtuar të boshtit z;

r. ruajtja (36) e një ngjarjeje nxitëse në një kohë kur kohëzgjatja e kohëmatësit tejkalon kohëzgjatjen e nxitimit të boshtit x, kohëzgjatjen e nxitimit të boshtit y ose kohëzgjatjen e nxitimit të boshtit z;

s. marrjes (40) së mesazheve periodike të të dhënave nga regjistruesi i të dhënave të ngjarjeve, duke përfshirë statusin në kohë reale të sensorëve të hyrjes, sensorët e hyrjes duke përfshirë një aplikim të frenave emergjente në bord;

t. detektimit (42) kur mesazhet periodike të të dhënave tregojnë se ka ndodhur një sinjal diskret i aplikimit të frenave emergjente;

u. ruajtjes (44) së një kohe të ngjarjes nxitwse kur ngjarja nxitwse ndodh dhe një kohë frenimi dhe një ngjarje frenimi emergjent kur ndodh sinjali diskret i aplikimit të frenave emergjente; and

v. nxitjes (48) së një aplikimi të frenave emergjente me një alarm për ndikim kur koha e ngjarjes nxitwse dhe koha e frenimit janë në afërsi të përkohshme;

w. kërkesës (50) së një shkarkimi video digjitalë që mbulon kohën e ngjarjes nga videoregjistruesi dixhital në bord;

x. rmarrjes (54) së shkarkimit të videos digjitalë; dhe

y. dërgimit (56) të shkarkimit të videos digjitalë në një back-office.

2. Mënyra e pretendimit 1, që gjithashtu përmbam hapat e:

a. kërkesës (125) së një skedari të regjistrit të të dhënave nga regjistruesi i të dhënave të ngjarjeve (38), skedari i regjistrit të të dhënave që mbulon të paktën një nga ngjarjet nxitwse dhe ngjarjen e frenimit emergjent;

b. marrjes (127) të të dhënave të dosjes së hyrjes; dhe

c. dërgimit (128) të të dhënave të dosjes së hyrjes në back-office.

3. Një sistem (200) për regjistrimin, përpunimin dhe transmetimin e të dhënave nga një aset të lëvizshëm, që përfshin:

një njësi përpunimi pa tel (202);
të paktën një regjistruer të të dhënave të ngjarjeve (38) në bordin e asetit të lëvizshëm dhe i përshtatur për të monitoruar sensorët e hyrjes së statusit në kohë reale dhe të dhënat e regjistrimit në lidhje me asetin e lëvizshëm;
të paktën një videoregjistruer digjital (52) në asetin e lëvizshëm dhe i përshtatur për të regjistruar video dhe akustikë;
të paktën një bord sensori i navigimit inercial (214) në bordin e asetit të lëvizshëm, bordi i përmendur përfshin një akselerometër me 3 boshte (20) dhe një mikrokontrollues (222) të përshtatur për të komunikuar dhe përpunuar të dhëna nga akselerometri me 3 boshte (20); firmware (224), që funksionon në mikrokontrolluesin (222), për leximin e të dhënave të papërpunuara të nxitimit nga akselerometri me 3 boshte; dhe
një aplikacion softuerik që funksionon në njësinë e përpunimit pa tel r (202) për komunikimin me tabelën e sensorit të navigimit inercial (214), ku sistemi (200) është përshtatur për të kryer hapat d.-y. e metodës së pretendimit 1 dhe hapat opsionalisht a. - kundër të metodës së pretendimit 2.

(11) **10787**

(97) EP3582853 / 17/11/2021

(96) 18708032.0 / 17/02/2018

(22) 25/01/2022

(21) AL/P/ 2022/51

(54) **PËRBËRJET CIKLIKE DI-NUKLEOTIDE PËR TRAJTIMIN E KANCERIT**

30/03/2022

(30) 201762460562 P 17/02/2017 US; 201762479169 P 30/03/2017 US; 201762551645 P 29/08/2017 US; 201762551647 P 29/08/2017 US and 201762551668 P 29/08/2017 US

(71) Eisai R&D Management Co., Ltd.

6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

(72) FANG, Frank (16 Greybitch Road, AndoverMassachusetts 01810); HAO, Ming-Hong (138 Quincy Shore Drive173, QuincyMassachusetts 02171); ENDO, Atsushi (311 Lowell Street,

AndoverMassachusetts 01810); KIM, Dae-Shik (79 Dascomb Road, AndoverMassachusetts 01810);

CHOI, Hyeong-Wook (39 Juniper Road, AndoverMassachusetts 01810); BAO, Xingfeng (993 Main

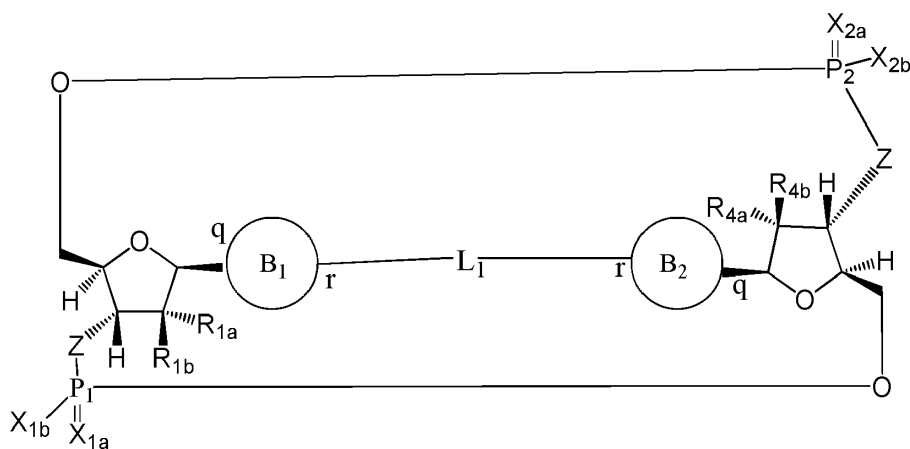
Street, ConcordMassachusetts 01742) ;HUANG, Kuan-Chun (7 Manning Street, LexingtonMassachusetts 02421)

(74) Krenar Loloçi

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (III):



(III)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku

R_{1a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F;

R_{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F, ku të paktën një prej R_{1a} dhe R_{1b} është -H;

R_{4a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F;

R_{4b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F, ku të paktën një prej R_{4a} dhe R_{4b} është -H;

P_1 dhe P_2 secili në mënyrë të pavarur ka një S ose R konfigurim stereokimik;

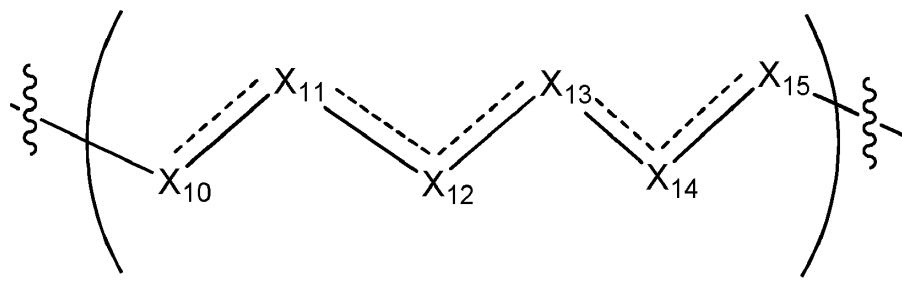
Z është -O- ose -NH-;

X_{1a} dhe X_{2a} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O ose =S;

X_{1b} and X_{2b} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OR₅ dhe -SR₅;

ku R₅ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -C₁₋₆ alkil, -C(O)C₁₋₆ alkyl, and -CH₂OC(O)OC₁₋₆ alkil;

L_1 në formulën (III) është katër, pesë, ose gjashtë karbone në gjatësi, dhe është



ku



tregon një lidhje të vetme, një lidhje njëfishe, ose një lidhje trefishe dhe ku (i) ose 0 ose 1 dukuria e



në L_1 tregon një lidhje trefishe; ose (ii) 0, 1, ose 2 dukuria e



në L_1 tregon një lidhje dyfishe, ku geometria për secilën lidhje dyfishe është cis ose trans; dhe (iii) ku kur 1 dukuria e



në L_1 tregon një lidhje trefishe, 0 dukuria e



në L_1 tregon një lidhje dyfishe; dhe (iv) ku, kur 2 dukuria e

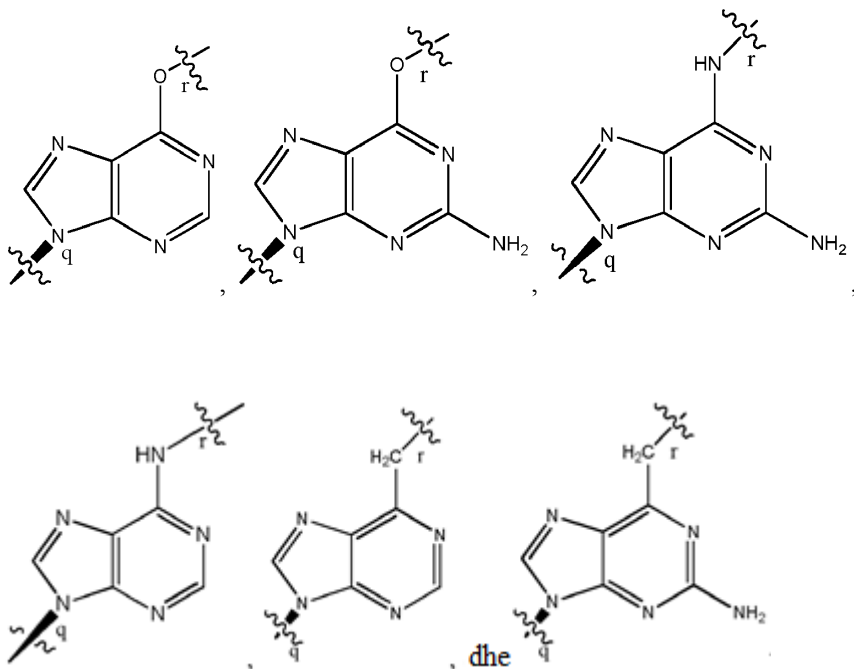


në L_1 tregon një lidhje dyfishe, këto lidhje dyfishe janë ose lidhje të ngjashme ose lidhje të alternuara;

ku X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , dhe X_{15} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga një lidhje, -CH₂-, ose -CH-, ku -CH₂- ose -CH- është e pazëvendësuar ose zëvendësuar nga (i) -OH, (ii) -F, (iii) -Cl, (iv) -NH₂, ose (v) -D, dhe kur X_{10} ose X_{15} është një lidhje, kjo lidhje nuk është një lidhje dyfishe ose lidhje trefishe;

dhe ku çdo dy elementë të ngjashëm të grupit përmbajnë X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , dhe X_{15} mund të formojë në mënyrë opsionale, me atome shtesë, një C₃ cikloalkil ose një C₃ heterocikloalkil, C₃ heterocikloalkil i sipërpërmendur që përmban një atom N ose O;

ku B_1 dhe B_2 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:



ku lidhjet në pikat q dhe r në B_1 dhe B_2 janë bashkëngjitur në pikat q dhe r në Formulën (III).

2. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 1, ku:

R_{1a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F;

R_{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F, ku R_{1a} dhe R_{1b} mund të mos jenë të dy - F;

R_{4a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F;

R_{4b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F, ku R_{4a} dhe R_{4b} mund të mos jenë të dy -F;

P₁ dhe P₂ secili në mënyrë të pavarur ka një S ose R konfigurim stereokimik;

X_{1a} dhe X_{2a} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O ose =S;

X_{1b} dhe X_{2b} a janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OR₅ dhe -SR₅;

ku R₅ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, C₁₋₆ alkil, dhe -C(O)C₁₋₆ alkil;

L₁ në formulën (III) është katër ose pesë karbone në gjatësi, dhe është



ku



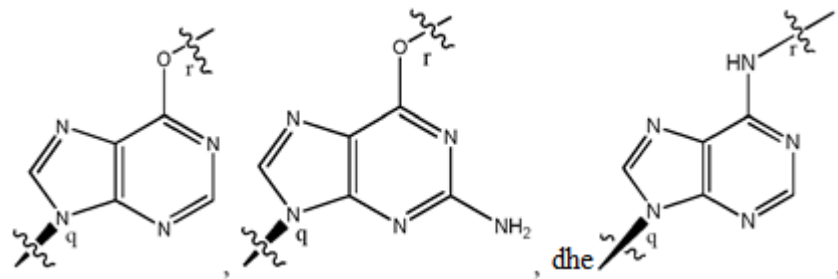
tregon një lidhje të vetme ose një lidhje dyfishe, dhe ku ose 0 ose 1 dukuria e



në L₁ tregon një lidhje dyfishe, ku gjeometria për lidhjen e dyfishtë është cis ose trans;

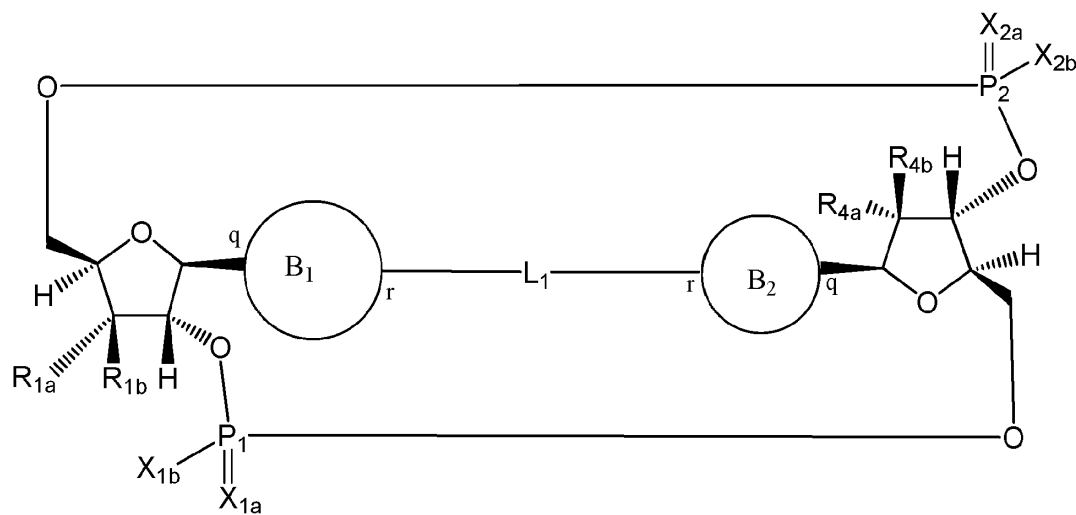
ku X₁₀ dhe X₁₄ are janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga një lidhje, -CH-, ose -CH₂- , dhe ku, kur X₁₀ ose X₁₄ është një lidhje, kjo lidhje nuk është një lidhje dyfishe;

ku B₁ dhe B₂ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:



ku lidhjet në pikat q dhe r në B₁ dhe B₂ janë bashkëngjitur në pikat q dhe r në Formulën (III).

3. Një përbërje e Formulës (IV):



(IV)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku

R_{1a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F;

R_{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F, ku të paktën një prej R_{1a} dhe R_{1b} është -H;

R_{4a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F;

R_{4b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F, ku të paktën një prej R_{4a} dhe R_{4b} është -H;

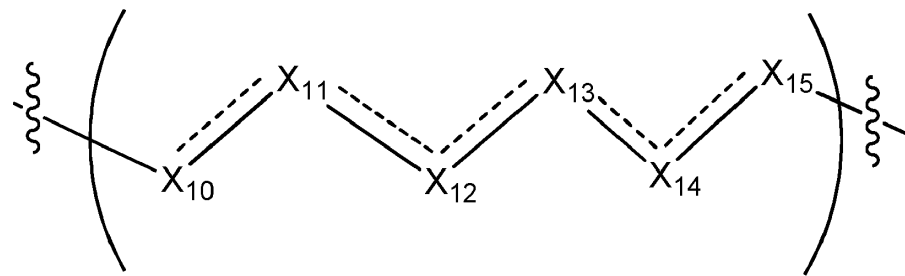
P_1 dhe P_2 secili në mënyrë të pavarur ka një S ose R konfigurim stereokimik;

X_{1a} dhe X_{2a} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O ose =S;

X_{1b} dhe X_{2b} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OR₅ dhe -SR₅;

ku R₅ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, C₁₋₆ alkil, -C(O)C₁₋₆ alkil, dhe -CH₂OC(O)OC₁₋₆ alkil;

L_1 në formulën (IV) është katër, pesë, ose gjashtë karbone në gjatësi, dhe është



ku



tregon një lidhje të vetme, një lidhje njëfishe, ose një lidhje trefishe dhe ku (i) ose 0 ose 1 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje trefishe; ose (ii) 0, 1, ose 2 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje dyfishe, ku gjeometria për secilën lidhje dyfishe është cis ose trans; dhe (iii) ku kur 1 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje trefishe, 0 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje dyfishe; dhe (iv) ku, kur 2 dukuria e

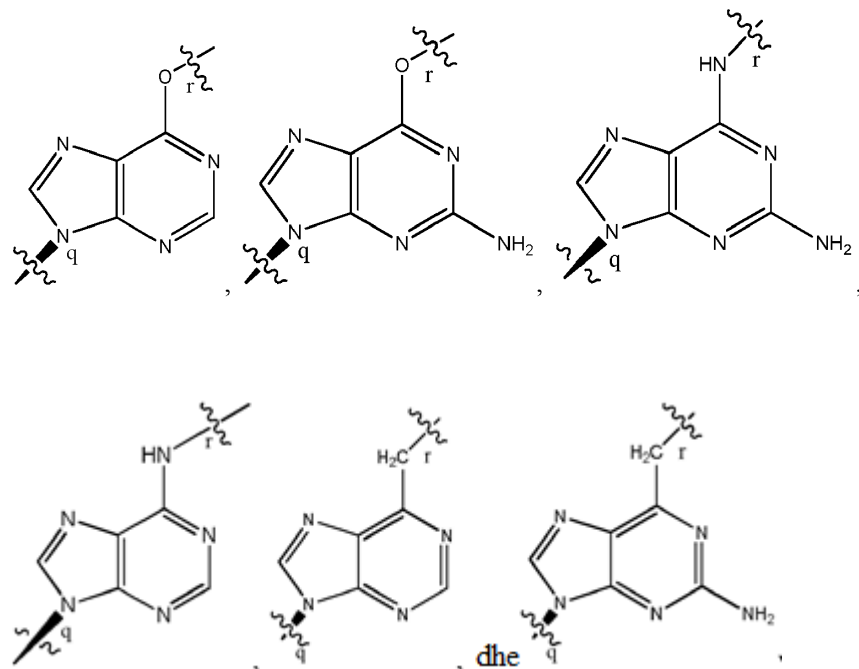
=====

në L_1 tregon një lidhje dyfishe, këto lidhje dyfishe janë ose lidhje të ngjashme ose lidhje të alternuara;

ku X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , dhe X_{15} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga një lidhje, -CH₂-, ose -CH-, ku -CH₂- ose -CH- është e pazëvendësuar ose zëvendësuar nga (i) -OH, (ii) -F, (iii) -Cl, (iv) -NH₂, ose (v) -D, dhe ku X_{10} ose X_{15} është një lidhje, kjo lidhje nuk është një lidhje dyfishe ose lidhje trefishe;

dhe ku çdo dy elementë të ngjashëm të grupit përmbajnë X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , dhe X_{15} mund të formojë në mënyrë opsionale, me atome shtesë, një C₃ cikloalkil ose një C₃ heterocikloalkil, C₃ heterocikloalkil i sipërpërmendur që përmbajnë një atom N ose O;

ku B_1 dhe B_2 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:



ku lidhjet në pikat q dhe r në B_1 dhe B_2 janë bashkëngjitur në pikat q dhe r në Formulën (IV),

ose ku

R_{1a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F;

R_{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F, ku R_{1a} dhe R_{1b} mund të mos jenë të dy -F;

R_{4a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F;

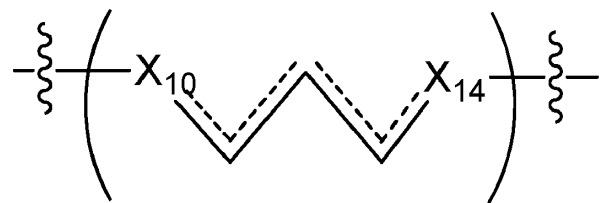
R_{4b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F, ku R_{4a} dhe R_{4b} mund të mos jenë të dy -F;

P_1 dhe P_2 secili në mënyrë të pavarur ka një S ose R konfigurim stereokimik;

X_{1a} dhe X_{2a} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O ose =S;

X_{1b} dhe X_{2b} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OR₅ dhe -SR₅; ku R₅ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, C₁₋₆ alkil, dhe -C(O)C₁₋₆ alkil;

L₁ në formulën (IV) është katër ose pesë karbone në gjatësi, dhe është



ku



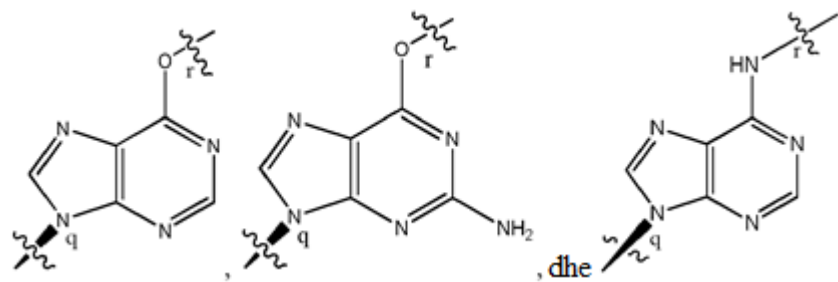
tregon një lidhje të vetme ose një lidhje dyfishe, dhe ku ose 0 ose 1 dukuria e



në L₁ tregon një lidhje dyfishe, ku gjeometria për lidhjen e dyfishtë është cis ose trans;

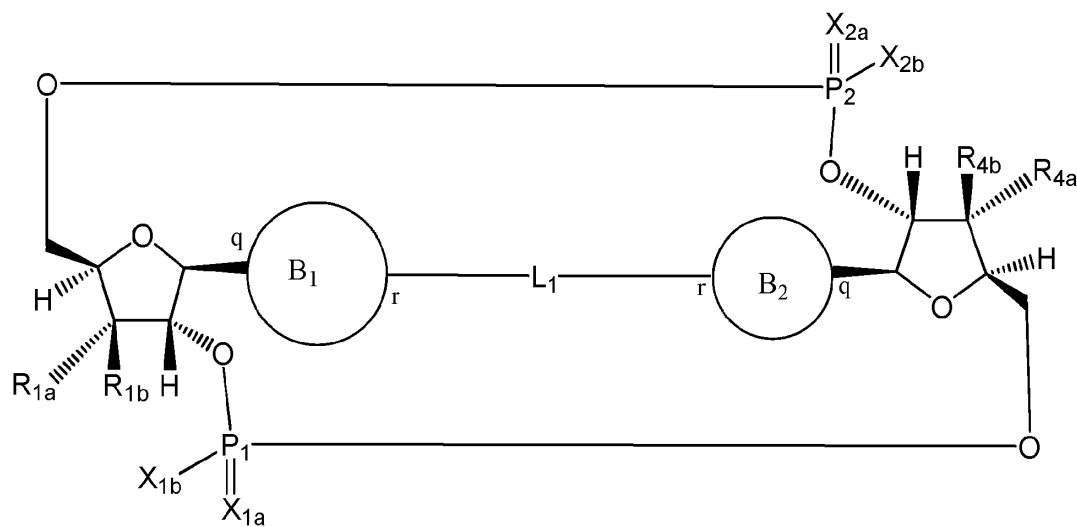
ku X₁₀ dhe X₁₄ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga një lidhje, -CH-, ose -CH₂-, dhe ku, kur X₁₀ ose X₁₄ është një lidhje, kjo lidhje nuk është një lidhje dyfishe;

ku B₁ dhe B₂ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:



ku lidhjet në pikat q dhe r në B₁ dhe B₂ janë bashkëngjitur në pikat q dhe r në Formulën (IV).

4. Një përbërje e Formulës (V):



(V)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku

R_{1a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F;

R_{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F, ku të paktën një prej R_{1a} dhe R_{1b} është -H;

R_{4a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH dhe -F;

R_{4b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, -OH, dhe -F, dhe ku të paktën një prej R_{4a} dhe R_{4b} është -H;

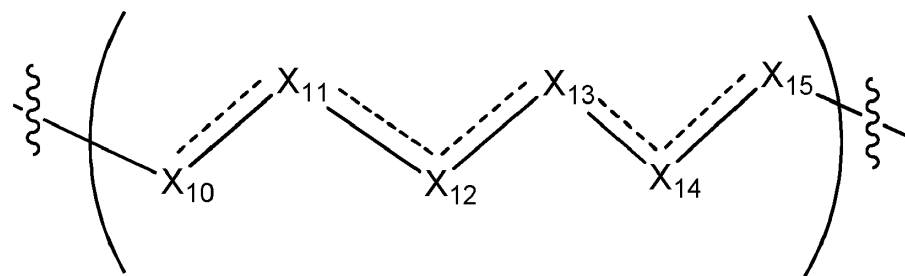
P_1 dhe P_2 secili në mënyrë të pavarur ka një S ose R konfigurim stereokimik;

X_{1a} dhe X_{2a} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O ose =S;

X_{1b} dhe X_{2b} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OR₅ dhe -SR₅;

ku R₅ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, C₁₋₆ alkil, -C(O)C₁₋₆ alkil, dhe -CH₂OC(O)OC₁₋₆ alkil;

L_1 në formulën (V) është katër, pesë, ose gjashtë karbone në gjatësi, dhe është



ku



tregon një lidhje të vetme, një lidhje njëfishe, ose një lidhje trefishe dhe ku (i) ose 0 ose 1 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje trefishe; ose (ii) 0, 1, ose 2 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje dyfishe, ku gjeometria për secilën lidhje dyfishe është cis ose trans; dhe (iii) ku kur 1 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje trefishe, 0 dukuria e

=====

në L_1 tregon një lidhje dyfishe; dhe (iv) ku, kur 2 dukuria e

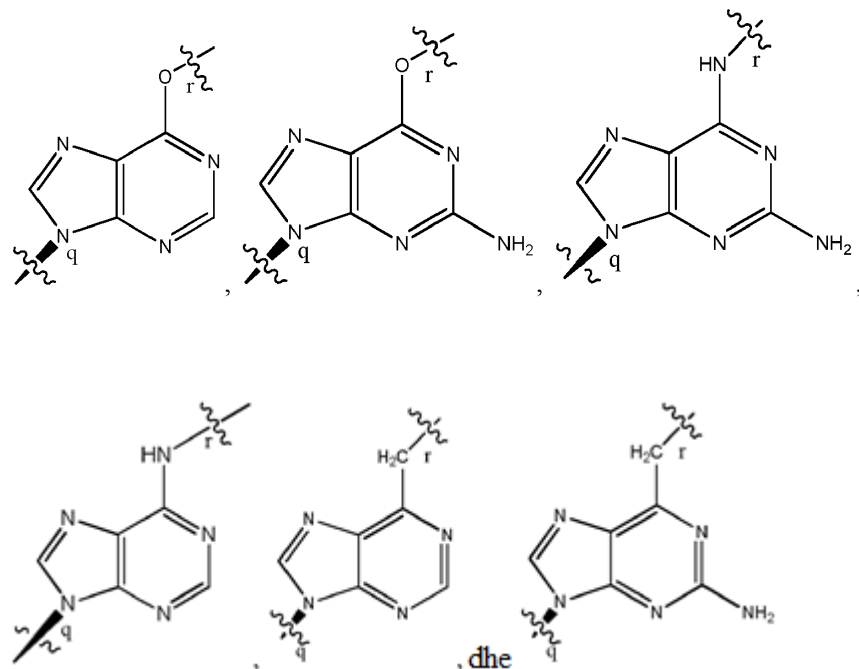
=====

në L_1 tregon një lidhje dyfishe, këto lidhje dyfishe janë ose lidhje të ngjashme ose lidhje të alternuara;

ku X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , dhe X_{15} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga një lidhje, -CH₂-, ose -CH-, ku -CH₂- ose -CH- është e pazëvendësuar ose zëvendësuar nga (i) -OH, (ii) -F, (iii) -Cl, (iv) -NH₂, ose (v) -D, dhe kur X_{10} ose X_{15} është një lidhje, kjo lidhje nuk është një lidhje dyfishe ose lidhje trefishe;

dhe ku çdo dy elementë të ngjashëm të grupit përmbajnë X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , dhe X_{15} mund të formojë në mënyrë opsionale, me atome shtesë, një C₃ cikloalkil ose një C₃ heterocikloalkil, sid C₃ heterocikloalkil i sipërpërmendur që përmban një atom N ose O;

ku B_1 dhe B_2 janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:



ku lidhjet në pikat q dhe r në B_1 dhe B_2 janë bashkëngjitur në pikat q dhe r në Formulën (V), ose ku

R_{1a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F;

R_{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F, ku R_{1a} dhe R_{1b} mund të mos jenë të dy - F;

R_{4a} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F;

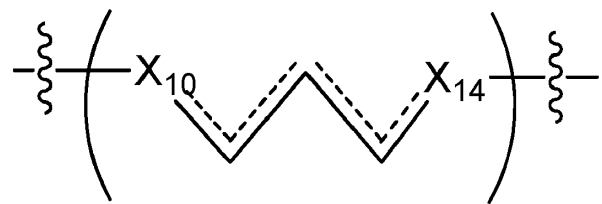
R_{4b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H dhe -F, ku R_{4a} dhe R_{4b} mund të mos jenë të dy -F;

P₁ dhe P₂ secili në mënyrë të pavarur ka një S ose R konfigurim stereokimik;

X_{1a} dhe X_{2a} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O ose =S;

X_{1b} dhe X_{2b} janë të njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OR₅ dhe -SR₅; ku R₅ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -H, C₁₋₆ alkil, dhe -C(O)C₁₋₆ alkil;

L₁ në formulën (V) është katër ose pesë karbone në gjatësi, dhe është



ku



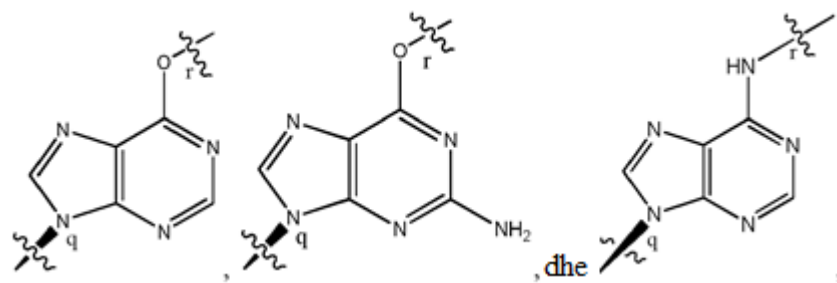
tregon një lidhje të vetme ose një lidhje dyfishe, dhe ku ose 0 ose 1 dukuria e



në L₁ tregon një lidhje dyfishe, ku gjeometria për lidhjen e dyfishtë është cis ose trans;

ku X₁₀ dhe X₁₄ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga një lidhje, -CH-, ose -CH₂- , dhe ku, kur X₁₀ ose X₁₄ është një lidhje, kjo lidhje nuk është një lidhje dyfishe;

ku B₁ dhe B₂ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga:



ku lidhjet në pikat q dhe r në B₁ dhe B₂ janë bashkëngjitur në pikat q dhe r në Formulën (V).

5. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku

(i) konfigurim stereokimik të P_1 dhe P_2 janë të dy R, konfigurim stereokimik i P_1 është R dhe P_2 është S, ose konfigurim stereokimik i P_1 është S dhe P_2 është R;

(ii) një dukuri e



në L_1 tregon një lidhje dyfishe, ku gjeometria për lidhjen e dyfishtë është trans; dhe

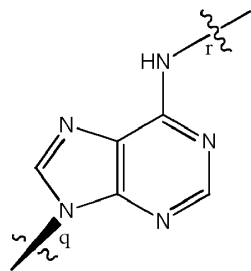
(iii) Z është -O-

dhe, në mënyrë të preferueshme, ku

R_{1a} dhe R_{4a} janë secili -F ose

R_{1b} dhe R_{4b} janë secili -F.

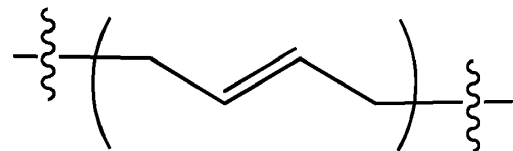
6. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku B_1 dhe B_2 janë secili



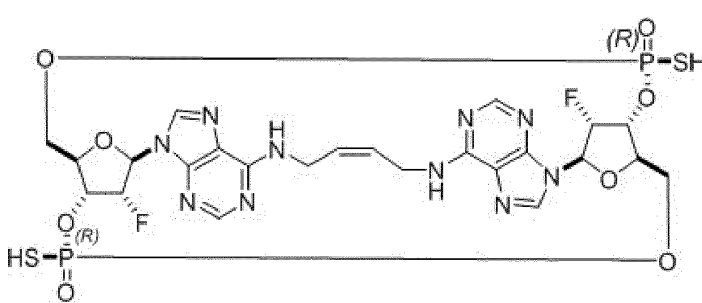
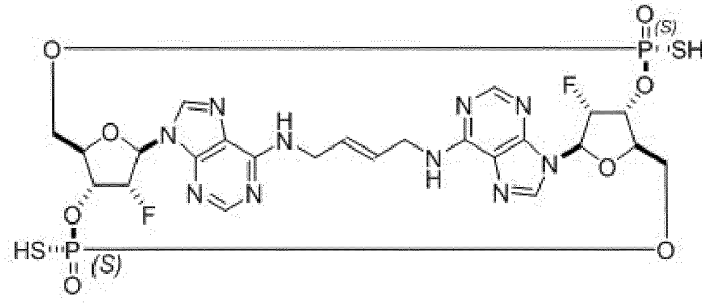
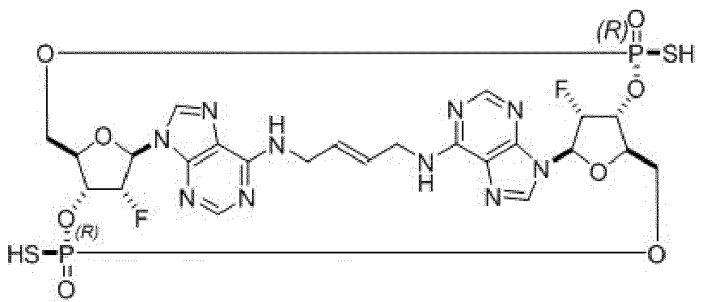
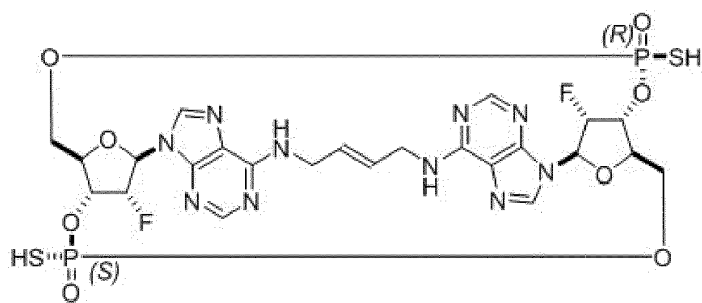
dhe, në mënyrë të preferueshme, ku

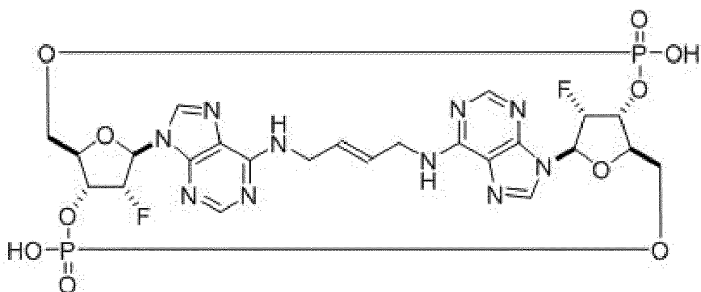
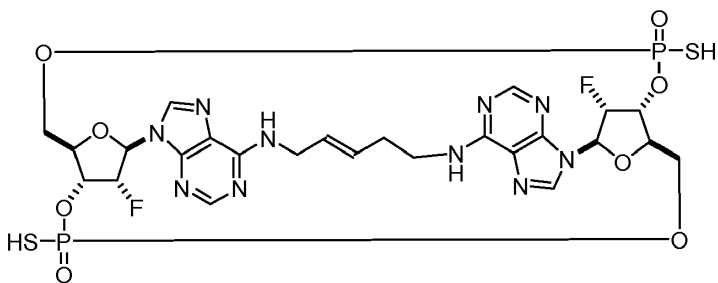
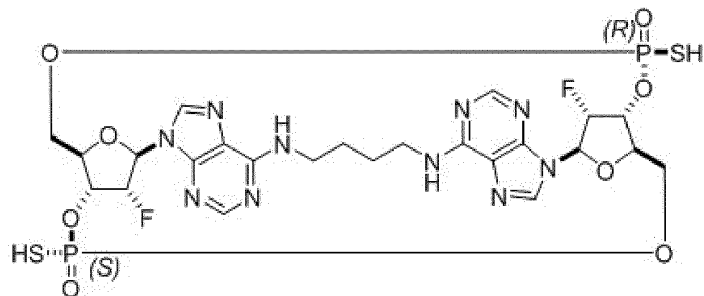
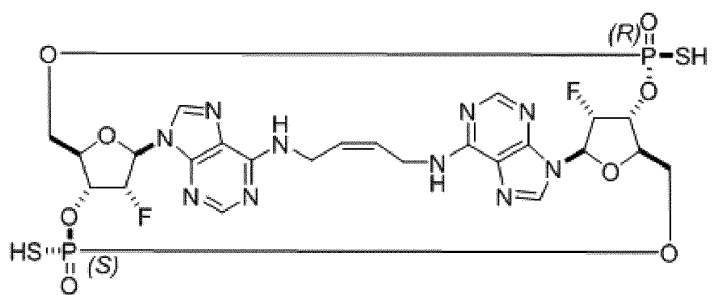
X_{1a} dhe X_{2a} janë të dy =O, dhe X_{1b} dhe X_{2b} janë të dy -SH.

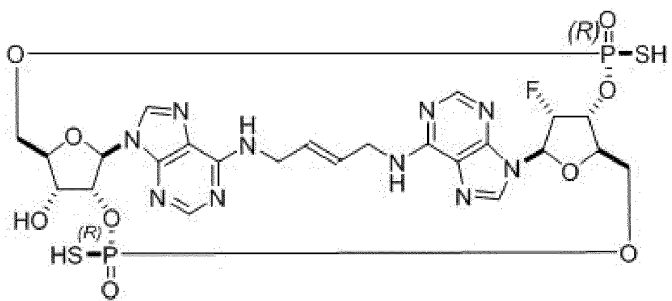
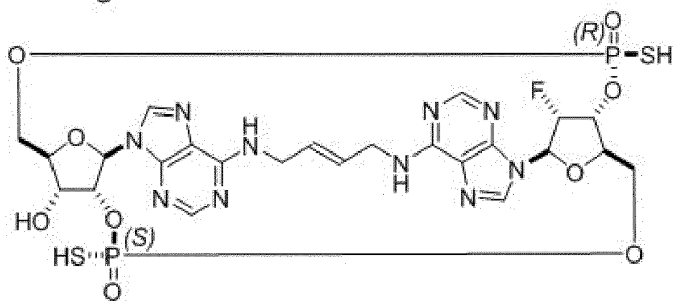
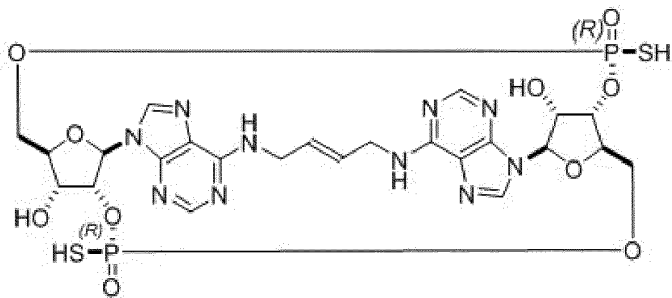
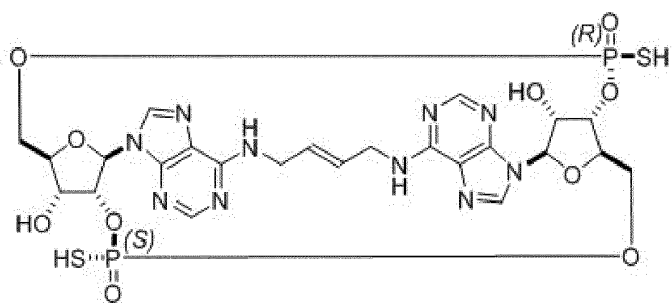
7. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku L_1 është katër ose pesë karbone në gjatësi dhe, në mënyrë të preferueshme, ku L_1 është

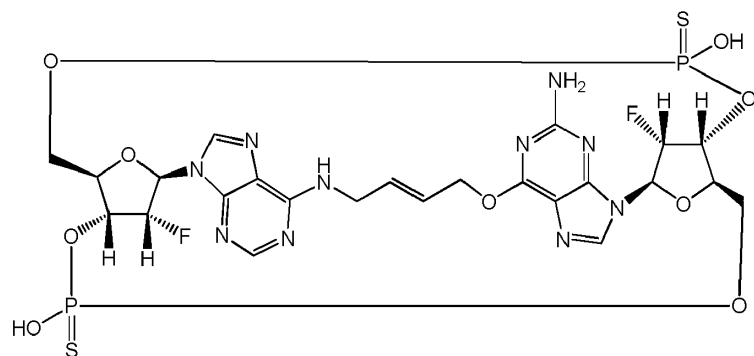
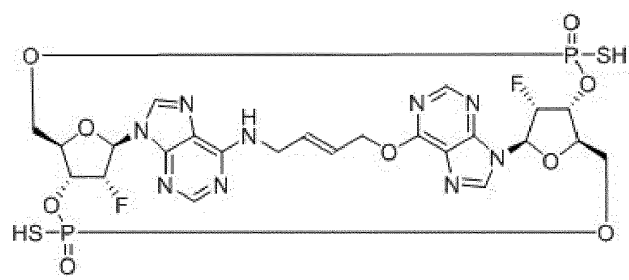


8. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

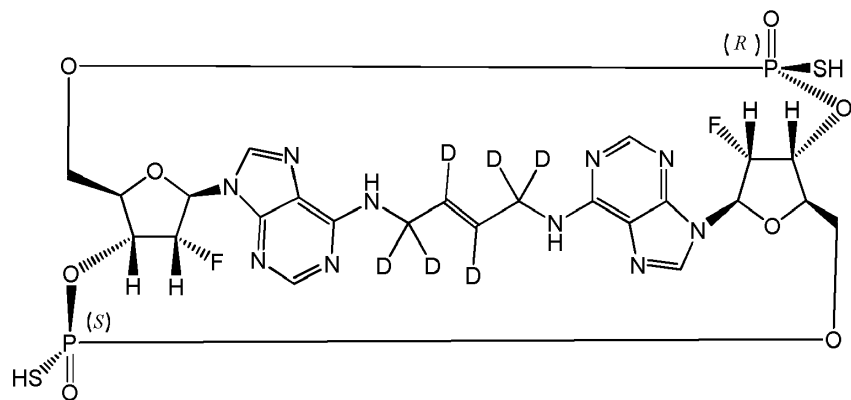
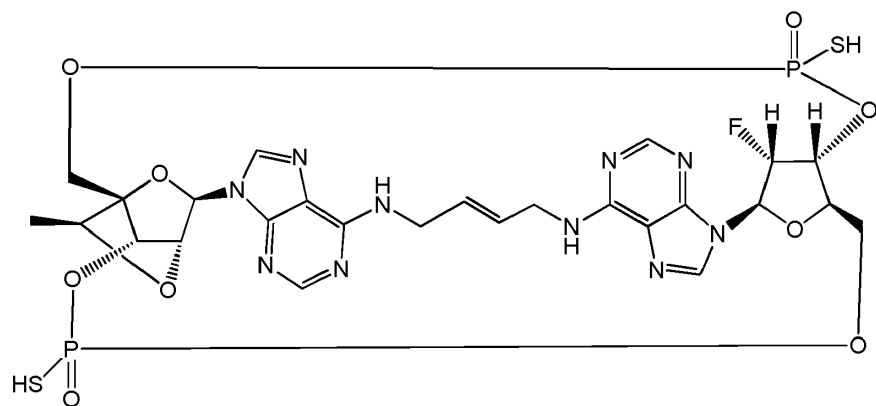


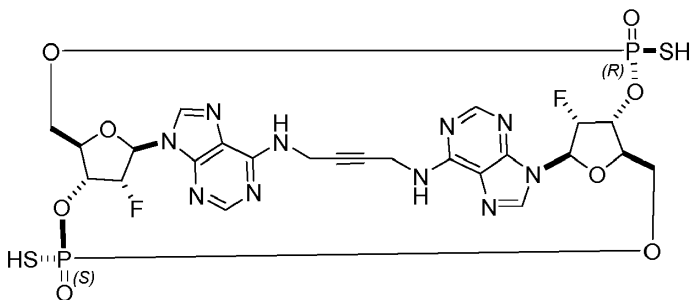
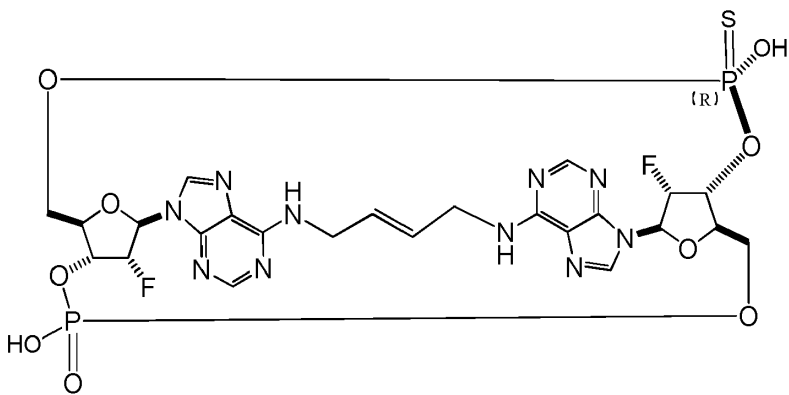
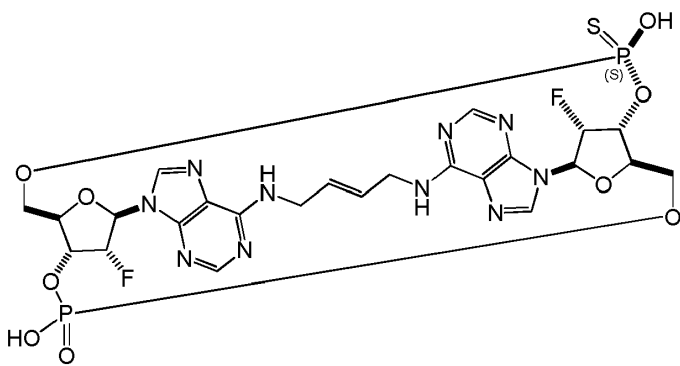
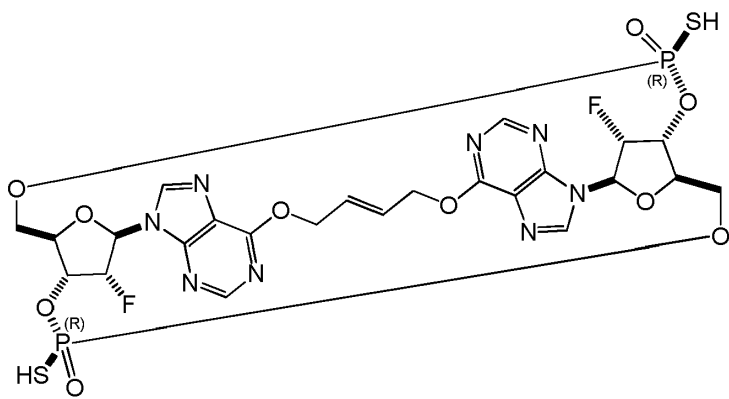


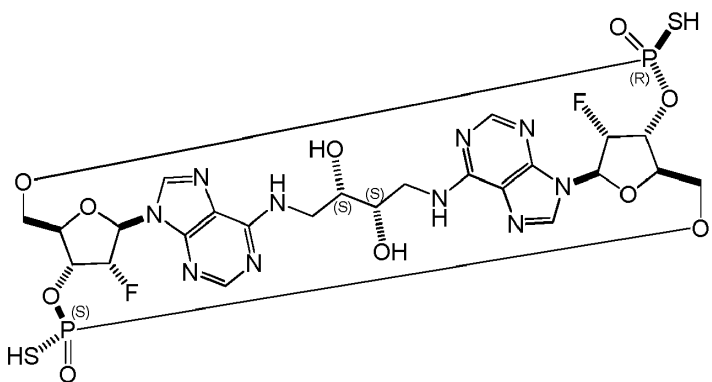
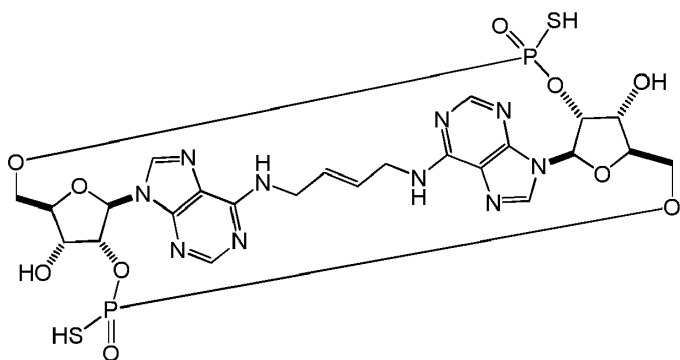
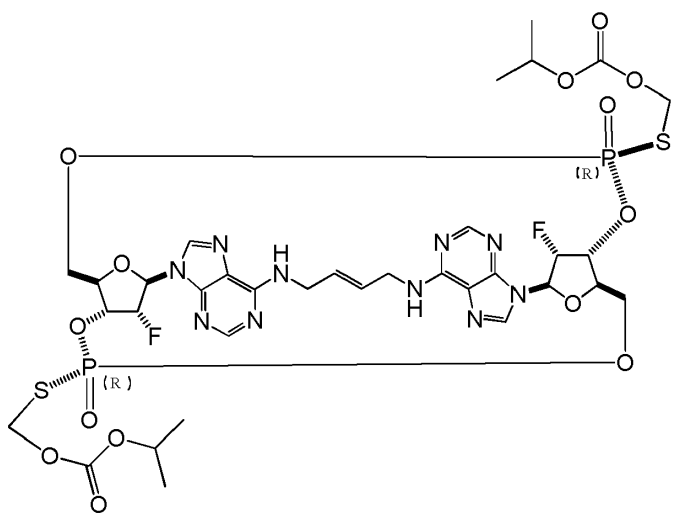


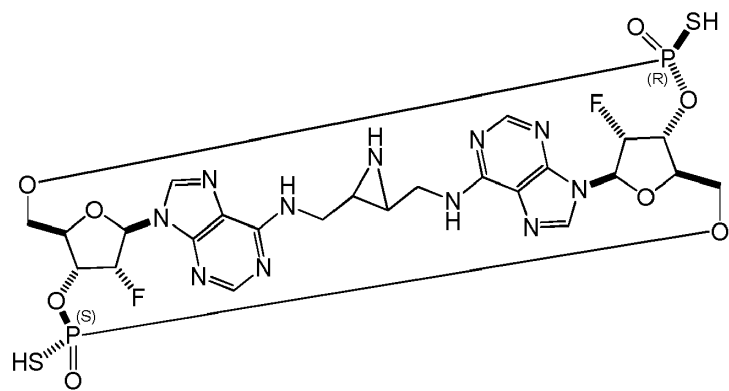
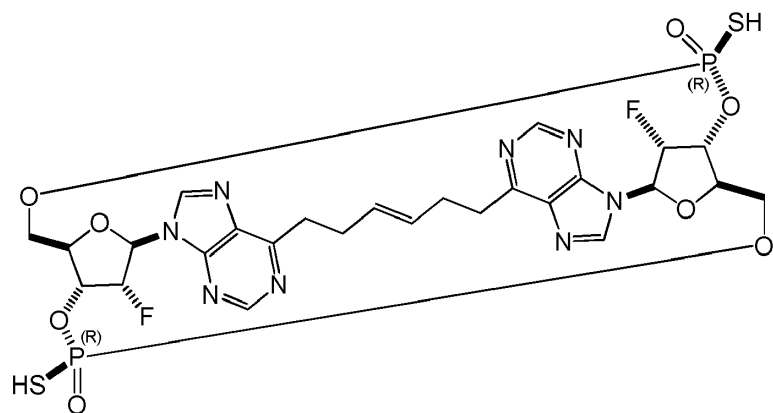
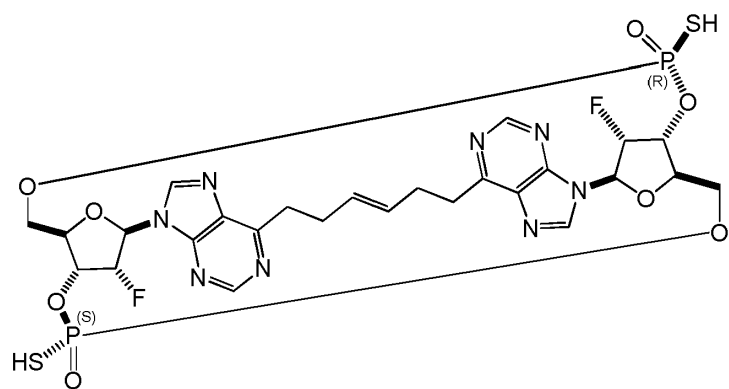


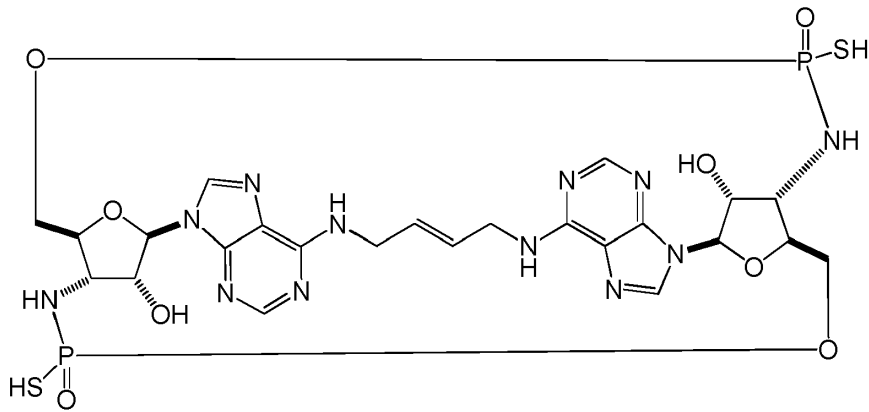
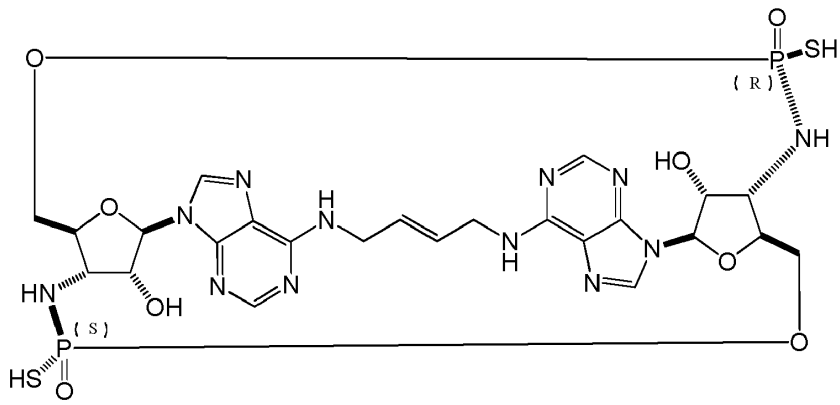
dhe



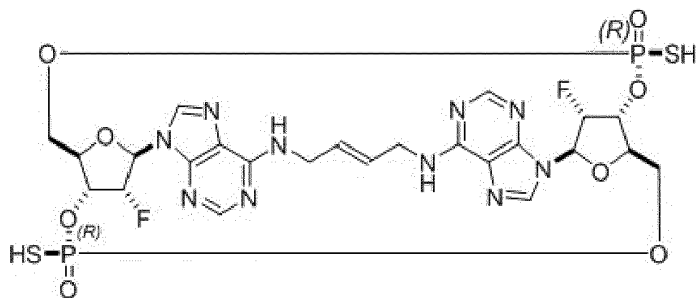
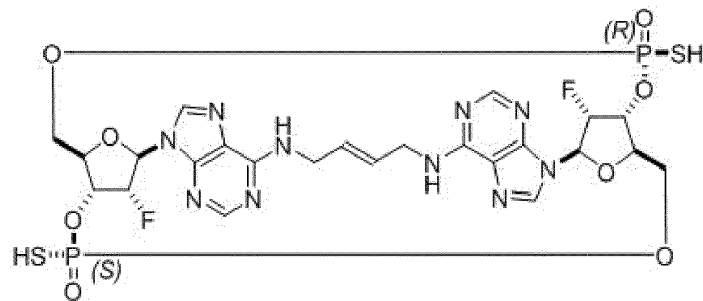


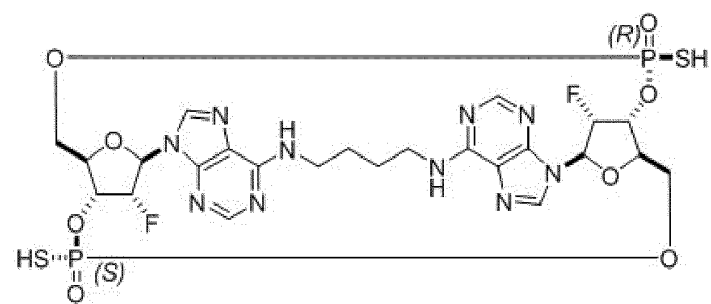
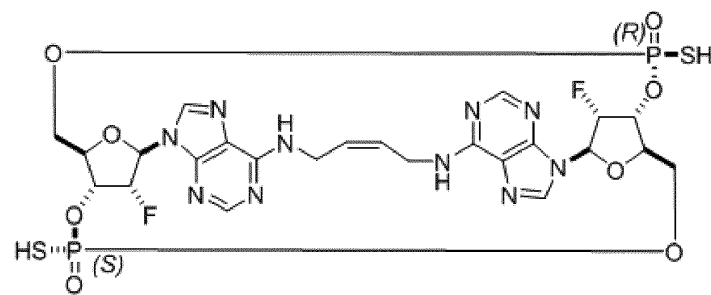
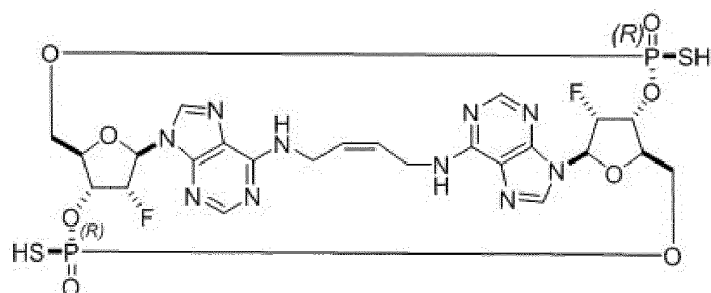
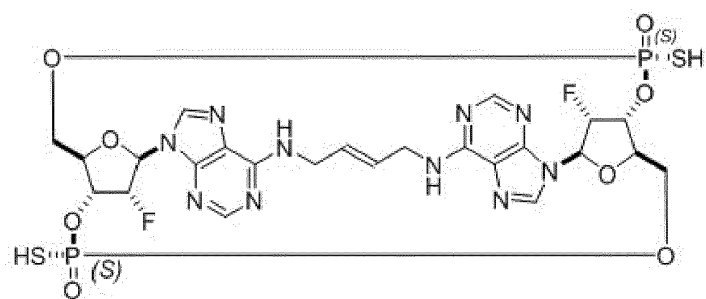


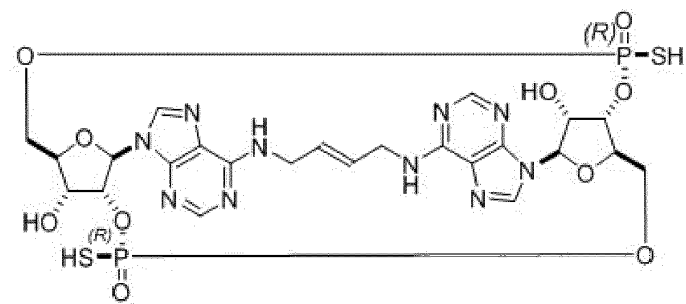
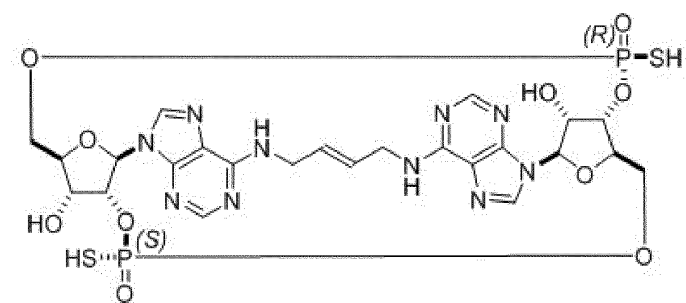
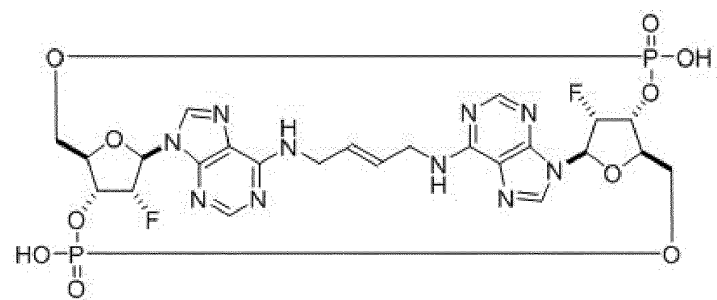
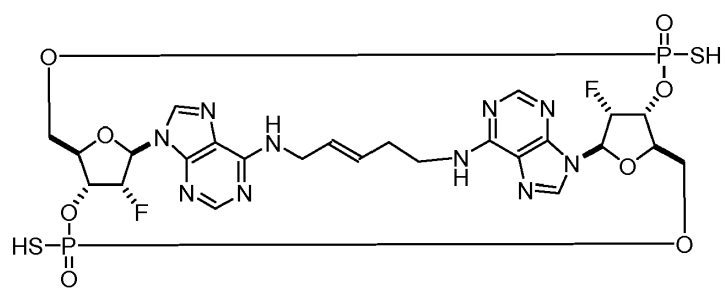


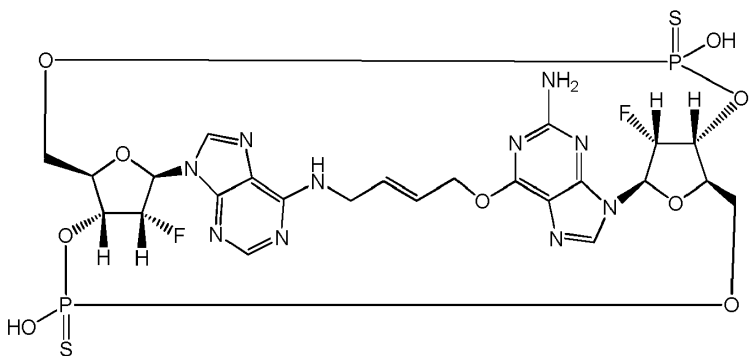
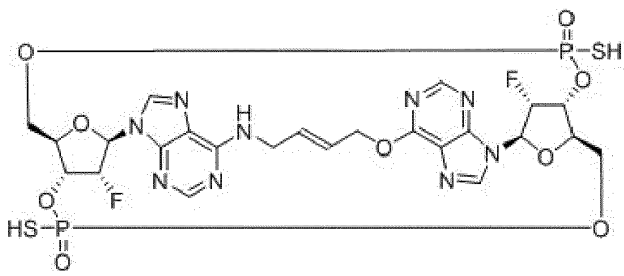
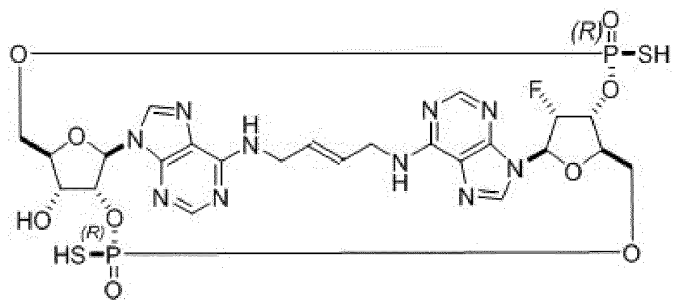
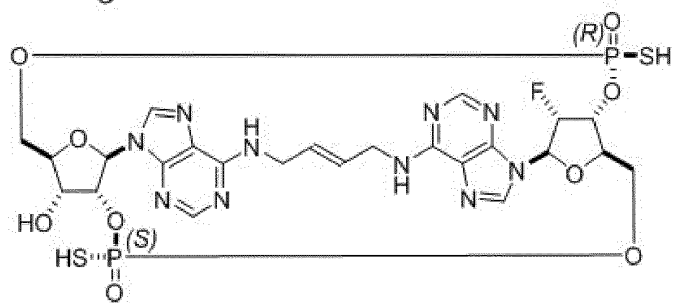


ku përbërja ose krija farmaceutikisht e pranueshme e saj është në mënyrë të preferueshme zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

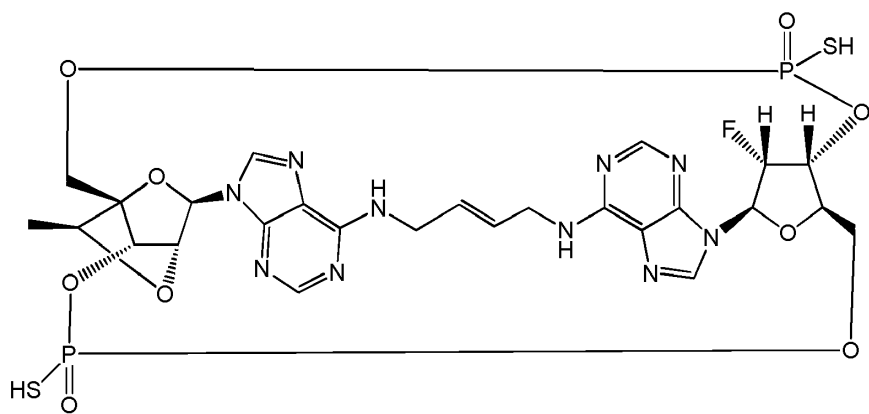






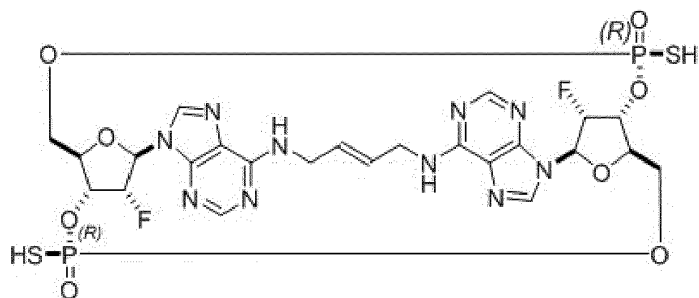


dhe



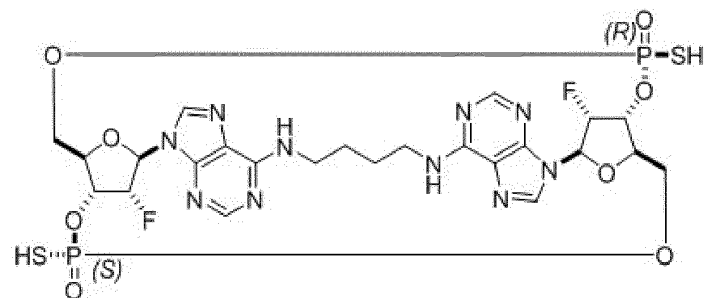
9. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme ka (i) një EC_{50} vlerë më poshtë se 100 mikromolar në qelizat e reporterëve që shprehin variantin njerëzor STING HAQ; (ii) një EC_{50} vlerë më poshtë se 100 mikromolar në qelizat e reporterëve që shprehin variantin njerëzor STING AQ; (iii) një EC_{50} vlerë më poshtë se 100 mikromolar në qelizat e reporterëve që shprehin variantin njerëzor STING WT; ose (iv) një EC_{50} vlerë më poshtë se 100 mikromolar në qelizat e reporterëve që shprehin variantin njerëzor STING REF.

10. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 8, ku përbërja është:



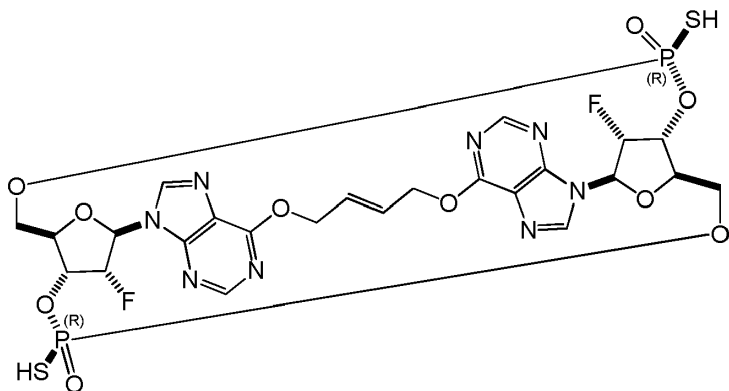
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

11. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 8, ku përbërja është:



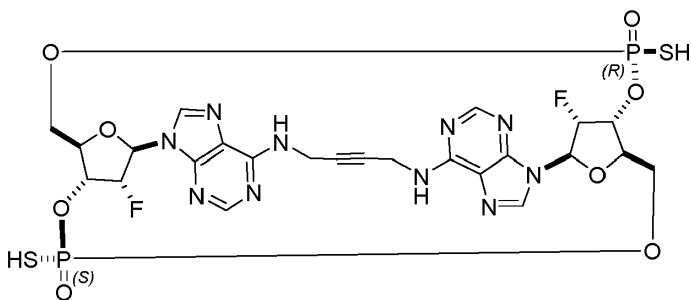
, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

12. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 8, ku përbërja është:



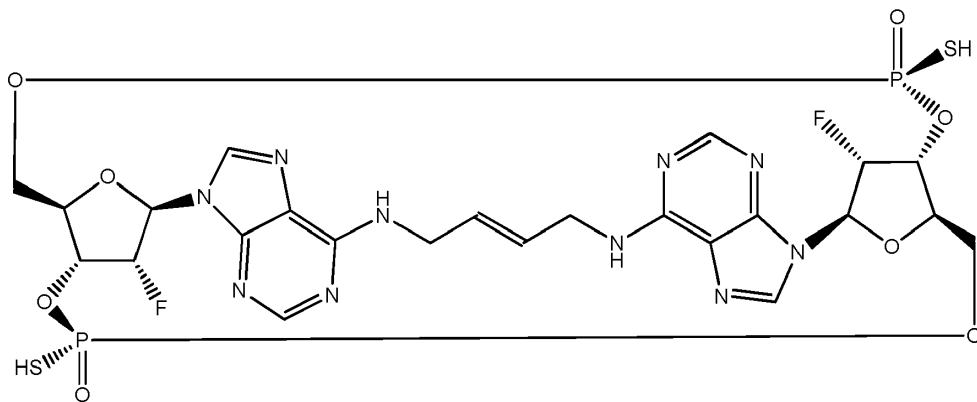
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

13. Një përbërje ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 8, ku përbërja është:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

14. Një përbërje ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ku përbërja është:



15. Një kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku kripa është një kripë diamoni.

16. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 10-14.

17. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-15 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

18. Një përbërje, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një kompozim farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1-15 dhe 17 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku kanceri është në mënyrë të preferueshme zgjedhur nga grupi i përbërë prej limfomës, melanomës, kancerit kolorektal, kancerit të gjirit, leuçemisë akute mieloide, kancerit të zorrës së trashë, kancerit të mëlçisë, kancerit të prostatës, kancerit pankreatik, kancerit renal, dhe gliomës.

19. Një përbërje, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një kompozim farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1-15, 17 ose 18 për përdorim në trajtimin e kancerit në një pacient që ka

- alel REF STING ose
- alel WT STING ose
- alel AQ STING ose
- alel HAQ STING.

20. Një përbërje, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 18 për përdorim në trajtimin e kancerit, ku kanceri i sipërpërmendur është metastatik.

(11) **10795**

(97) EP3743420 / 15/12/2021

(96) 19702694.1 / 25/01/2019

(22) 27/01/2022

(21) AL/P/ 2022/52

(54) **TRIALOZE HETEROCIKLILAMINO-TË ZËVËNDËSUARA SI RREGULLUESE TË PROTEINË KINAZËS SË LIDHUR ME RHO**

01/04/2022

(30) 201801226 25/01/2018 GB

(71) Redx Pharma Plc

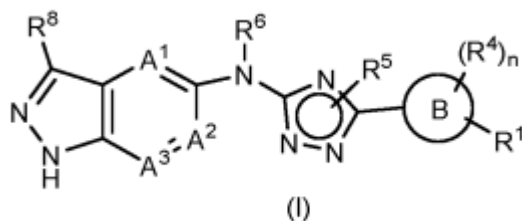
Block 33F Mereside Alderley Park, Alderley Edge, Cheshire SK10 4TG, GB

(72) JONES, Clifford, D. (Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG); BUNYARD, Peter (Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG); PITT, Gary (Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG);

BYRNE, Liam (Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG);
 PESNOT, Thomas (Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG)
 ;GUISOT, Nicolas, E.S. (Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG)
 (74) Krenar LOLOÇI

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

1. Një përbërje e formulës (I) dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme e saj:



ku

A^1 , A^2 ose A^3 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga CH, CR^7 ose N;

B përfaqëson një sistem unazor karbociklik me 5 deri në 10 elementë ose një sistem unazor heterociklik me 5 deri në 10 elementë;

R^1 është L- R^2 , ku

L është një lidhje ose $-L^1-L^2-$,

ku L^1 është zgjedhur nga: një lidhje, $-(CR^A R^B)_{1-3}-$, $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$, $-(CR^A R^B)_{0-3}O-$, dhe $-NR^C(CR^A R^B)_{1-3}-$; dhe

L^2 është zgjedhur nga: një lidhje, $-(CR^A R^B)_{1-3}-$, $-O-$, $-NR^D-$, $-C(O)NR^D-$, $-NR^D C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2 NR^D-$, $-NR^D S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^D)-$, $-NR^D C(O)NR^E-$, $-OC(O)NR^D-$, dhe $-C(O)NR^D S(O)_2-$; dhe

R^2 është zgjedhur nga: H, CN, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkil të zëvendësuar me $-OR^F$, C_{1-6} alkil të zëvendësuar me $-NR^F R^G$, C_{1-4} haloalkil të zëvendësuar me $-OR^F$, C_{3-8} cikloalkil të zëvendësuar me OH, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me heterocikloalkil me 3 deri në 8 elementë, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me heteroaril me 6 elementë, $-(CR^{HR^1})_{1-3}OR^F$, $-(CR^{HR^1})_{1-3}NR^F R^G$, $-(CR^{NR^O})_{1-3}C(O)OR^F$, $-(CR^{NR^O})_{1-3}C(O)NR^F R^G$, C_{3-10} sistem unazor karbociklik, dhe sistem unazor heterociklik me 3 deri në 10 elementë, ku unaza karbociklike ose sistemi unazor heterociklik është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me: $=O$, $-NR^F R^G$, $-C(O)R^F$, halo, $-CN$, C_{1-4} alkil, C_{1-4} haloalkil ose C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-OR^F$;

R^4 është në mënyrë të pavarur zgjedhur në çdo rast nga: halo, C_{1-4} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-CN$, $-OR^J$, $=O$, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-OR^J$, $-NR^J R^K$, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-NR^J R^K$, C_{3-8} cikloalkil, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me C_{3-8} cikloalkil, heterocikloalkil me 3 deri në 8 elementë dhe C_{1-4} alkil të zëvendësuar me heterocikloalkil me 3 deri në 8 elementë;

R^5 është zgjedhur nga: H, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-OR^L$, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-NR^L R^L$, C_{3-8} cikloalkil, fenil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heterocikloalkil me 3 deri në 8 elementë, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me C_{3-8} cikloalkil, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me heterocikloalkil me 3 deri në 8 elementë dhe heteroaril me 5 ose 6 elementë të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, grupi fenil ose heteroaril mund të jetë i zëvendësuar nga 1 ose 2 R^9 ;

R^6 është zgjedhur nga: H dhe C_{1-4} alkil;

R^7 është zgjedhur nga: H, halo, $-OR^M$, C_{1-4} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-4} alkenil, $-CN$, dhe C_{3-8} cikloalkil;

R^8 është zgjedhur nga: H, halo, C_{1-4} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-CN$, dhe C_{3-8} cikloalkil;

R^9 është zgjedhur nga halo ose C_{1-4} alkil;

n është 0, 1, ose 2;

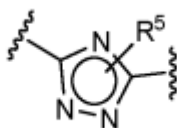
R^A dhe R^B janë zgjedhur nga H, C_{1-4} alkil, ose C_{1-4} haloalkil ose R^A dhe R^B bashkë me atomin te i cili ata janë bashkangjitur formojnë një unazë cikloalkil me 3 deri në 6 ose një unazë heterocikloalkil me 3 deri në 6;

R^C , R^D , R^E , R^F dhe R^G janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga H, C_{1-4} alkil dhe C_{1-4} haloalkil;

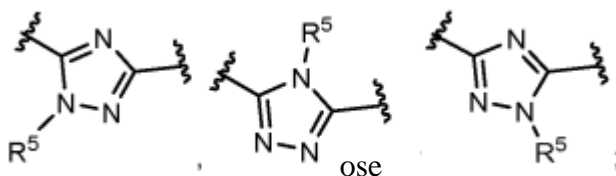
R^H dhe R^I janë secili H përveç një çifti prej R^H dhe R^I në të njëjtin atom karbon, bashkë me atë atom karbon, formojnë një unazë cikloalkil me 3 deri në 6 ose një unazë heterocikloalkil me 3 deri në 6; dhe R^J , R^K , R^L , R^M , R^N dhe R^O janë secili në mënyrë të pavarur në çdo rast të zgjedhur nga H ose C_{1-4} alkil.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku A^1 , A^2 dhe A^3 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga: C-H, C-F, C-Cl, C-Me, C-Et, C-*i*-Pr, C-ciklopropil, C-etenil, C-propenil, C-CN, C-CF₃ ose N; dhe/ose ku R^8 është H, Cl, F, CN ose Me; dhe/ose ku R^6 është zgjedhur nga H ose metil.

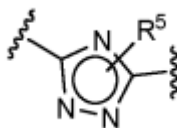
3. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku



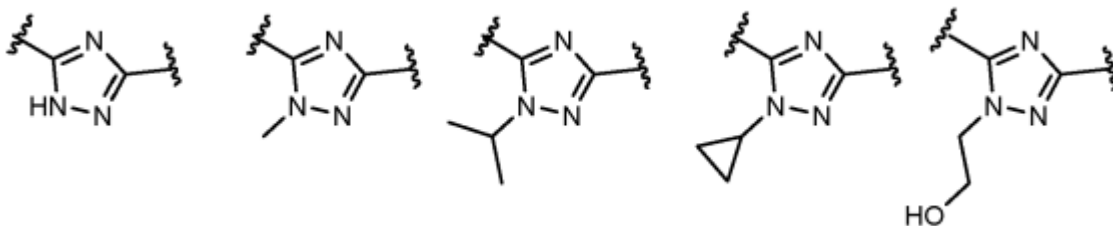
është:

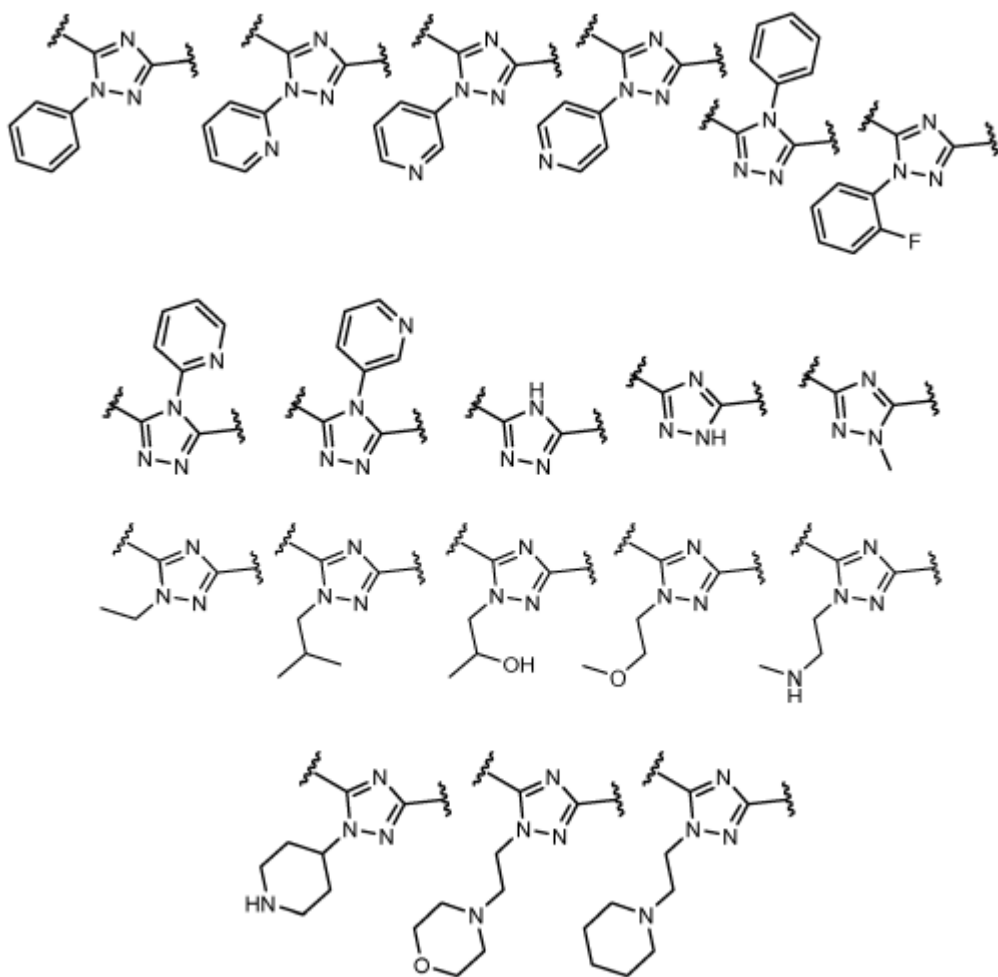


ose ku

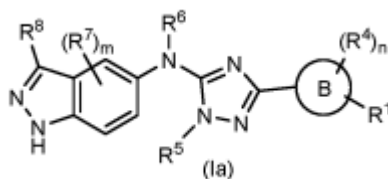


është zgjedhur nga:





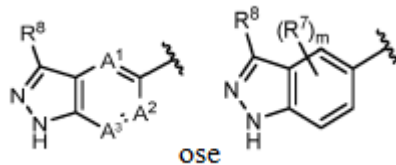
4. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku përbërja është një përbërje e formulës (1a):



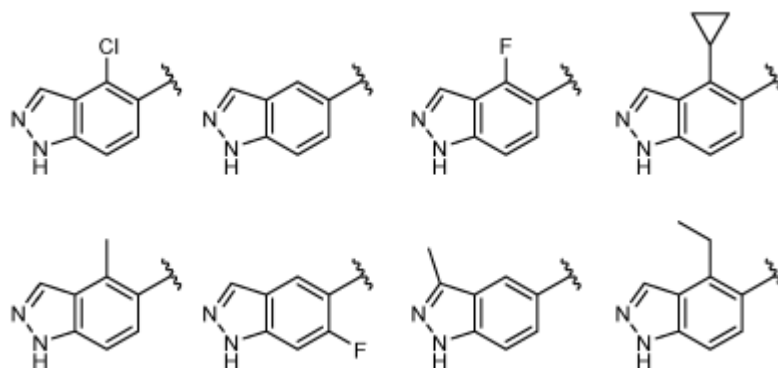
ku m është 1 ose 2.

5. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku R^5 është zgjedhur nga: H, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-OR^L$, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me $-NR^L R^L$, C_{3-8} cikloalkil, fenil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, C_{1-4} alkil të zëvendësuar me një heterocikloalkil me 3 deri në 8 elementë, dhe heteroaril me 5 ose 6 elementë të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, grupi fenil ose heteroaril mund të jetë i zëvendësuar nga 1 ose 2 R^9 .

6. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku



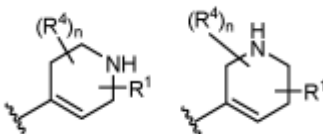
është zgjedhur nga:



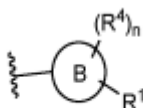
7. Përbërja sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku B është zgjedhur nga: një unazë karbociklike me 5 ose 6 elementë e cila është aromatike ose e pasaturuar, një unazë heterociklike me 5 ose 6 elementë e cila është aromatike ose e pasaturuar, një sistem unazor biciklik karbociklik me 9 ose 10 elementë, ose një sistem unazor biciklik heterociklik me 9 ose 10 elementë, ku sistemi unazor biciklik është ose aromatike ose një prej unazave brenda sistemit unazor biciklik është aromatike ose e pasaturuar dhe unaza tjetër është e pasaturuar;

opsionalisht ku B është zgjedhur nga: një unazë karbociklike me 6 elementë, dhe një sistem unazor biciklik të bashkuar heterociklik me 10 elementë;

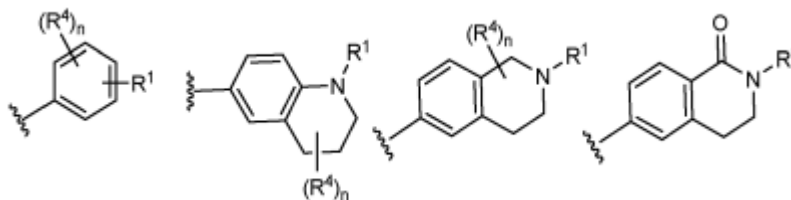
më tej opsionalisht ku B është zgjedhur nga: fenil, pirazol, piridil, piperidil, azaindole, isoindoline, tetrahidroisokinolinë, tetrahidroisokinolon, furan, indazole, benzpirazol, pirimidine, piridone, tetrahidropiridine, dihidropiran, ciklopentene, cikloheksenil, kromane, kromanone, benzodioksan, tetrahidronaftalen, dihidrobenzoksazine, benzomorfoline, tetrahidrokinolinë, naftiridine, kinolinë, isokinolinë, dhe dihidroisobenzofuran ose B është:



8. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku



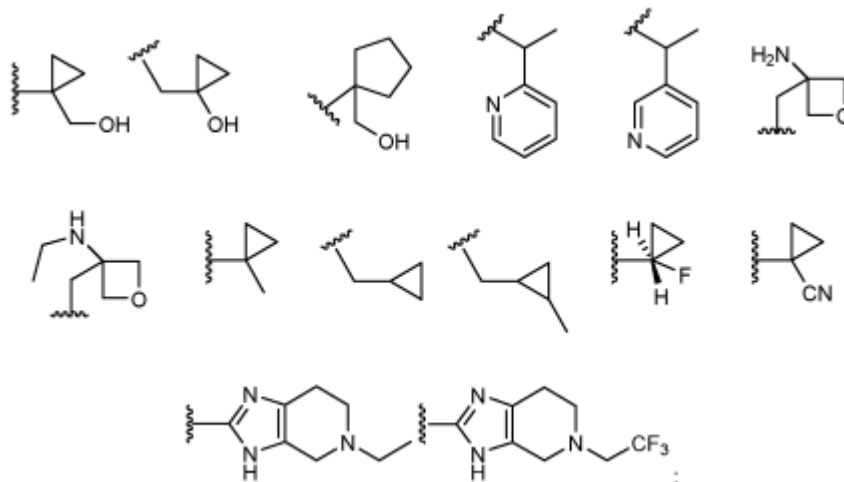
është zgjedhur nga:



9. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku L^1 është zgjedhur nga: një lidhje, $-(CR^A R^B)_{1-3}-$, dhe $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$; dhe/ose ku L^2 mund të jetë zgjedhur nga: një lidhje, $-NR^D-$, $-C(O)NR^D-$, $-NR^D C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-NR^D C(O)NR^E-$, dhe $-OC(O)NR^D-$.

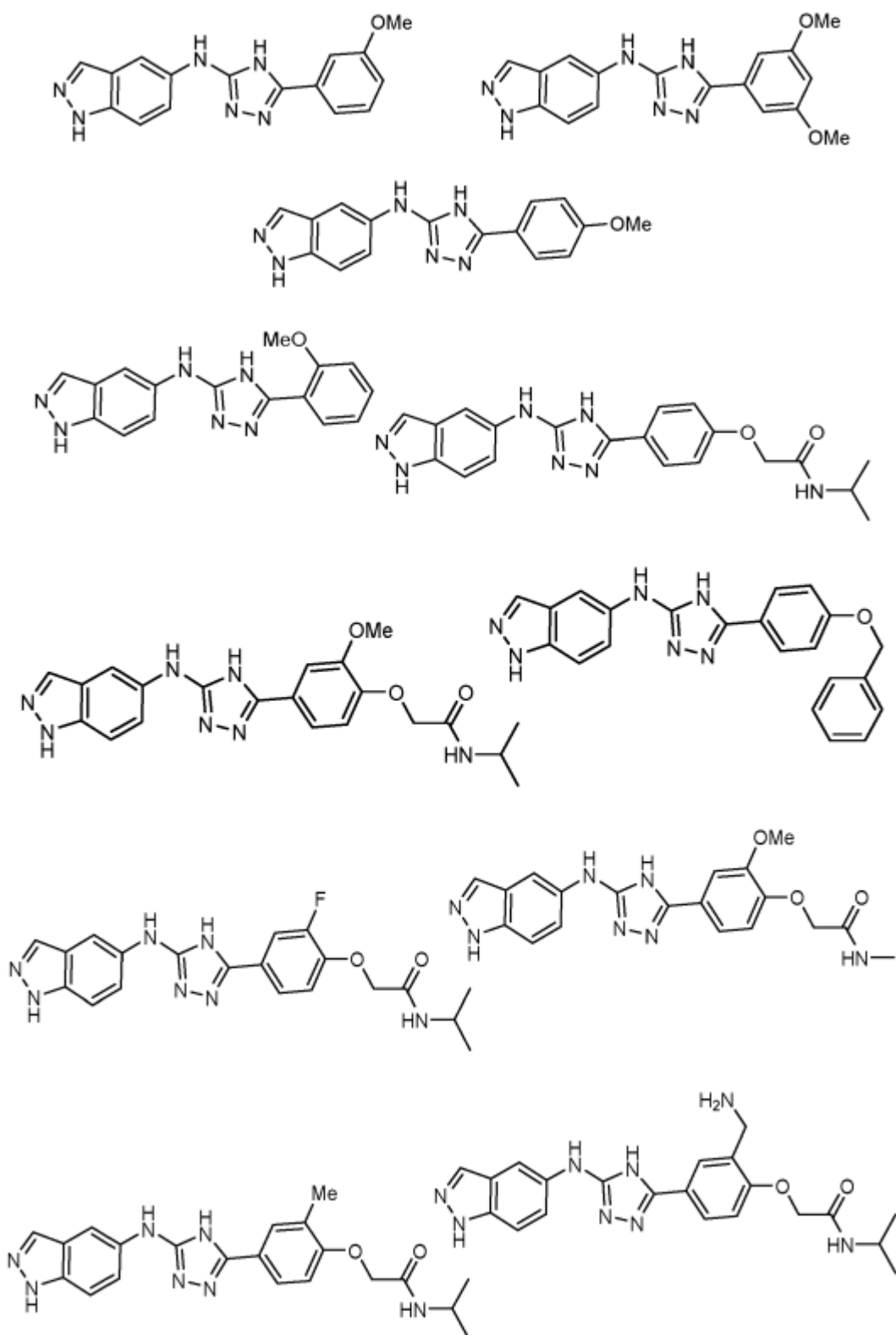
10. Përbërja e ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku R^A dhe R^B janë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga H, C_{1-4} alkil dhe C_{1-4} haloalkil dhe/ose R^C dhe R^D është në mënyrë të pavarur zgjedhur nga H dhe metil; dhe/ose ku R^2 është zgjedhur nga: H, CN, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, *tert*-butil, sek-butil, *tert*-pentil, allil, propargil, difluoroetil, difluoropropil, trifluoroetil, trifluoropropil, trifluoroisopropil, isopropanol, *n*-butanol, sek-butanol, propanol, *tert*-butanol, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil, ciklopropanol, ciklobutanol, ciklopentanol, cikloheksanol, cikloheptanol, aziridinil, *N*-

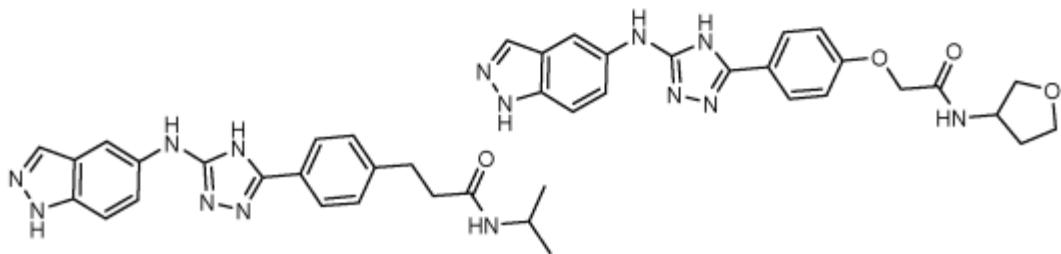
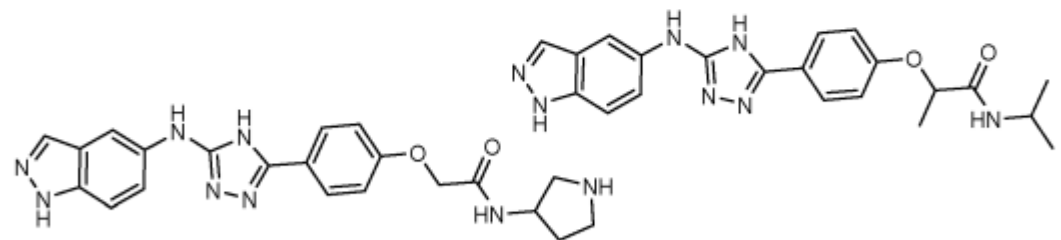
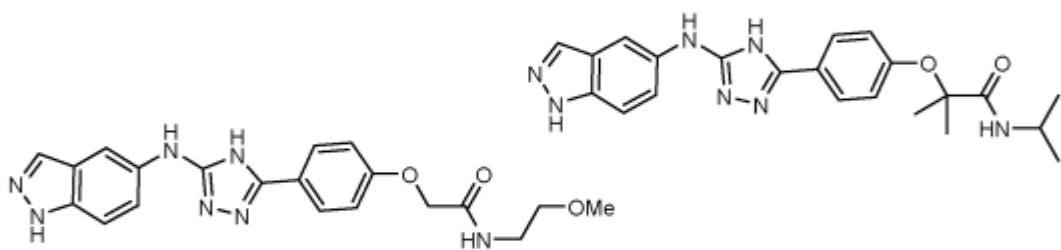
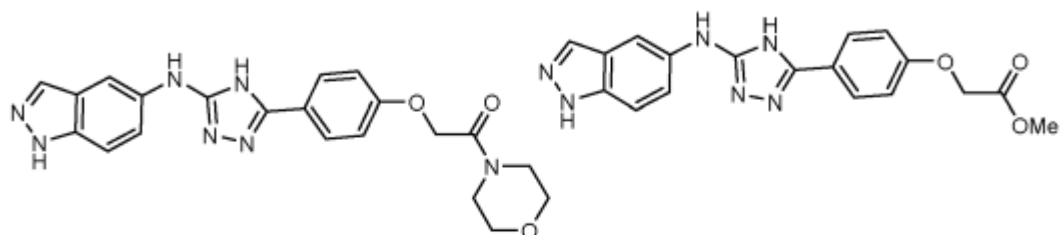
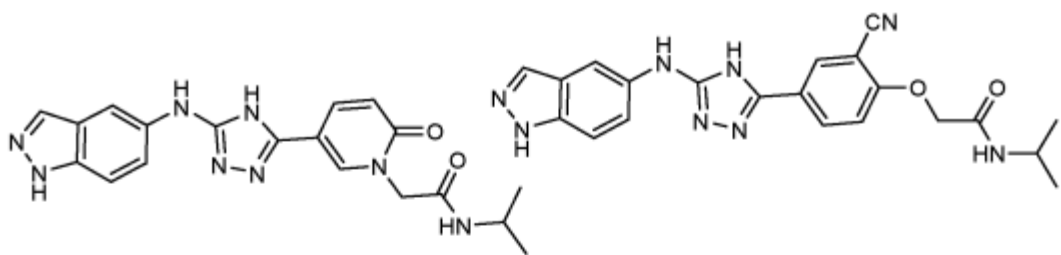
acetilaziridinil, *N*-alkilaziridinil, azetidininil, *N*-acetilazetidininil, *N*-alkilazetidininil, 2-metilpropan-2-amine, fenil, klorofenil, pirrolidinil, difluoropirrolidinil, trifluoroetilpirrolidinil, *N*-metilpirrolidinil, tetrahidrofuranil, sulfolanil, dihidropiran, tetrahidropiranil, tetrahidropiranoimidazolil, morfolinil, imidazolil, etiltetrahidroimidazopiridine, metilimidazolil, piperazinil, *N*-metilpiperazinil, trifluorometilpiperazinil, oksadiazolil, dimetildihidrooksazolil, pirazolil, *N*-metilpirazolil, etilpirazolil, 4-piridone, 2-piridone, piridil, metil të zëvendësuar me tetrahidrofuran, etil të zëvendësuar me piridine, etil të zëvendësuar me -NMe₂, etil të zëvendësuar me OMe, etil të zëvendësuar me OH; ose zgjedhur nga:

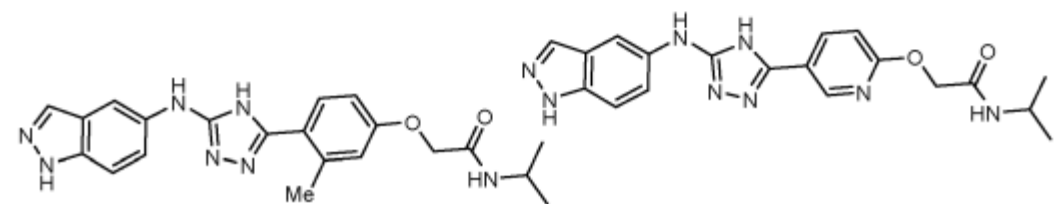
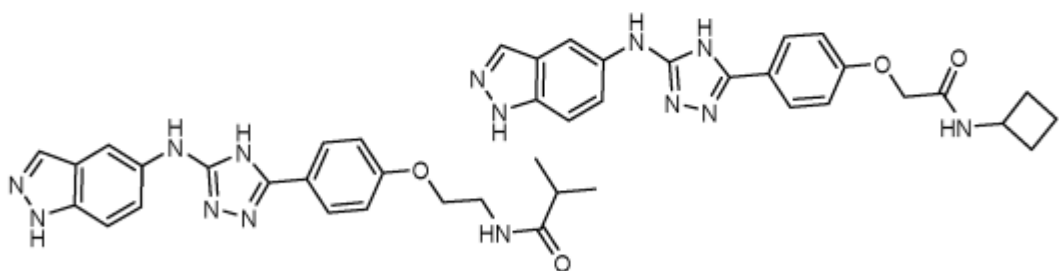
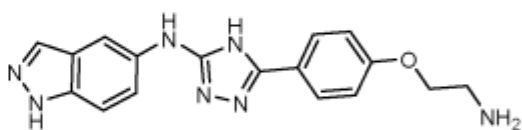
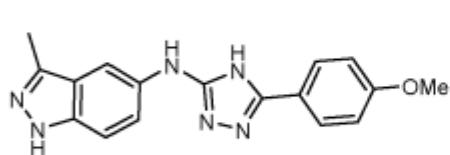
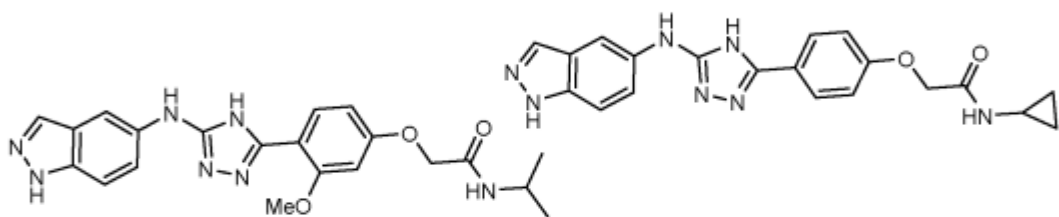
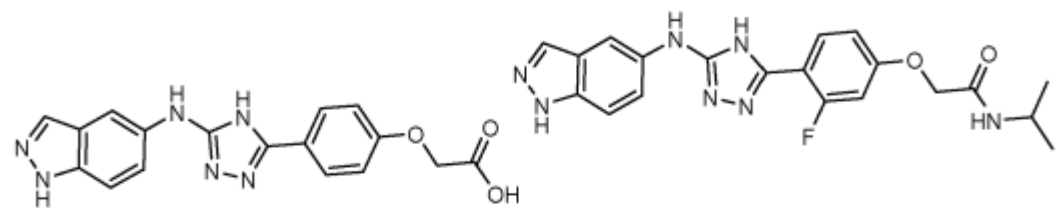
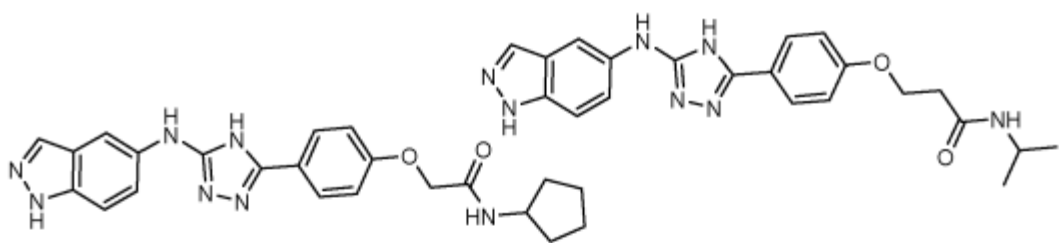


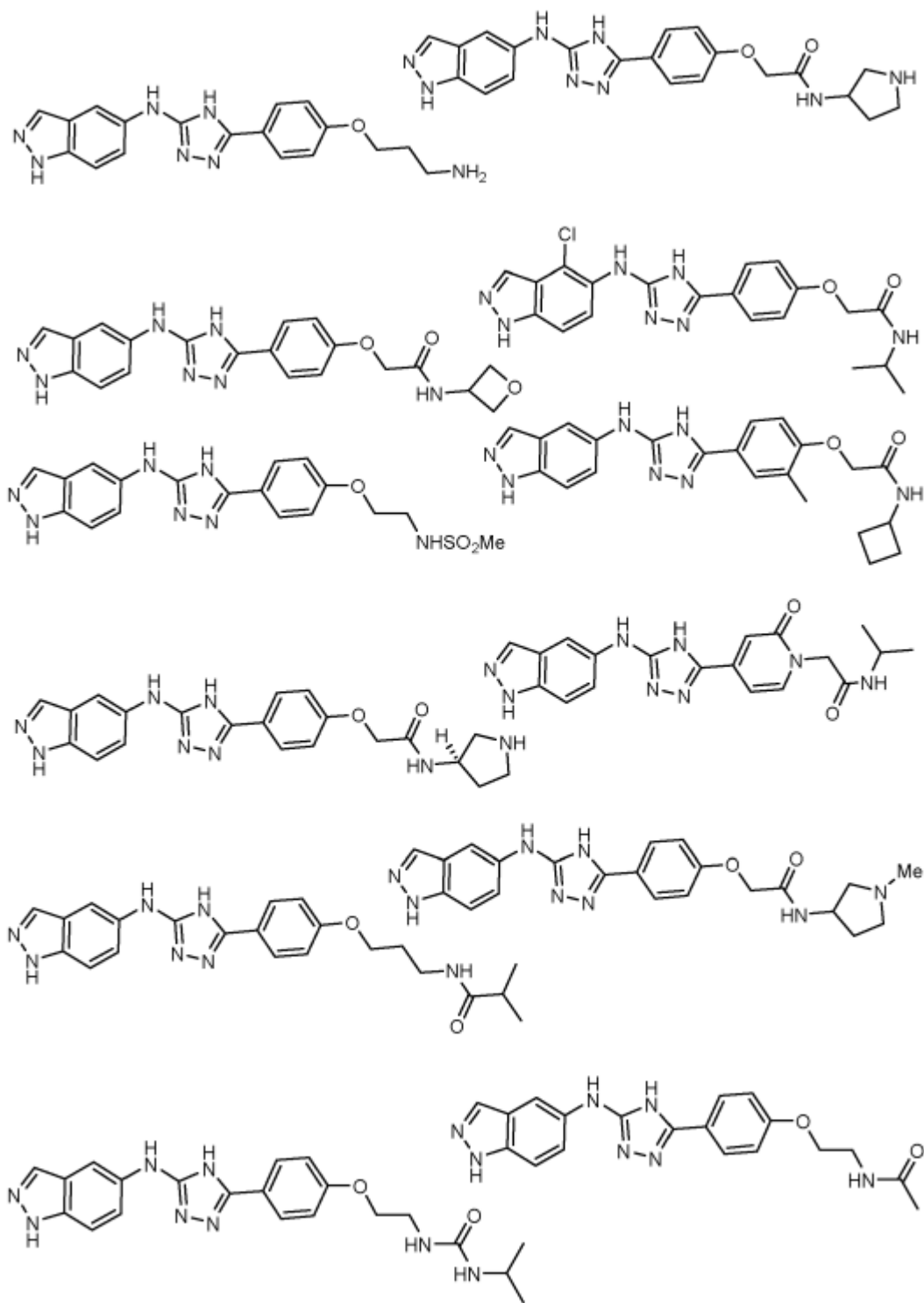
dhe/ose ku R⁴ është F, Cl, metil, CF₃, Et, *i*Pr, CN, OH, OMe, *Oi*-Pr, =O, CH₂OH, CH₂OMe, NH₂, NMe₂, CH₂NH₂, CH₂NMe₂, ose morfolinil.

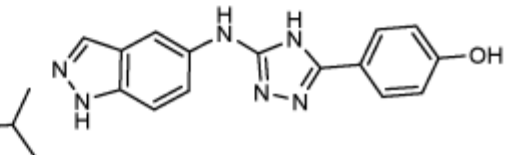
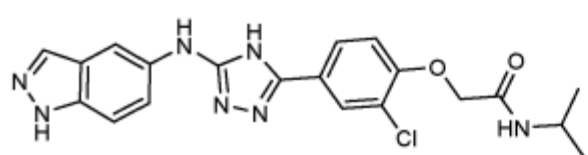
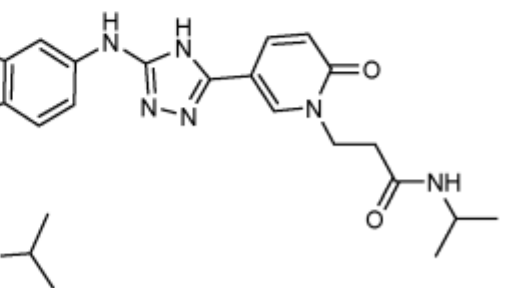
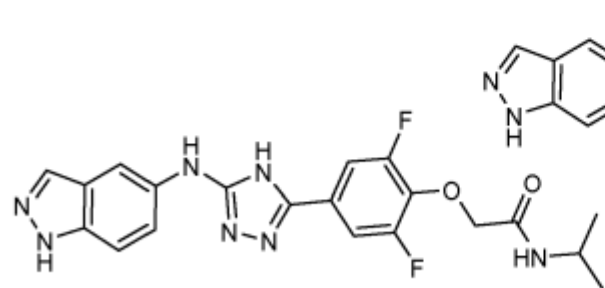
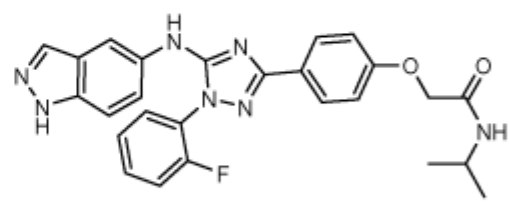
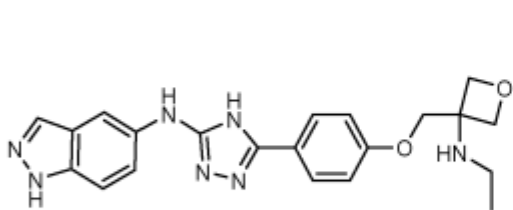
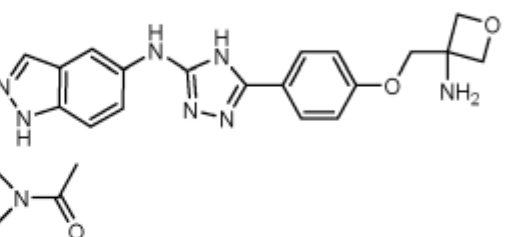
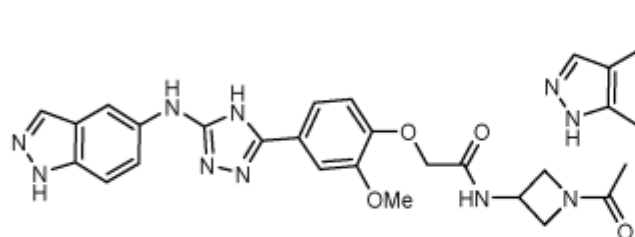
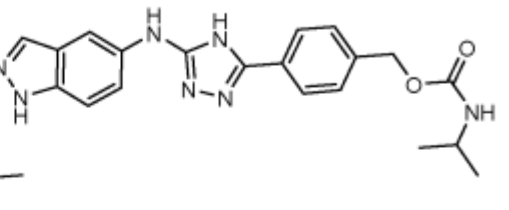
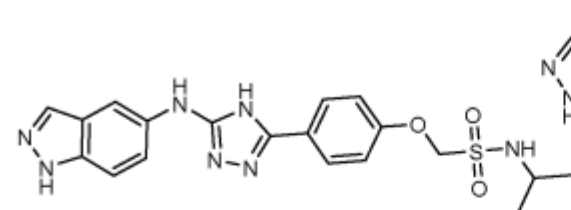
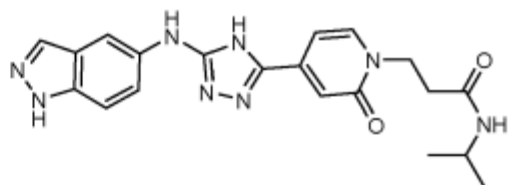
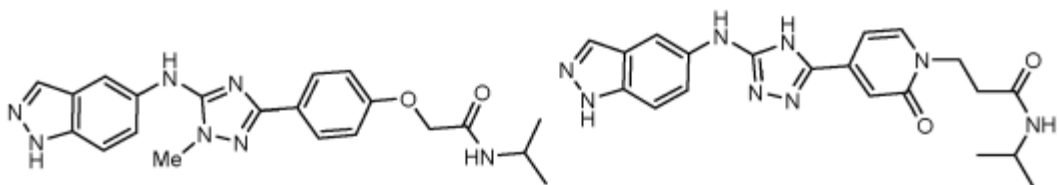
11. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

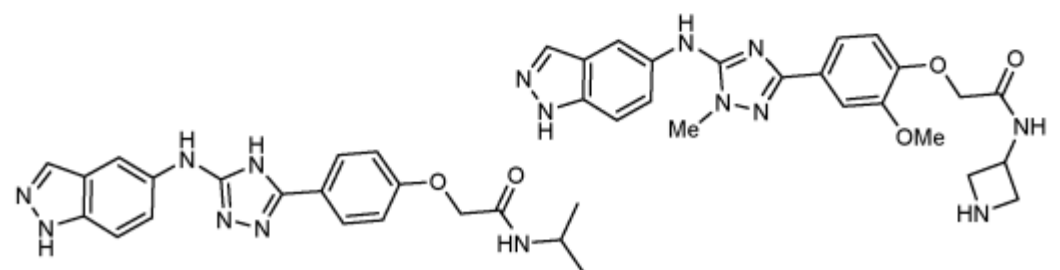
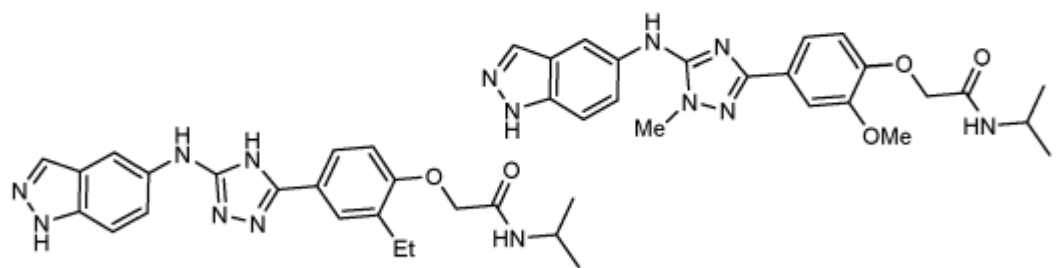
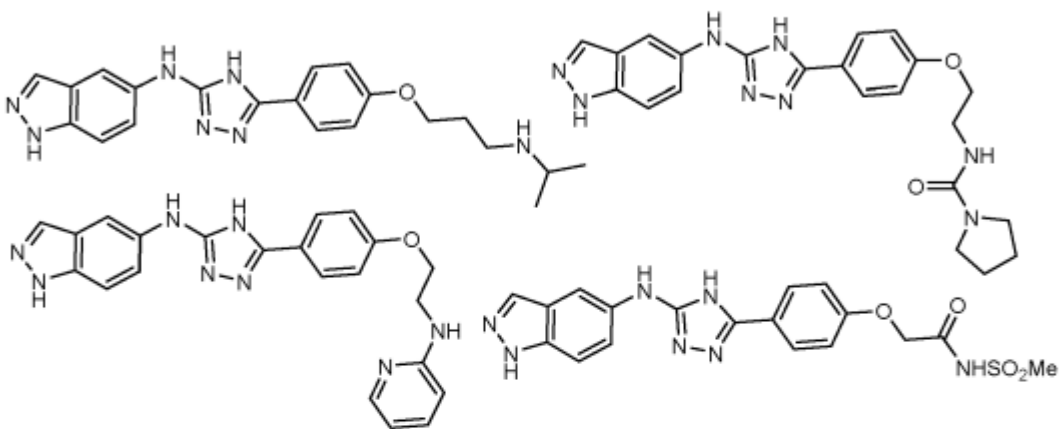
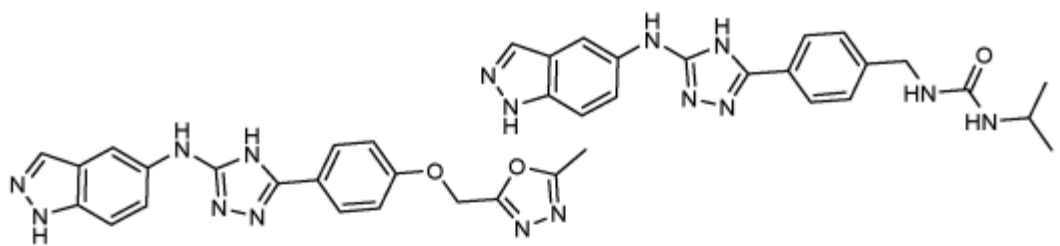


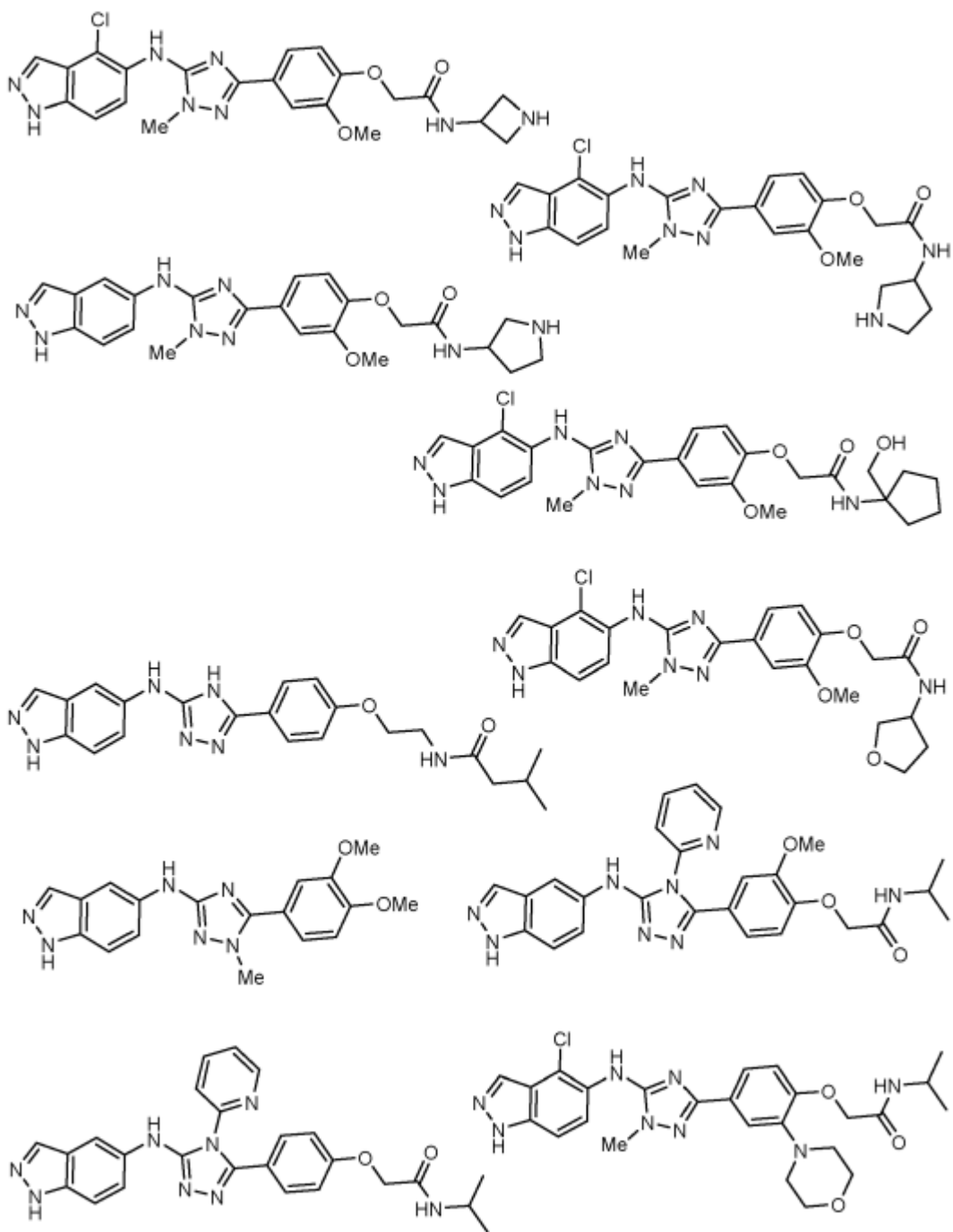


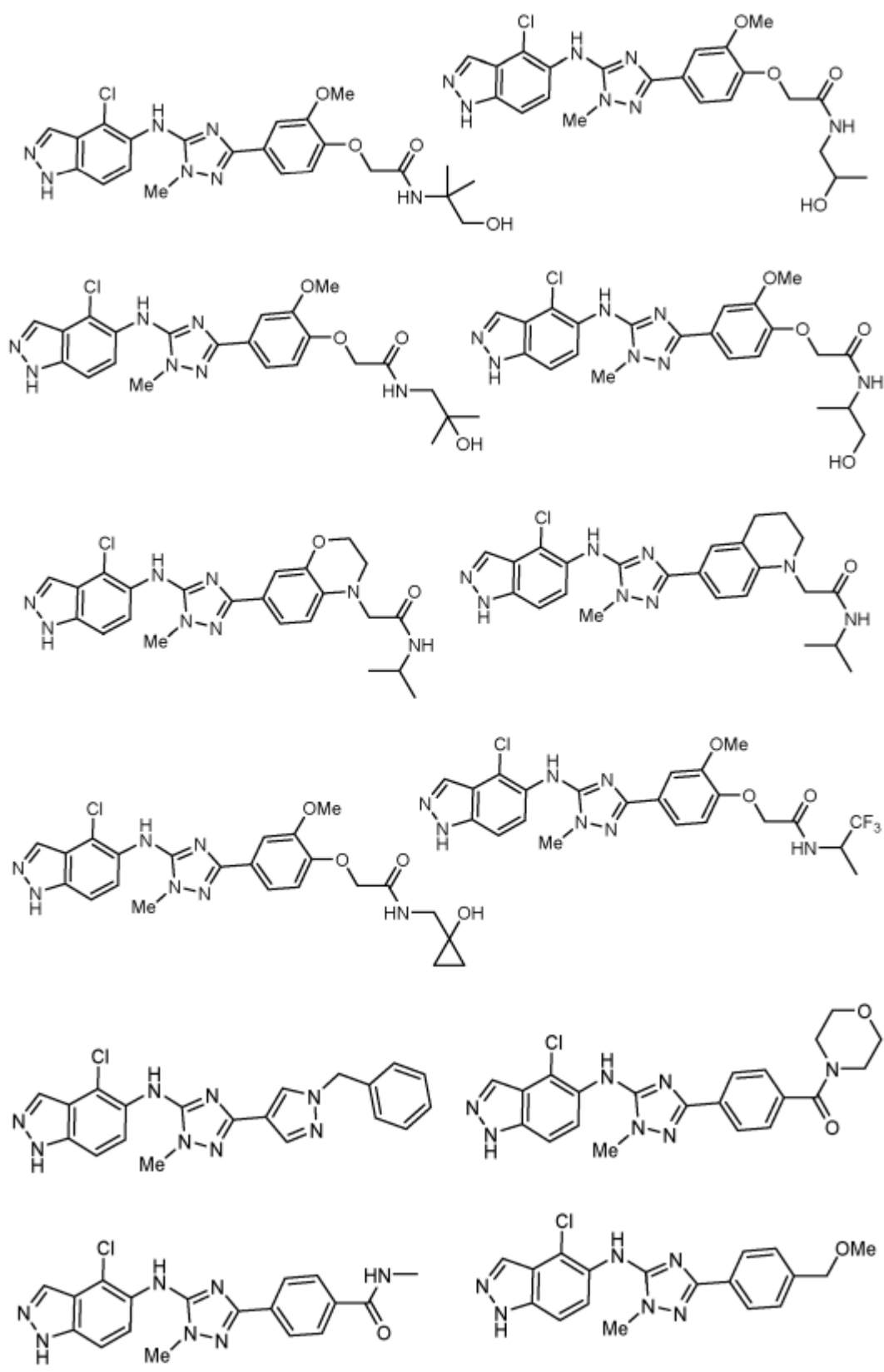


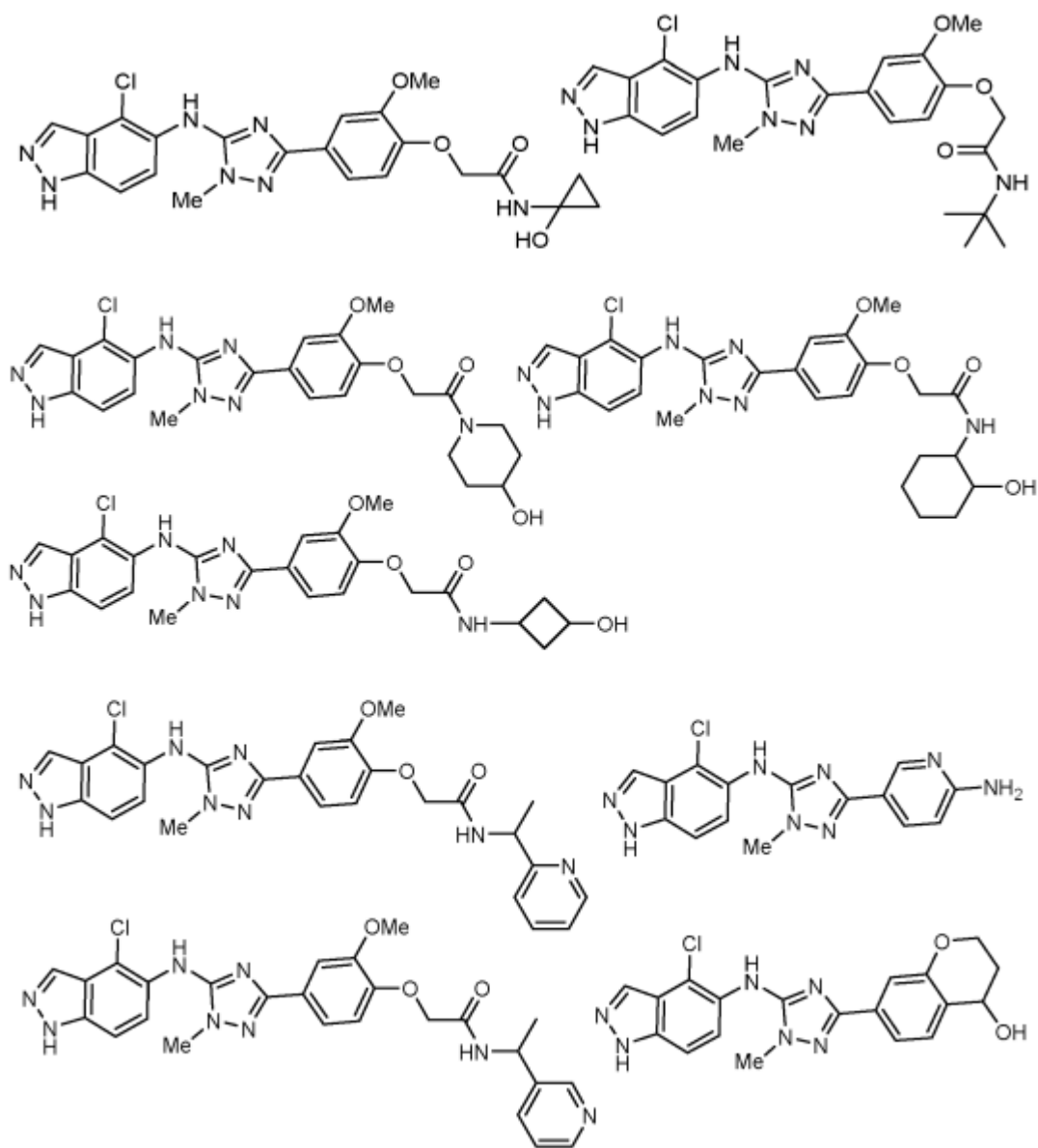


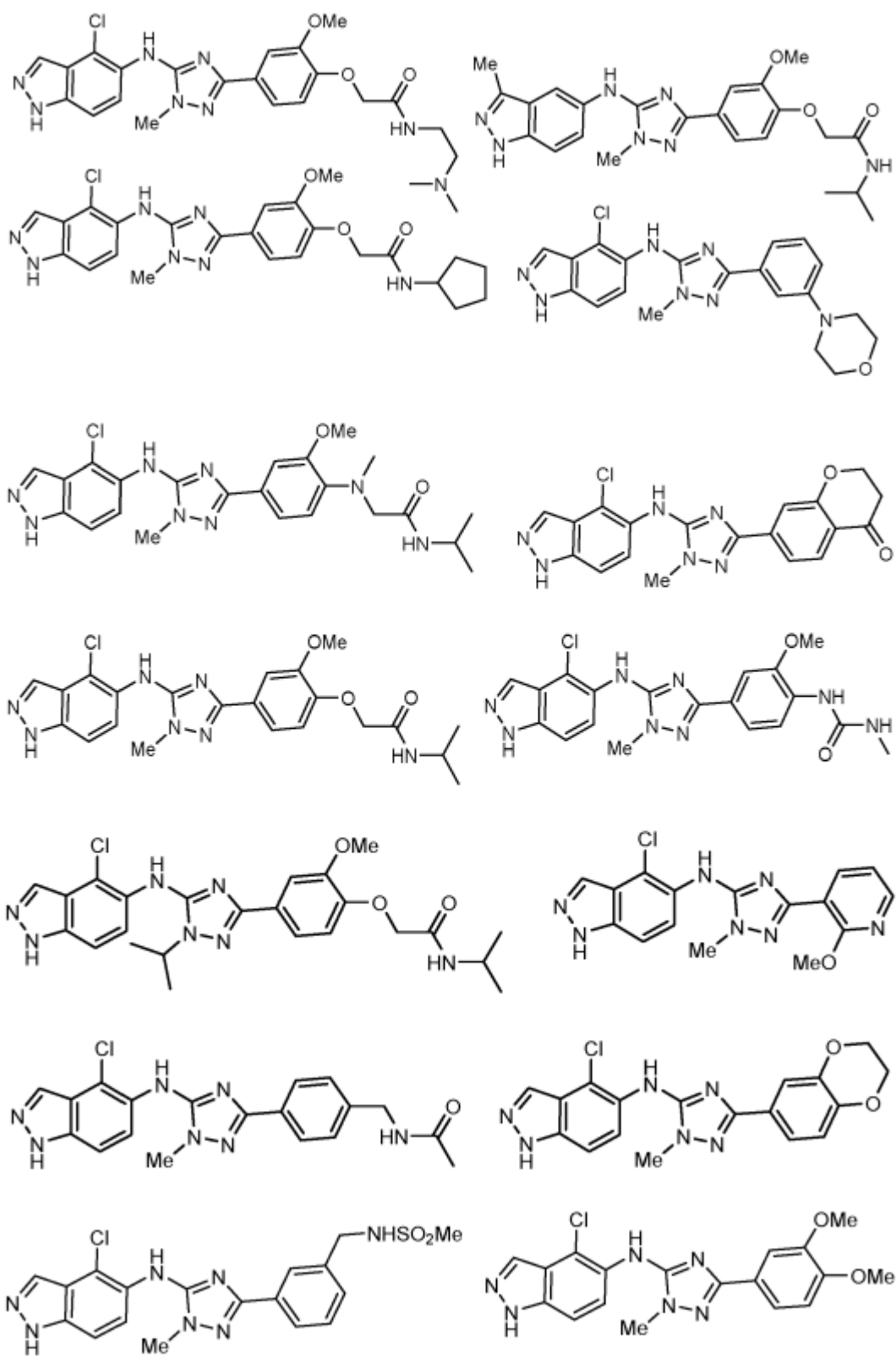


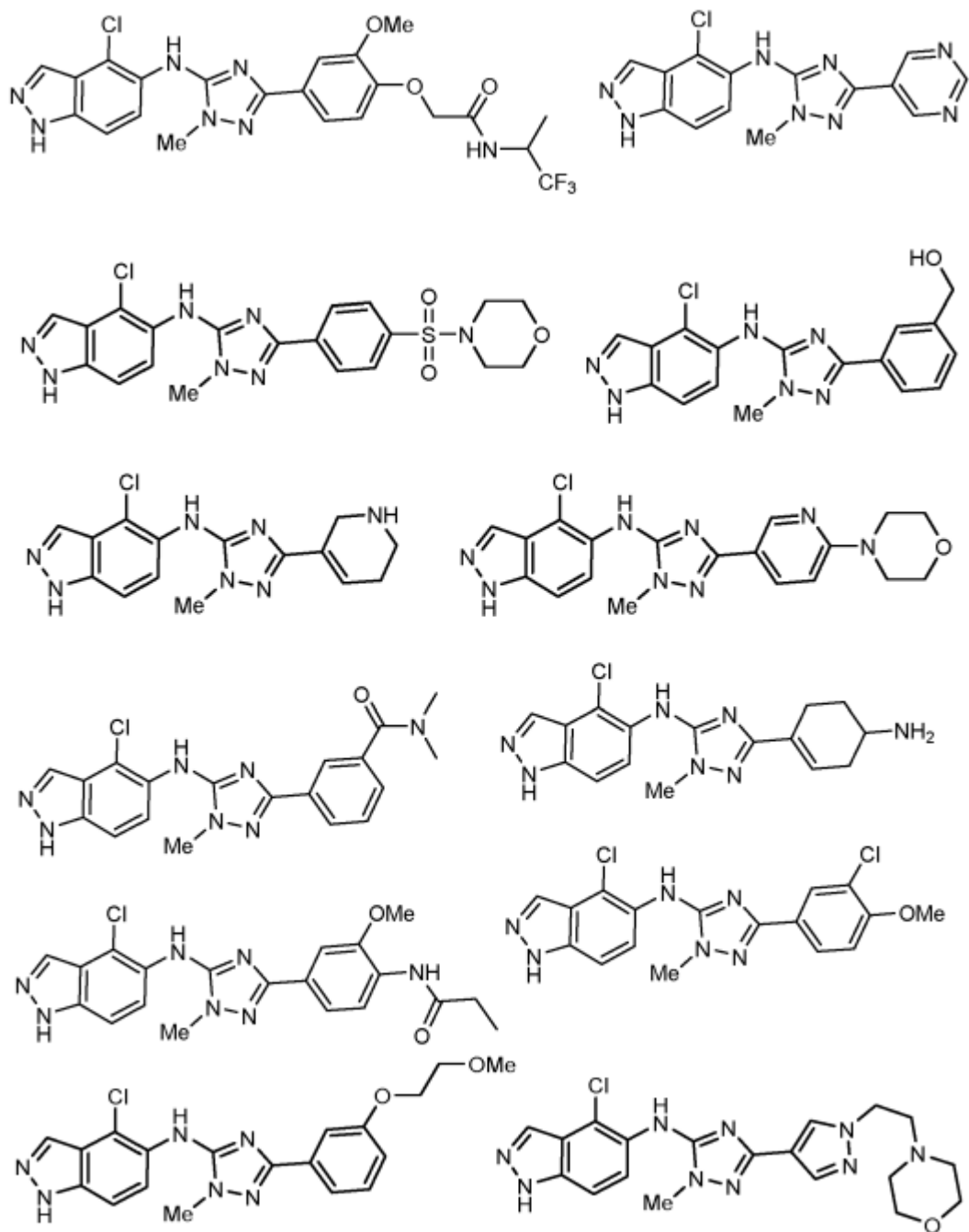


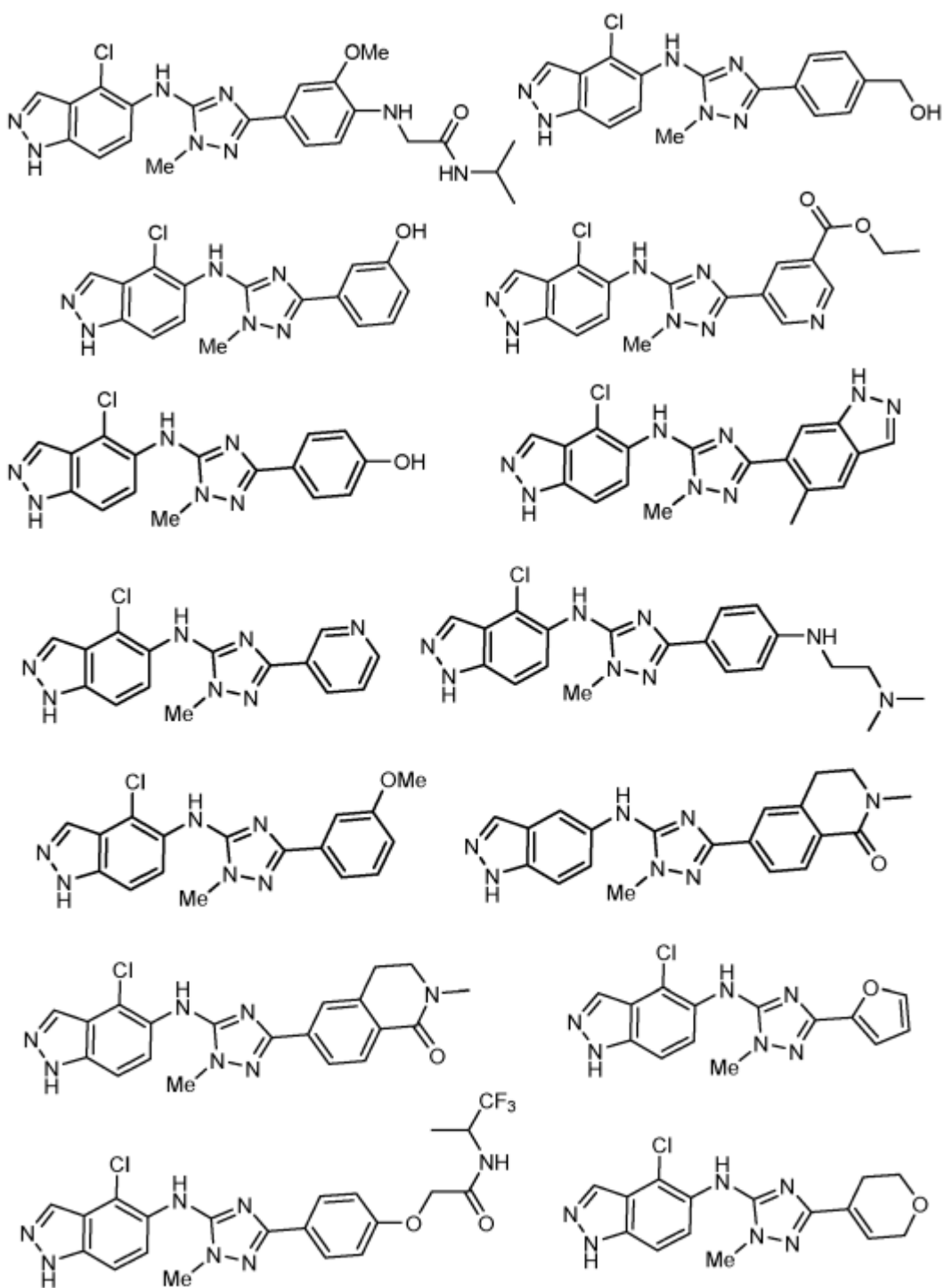


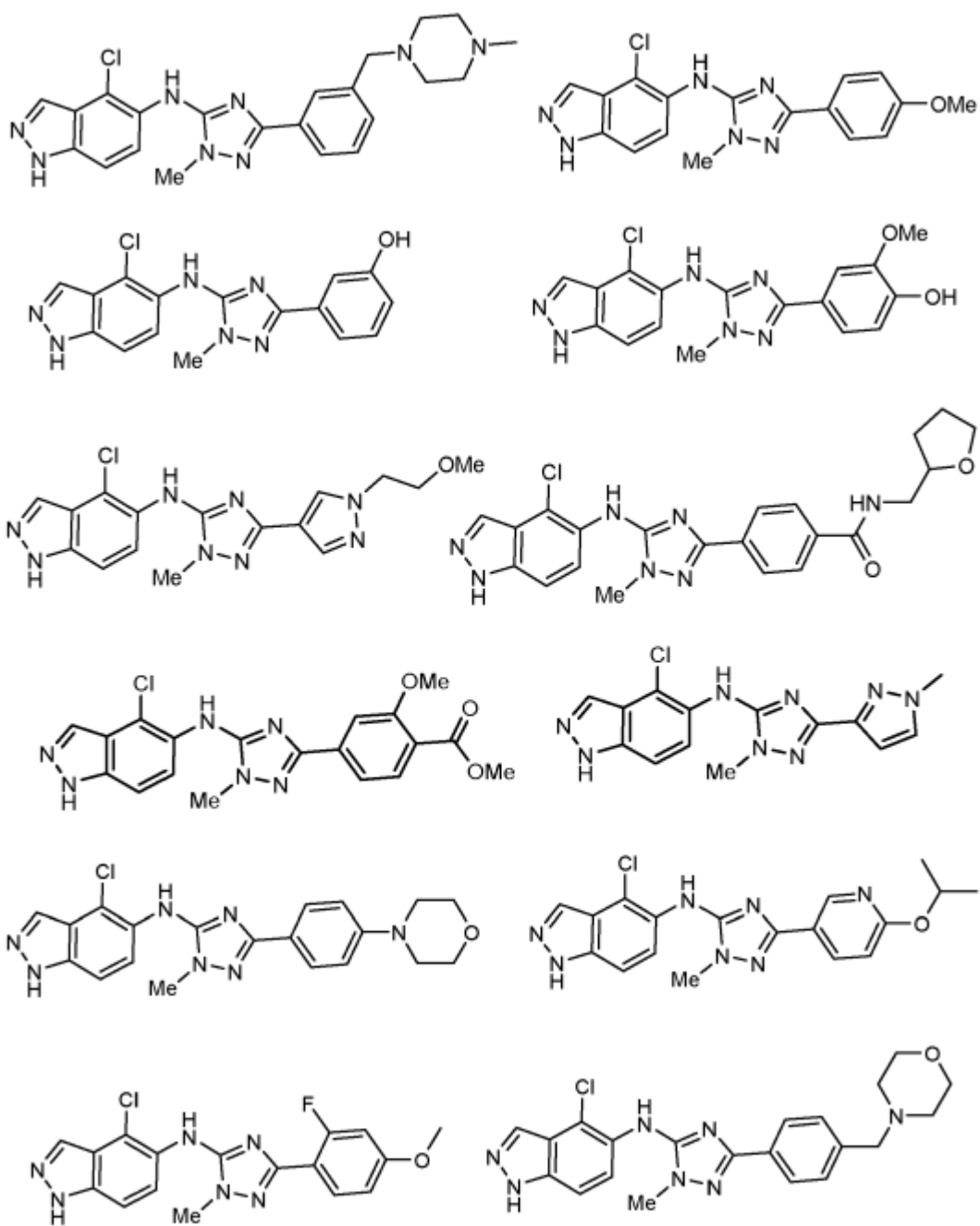


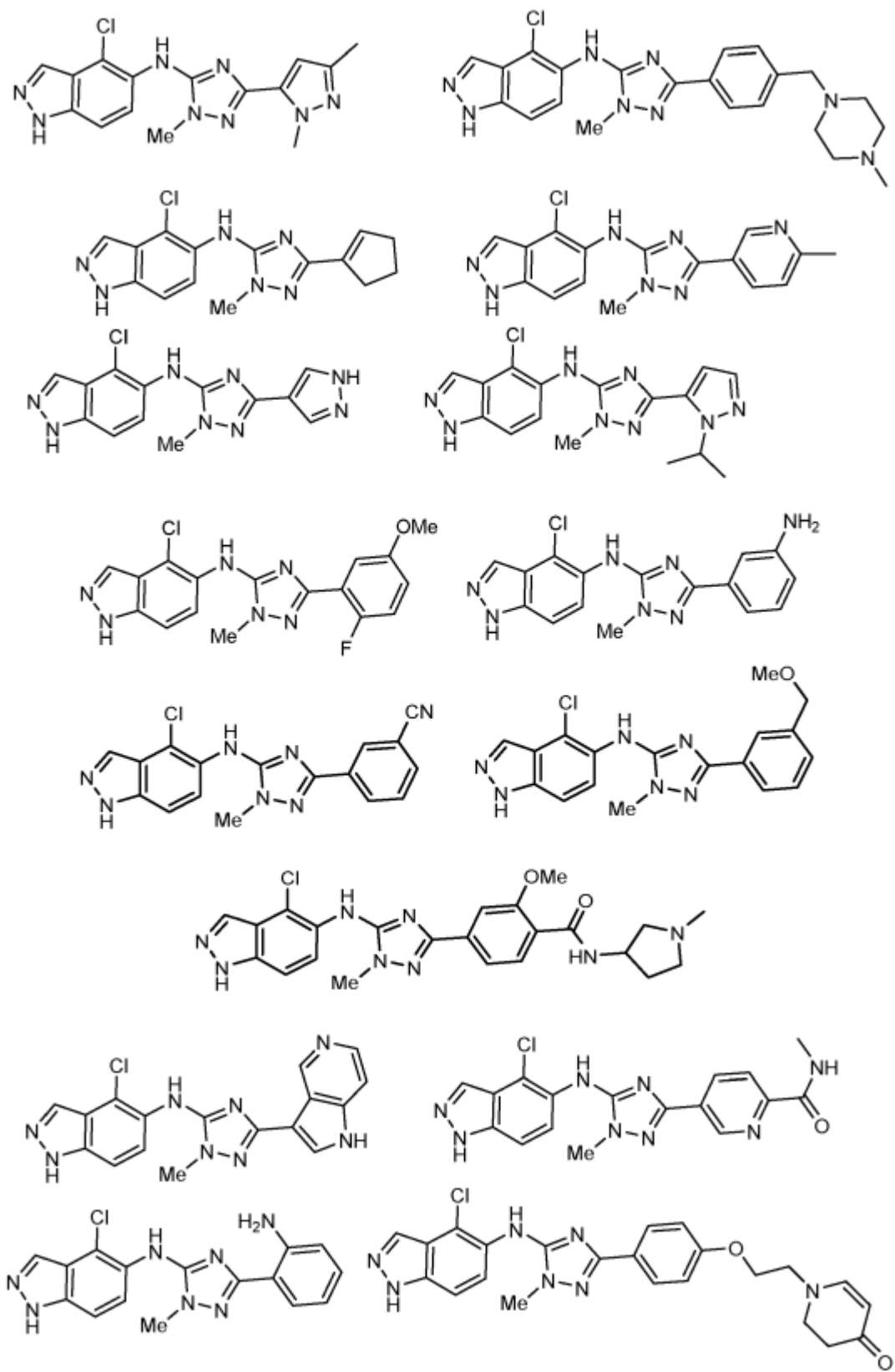


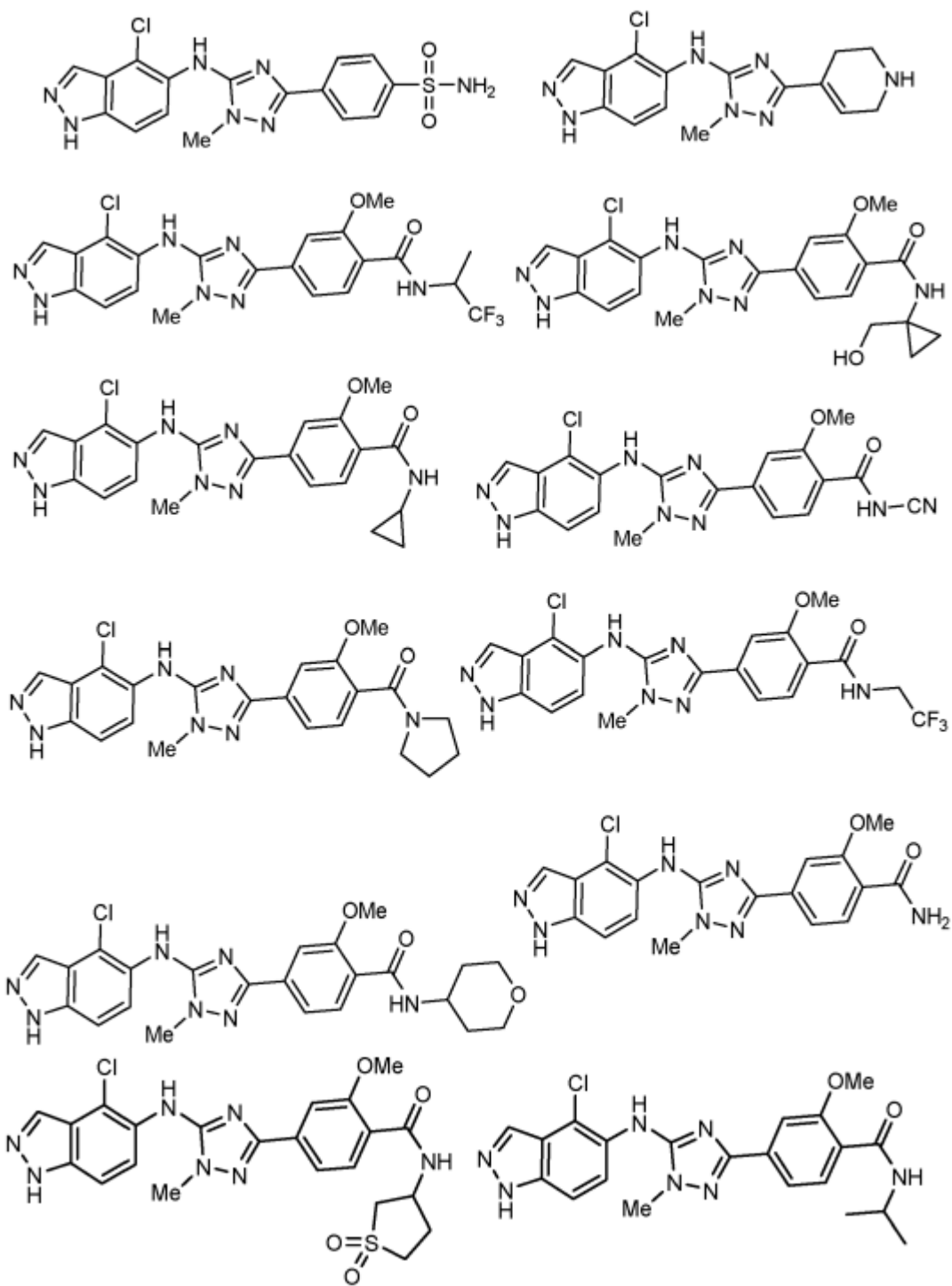


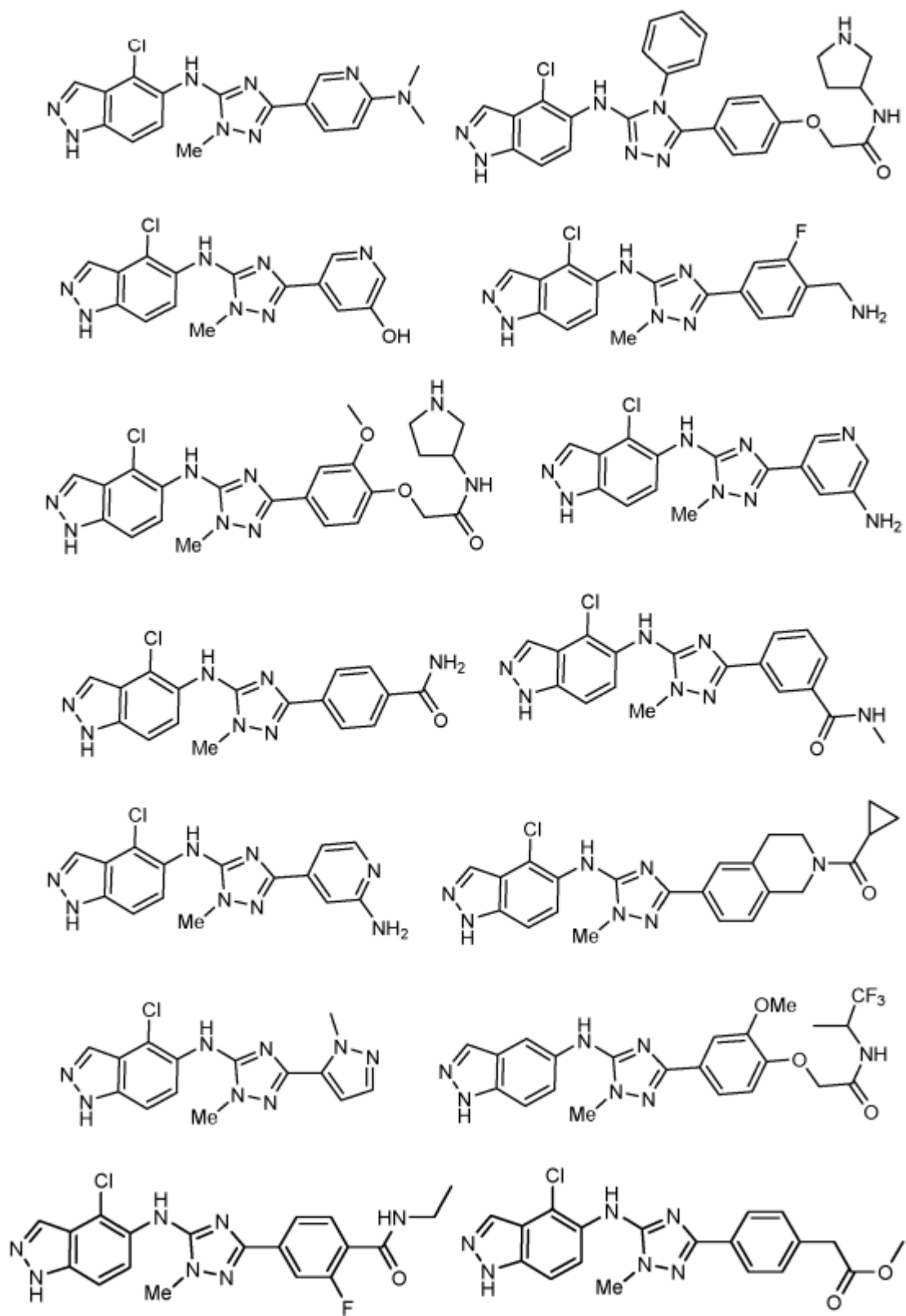


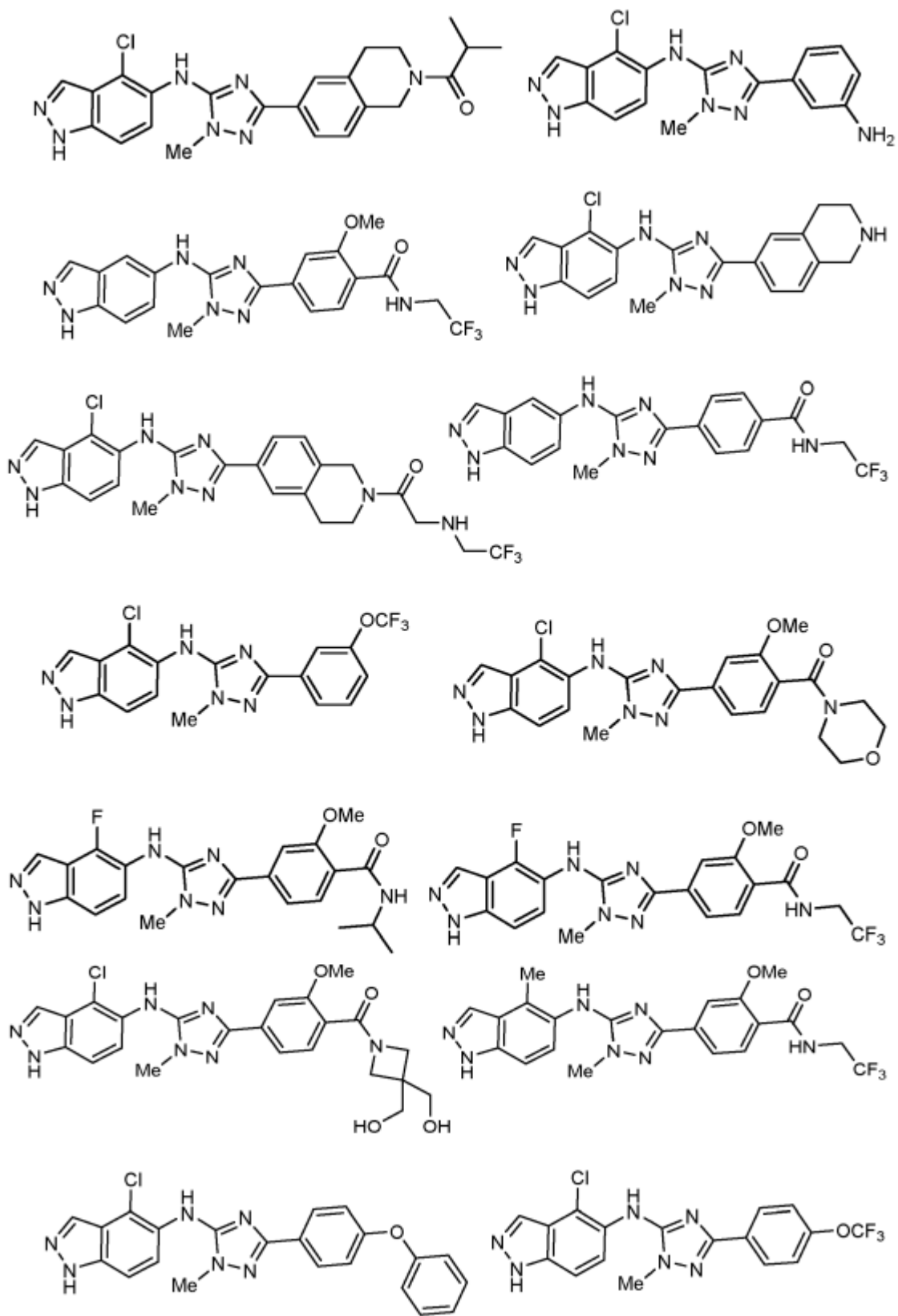


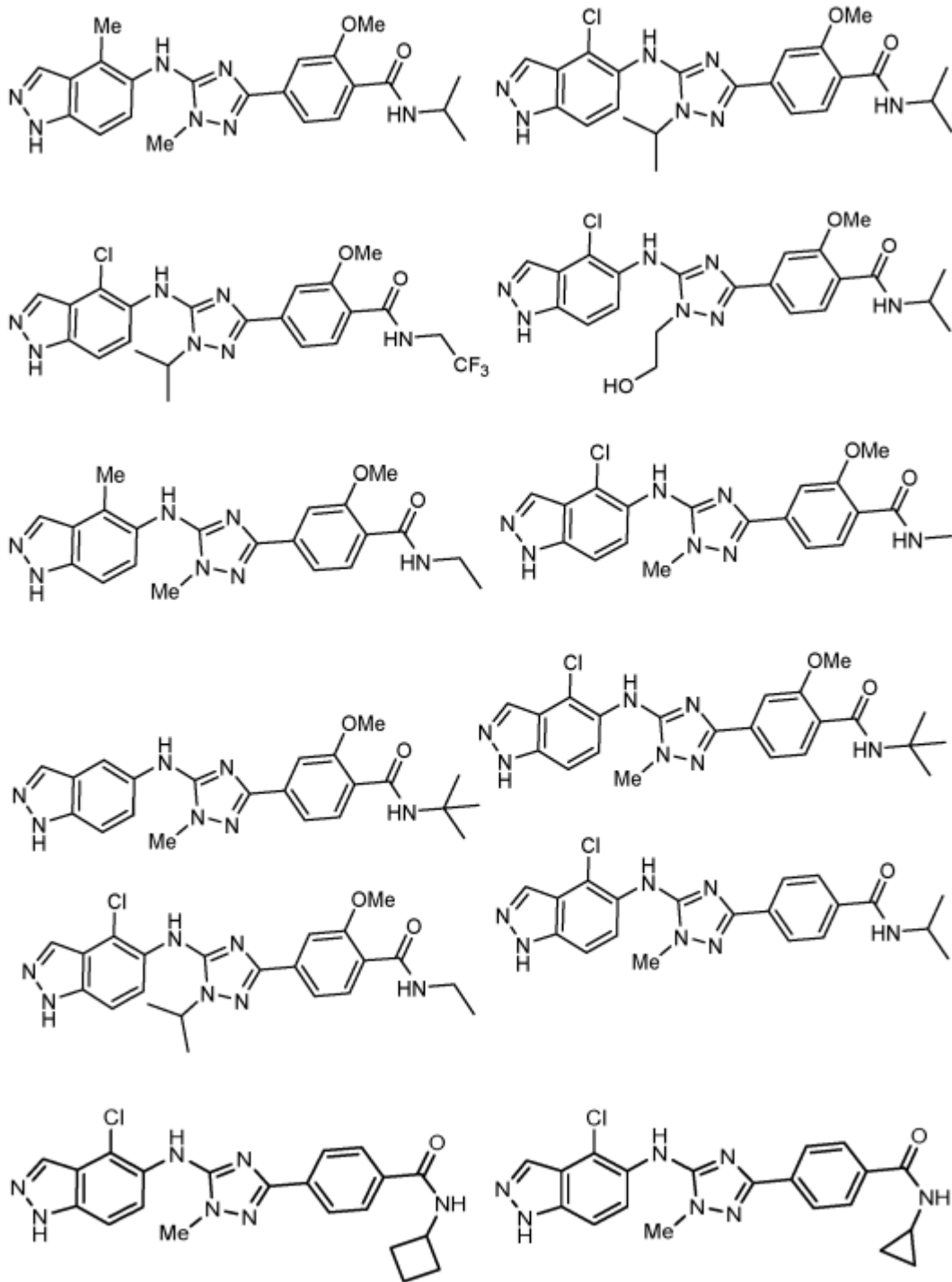


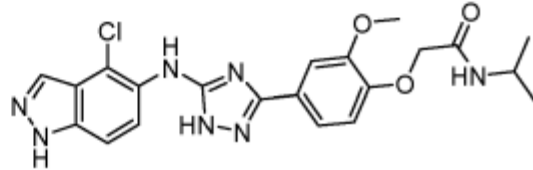
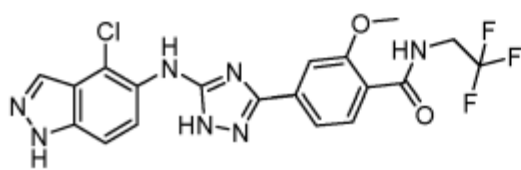
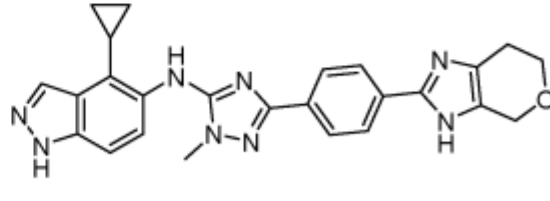
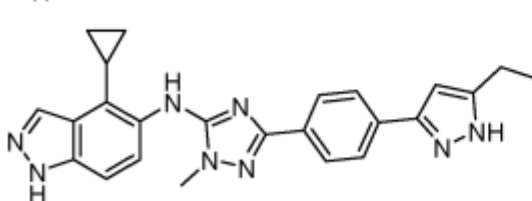
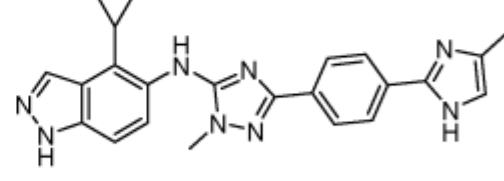
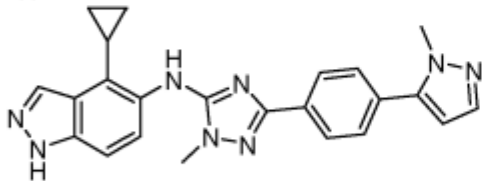
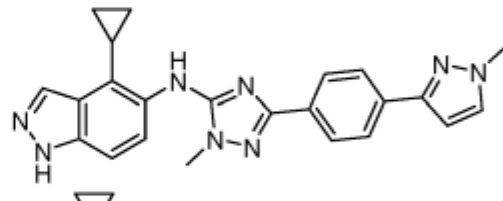
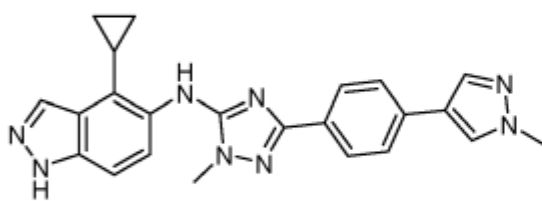
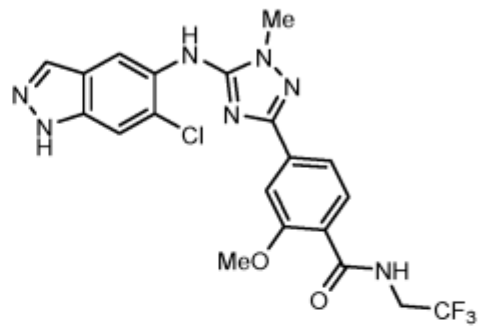
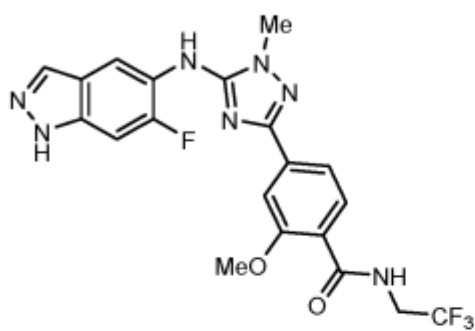
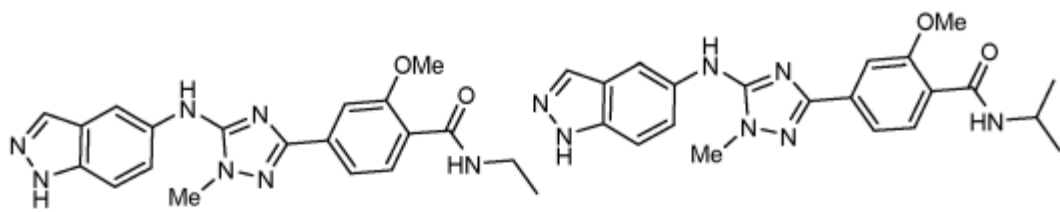


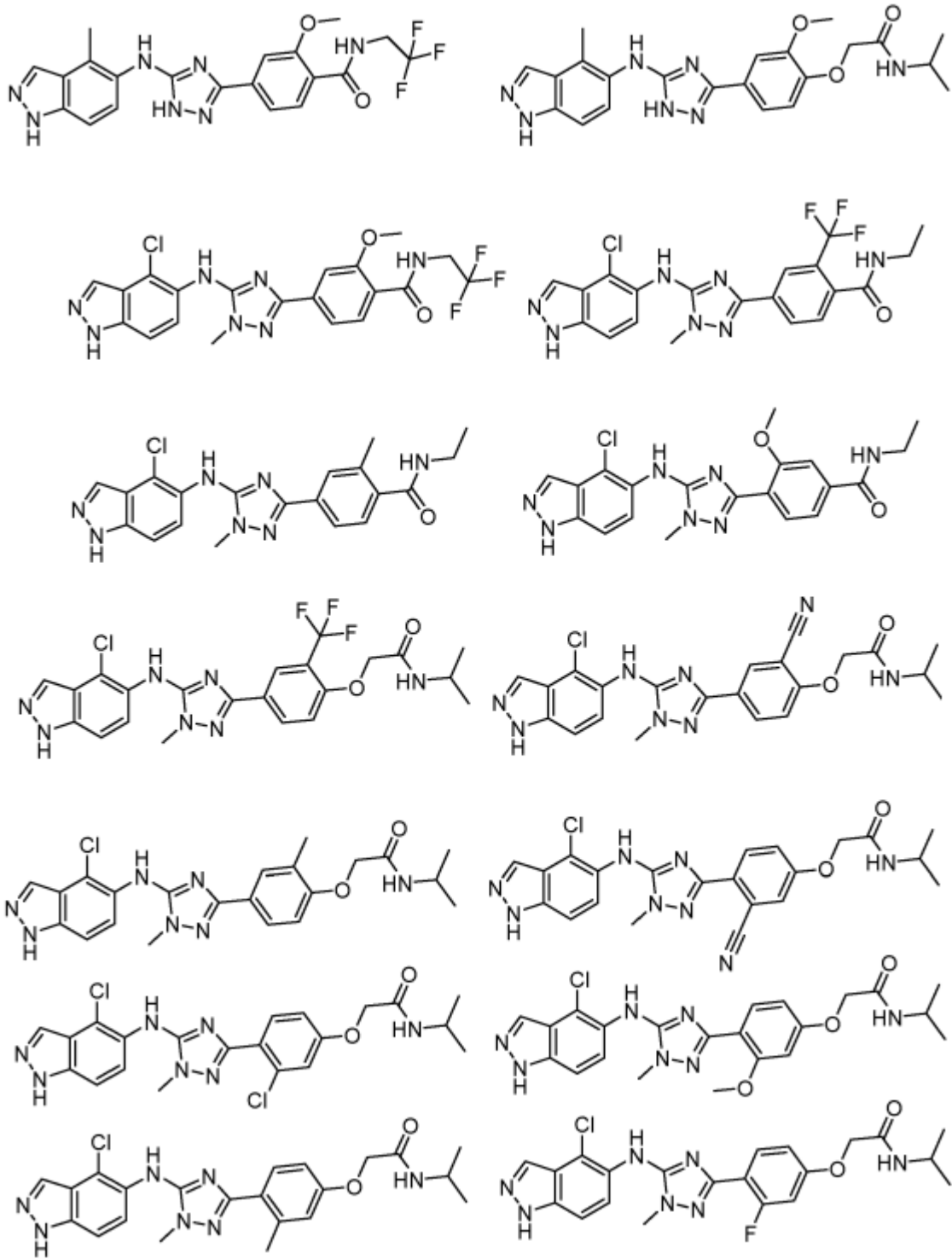


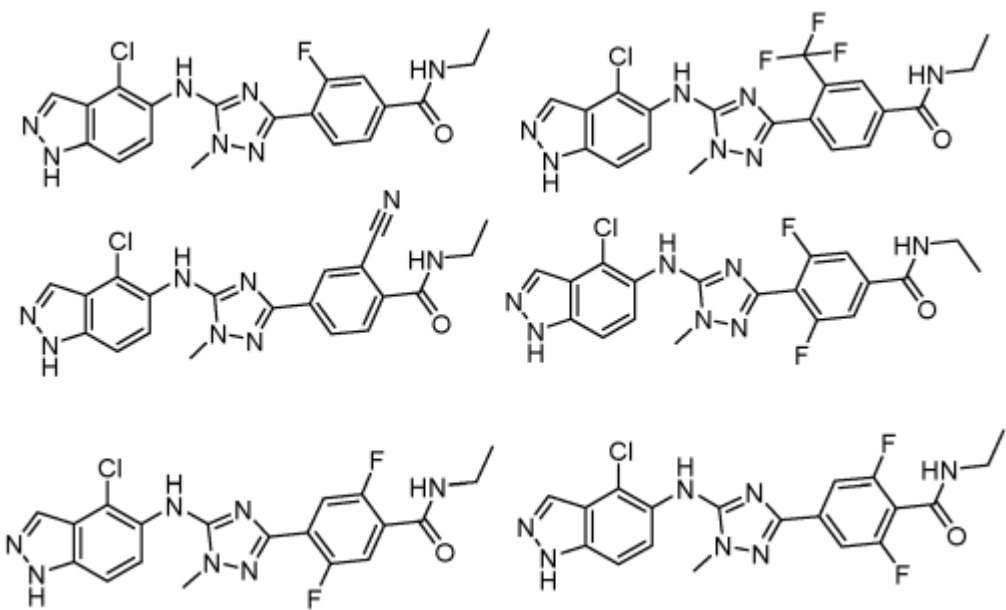


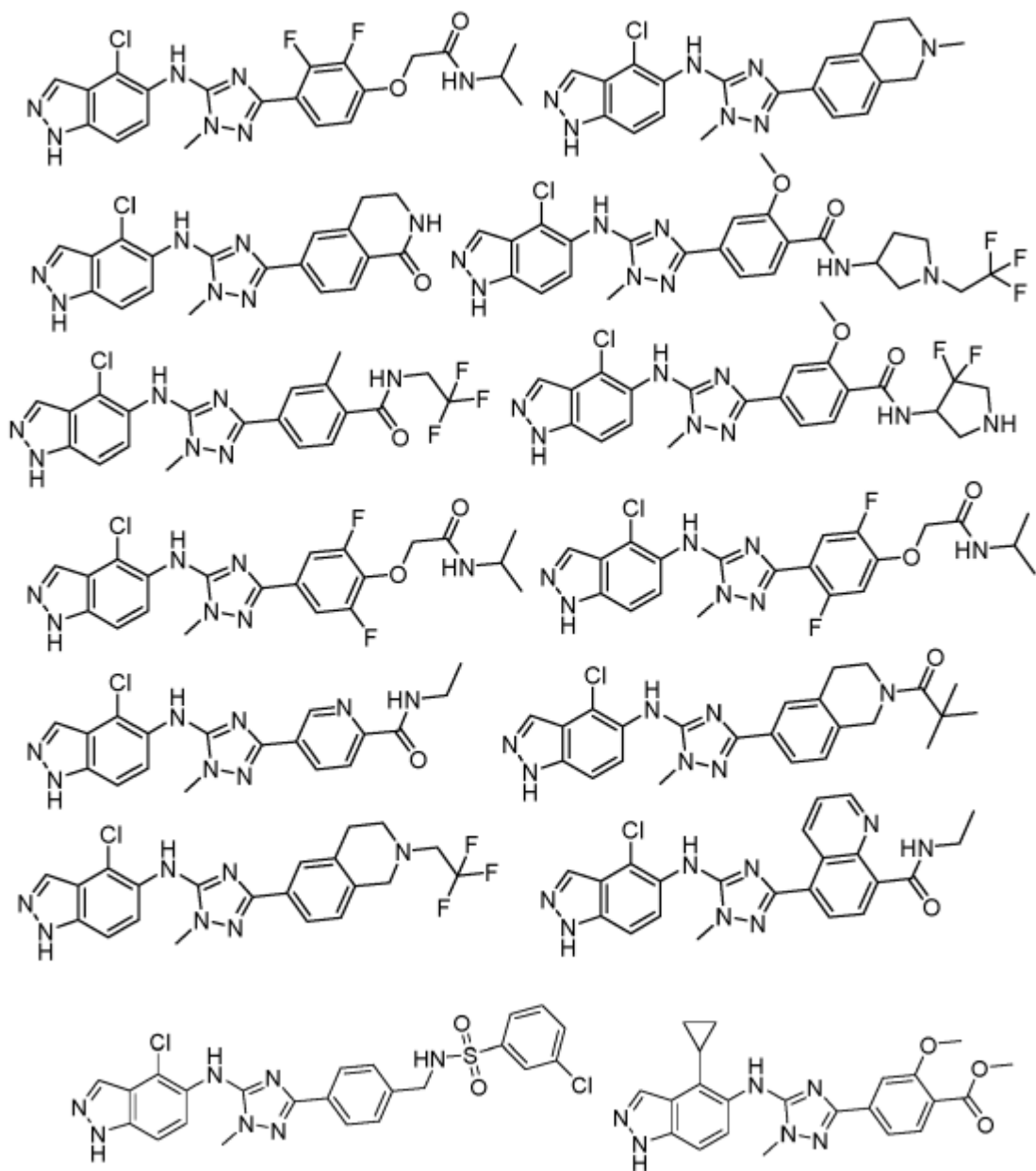


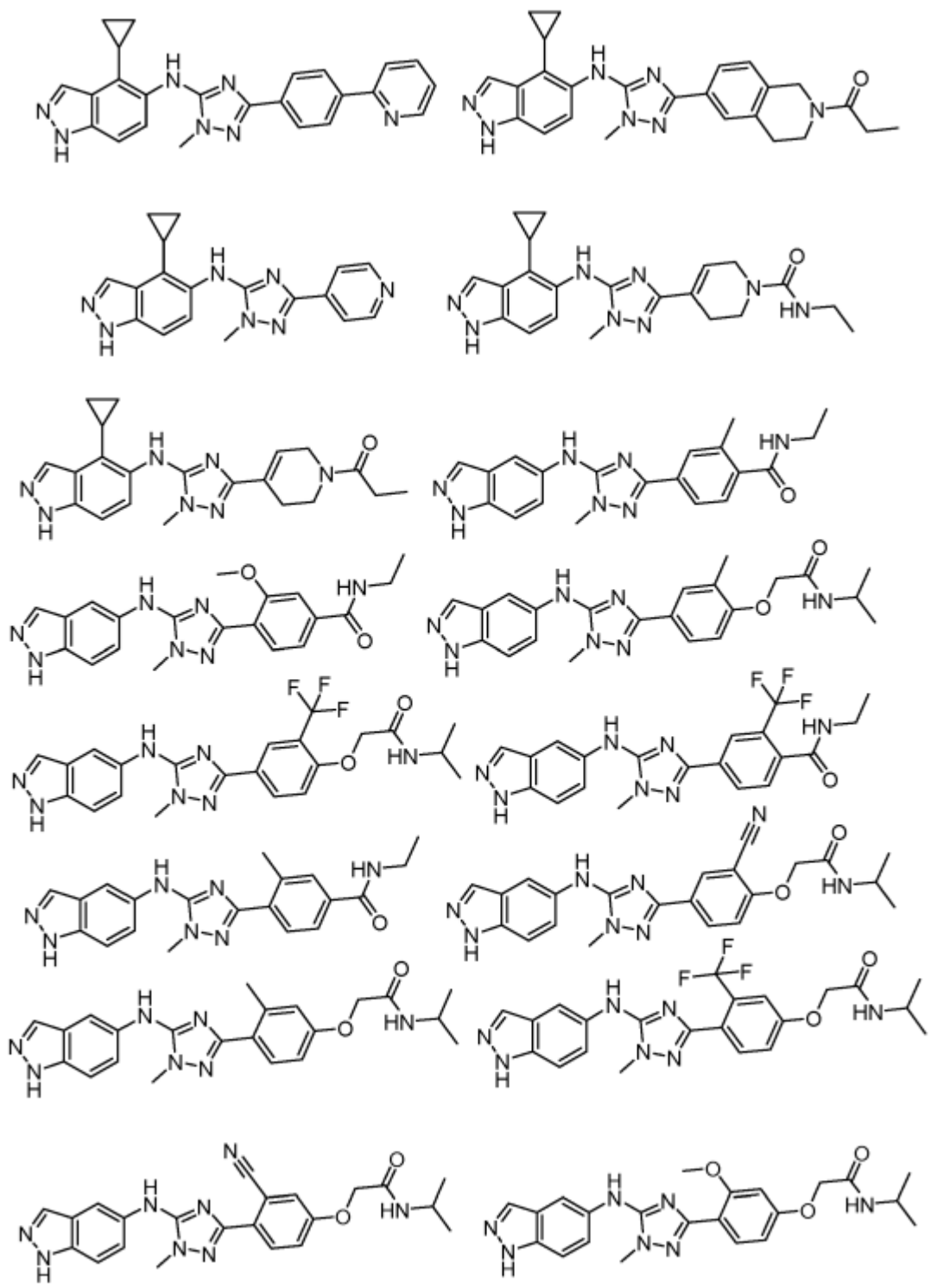


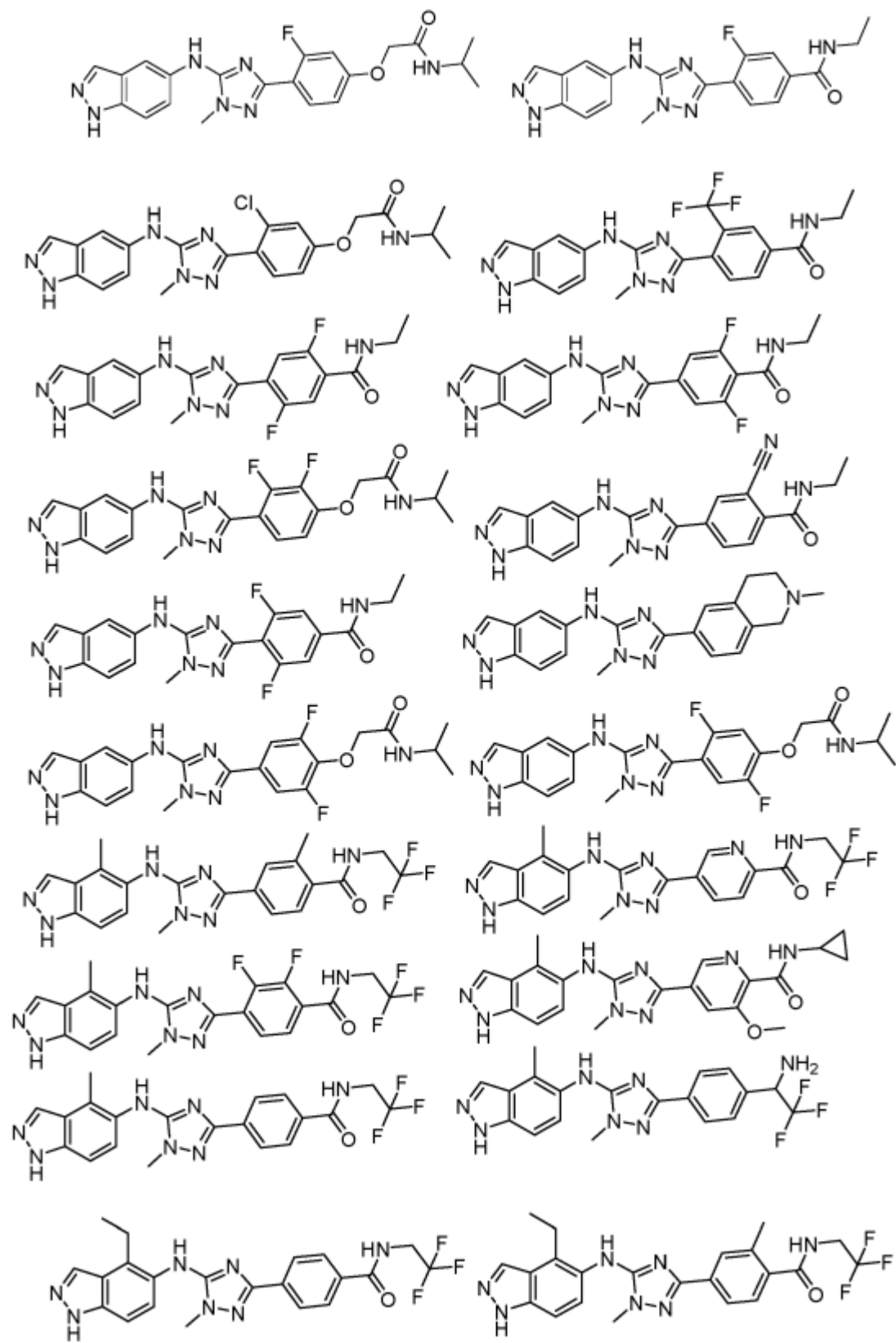


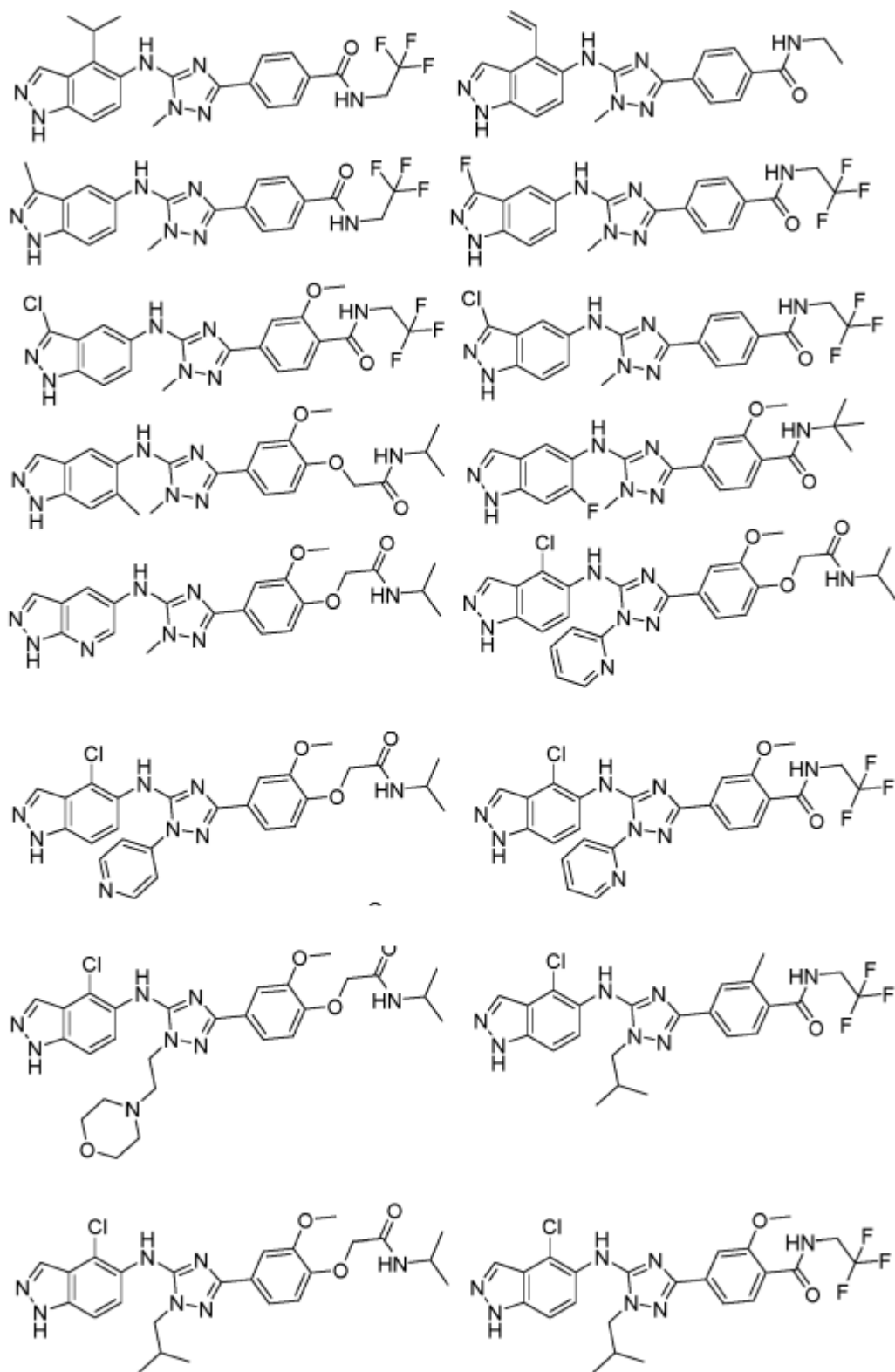


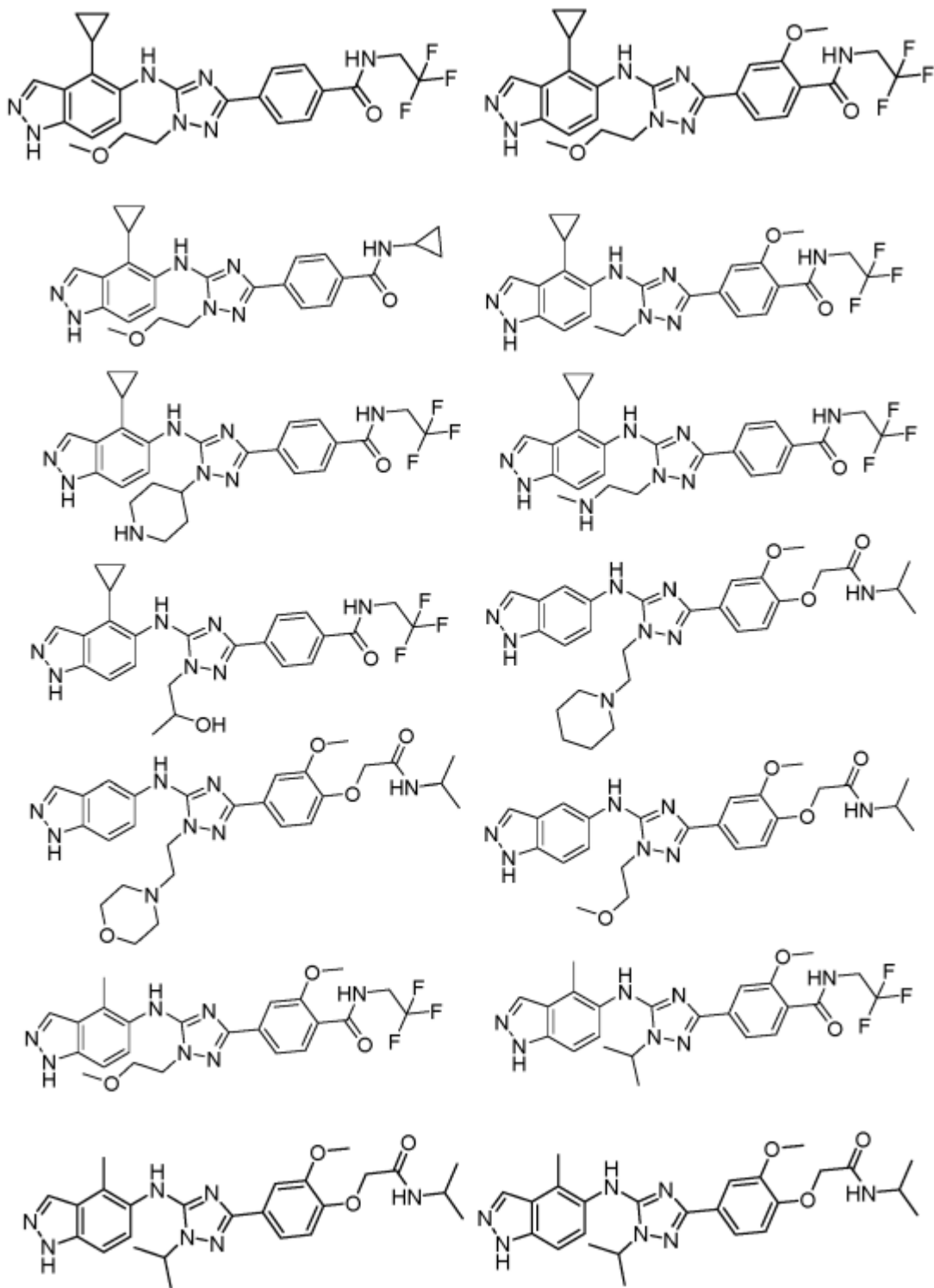


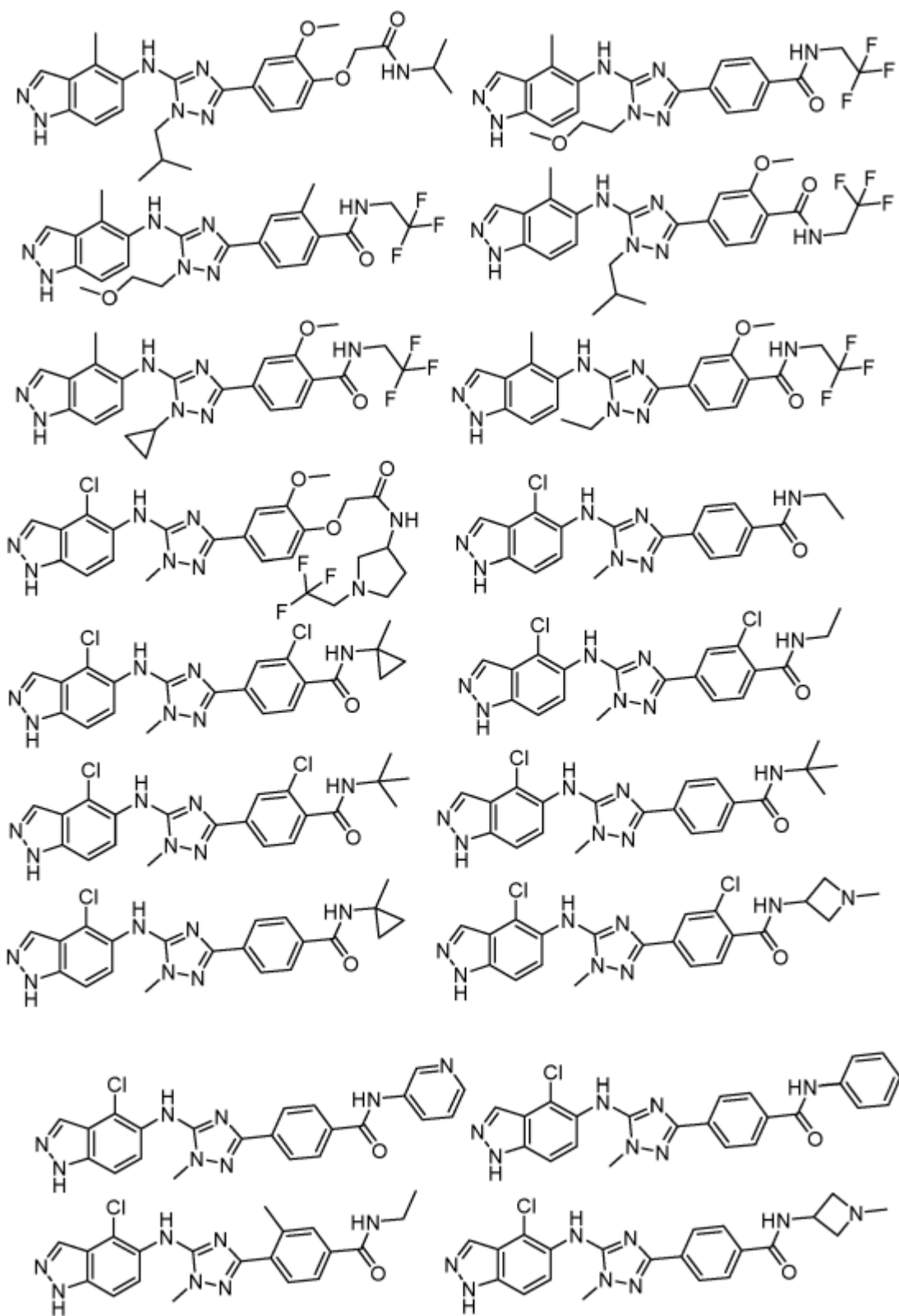


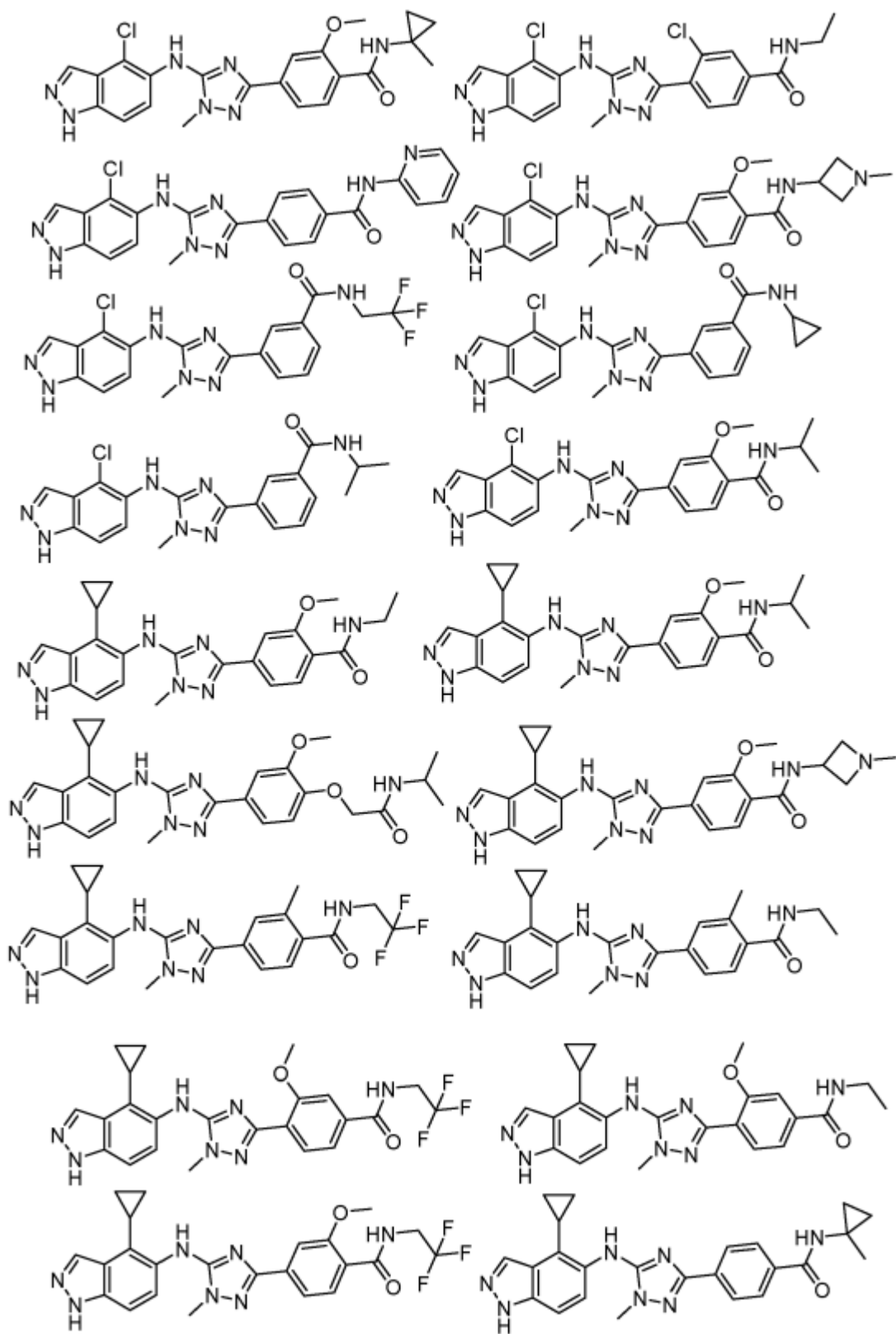


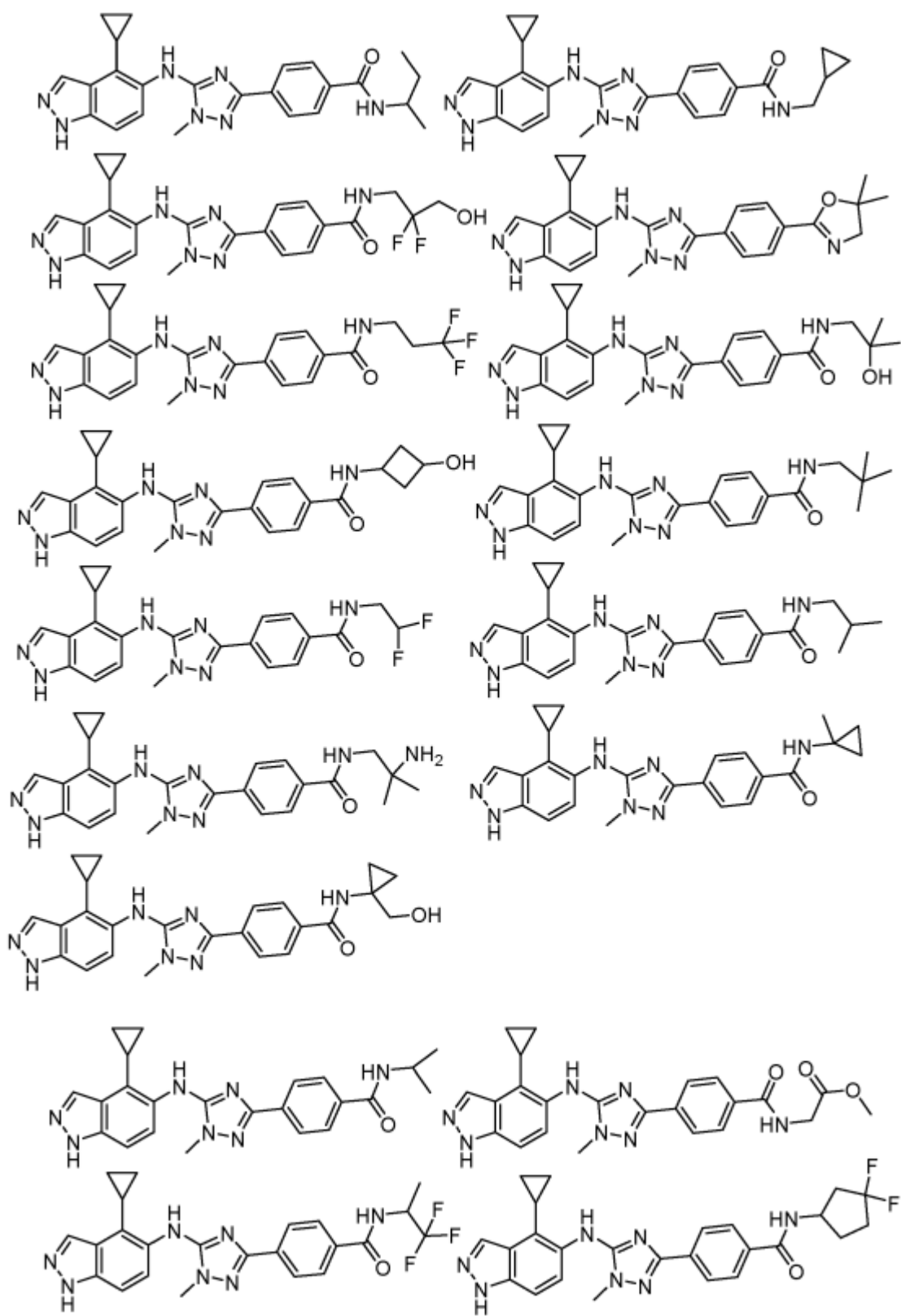


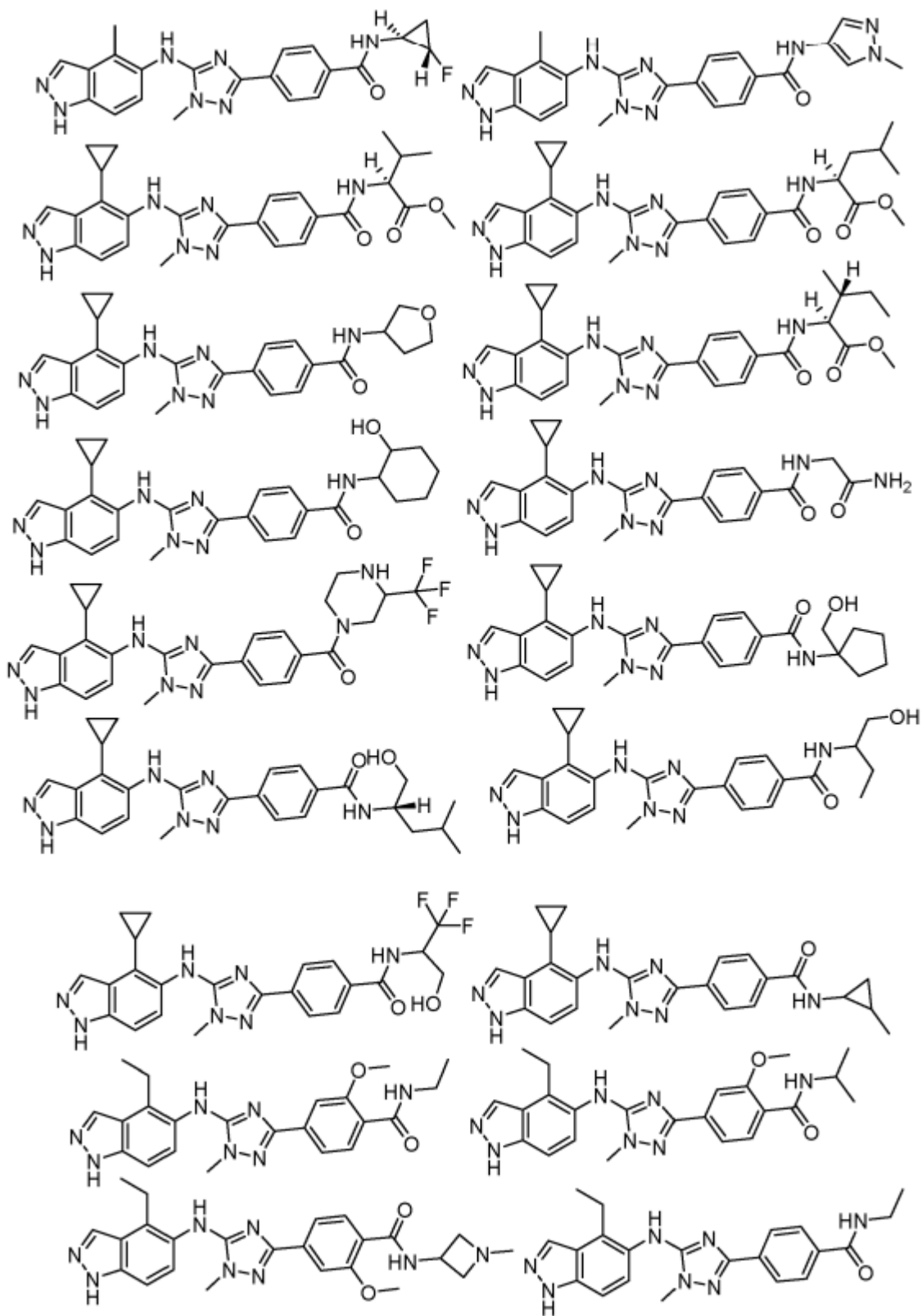


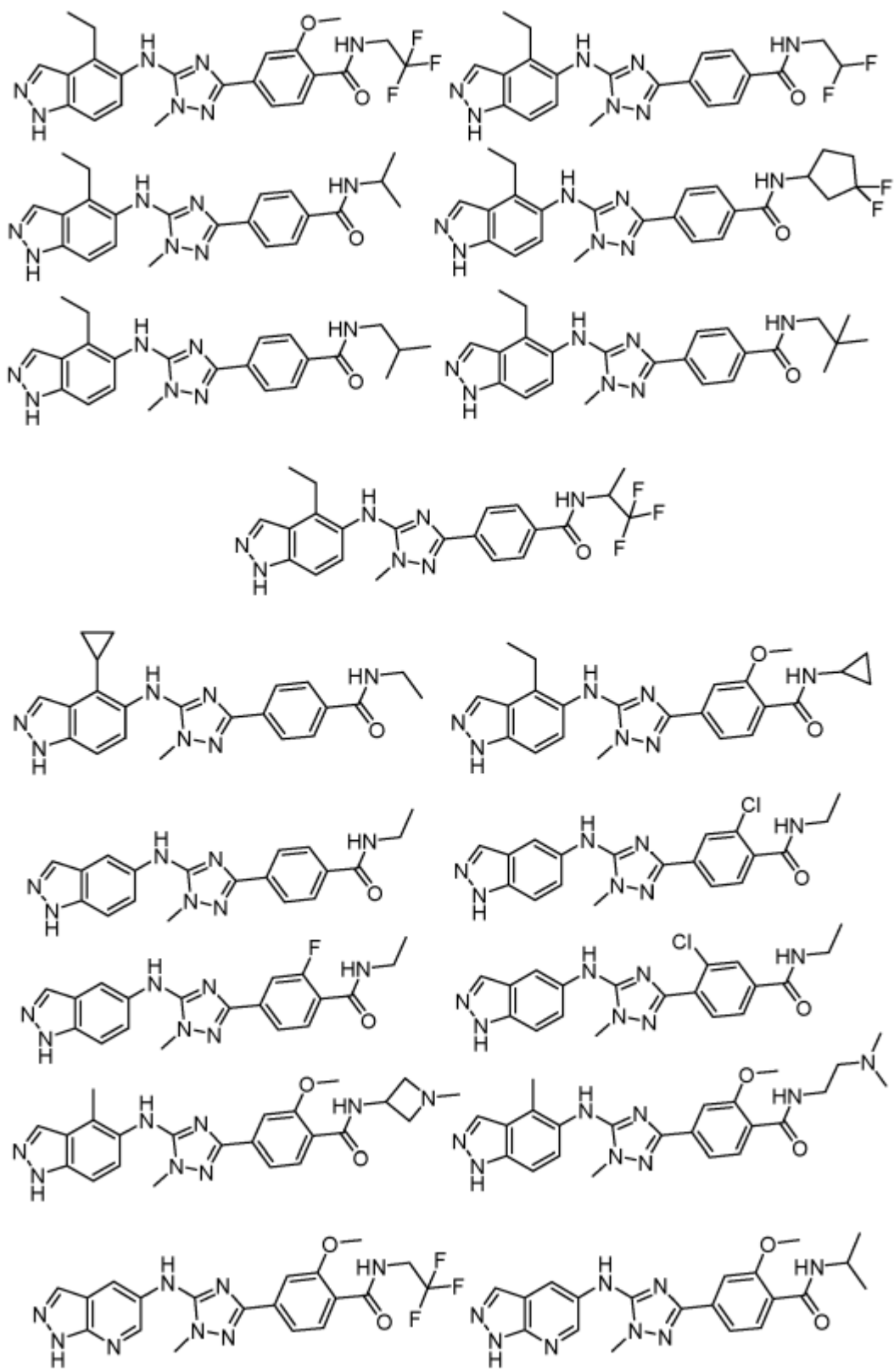


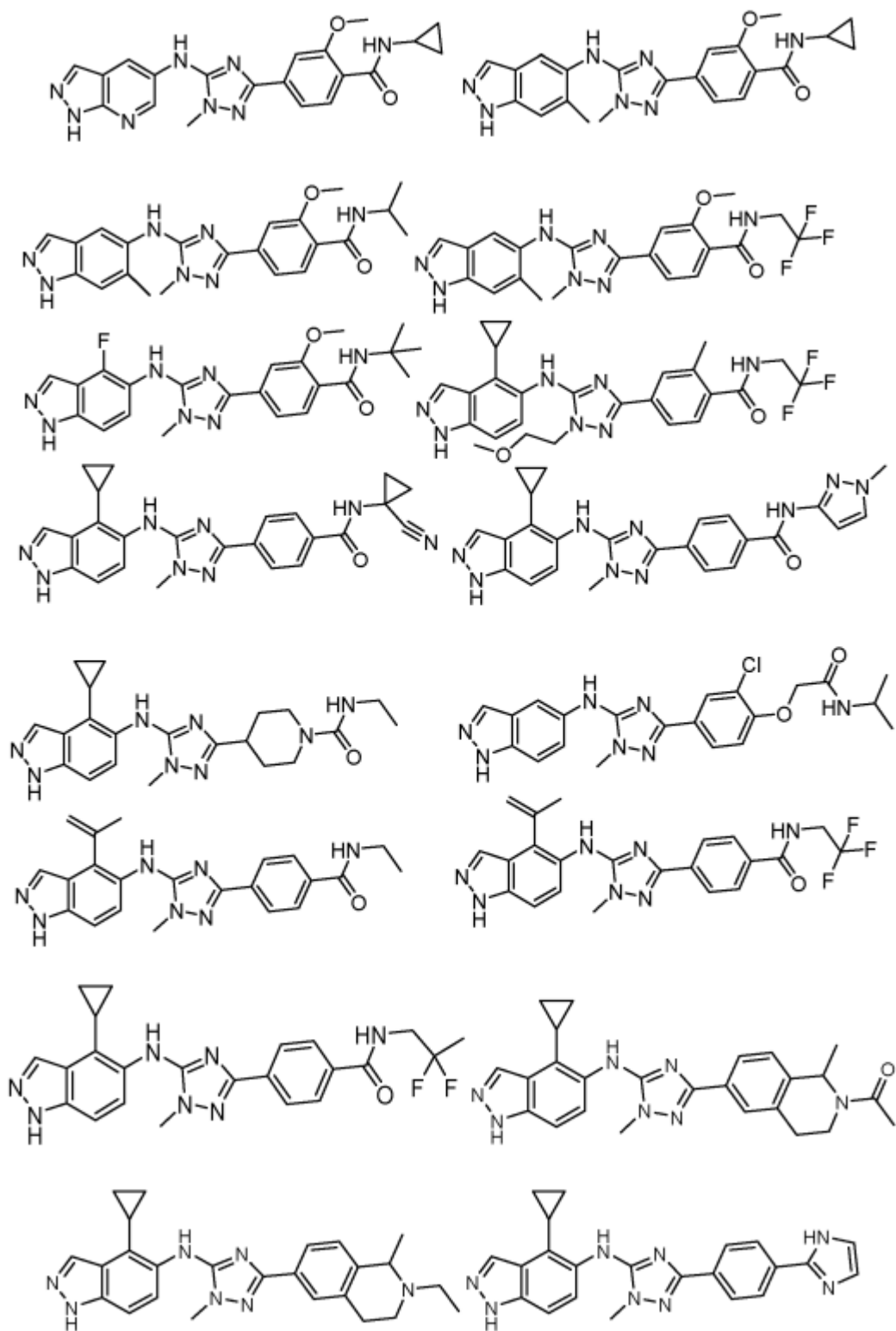


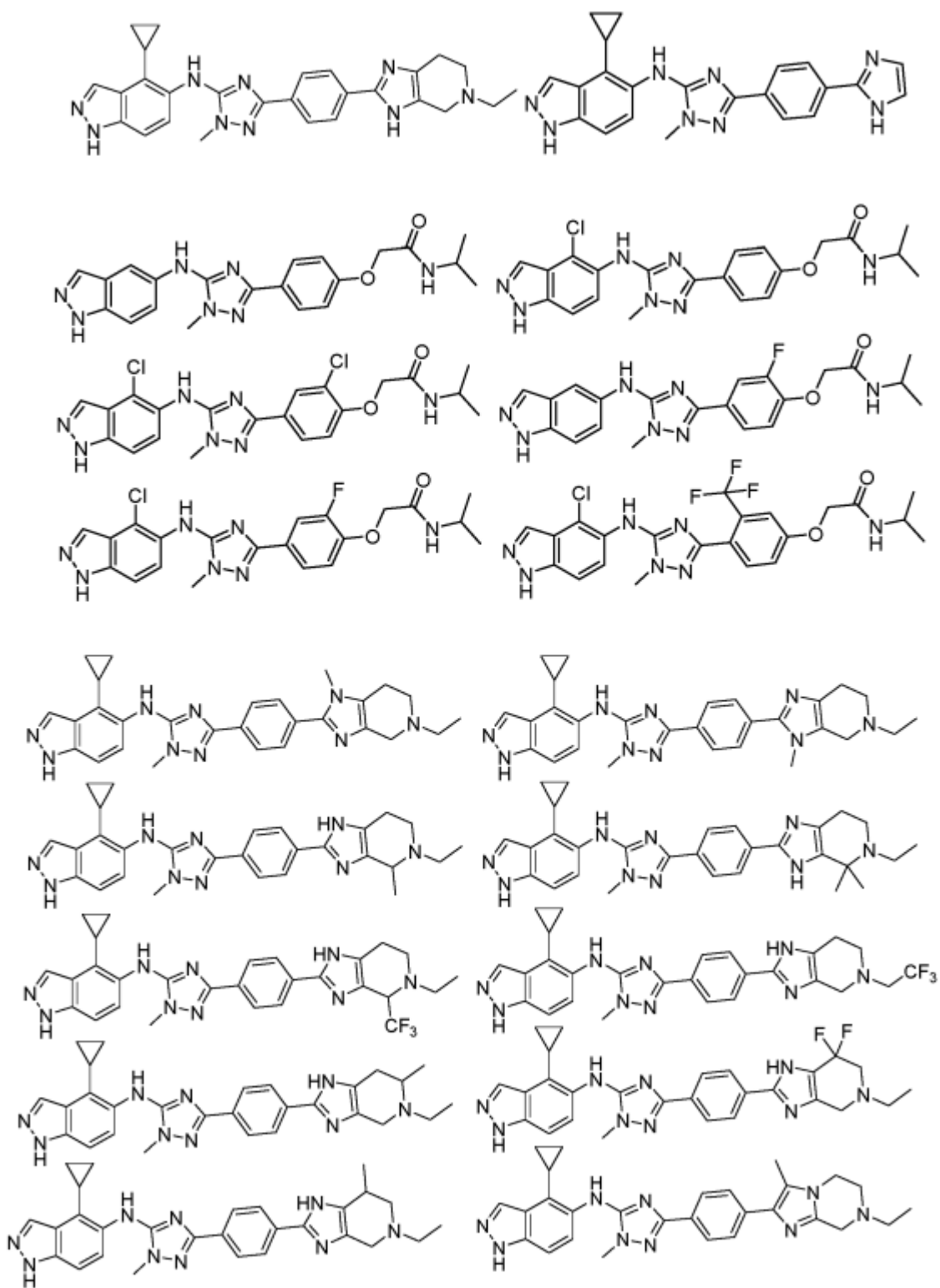


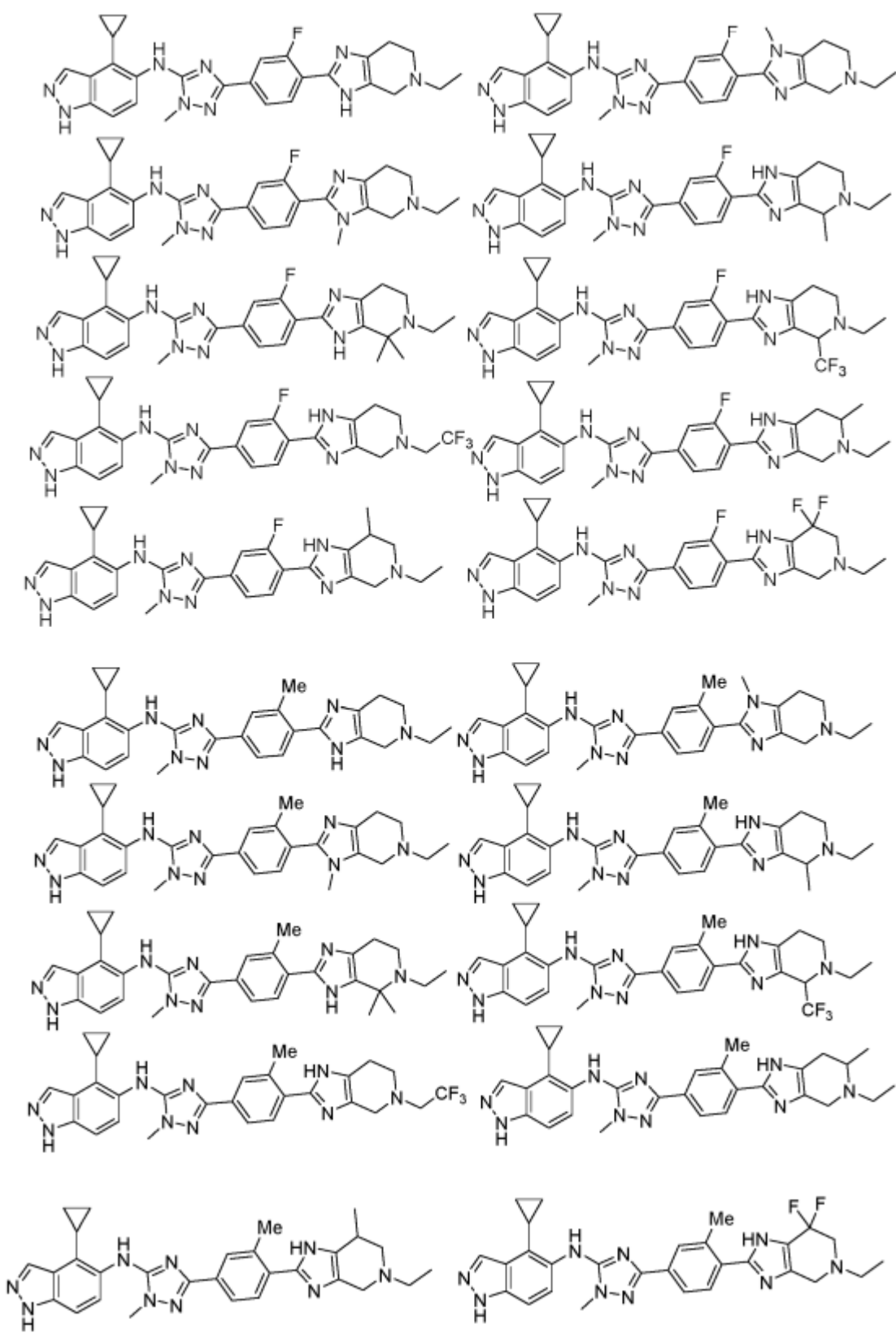


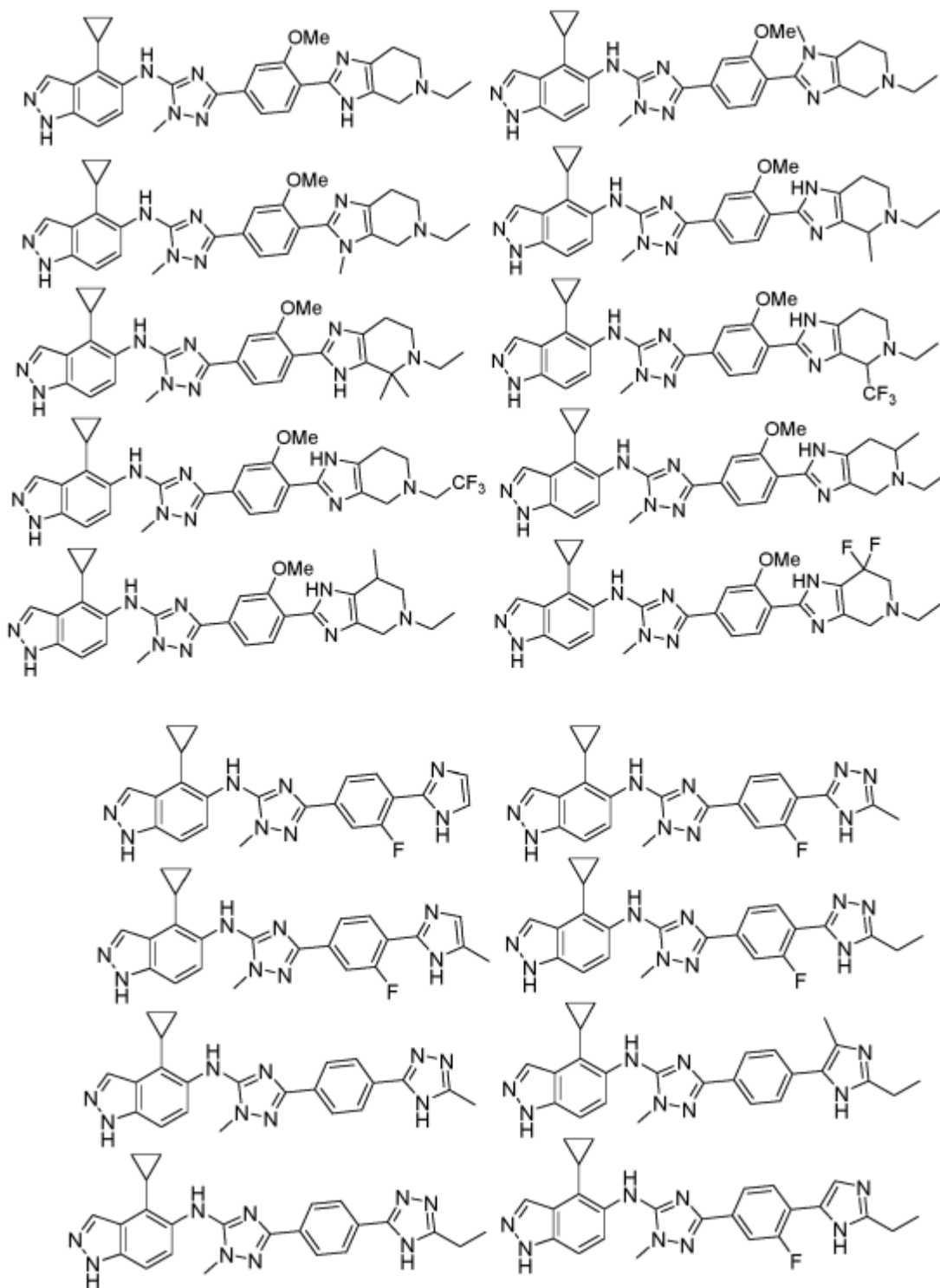












12. Një përbërje e ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim si një medikament.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
opsionalisht ku kompozimi farmaceutik përfshin një agjent farmaceutikisht aktiv shtesë.

14. Një përbërje çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në trajtimin e një gjendje e cila është e rregullua nga ROCK1 dhe/ose ROCK2;

opsionalisht ku gjendja që është rregulluar nga ROCK1 dhe/ose ROCK2 është një gjendje e zgjedhur nga: sëmundje fibrotike, auto-immune, gjendje inflamatore-fibrotike, gjendje inflamatore, çrregullime të sistemit nervor qendror, ose kancer;

dhe/ose ku gjendja e trajtueshme me frenimin e ROCK1 dhe/ose ROCK2 është zgjedhur nga: Sarkoidoza, skleroza, skleroza primare biliare, kolangiti sklerozues, dermatiti, dermatiti atopik, sëmundja e Still, sëmundja kronike obstruktive pulmonare, sëmundja Guillain-Barre, sëmundja e Graves, sëmundja e Adisonit, fenomeni i Raynaud, ose hepatiti autoimun. Artriti, artriti reumatoid, artriti psoriatik, osteoartriti, artriti degjenerues, polimialgjia reumatike, spondiliti ankilozues, artriti reaktiv, guta, pseudoguta, sëmundja inflamatore e kyçeve, lupus sistemik eritematoz, polimioziti, dhe fibromialgjia. Lloje shtesë të artritit inkludojnë tendinitin e akilit, akondroplazia, artropatia akromegalike, kapsuliti ngjitës, fillimi i sëmundjes Still të rriturit, bursiti i anserinës, nekroza avaskulare, sindroma e Behcet, tendiniti bicipital, sëmundja e Blount, spondiliti brucelar, bursiti, bursiti kalkanik, sëmundja e depozitimit të dihidratit të pirofosfatit të kalciumit (CPPD), sëmundja e depozitimit të kristaleve, sindroma e Caplanit, sindroma e tunelit të kyçit të dorës, kondrokalcinoza, kondromalacia patelae, sinoviti kronik, osteomieliti kronik i përsëritur multifokal, sindroma Churg-Straus, sindroma e Cogan, osteoporoza e induktuar nga kortikosteroidet, sindroma kostosternale, sindroma CREST, krioglobulinemia, sëmundja degjenerative e kyçeve, dermatomioziti, skleroza diabetike e gishtit, hiperostoza difuze idiopatike skeletore (DISH), disciti, lupus eritematoz diskoid, lupusi i induktuar nga ilaçet, distrofia muskulare e Duchenne, kontraktura e Dupuytren, sindroma EhlersDanlos, artriti enteropatik, epikondiliti, osteoartriti inflamator eroziv, sindroma e ndarjes së shkaktuar nga ushtrimet, sëmundja e Fabry, ethet familjare mesdhetare, lipogranulomatoza Farber, sindroma Felty, sëmundja e Pestë, këmbët e sheshta, sinoviti i trupave të huaj, sëmundja e Freiberg, artriti kërpudhor, sëmundja e Gaucher, arteriti me qeliza gjigante, artriti gonokokal, sindroma Goodpasture, arteriti granulomatoz, hemartroza, hemokromatoza, purpura Henoch-Schonlein, sëmundja e antigjenit sipërfaqësor të hepatitit B, displazia e kofshës, sindroma Hurler, sindroma e hipermobilitetit, vaskuliti i mbindjeshmërisë, osteoartropatia hipertrofike, sëmundja e kompleksit imunitar, sindroma e goditjes, artropatia e Jaccoud-it, spondiliti juvenil ankilozues, dermatomioziti juvenil, artriti reumatoid i të miturve, sëmundja Kawasaki, sëmundja e Kienbock, sëmundja Legg-Calve-Perthes, sindroma Lesch-Nyhan, skleroderma lineare, dermatoartriti lipoid, sindroma e Lofgren, sëmundja e Lyme, sinovioma malinje, sindroma e Marfanit, sindroma e plica mediale, artriti karcinomatoz metastatik, sëmundja e përzier e indit lidhor (MCTD), krioglobulinemia e përzier, mukopolisakaridoza, retikulohistiocitoza multicentrike, displazia epifizare e shumëfishtë, artriti mikoplazmatik, sindroma e dhimbjes miofasciale, lupusi neonatal, artropatia neuropatike, pannikuliti nodular, okronoza, bursiti olekranon, sëmundja e Osgood-Schlatterit, osteoartriti, osteokondromatoza, osteogenesis imperfecta, osteomalacia, osteomieliti, osteonekroza, osteoporoza, sindroma e mbivendosjes, pakidermoperiostoza sëmundja e kockave Paget, reumatizma palindromike, sindroma e dhimbjes patellofemorale, sindroma PellegriniStieda, sinoviti villonodular i pigmentuar, sindroma piriformis, fasciiti plantar, poliarteriti nodos, Polimialgjia reumatike, polimioziti, cistet popliteale, tendiniti i pasmë tibial, sëmundja e Pott-it, bursiti prepatelar, infeksioni i artikulacionit prostetik, pseudoksantoma elastikum, artriti psoriatik, fenomeni i Raynaud, sindroma e artritit reaktiv/Reiter, sindroma e distrofisë simpatike refleksore, polikondriti relapsues, bursit retrokalkaneal, ethe reumatike, vaskuliti reumatoid, tendiniti i manshetës rrotulluese, sakroiliiti, osteomieliti i salmonelës, sarkoidoza, guta saturnine, osteokondriti i Scheuermann-it, skleroderma, artriti septik, artriti seronegativ, artriti shigella, sindroma e dorës së shpatullave, sindroma e qelizave si drapër, sindroma Sjogren, epifiza e rrëshqitjes së kapitalit të femurit, stenoza kurrizore, spondiloliza, artriti I stafilokokut, sindroma Stickler, lupusi subakut i lëkurës, sindroma e Sweet, korea e Sydenham, artriti sifilitik, lupus sistemik eritematoz (SLE), arteriti i Takayasu, sindroma e tunelit tarsal, bërryla e tenisit, sindroma e Tietse, osteoporoza kalimtare, artriti traumatik, bursiti trokanterik, artriti tuberkuloz, artriti i kolitit Ulceroz, sindroma e indit lidhor të padiferencuar (UCTS), vaskuliti urtikarial, artriti viral, granulomatoza e Wegener, sëmundja e Whipple, sëmundja e Wilsonit, artriti yersinial, dhe gjendje që involvon vaskularizimin dhe/ose inflamacionin, inkludon aterosklerozën, artriti reumatoid (RA), hemangioma, angiofibroma, dhe psoriazë. Shembuj të tjerë jokufizues të sëmundjes angiogjene janë retinopatia e prematuritetit (fibroplastike retrolentale), refuzimi i transplantit të kornesë, neovaskularizimi i kornesë lidhur me komplikimet e kirurgjisë refraktive, neovaskularizimi i kornesë në lidhje me komplikimet e lenteve të kontaktit, neovaskularizimi i kornesë i lidhur me pterigium dhe

pterigium rekurente, sëmundje ulçere të kornesë, dhe sëmundje jospecifike të sipërfaqes së syrit, diabeti mellitus i varur nga insulina, skleroza e shumëfishtë, miastenia gravis, sëmundja Chroffs, nefriti autoimun, cirroza primare biliare, pankreatiti akut, refuzimi i alografit, inflamacioni alergjik, dermatiti i kontaktit dhe reaksionet e mbindjeshmërisë së vonuar, sëmundjet inflamatore të zorrëve, shoku septik, osteoporozë, osteoartriti, defektet njohëse të shkaktuara nga inflamacioni neuronal, sindroma Osier-Weber, restinoza, dhe infeksionet kërpudhore, parazitare dhe virale, që inkludojnë infeksionet citomegalo virale.

15. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në trajtimin e: sëmundje fibrotike, auto-immune, gjendje inflamatorifibrotike, gjendje inflamatore, çrregullime të sistemit nervor qendror, ose kancer; opsionalisht ku përbërja është për përdorim në trajtimin e një gjendje të zgjedhur nga: Fibroza Pulmonare Idiopatike (IPF); skleroza sistemike (SSC); sëmundje intersteciale të mushkërive (ILD); diabeti i tipit 1 dhe tipit 2; nefropatia diabetike; Steatohepatiti joalkoolik (NASH); sëmundja e mëlçisë yndyrore joalkoolike (NAFLD); hipertensioni, ateroskleroza, restenozë, goditje në tru, insuficiencë kardiake, vazospazma koronare, vazospazma cerebrale, çrregullim i qarkullimit periferik, sëmundje okluzive të arterieve periferike, dëmtim ishemi/riperfuzion, hipertension pulmonar dhe anginë, mosfunksionim erektil, mushkëri fibroide, mëlçi fibroide dhe veshkë fibroide. glaukoma, hipertension okular, retinopati, artriti reumatoid, psoriasis, artriti psoriatik, sindroma Sjogren, astma, sindroma e shqetësimit respirator të të rriturve, sëmundja kronike obstruktive pulmonare (COPD), SLE, cGVHD, stenoza inflamatore e zorrëve, stenoza e zorrëve, çrregullime që përfshijnë degjenerimin neuronal ose dëmtimin fizik të indit nervor, sëmundja e Huntingtonit, sëmundja e Parkinsonit, e Alzheimerit, skleroza anësore amiotrofike (ALS), skleroza e shumëfishtë, kanceri i mëlçisë, kanceri i fshikëzës, hepatoma, karcinoma skuamoze e mushkërive, kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla, adenokarcinoma e mushkërive, kanceri i mushkërive me qeliza të vogla, llojet e ndryshme të kancerit të kokës dhe qafës, kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri kolorektal, kanceri i peritoneumit, kanceri hepatoqelizor, kanceri gastrointestinal, kanceri i ezofagut, karcinoma endometriale ose e mitrës, karcinoma e gjëndrave të pështymës, kanceri i qelizave skuamoze, kanceri i hipofizës, astrocitoma, sarkoma e indeve të buta, kanceri i pankreasit, glioblastoma, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i vezores, kanceri i veshkave, kanceri i mëlçisë, kanceri i prostatës, kanceri i vulvës, kanceri i tiroides, karcinoma hepatike, kanceri i trurit, kanceri i endometrit, kanceri i testeve, kolengiokarcinoma, karcinoma e fshikëzës së tëmthit, kanceri gastrik dhe melanoma.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 8146
(21) AL/P/ 2019/196
(54) DERIVATE 5-[(PIPERAZIN-1-IL)-3-OKSO-PROPIJ]-IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONE SI
FRENUES ADAMTS PER TRAJTIMIN E OSTEOARTRITIT
(97) EP3237406 / 06/02/2019
(73) Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, BE
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(11) 10792
(21) AL/P/ 2022/36
(54) PROILAÇE TË RILUZOLIT DHE PËRDORIMI I TYRE
(97) EP3265448 / 29/12/2021
(73) Biohaven Therapeutics Ltd.
215 Church Street, New Haven, CT 06510, US
(74) Fatos DEGA
Rr."Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 7224
(21) AL/P/ 2018/27
(54) ANTITRUP ANTI-KADERIN I SHENJUAR NGA NJË METAL RADIOAKTIV
(97) EP2535358 / 20/12/2017
(73) Perseus Proteomics Inc. and FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.
Park Bldg, 7-6 Komaba 4-chome Meguro-ku Tokyo 153-0041 / JP, JP ;14-1, Kyobashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-0031 / JP, JP
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(11) 7224
(21) AL/P/ 2018/27
(54) ANTITRUP ANTI-KADERIN I SHENJUAR NGA NJË METAL RADIOAKTIV
(97) EP2535358 / 20/12/2017
(73) Perseus Proteomics Inc. and FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.Park Bldg, 7-6 Komaba 4-
chome Meguro-ku Tokyo 153-0041 / JP, JP ;14-1, Kyobashi 2-chome Chuo-ku Tokyo 104-0031 / JP, JP
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(11) 7224
(21) AL/P/ 2018/27
(54) ANTITRUP ANTI-KADERIN I SHENJUAR NGA NJË METAL RADIOAKTIV
(97) EP2535358 / 20/12/2017
(73) Perseus Proteomics Inc. and FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.
Park Bldg, 7-6 Komaba 4-chome Meguro-ku Tokyo 153-0041 / JP, JP ;14-1, Kyobashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-0031 / JP, JP
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 10758

(21) AL/P/ 2022/16

(54) PËRBËRJET BENZOKSABOROLE TRICIKLIKE DHE PËRDORIMET E TYRE

(97) EP3030519 / 05/01/2022

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

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

10017, US

(74) Gazmir Isakaj

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