



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
MINISTRIA E FINANCËVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE
DREJTORIA E EKZAMINIMIT



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE

BPI-2023/16
Tiranë më, 28.12.2023

KODET E PËRDORURA NË GAZETË.....	3
KODET E SHTEETEVE.....	4
PATENTA EVROPIANE TË VLEFSHME.....	10
NDRYSHIME NË PRONËSI TË PATENTËS/ MODELIT TË PËRDORIMIT.....	81
NDRYSHIME NË ADRESËN E PRONARIT TË PATENTËS/MODELIT TË PËRDORIMIT.....	83
NDRYSHIME NË PRETENDIME TË PATENTËS/MODELIT TË PËRDORIMIT.....	85
MARKA TË DORËHEQURA.....	87
KORRIGJIME NË TË DHËNAT E PRONARIT.....	89

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

Markat.

- 111. Numri i regjistrimit të markës.
- 151. Data e regjistrimit.
- 180. Data e pritshme e mbarimit të regjistrimit/ripërtëritjes.
- 210. Numri i kërkesës.
- 220. Data e depozitimit të markës.
- 300. Prioriteti.
- 511. Klasifikimi i mallrave dhe I shërbimeve.
- 526. Elementet e Pambrojtur te Markes
- 540. Riprodhimi i markës.
- 554. Marke trepërmasore.
- 510. Lista e mallrave dhe shërbimeve.
- 591. Informacion në lidhje me ngjyrat e markës.
- 551. Markë kolektive.
- 731. Emri dhe adresa e aplikuesit te markes
- 732. Emri dhe adresa e pronarit të markës.

Patentat.

- (11) Numri i patentes
- (21) Numri kombetar i aplikimit
- (22) Data e depozitimit ne Shqiperi
- (30) Prioriteti
- (54) Titulli i shpikjes
- (57) Pretendimet
- (71) Emri dhe adresa e aplikuesit
- (72) Emri/ Adresa e Shpikesit
- (73) Emri dhe adresa dhe pronarit te patentes
- (92) Numri dhe data e autorizimit të hedhjes së produktit në treg
- (95) Produkti i identifikuar në autorizimin e hedhjes së tij në treg
- (96) Numri dhe data nderkombetare e aplikimit
- (97) Numri dhe data Nderkombetare e publikimi

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 / Belize	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	

INFORMACION PARAPRAK

Bëjmë me dije se çdo objekt i pronësisë industriale i publikuar në këtë Buletin identifikohet nga numri i aplikimit me karaktere blu, të cilin mund ta klikoni për të aksesuar të dhënat përkatëse të aplikimit në regjistrin online të objekteve pronësisë Industriale.

OBJEKTE TË PRONËSISË INDUSTRIALE TË REGJISTRUARA

PATENTA EVROPIANE TË VLEFSHME

(11) **11729**

(97) EP3909506/ 07.06.2023

(96) 21175139.1/ 05.02.2016

(22) 01.08.2023

(21) [AL/P/2023/326](#)

(54) **Pajisje mjekësore për zbulimin e të paktën një analiti në një lëng trupor**

15.12.2023

(30)

(71) F. Hoffmann-La Roche AG/Grenzacherstrasse 124 4070 Basel CH

(72) Walter, Helmut/64646 Heppenheim, DE,

(74) Eno DODBIBA

Rr. Naim FRASHERI, 60/3, Shk.1, Ap.16, Tirane, Albania

(57) Një pajisje mjekësore (110) për zbulimin e të paktën një analiti në një lëng trupor, ku pajisja mjekësore (110) përfshin:

- të paktën një sensor analiti (112), i cili ka një pjesë të integrueshme (114) të përshtatur për të paktën futje të pjesshme në një ind trupor të përdoruesit,

- të paktën një kanulë për futjen (116), ku sensori i analitit (112) vendoset të paktën pjesërisht brenda kanulës së futjes (116);

- të paktën një kuti/shasi (118) , ku kutia / shasia (118) përfshin të paktën një nënndarje të sensorit (120) , ku nënndarja e sensorit (120) formon një nënndarje hermetike (122) që merr të paktën pjesën e integrueshme (114) të sensorit të analitit (112) , ku nënndarja hermetike (122) përfshin të paktën një kapak të sipërm të çmontueshëm (124) dhe të paktën një kapak të poshtëm të çmontueshëm (126) , ku kapaku i poshtëm i çmontueshëm (126) është konfiguruar për t'u shkëputur përpara futjes, duke hapur pjesën e integrueshme (114) për futje, ku kanula e futjes (116) është e lidhur me kapakun e sipërm të çmontueshëm (124) , ku kapaku i sipërm i çmontueshëm (124) është konfiguruar për t'u shkëputur pas futjes, duke hequr kanulën e futjes (116) ,

dhe

- të paktën një njësi elektronike (134), ku sensori i analitit (112) është i lidhur në mënyrë funksionale me njësinë elektronike (134), ku njësia elektronike (134) përfshin të paktën një pajisje ndërlidhëse (136) me të paktën një komponent elektronik (142) të lidhur me të, ku pajisja ndërlidhëse (136) e rrethon pjesërisht ose plotësisht kutinë/shasinë (118) dhe

ku

nënndarja e sensorit (120) përfshin të paktën një komponent të ndërmjetëm (128) të vendosur midis kapakut të sipërm të çmontueshëm (124) dhe kapakut të poshtëm të çmontueshëm (126), ku kapaku i sipërm i çmontueshëm (124) dhe kapaku i poshtëm i çmontueshëm (126) janë të lidhur me komponentin e ndërmjetëm (128) dhe janë të lidhur me njëri-tjetrin në mënyrë të çmontueshme.

Pajisja mjekësore (110) sipas pretendimit pararendës, ku pajisja ndërlidhëse (136) përfshin një qark fleksibël të printuar (138).

Pajisja mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku pajisja ndërlidhëse (136) përfshin një pjesë të sipërme dhe një pjesë të poshtme (146), ku pjesa e poshtme (146) përfshin të paktën një element ngjitës (148) për vendosjen e pajisjes ndërlidhëse (136) në lëkurën (176) e përdoruesit, ku të paktën një ngjitës aplikohet drejtpërdrejt ose tërthorazi në pjesën e poshtme (146) .

Pajisja mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku pajisja ndërlidhëse (136) ka një hapje (156), ku kutia/shasia (118) depërton plotësisht ose pjesërisht në pajisjen ndërlidhëse (136) përmes hapjes (156).

Pajisja mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku komponenti i ndërmjetëm (128) përfshin të paktën një hapje hermetike (130), ku sensori I analitit (112) kalon përmes hapjes hermetike (130).

Pajisja mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku pajisja ndërlidhëse (136) është e lidhur me komponentin e ndërmjetëm (128).

Pajisja mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku pajisja ndërlidhëse (136) rrethon të paktën pjesërisht komponentin e ndërmjetëm (128).

Metoda për montimin e një pajisjeje mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku metoda përfshin:

a) ofrimin e të paktën një pjese të kutise/shasiset (118), ku të paktën një pjesë e kutise/ shasiset (118) përfshin nënndarjen e sensorit (120) me kapakun e sipërm të çmontueshëm (124) dhe kapakun e poshtëm të çmontueshëm (126);

b) vendosjen e sensorit të analitit (112) të paktën pjesërisht në nënndarjen e sensorit (120), ku sensori i analitit (112) dhe të paktën një pjesë e kutise/shasiset (118) të dhënë në hapin a) formojnë një produkt të ndërmjetëm;

c) sterilizimin e produktit të ndërmjetëm; dhe

d) lidhjen e njësise elektronike (134) me produktin e ndërmjetëm.

Metoda, sipas pretendimit pararendës, ku hapi c) përfshin një sterilizim me rrezatim.

Metoda, sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse, përfshin të paktën një hap të sterilizimit të njësise elektronike (134), ku hapi i sterilizimit të njësise elektronike (134) përfshin një sterilizim me gaz.

Metoda e përdorimit të pajisjes mjekësore (110) sipas cilitdo prej pretendimeve pararendëse që i referohet një pajisjeje mjekësore (110), ku metoda përfshin:

I. ofrimin e pajisjes mjekësore (110);

II. heqjen e kapakut të poshtëm të çmontueshëm (126) ;

III. futjen e sensorit të analitit (112) në indin trupor; dhe

IV. heqjen e kapakut të sipërm të çmontueshëm (124), duke hequr kështu kanulën e futjes (116) nga pajisja mjekësore (110).

(11) **11732**

(97) EP3740222/ 28.06.2023

(96) 19701080.4/ 17.01.2019

(22) 03.08.2023

(21) [AL/P/2023/330](#)

(54) **NJË PROTEINË KAPSIDIKE RAAV E MODIFIKUAR PËR TERAPI GJENETIKE**
18.12.2023

(30) EP EP 18152133 17/01/2018

(71) Meiragtx UK II Limited/ 92 Britannia Walk, London N1 7NQ GB; Universität Heidelberg/
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg DE

(72) Jonathan Douglas FINN/1059 Franklin Street, Melrose, Massachusetts 02176 / US, , ;Dirk GRIMM/Hauptstrasse 79, 69117 Heidelberg / DE, , ;Kathleen BÖRNER/Lutherische Kirchgasse 10, 69189 Schriesheim / DE, , ;Susanne Anna SNOEK/Zevenhuizerlaan 87, 1851 MT Heiloo / NL, , ;Niels BROEKSTRA/De Veenderij 28, 2421 HJ Nieuwkoop / NL, , ;Sabine Maria Gertrude VAN DER SANDEN/Geerdinkhof 274, 1103 RA Amsterdam / NL, , ,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një virion rekombinant i adeno-asociuar i virusit (rAAV) që përfshin një proteinë kapsidike të modifikuar për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje artritike ose për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një simptome të lidhur me një sëmundje artritike, ku simptoma është dhimbje kyçesh ose inflamacioni i një ose më shumë nyjeve artritike, ku proteina kapsidike e modifikuar përfshin në pjesën C-fundore të proteinës një sekuencë amino acide Z, mbetjet e të cilës janë ekspozuar në sipërfaqen e proteinës kapsidike, dhe ku sekuenca amino acide Z:

a. përfshin ose përbëhet prej një sekuence të mbetjeve amino acide të formulës I:

y - G - Q - x - G - (x) 3 - R - (x) 3 - y - A - Q - A - A

ku x përfaqëson një mbetje të vetme amino acide dhe ku y përfaqëson 0, 1 ose 2 mbetje amino acide; dhe

b. është e pranishme te një vend që korrespondon me një pozicion 100 - 200, në mënyrë të preferuar 120 - 180, më shumë në mënyrë të preferuar 130 - 170, më shumë në mënyrë të preferuar 140- 160 mbetje amino acide nga C fundor i një proteine kapsidike AAV të tipit të

egër.

Një virion rAAV për përdorim sipas pretendimit
1, ku sekuenca Z është përfshirë në proteinën kapsidike të modifikuar të një
vend i përfaqësuar nga formula II:

EEEIxxxxPVATExxGxxxxNxQy
- Z - (x) nLPGMVWQxRDVYLQGPIWAKIPHTDG

c. ku Z, x dhe y janë siç përcaktohen në
pretendimin 1; dhe

d. ku n është 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
14 ose 15.

Një virion rAAV për përdorim sipas pretendimit
1, ku proteina kapsidike përfshin një sekuençë amino acide të zgjedhur nga
grupi i përbërë prej:

i) një sekuençë amino acide që ka të paktën
70% identitet të sekuençës me një sekuençë amino acide që ka SEQ ID NO: 1 dhe ku
amino acidet të pozicionet 588 - 602 të SEQ ID NO: 1 kanë të paktën 80% identitet
të sekuençës me SEQ ID NO: 11,

ii) një sekuençë amino acide që ka të paktën
70% identitet të sekuençës me një sekuençë amino acide që ka SEQ ID NO: 2 dhe ku
amino acidet të pozicionet 585 - 599 të SEQ ID NO: 2 kanë të paktën 80% identitet
të sekuençës me SEQ ID NO: 10,

iii) një sekuençë amino acide që ka të paktën
70% identitet të sekuençës me një sekuençë amino acide që ka SEQ ID NO: 3 dhe ku
amino acidet të pozicionet 587 - 601 të SEQ ID NO: 3 kanë të paktën 80% identitet
të sekuençës me SEQ ID NO: 9,

iv) një sekuençë amino acide që ka të paktën
70% identitet të sekuençës me një sekuençë amino acide që ka SEQ ID NO: 4 dhe ku
amino acidet të pozicionet 586 - 600 të SEQ ID NO: 4 kanë të paktën 80% identitet
të sekuençës me SEQ ID NO: 8,

v) një sekuençë amino acide që ka të paktën
70% identitet të sekuençës me një sekuençë amino acide që ka SEQ ID NO: 5 dhe ku
amino acidet të pozicionet 588 - 602 të SEQ ID NO: 5 kanë të paktën 80% identitet
të sekuençës me SEQ ID NO: 9,

vi) një sekuencë amino acide që ka të paktën

70% identitet të sekuencës me një sekuencë amino acide që ka SEQ ID NO: 6 dhe ku amino acidet te pozicionet 588 - 602 të SEQ ID NO: 6 kanë të paktën 80% identitet të sekuencës me SEQ ID NO: 8, dhe

vii) një sekuencë amino acide që ka të paktën

70% identitet të sekuencës me një sekuencë amino acide që ka SEQ ID NO: 7 dhe ku amino acidet te pozicionet 587 - 601 të SEQ ID NO: 7 kanë të paktën 80% identitet të sekuencës me SEQ ID NO: 12, ku proteina kapsidike e modifikuar siguron një rritje të paktën dyfish të shprehjes, në mënyrë të preferuar në qelizat FLS humane, në krahasim me një proteinë kapsidike të pamodifikuar me një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO: 13 - 19, kur testohet në të njëjtat kushte, ku në mënyrë të preferuar proteina kapsidike e pamodifikuar ka sekuencën amino acide SEQ ID NO: 19 ose ka të njëjtin serotip si proteina kapsidike e modifikuar.

Një virion rAAV për përdorim sipas pretendimit

1 ose 3, ku proteina kapsidike përfshin ose përbëhet prej një sekuence amino acide e zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO:1 - 7.

Një virion rAAV për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku virioni rAAV përfshin:

i) një sekuencë nukleotide që përfshin të

paktën një sekuencë përsëritëse fundore të përmbysur AAV (ITR) dhe

ii) një sekuencë nukleotide që kodon një

produkt gjeni me interes, ku në mënyrë të preferuar sekuenca e nukleotideve që kodon një produkt gjeni me interes është vendosur mes dy sekuencave AAV ITR.

Një virion rAAV për përdorim sipas pretendimit

5, ku produkti i gjenit me interes trajton, parandalon ose frenon simptomat e lidhura me një sëmundje artritike, ku në mënyrë të preferuar produkti i gjenit me interes është zgjedhur nga grupi i përbërë prej interleukinave, imuno-modulatorët, antitruapat, shRNA, miARN, ARN udhëzuese, faktorët e rritjes, proteazat, nukleotidazat/nukleozidazat, peptidet, frenuesit e proteazës, frenuesit, enzimat dhe kombinimeve të tyre, dhe ku më shumë në mënyrë të preferuar produkti i gjenit me interes është të paktën një prej CD39, CD73 dhe IFN- β .

Një virion rAAV për përdorim sipas pretendimit

5, ku produkti i gjenit me interes është një frenues i faktorit alfa të nekrozës së tumorit (TNF α), në mënyrë të preferuar i zgjedhur nga grupi i përbërë prej etanercept, infliksimab, adalimumab, certilizumab pegol dhe golimumab, dhe ku më shumë në mënyrë të preferuar produkti i gjenit me interes është etanercept.

Një virion rAAV për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku virioni rAAV përfshin të paktën një prej:

(i) një polinukleotid që përfshin një sekuençë që kodon të paktën një ARN udhëzuese; ku ose çdo ARN udhëzuese është kryesisht komplementare me një sekuençë(a) polinukleotide të synuar në një gjenom; dhe

(ii) një polinukleotid që përfshin një sekuençë që kodon një nukleazë; ku nukleaza formon një kompleks ribonukleaze me ARN udhëzuese, dhe ku kompleksi i ribonukleazës bën thyerje të ADN-së me dy vargje specifike për vendin (DSDB) në gjenom. Një kompozim rAAV për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje artritike ose për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një simptome të lidhur me një sëmundje artritike, ku simptoma është dhimbje kyçesh ose inflamacioni i një ose më shumë nyjeve artritike, dhe ku kompozimi rAAV përfshin një virion rAAV siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 - 8 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

Një kompozim rAAV për përdorim sipas pretendimit 9, ku kompozimi rAAV më tej përfshin një kapsid të zbrazët në një raport të kapsidit së zbrazët ndaj virionit rAAV prej të paktën 1:1.

Një kompozim rAAV dhe një imunosupresues për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundje artritike ose për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një simptome të lidhur me një sëmundje artritike, ku simptoma është dhimbje kyçesh ose inflamacioni i një ose më shumë nyjeve artritike, dhe ku kompozimi rAAV është siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 9 ose 10 dhe ku trajtimi ose parandalimi përfshin administrimin e kompozimit rAAV dhe administrimin e imunosupresuesit te një individ. Një virion rAAV për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 - 8, një kompozim rAAV për përdorim sipas pretendimit 9 ose 10, ose një kompozim rAAV dhe një imunosupresues për përdorim sipas pretendimit 11, ku sëmundja artritike është zgjedhur nga grupi i përbërë prej artritis reumatoid (RA), artritis reumatoid te të miturit, osteoartritis (OA), gutës, pseudogutës, spondiloartritis (SpA), artritis psoriatik, spondilitit ankilozues, artritis septik, artritis, artritis idiopatik te të miturit, zëvendësimit të kyçeve dhe sëmundjes së Still.

Një virion rAAV për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 - 8 dhe 12 ose një kompozim rAAV për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9, 10 dhe 12, ku virioni rAAV ose kompozimi rAAV është administruar sistematikisht dhe/ose lokalisht.

Një kompozim rAAV dhe një imunosupresues për përdorim sipas pretendimit 11, ku të paktën një prej kompozimit rAAV dhe imunosupresuesit është administruar lokalisht.

Një virion rAAV ose një kompozim rAAV për përdorim sipas pretendimit 13 ose një kompozim rAAV dhe një imunosupresues për përdorim sipas pretendimit 14, ku administrimi lokal është administrim intraartikular.

(96) 21720949.3/ 09.04.2021

(22) 16.08.2023

(21) [AL/P/2023/369](#)

(54) **IMUNOTERAPIA SPECIFIKE ANTIGJEN PËR PROTEINAT E SHKRIRJES COVID-19 DHE METODAT E PËRDORIMIT**

12.12.2023

(30) US 202063008497 P 10/04/2020 ,US 202063008503 P 10/04/2020 ,US 202063008509 P 10/04/2020 ,US 202063008515 P 10/04/2020 ,US 202063041574 P 19/06/2020 ,US 202063041579 P 19/06/2020 ,US 202063041582 P 19/06/2020 ,US 202063041584 P 19/06/2020 ,US 202063048939 P 07/07/2020 ,US 202063068775 P 21/08/2020 ,US 202063068805 P 21/08/2020 ,US 202063068843 P 21/08/2020 ,US 202063068894 P 21/08/2020 ,US 202063068911 P 21/08/2020

(71) Akston Biosciences Corporation/100 Cummings Center, Ste 454C, Beverly, Massachusetts 01915 US

(72) Todd C. ZION/Marblehead, 01945, US; Thomas M. LANCASTER/Wenham, 01984, US; Thillainayagam SATHIYASEELAN/184 Concord Avenue, Lexington, Massachusetts 02421, US; Kexin HUANG/3405 Branson Drive, San Mateo, California 94403, US,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një proteinë e shkrirjes që përfshin një domen lidhës të receptorit viral dhe një fragment Fc, ku lidhet domeni lidhës i receptorit viral dhe fragmenti Fc janë të lidhur nga një lidhës peptid, dhe ku proteina e shkrirjes përfshin sekuencën e mëposhtme:

RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
CYGVSPTKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN
SNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYG
FQPTNGVGYPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTE
SNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 19).

Proteina e shkrirjes e pretendimit 1, ku proteina e shkrirjes është një homodimer.

Proteina e shkrirjes e çdonjërit prej pretendimeve 1 ose 2, ku fragmenti Fc është glikoziluar.

Një kompozim imunogjenik që përfshin një proteinë të shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm. Kompozimi imunogjenik i pretendimit 4, që përfshin më tej një ndihmës.

Një metodë e prodhimit të një protein të shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, metoda në fjalë përfshin në mënyrë të përkohshme transfektimin e një acidi nukleik që kodon proteinën e shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 në një HEK293 ose qelizë CHO, ku qeliza HEK293 ose CHO e transfektuar shpreh proteinën e shkrirjes, ose duke transfektuar në mënyrë të qëndrueshme një acid nukleik që kodon për proteinën e shkrirjes në një qelizë CHO, ku qeliza rekombinante CHO shpreh proteinën e shkrirjes, dhe ku rendimenti i proteinës së shkrirjes ose të izoluar është më i madh se 20 mg/L në qelizat e transfektuara.

Një qelizë e transfektuar me një acid nukleik që kodon proteinën e shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 për të shprehur proteinën e shkrirjes në fjalë, në mënyrë të preferuar ku qeliza është një qelizë HEK293 ose një qelizë CHO.

Një cADN që kodon një proteinë të shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3.

Një vektor shprehës që përfshin një cADN sipas pretendimit 8.

Proteina e shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozim imunogjenik sipas çdonjërit prej pretendimeve 4 ose 5 për përdorim në terapi dhe/ose si medikament.

Proteina e shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozim imunogjenik sipas çdonjërit prej pretendimeve 4 ose 5 për përdorim në rritjen e prodhimit të antittrupave në një subjekt.

Proteina e shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozim imunogjenik sipas çdonjërit prej pretendimeve 4 ose 5 për përdorim në trajtimin dhe/ose profilaksinë e një infeksioni viral, në mënyrë të preferuar virusin SARS-CoV-2, në mënyrë më të preferuar COVID-19.

Proteina e shkrirjes sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3 ose kompozimi imunogjenik sipas çdonjërit prej pretendimeve 4 ose 5 për përdorim si një vaksinë profilaktike, terapeutike dhe/ose përforcuese.

Proteina e shkrirjes ose kompozimi imunogjenik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 11, 12 ose 13 kur përdoret si një vaksinë terapeutike ose përforcuese, ku subjekti ka një titër të matshëm antittrupash kundër infeksionit viral në fjalë përpara administrimit të proteinës së shkrirjes ose kompozimit imunogjenik.

Proteina e shkrirjes ose kompozimi imunogjenik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 11, 12 ose 13 kur përdoret si një vaksinë profilaktike, ku subjekti është antittrup naiv përpara administrimit të proteinës së shkrirjes ose kompozimit imunogjenik.

Proteina e shkrirjes ose kompozimi imunogjenik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 11-13, ku proteina e shkrirjes ose kompozimi imunogjenik është administruar nëpërmjet injektimit ose administruar në mënyrë subkutane ose intramuskulare.

Proteina e shkrirjes ose kompozimi imunogjenik për përdorim sipas çdonjëit prej pretendimeve 11, -13, ku proteina e shkrirjes ose kompozimi imunogjenik është bashkëadministrohet me një lëndë ndihmëse.

(11) **11722**

(97) EP3872091/ 14.06.2023

(96) 21159353.8/ 25.02.2021

(22) 31.08.2023

(21) [AL/P/2023/406](#)

(54) **ANTITRUPA KUNDËR SARS-COV-2**

12.12.2023

(30) US 202062981984 P 26/02/2020 ,US 202062982661 P 27/02/2020 ,US 202062987298 P 09/03/2020 ,US 202062989522 P 13/03/2020 ,US 202062990369 P 16/03/2020 ,US 202062992082 P 19/03/2020 ,US 202062994235 P 24/03/2020 ,US 202063001204 P 27/03/2020 ,US 202063003214 P 31/03/2020 ,US 202063005206 P 03/04/2020 ,US 202063010589 P 15/04/2020 ,US 202063011971 P 17/04/2020 ,US 202063014024 P 22/04/2020 ,US 202063023788 P 12/05/2020 ,US 202063025133 P 14/05/2020 ,US 202063039813 P 16/06/2020 ,US 202063043653 P 24/06/2020 ,US 202063050331 P 10/07/2020 ,US 202063052810 P 16/07/2020

(71) VIR Biotechnology, Inc./1800 Owens Street, Suite 900, San Francisco, CA 94158 / US

(72) Florian A. LEMPP/499 Illinois Street, Suite 500, San Francisco, CA 94158 / US, , ;Amalio TELENTI/499 Illinois Street, Suite 500, San Francisco, CA 94158 / US, , ;Davide CORTI/c/o Humabs BioMed SA

Via dei Gaggini 3

6500 Bellinzona / CH K atja FINK/Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona / CH, , ;Martina

BELTRAMELLO/Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona / CH, , ;Elisabetta CAMERONI/Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona / CH, , ;Dora PINTO/Via dei Gaggini, 3, 6500 Bellinzona / CH, ,

;Gyorgy SNELL/499 Illinois Street, Suite 500, San Francisco, CA 94158 / US, , ,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një antitруп i izoluar, ose një fragment antigjen-lidhës i tij, që përfshin një domen të ndryshueshëm të vargut të rëndë (VH) që përfshin sekuencën amino acide të rajonit përcaktues të komplementaritetit (CDR) H1 të vendosur në SEQ ID NO.:106, sekuencën amino acide CDRH2 të vendosur në SEQ ID NO.:121, dhe sekuencën amino acide CDRH3 të vendosur në SEQ ID NO.:108, dhe një domen të ndryshueshëm të vargut të lehtë (VL) që përfshin sekuencën amino acide CDRL1 të vendosur në SEQ ID NO.:169, sekuencën amino acide CDRL2 të vendosur në SEQ ID NO.:170, dhe sekuencën amino acide CDRL3 të vendosur në SEQ ID NO.:171, ku antitрупi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është i aftë të lidhet te glikoproteina e sipërfaqes SARS-CoV-2 (S)

Antitрупi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i pretendimit 1, i cili është i aftë të neutralizojë një infeksion të SARS-CoV-2:

(i) në një model in vitro të infeksionit;

(ii) në një model kafshësh in vivo të infeksionit;
Ose

(iii) çdo kombinimin të (i) -(ii).

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i pretendimit 1 ose 2, ku:

(i) VH përfshin ose përbëhet prej një sekuencë amino acide që ka të paktën 85% identitet me sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:113; dhe/ose

(ii) VL përfshin ose përbëhet prej një sekuencë amino acide që ka të paktën 85% identitet me sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:168.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku:

(i) VH përfshin ose përbëhet prej një sekuencë amino acide që ka të paktën 90% identitet me sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:113; dhe/ose

(ii) VL përfshin ose përbëhet prej një sekuencë amino acide që ka të paktën 90% identitet me sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:168.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku:

(i) VH përfshin ose përbëhet prej një sekuencë amino acide që ka të paktën 95% identitet me sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:113; dhe/ose

(ii) VL përfshin
ose përbëhet prej një sekuencë amino acide që ka të paktën 95% identitet me sekuencën amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:168.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku VH përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:113 dhe VL përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:168.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-6, i cili:

(i) është i aftë të lidhet te një glikoproteinë e sipërfaqes SARS-CoV-2 (S) me afinitet më të madh se sa për një proteinë S të koronavirusit SARS;

(ii) është ndër-reaktiv kundër SARS-CoV-2 dhe koronavirusit SARS;

(iii) njeh një epitop në një glikoproteinë të sipërfaqes SARS-CoV-2 që nuk është në ACE2 RBM; ose

(iv) çdo kombinimin të (i) -(iii).

Antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-7, i cili është një izotip IgG, IgA, IgM, IgE, ose IgD, dhe është në mënyrë të preferuar një izotip IgG i zgjedhur nga IgG1, IgG2, IgG3, dhe IgG4.

Antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-8:

(i) i cili është human, i humanizuar, ose kimerik;

(ii) ku antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij përfshin një antitrop human, një antitrop monoklonal, një antitrop të pastruar, një antitrop me varg të vetëm, një Fab, një Fab', një F(ab')₂, një Fv, një scFv, ose një scFab; dhe/ose

(iii) ku antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij është një antitrop multi-spezifik ose fragment antigen-lidhës, ku, opsionalisht, fragmenti antigen-lidhës i tij është një antitrop bispezifik ose fragment antigen-lidhës.

Antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij më tej përfshin një polipeptid Fc ose një fragment të tij.

Antitrupi ose fragmenti antigen-lidhës i tij i pretendimit 10, ku polipeptidi Fc ose fragmenti i tij përfshin:

(1) një mutacion që rrit lidhjen te një FcRn në krahasim me një polipeptid Fc referencë që nuk përfshin mutacionin, ku, opsionalisht, mutacioni që rrit lidhjen te një FcRn përfshin

M428L, N434S, N434H, N434A, N434S, M252Y, S254T, T256E, T250Q, P257I, Q311I, D376V, T307A, E380A, ose çdo kombinim të tyre, ku, më tej opsionalisht, mutacioni që rrit lidhjen te një FcRn përfshin: (i) M428L/N434S; (ii) M252Y/S254T/T256E; (iii) T250Q/M428L; (iv) P257I/Q311I; (v) P257VN434H; (vi) D376V/N434H; (vii) T307A/E380A/N434A; ose (viii) çdo kombinimin të (i) -(vii) ; dhe/ose

(2) një mutacion që rrit lidhjen te një FcyR në krahasim me një polipeptid Fc referencë që nuk përfshin mutacionin, ku, opsionalisht, mutacioni që rrit lidhjen te një FcyR përfshin S239D, I332E, A330L, G236A, ose çdo kombinim të tyre, ku, më tej opsionalisht, mutacioni që rrit lidhjen te një FcyR përfshin: (i) S239D/I332E; (ii) S239D/A330L/I332E; (iii) G236A/S239D/I332E; ose (iv) G236A/A330L/I332E.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i pretendimit 11, ku mutacioni që rrit lidhjen te një FcRn përfshin M428L/N434S dhe/ose mutacioni që rrit lidhjen te një FcyR përfshin G236A/A330L/I332E.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-12, që përfshin:

(i) një CH1-CH3 që ka 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ose 100% identitet me SEQ ID NO.:173 ose 175; dhe/ose

(ii) një CL që përfshin një sekuencë amino acide që ka 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ose 100% identitet me sekuencën amino acide të SEQ ID NO.:174.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-13, i cili përfshin një mutacion që ndryshon glikozilimin e antitritit ose fragmentit antigjen-lidhës, ku mutacioni që ndryshon glikozilimin e antitritit ose fragmentit antigjen-lidhës të tij përfshin N297A, N297Q, ose N297G, dhe/ose ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është aglikoziluar dhe/ose afukoziluar.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet te një glikoproteinë e sipërfaqes SARS-CoV-2 me një KD prej më pak se 4.5×10^{-9} M, më pak se 5×10^{-9} M, më pak se 1×10^{-10} M, më pak se 5×10^{-10} M, më pak se 1×10^{-11} M, më pak se 5×10^{-11} M, ose më pak se 1×10^{-12} M, siç matet me interferometrinë e bioshtresave, ku, opsionalisht, antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet te glikoproteina e sipërfaqes SARS-CoV-2 me një KD prej më pak se 1×10^{-12} M, siç matet me interferometrinë e bioshtresave.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-15, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është i aftë të indukojë citotoksicitet të ndërmjetësuar nga qelizat e varura nga antitritat (ADCC) dhe/ose fagocitoza qelizore e varur nga antitritat (ADCP) kundër një qelize të synuar të infektuar nga një SARS-CoV-2,

ku, opsionalisht, ADCC nxitëse përfshin aktivizimin e një qelize vrasëse natyrore që përfshin një variant V158 FcγRIIIa, një qelizë vrasëse natyrore që përfshin një variant F158 FcγRIIIa, ose të dy, dhe/ose ADCP nxitëse përfshin përfshirjen e një FcγRIIIa të shprehur në sipërfaqen e një qelize fagocitare, e tillë si një monocit, një makrofag, ose një qelizë dendritike.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-16, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është i aftë të neutralizojë infeksionin nga SARS-CoV-2 dhe nuk konkuron me një ACE2 human për lidhjen te një glikoproteinë e sipërfaqes SARS-CoV-2.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-17, i cili është i aftë të lidhet te një glikoproteinë e sipërfaqes SARS-CoV-2 kur glikoproteina e sipërfaqes SARS-CoV-2 është përfshirë në një trimer prefusioni.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-18, i cili është i aftë të lidhet te një Domen Lidhës i Receptorit (RBD) i një glikoproteine të sipërfaqes SARS-CoV-2 kur RBD është glikoziluar dhe/ose kur RBD është deglikoziluar, ku lidhja është përcaktuar duke përdorur rezonancën e plazmonit sipërfaqësor (SPR), ku:

(1) SPR është kryer duke përdorur një instrument Biacore T200 duke përdorur një qasje kinetike me një cikël, më tej opsionalisht me një periudhë injeksioni prej 3 minutash dhe një periudhë shkëputjeje prej 20 minutash;

(2) antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është kapur mbi një sipërfaqe;

(3) RBD është I pranishëm në një përqendrim prej 0.8 nM, 3.1 nM, 12.5 nM, 50 nM, ose 200 nM;

(4) antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet te RBD i glikoziluar me një KD prej 2.0 nM, 1.9 nM, 1.8 nM, 1.7 nM, 1.6 nM, 1.5 nM, 1.4 nM, 1.3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, ose 0.4 nM, ose me një KD prej 0.4 nM ± 0.05 nM, ose me një KD prej 0.45 nM ± 0.05 nM, ose me një KD prej 0.5 nM ± 0.05 nM, ose me një KD prej 0.6 nM ± 0.05 nM, ose me një KD prej 0.7 nM ± 0.05 nM, ose me një KD prej 1.7 nM ± 0.05 nM; dhe/ose

(5) antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet te RBD i deglikoziluar me një KD prej 1.6 nM, 1.5 nM, 1.4 nM, 1.3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-19, i cili është

i aftë të neutralizojë një infeksion nga SARS-CoV-2 në një qelizë të mushkërisë humane, ku, opsionalisht, qeliza e mushkërisë humane përfshin një qelizë Calu-3, ku, më tej opsionalisht, antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij ka një neutralizim IC50 prej 97 ng/mL.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-20, i cili është i aftë të lidhet te një komponent i komplementit human C1q, ku, opsionalisht, lidhja te C1q është përcaktuar duke përdorur interferometrinë e bioshtresave (BLI) , e tillë si duke përdorur një instrument Octet.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-21, i cili është i aftë të frenojë bashkimin qelizor të ndërmjetësuar nga glikoproteina e sipërfaqes SARS-CoV-2.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-22, i cili nuk shkakton rritjen e replikimit të SARS-CoV-2 të ndërmjetësuar nga antitrupa në një qelizë mononukleare të gjakut periferik të derivuar nga dhuruesi human (PBMC) ose një qelizë dendritike.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-23, i cili është i aftë të frenojë një ndërveprim mes:

(i) SARS-CoV-2 dhe një DC-SIGN human;

(ii) SARS-CoV-2 dhe një L-SIGN human;

(iii) SARS-CoV-2 dhe një SIGLEC-1 human; ose

(iv) çdo kombinimin të (i) -(iii) .

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-24, i cili është i aftë të lidhet te një glikoproteinë e sipërfaqes e:

(i) një SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO.:165) ;

(ii) një SARS-CoV-2 B.1.1.7;

(iii) një SARS-CoV-2 B.1.351;

(iv) një SARS-CoV-2 që përfshin çdo njërin ose më shumë prej mutacioneve të mëposhtme të zëvendësimit në lidhje me SEQ ID NO.:165: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; Y453F; A520S; K417N; K417V; S494P; N501T; S477R; V367F; P384L; A522S; A522V; V382L; P330S; T478I; S477I; P479S; ose

(v) çdo kombinimin të (i) -(iv).Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-25, ku antitropiose fragmenti antigjen-lidhës i tij është i aftë të neutralizojë infeksionin

nga SARS-CoV-2 me një IC50 prej 3.0 nM, 3.1 nM, 3.2 nM, 3.3 nM, 3.4 nM, 3.5 nM, 3.6 nM, 3.7 nM, 3.8 nM, 3.9 nM, ose 4.0 nM.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-26, që përfshin:

(i) një varg të rëndë që përfshin (i) (1) një VH që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:113, dhe (i) (2) një CH1-CH3 që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:173; dhe

(ii) një varg të lehtë që përfshin (ii) (1) një VL që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.: 168, dhe (ii) (2) një CL që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:174.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-26, që përfshin:

(i) një varg të rëndë që përfshin (i) (1) një VH që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:113, dhe (i) (2) një CH1-CH3 që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:175; dhe

(ii) një varg të lehtë që përfshin (ii) (1) një VL që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.: 168, dhe (ii) (2) një CL që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:174.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij i çdo njërit prej pretendimeve 1-26, që përfshin një CH1-CH3 që përfshin ose përbëhet prej sekuencës amino acide të vendosur në SEQ ID NO.:265 ose 266.

(11) **11723**

(97) EP3942116/ 07.06.2023

(96) 20718401.1/ 19.03.2020

(22) 07.09.2023

(21) [AL/P/2023/426](#)

(54) **AUTOMJET QË PËRFSHIN NJË STABILIZUES DHE STABILIZUESI PËR NJË AUTOMJET TË TILLË**

12.12.2023

(30) NL 2022762 19/03/2019

(71) P. Berende Holding B.V./Hoeveneind 61, 4847 NE Teteringen / NL ; Nijhuis Engineering Dronten B.V./ Pioniersweg 80, 8251 KR Dronten / NL,

(72) Petrus Cornelis Adrianus Maria BERENDE/Vaartweg 13, 4905 BK OOSTERHOUT / NL, ,
;Daniel P.J. STEE/Appelvinkweg 2, 3897 LD ZEEWOLDE / NL, , ,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Automjeti, i konfiguruar për të lëvizur në shina, terren ose rrugë, që përfshin:

- një shasi (6) ; dhe
- një stabilizues (24) , që përfshin:
- një skelet mbështetës (7) që përfshin një mbështetëse rrote (20) që është konfiguruar për të mbështetur të paktën një aks (9) dhe dy rrota (5) të rregulluara në anët e kundërta në lidhje me një aks gjatësor të automjetit në fjalë dhe që përcakton një gjerësi traseje ndërmjet dy rrotave në fjalë (5); dhe
- një bazë (19) që mbështet skeletin mbështetës në fjalë (7),
- ku shasia (6) është e lidhur me të paktën një grup tjetër rrotash (3),
ku përcaktohet se stabilizuesi në fjalë (24) përfshin më tej një suspension (8) që lidh bazën në fjalë (19) në lidhje me shasinë në fjalë (6) dhe është konfiguruar për të lejuar një zhvendosje vertikale të lirë të njërës prej bazës (19) dhe shasisë (6) në krahasim me tjetrën në një interval të kufizuar për të parandaluar në këtë mënyrë që një lëvizje e shasisë (6) që të transferohet drejtpërdrejt në një lëvizje të skeletit mbështetës (7) dhe të lejojë një peshë të skeletit mbështetës (7) që mbështet të paktën një aks (9) dhe dy rrotat (5) për të kontribuar në një forcë që shtyp dy rrotat në fjalë (5) për poshtë.

Automjeti sipas pretendimit 1, ku suspensioni (8) përfshin një udhëzues (11a) që përfshin një pjesë të futur me vrima ose një konstruksion paralelogram.

Automjeti sipas pretendimit 1 ose 2, ku suspensioni (8) përfshin dy ndalues të poshtëm (13a, 13b) të sistemuar nën shasi (6) në anët e kundërta në lidhje me aksin gjatësor të automjetit në fjalë.

Automjeti sipas pretendimit 3, ku secili nga ndaluesit e poshtëm (13a, 13b) është e vendosur ndërmjet dy rrotave (5).

Automjeti sipas pretendimit 4, ku secili prej ndaluesve të poshtëm (13a, 13b) është vendosur në gjysmën e jashtme të distancës ndërmjet aksit gjatësor të automjetit në fjalë dhe timonit (5) në atë anë përkatëse.

Automjeti sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, ku suspensioni (8) përfshin dy ndalues të sipërm (14a, 14b) të sistemuar mbi shasinë (6) në anët e kundërta në lidhje me aksin gjatësor të automjetit në fjalë.

Automjeti sipas pretendimit 6, ku secili prej ndaluesve të sipërm (14a, 14b) është sistemuar ndërmjet dy rrotave (5) .

Automjeti sipas pretendimit 6 ose 7, ku secili prej ndaluesve të sipërm (14a, 14b) është sistemuar në gjysmën e jashtme të distancës ndërmjet aksit gjatësor të automjetit në fjalë dhe rrotës (5) në atë anë përkatëse.

Automjeti sipas të paktën njërit prej pretendimeve të mësipërme 2–8, ku suspensioni (8) përfshin një udhëzues të mëtejshëm (11b),

- ku mundësisht një ose më shumë se një nga:
- udhëzuesi (11a) dhe udhëzuesi i mëtejshëm (11b) janë sistemuar në anët e kundërta në lidhje me aksin gjatësor të automjetit në fjalë; dhe
- udhëzuesi i mëtejshëm (11b) përfshin një konstruksion paralelogrami.

Automjeti sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, ku të paktën një nga një lidhje midis suspensionit (8) dhe shasisë (6) dhe një lidhje midis suspensionit (8) dhe skeletit mbështetës (7) përfshin një kushinetë lidhëse radiale (18)

Automjeti sipas pretendimit 10, ku mbështetësi i rrotës (20) është i lidhur në mënyrë të lëvizshme në bazën (19) dhe ku skeleti mbështetës (7) përfshin më tej një aktuator (21) që është konfiguruar për të vendosur një orientim relativ midis mbështetësit të rrotës (20) dhe bazës (19) ; dhe

- ku aktuatori (21) preferohet të përbëhet nga një cilindër hidraulik. Automjeti sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, ku të paktën një aks (9) është një aks që ka dy rrotat (5) të sistemuara në skajet e kundërta të tij.

Automjeti sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, që përfshin një skelet të mëtejshëm mbështetës (7') dhe suspensionin e lidhur, ku skeleti i mëtejshëm mbështetës (7') është, në lidhje me skeletin mbështetës (7), i sistemuar në anën e kundërt të shasisë. (6) .

Automjeti sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, ku:

- automjeti është automjet hekurudhor; dhe

- grupi i rrotave (5) përbëhet nga rrota për shina.

Automjeti sipas cilitdo prej pretendimeve të mësipërme, ku shasia (6) përbëhet nga rrota për rrugë (3) ose zinxhirë.

(11) **11719**

(97) EP3129412/ 12.07.2023

(96) 15718533.1/ 01.04.2015

(22) 07.09.2023

(21) [AL/P/2023/427](#)

(54) **LIDHËS BITUMINOZ QË KA NJË TEMPERATURE TË PËRMIRËSUAR ZBUTJEJE**

11.12.2023

(30) FR 20140053192 10/04/2014

(71) SK Geo Centric Co., Ltd./ 51, Jong-ro Jongno-gu Seoul KR

(72) Sébastien QUINEBECHE/431 Rue des Chesnets 27300 Bernay / FR, , ;Vincent PALLUAULT/261 rue du Theil 27300 SAINT MARTIN DU TILLEUL / FR, , ,

(74) Aleksandra Meçaj

Myslym Shyri; Nd. 0; Njësia Administrative Nr. 10; Njësia bashkiake nr. 10; 1001; Tiranë, Tiranë, TIRANË

(57) Një lidhës bituminoz që përmban- nga 97% deri në 99.9% bitum, ndaj peshës së lidhësit, - lidhjen e dy polimerëve termoplastikë që përfaqësojnë nga 0.1% deri në 3% ndaj peshës së lidhësit, polimeri i parë përbëhet nga një terpolimer (A) i një olefine alfa, një epoksid i pangopur dhe një monomer etileni që mbart një funksion polar të zgjedhur nga grupi i përbërë nga një ester i acidit karboksilik të pangopur dhe një ester vinil i acidit karboksilik, që ka një MFI më të ulët se 50 g/10 min (190 °C, 2.16 kg e matur sipas ISO 1133), karakterizuar në atë që kopolimeri i dytë (B) përbëhet nga një kopolimer i alfa olefinës dhe një epoksid i pangopur që ka një MFI më të ulët se 50 g/10 min (190 °C, 2.16 kg e matur sipas ISO 1133), dhe

karakterizohet në atë që raporti i peshës prej (B) /[(A) + (B)] është midis 0.25 dhe 0.65.

Lidhësi sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që raporti i peshës prej (B) /[(A) + (B)] është midis 0.45 dhe 0.55.

Lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, karakterizuar në atë që monomeri etilen që mbart një funksion polar të terpolimerit (A) është një alkil (met) akrilat, grupi alkil ka deri në 24 atome karboni.

Lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, karakterizuar në atë që terpolimeri (A) është një terpolymer etilen/alkil(met) akrilat/glicidil (met) akrilat që ka nga 0,1 % deri në 65 % ndaj peshës së alkil (met) akrilat me alkil që ka 1 deri në 10 karbone dhe deri në 12 % ndaj peshës glicidil (met) akrilat.

Lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, karakterizuar në atë që kopolimeri (B) është një kopolimer etilen/glicidil (met) akrilat që ka deri në 12% ndaj peshës glicidil (met) akrilat.

Lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, karakterizuar në atë që ai përmban më tej një ndihmës acid që përfaqëson më së shumti 5% ndaj peshës të lidhësit, ndihmës acidi në fjalë përbëhet nga një ose më shumë përbërës të zgjedhur nga grupi i formuar nga acidet fosforike, acidet borike, acidi sulfurik, anhidridet e acideve në fjalë, acidi klorosulfurik, acidet polifosforike, acidet fosfonike të formulës $R-PO(OH)_2$ dhe acidet e formulës $R-(COO)_t-SO_3H$, ku, në formulat në fjalë, t ka vlerën e zeros ose një, dhe R përcakton një radikal hidrokarbur monovalent të zgjedhur nga grupi i përbërë nga radikale hidrokarbure monovalente aciklike C1 deri në C6 dhe radikale hidrokarbure monovalente ciklike që kanë 4 deri në 12 atome ciklike të karbonit dhe të zëvendësuara në mënyrë opsionale nga radikale hidrokarbure monovalente aciklike C1 në C16.

Lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, karakterizuar në atë që përbëhet nga bitumi I lartpërmendur dhe polimeret e parë dhe të dytë të lartpërmendur, dhe në mënyrë opsionale nga ndihmësi acid I përmendur më sipër.

Lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, karakterizuar në atë që polimerët e parë dhe të dytë të sipërpërmendur kanë një MFI më të ulët se 25 g/10 min (190 °C, 2.16 kg e matur sipas ISO 1133), mundësisht më e ulët se 10 g/10 min.

Një përbërje përzierje asfalti që përmban agregate dhe lidhësi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme 1 deri në 8, agregatët janë të pranishëm në një sasi midis 90% dhe 99% ndaj peshës së përbërjes dhe lidhësi është i pranishëm në një sasi prej midis 10% dhe 1% të përbërjes në fjalë.

Përdorimi i një bashkimi të dy polimereve termoplastikë për të formuar një lidhës bituminoz, i cili përbëhet nga një terpolimer (A) i një alfa olefine, një epoksid i pangopur dhe një monomer etilen që mbart një funksion polar të zgjedhur nga grupi i përbërë nga një ester i acidit karboksilik të pangopur dhe një ester vinil i acidit karboksilik që ka një MFI më të ulët se 50 g/10 min (190 °C, 2,16 kg e matur sipas ISO 1133), karakterizuar në atë që ai përfshin më tej një kopolimer (B) të alfa olefinës dhe një epoksid të pangopur që ka një MFI më të ulët se 50 g/10 min (190 °C, 2,16 kg e matur sipas ISO 1133); raporti i peshës në përzierje për përbërësit (A) dhe (B) është i tillë që $(B) / [(A) + (B)]$ është midis 0.25 dhe 0.65, preferueshëm midis 0.45 dhe 0.55.

Përdorimi sipas pretendimit 10, karakterizuar në atë që bashkimi i polimereve termoplastikë vetëm përfshin terpolimerin e lartpërmendur (A) dhe kopolimerin e lartpërmendur (B) .

(11) **11720**

(97) EP3377484/ 06.09.2023

(96) 16805251.2/ 16.11.2016

(22) 09.09.2023

(21) [AL/P/2023/428](#)

(54) **METODA PËR TRAJTIMIN E SKLEROZËS MULTIPLE DUKE PËRDORUR PËRGATESA PIRIMIDINE DHE PIRIDINE ME AKTIVITET FRENUES TË BTK**
11.12.2023

(30) US P201562256199 17/11/2015

(71) Merck Patent GmbH/ Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt DE

(72) Tammy DELLOVADE/132 Hartwell Road, Carlisle, MA 01741/US,

(74) Vjollca Kryeziu

IDRIZ DOLLAKU; Nd. 3; H. 2; Ap. 19; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 1; NJËSIA BASHKIAKE NR. 1; 1004; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një sasi terapeutikisht efektive e një përgatese, ku përgatesa përzgjidhet nga: N-[(1-akriloilpiperidin-4-il) metil]-5-(4-fenoksifenil) pirimidine-4,6-diamine, dhe 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoksifenil) pirimidin-4-il) amino) metil) -4-fluoropiperidin-1-il) prop-2-en-1-one, dhe kripra farmaceutikisht të përdorëshme, tautomerë dhe stereizomerë të tyre, duke përfshirë secilën prej tyre në të gjitha raportet, për t'u përdorur në trajtimin/kurimin ose parandalimin e sklerozës multiple.

Përgatesa për përdorim sipas pretendimit 1 ku përgatesa është N-[(1-akriloilpiperidin-4-il) metil]-5-(4-fenoksifenil) pirimidine-4,6-diamine, dhe kripra farmaceutikisht të përdorshme, tautomerë dhe izomerë të saj, përfshirë përzjerjet e tyre në të gjitha raportet,

Përgatesa për përdorim sipas pretendimit 1 ku përgatesa është 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoksifenil) pirimidin-4-il) amino) metil) -4-fluoropiperidin-1-il) prop-2-en-1-one, dhe kripra farmaceutikisht të përdorëshme, tautomerë dhe stereizomerë të tyre, përfshirë përzjerjet e tyre në të gjitha raportet.

Përgatesa për përdorim sipas çdonjerit prej pretendimeve 1-3, ku skleroza multiple (MS) përzgjidhet nga skleroza multiple e rikthyeshme (RMS), skleroza multiple e riktheshme-e përsëritur (RRMS), skleroza multiple progressive (PMS), skleroza multiple progresive - sekondare (SPMS), skleroza multiple progresive - primare (PPMS), dhe skleroza multiple e rikthyeshme-progresive (PRMS).

(11) **11725**

(97) EP3892302/ 06.09.2023

(96) 21161828.5/ 06.04.2016

(22) 13.09.2023

(21) [AL/P/2023/438](#)

(54) **PËRBËRJET QË PËRMBAJNË IBRUTINIB**

12.12.2023

(30) US 201562143659 P 06/04/2015

(71) Janssen Pharmaceutica NV/ Turnhoutseweg 30 2340 Beerse BE

(72) Dilip GOLE/c/o Janssen Research&Development

1000 US Route 202 Raritan, NJ New Jersey 08869, , US; Manish Kumar GUPTA/c/o Janssen Pharmaceutica Company

Higi House Opp. Ralli Wolf LBS Marg, Mullund West 400080 Mumbai Maharashtra ,
IN;Kaustubh TAMBWEKAR/c/o Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, , BE;Binuraj Krishnan NAIR/c/o Janssen Pharmaceutica
Company
Higi House Opp. Ralli Wolf LBS Marg, Mullund West 400080 Mumbai Maharashtra ,
IN;Maristella BERNINI/c/o Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, , BE;Sabine INGHELBRECHT/c/o Janssen Pharmaceutica
NV
Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, , BE,
(74) Gentjan Hasa
HERMELIKA 03920125; Nd. 1; H. 36; Ap. 25; KASHAR; YZBERISH; 1050; Tiranë
(57) Një përbërje farmaceutike përmban:

- (a) nga 30 në 80 mg/mL Ibrutinib;
- (b) nga 12 në 15 mg/mL celulosë mikrokristalin dhe natriumi karboksimetilcelulozë;
- (c) nga 0.5 në 3 mg/mL hidroksipropilmetilcelulozë;
- (d) nga 1.4 në 1.7 mg/mL monohidrat acid citrik;
- (e) 1.4 mg/mL hidrogjen fosfat dinatriumi;
- (f) nga 0.5 në 1.5 mg/mL sukralozë;
- (g) nga 1 në 1.5 mg/mL natrium metil parahidroksibenzoat;
- (h) nga 0.5 në 0.7 mg/mL natrium etil parahidroksibenzoat;
- (i) acid klorhidrik i koncentruar;
- (j) hidroksid natriumi; dhe
- (k) ujë.

Një përbërje farmaceutike e pretendimit 1, përmban nga 30 në 50 mg/mL Ibrutinib, ose preferohet nga 60 në 80 mg/mL Ibrutinib.

Një përbërje farmaceutike e pretendimit 1 ose 2, përmban nga 13 në 15 mg/mL celulosë mikrokristalin dhe natriumi karboksimetilcelulozë, ose preferohet nga 12 në 14 mg/mL celulosë mikrokristalin dhe natriumi karboksimetilcelulozë.

Një përbërje farmaceutike e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, përmban nga 2 në 3 mg/mL hidroksipropilmetilcelulozë, ose preferohet nga 0.5 në 1.5 mg/mL hidroksipropilmetilcelulozë.

Një përbërje farmaceutike e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, përmban një sasi të mjaftueshme të acidit klorhidrik të koncentruar ose të hidroksid natriumi për të ruajtur një pH rreth 6.

Një përbërje farmaceutike e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, përmban një sasi të mjaftueshme ujë për të siguruar një vëllim total prej 1 mL.

Një përbërje farmaceutike e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, i cili është një pezullim i lëngshëm.

Një përbërje farmaceutike e pretendimit 1, përmban:

- (i) rreth 70 mg/mL Ibrutinib;
- (ii) rreth 13 mg/mL celulosë mikrokristalin dhe natriumi karboksimetilcelulozë;
- (iii) Rreth 2.5 mg/mL hidroksipropilmetilcelulozë;
- (iv) rreth 1.5 mg/mL monohidrat acid citrik;
- (v) rreth 1.4 mg/mL hidrogjen fosfat dinatriumi;
- (vi) rreth 1 mg/mL sukralozë;
- (vii) rreth 1 mg/mL natrium metil parahidroksibenzoat; dhe
- (viii) rreth 0.6 mg/mL natrium etil parahidroksibenzoat. Një përbërje farmaceutike e pretendimit 1, përmban:
 - (i) rreth 40 mg/mL Ibrutinib;
 - (ii) rreth 14 mg/mL celulosë mikrokristalin dhe natriumi karboksimetilcelulozë;
 - (iii) rreth mg/mL hidroksipropilmetilcelulozë;
 - (iv) rreth 1.6 mg/mL monohidrat i acidit citrik;
 - (v) rreth 1.4 mg/mL hidrogjen fosfat dinatriumi;
 - (vi) rreth 0.5 mg/mL sukralozë;
 - (vii) rreth 1.4 mg/mL natriumi metil parahidroksibenzoat; dhe
 - (viii) rreth 0.7 mg/mL natrium etil parahidroksibenzoat.

Një përbërje farmaceutike e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në

një metodë për trajtimin e një çrregullimi proliferativ të qelizave-B.

Përbërja farmaceutike për përdorim e pretendimit 10, ku çrregullimi proliferativ i qelizave B në fjalë është një limfomë jo-Hodgkin, makroglobulinemia Waldenstrom, mieloma e qelizave plazmatike, ose leucemia limfocitare kronike, sipas dëshirës ku limfoma jo-Hodgkin është limfoma difuze me qeliza-B të mëdha, limfoma folikulare, limfoma e qelizave të mantelit ose limfoma burkitt, preferohet një limfomë, ose preferohet një leucemi.

Një përbërje farmaceutike e ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 9 për përdorim në një metodë për trajtimin e limfomës të qelizave mantel në një subjekt i cili tashmë ka marrë të paktën një terapi paraprake për limfomën e qelizave të mantelit, përfshirë administrimin e përbërjes farmaceutike një herë në ditë.

Përbërja farmaceutike për përdorim e ndonjë prej pretendimeve nga 10 në 12, ku përbërja farmaceutike shpërndahet në ushqime të tilla si ushqimet e lehta.

Një proces për përgatitjen e përbërjes të pretendimit 1, procesi në fjalë përfshin:

- (a) përzjerje të ujit, celulozë mikrokristaline kroskarmelozë natriumit;
- (b) përzjerje të ujit dhe me hidroksipropilmetilcelulozën;
- (c) përzjerje të produktit të hapit (b) me Ibrutinib;
- (d) përzjerje të produktit të hapit (a) dhe (c);
- (e) përzjerje të produktit të hapit (d) with sukralozën;
- (f) përzjerje të produktit të hapit (e) me natrium metil parahidroksibenzoat dhe natrium etil parahidroksibenzoat;
- (g) përzjerje të produktit të hapit (f) me monohidrat acid citrik; dhe

(h) përzjerje të produktit të hapit (g) me anhidër hidrogjen fosfat dinatriumi.

(11) **11726**

(97) EP3137479/ 30.08.2023

(96) 15785822.6/ 29.04.2015

(22) 19.09.2023

(21) [AL/P/2023/446](#)

(54) **KOMPOZIME OLIGONUKLEOTIDE DHE METODA E BËRJES SË TYRE**
13.12.2023

(30) US 201461987396 P 01/05/2014 ,US 201562151909 P 23/04/2015

(71) Geron Corporation/ 919 E. Hillsdale Blvd., Suite 250, Foster City, CA 94404 US

(72) Premchandran H. RAMIYA/1416 Allanmere Drive, San Ramon, California 94582 / US, , ,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një metodë e sintetizimit të një polinukleotidi që ka të paktën dy nënnjësi nukleozide të bashkuara nga një lidhje ndër-nënnjësi N3'→P5' oksofosforamidat ose N3'→P5' tiofosforamidat, metoda që përfshin hapat e:

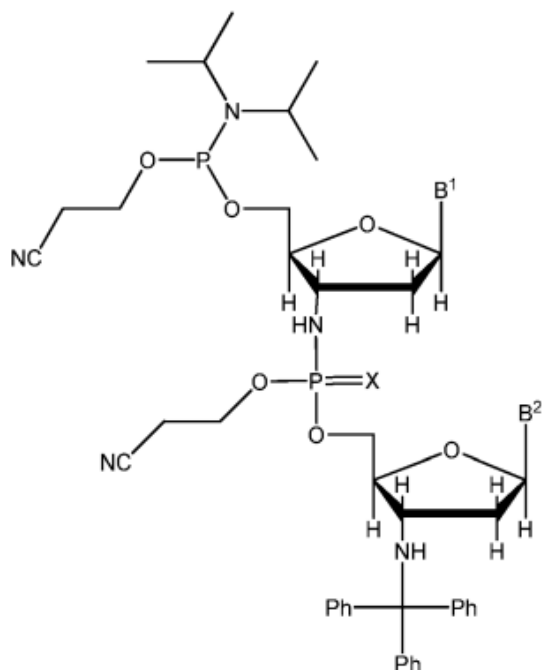
(a) dembrojtjes së grupit 3' amino të mbrojtur të një nukleozidi fundor të bashkangjitur te një mbështetje me fazë të ngurtë, dembrojtja e sipërpërmendur që formon një grup 3' amino të lirë;

(b) kontaktimit të grupit 3' amino të lirë me një dimer amino-dinukleotid fosforamidat-5'-fosforamidit 3'-të mbrojtur në praninë e një katalisti nukleofilik për të formuar një lidhje ndërnukleozide N3'→P5' fosforamidit; dhe

(c) oksidimit të lidhjes për të prodhuar një lidhje ndërnjësi N3'→P5' oksofosforamidat ose N3'→P5' tiofosforamidat.

Metoda e pretendimit 1, ku oksidimi i lidhjes përfshin squfurizimin për të prodhuar një lidhje tiofosforamidat ose oksidimi i lidhjes prodhon një lidhje oksofosforamidat.

Metoda e pretendimit 1, ku dimeri amino-dinukleotid fosforamidat-5'-fosforamidit 3'-i mbrojtur ka formulën:



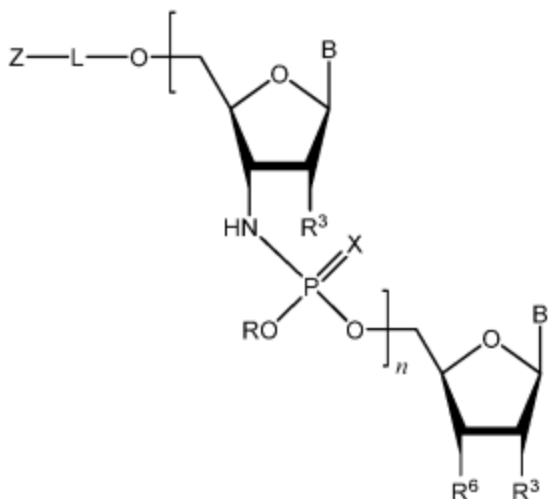
ku X është O ose S dhe B1 dhe B2 janë secili në mënyrë të pavarur një purinë, një purinë e mbrojtur, një pirimidinë ose një pirimidinë e mbrojtur, ose një analog i tyre.

Metoda e pretendimit 3, ku B1 dhe B2 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga adenina e mbrojtur, citozina e mbrojtur, guanina, timina dhe uracili i mbrojtur.

Metoda e pretendimit 4, ku the B1 dhe B2 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga A(Bz) , A(DMF) , C(Bz) , G(isobutiril) , T dhe U.

Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 3-5, ku X është S.

Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku polinukleotidi është i formulës:



ku: çdo B është në mënyrë të pavarur një purinë, një purinë e mbrojtur, një pirimidinë ose një pirimidinë e mbrojtur, ose një analog i tyre;

çdo X është në mënyrë të pavarur oksigjen ose squfur;

çdo R³ është hidrogjen, fluoro, ose hidroksil, një alkoksi, një alkoksi i zëvendësuar ose një hidroksil i mbrojtur;

L është një lidhës opsional; Z është H, një lipid, një mbështetje, një mbartës, një oligonukleotid, një PEG, një polipeptid, një etiketim i zbulueshëm, ose një emërtim;

R⁶ është amino, hidroksil, një amino i mbrojtur, një hidroksi i mbrojtur, -O-L-Z ose -NH-L-Z;

R është hidrogjen, një alkil, një alkil i zëvendësuar, një aril, një aril i zëvendësuar, ose një grup mbrojtës fosfat; dhe n është një numër i plotë prej 1 deri në 1000; ose një kripë e tyre;

dhe metoda përfshin hapat e:

(a) dembrojtjes së grupit 3' amino të mbrojtur të një nukleozidi fundor të bashkangjitur te një mbështetje me fazë të ngurtë, dembrojtja e sipërpërmendur që formon një grup 3' amino të lirë;

(b) reagimit të grupit 3' të lirë me një dimer amino-dinukleotid fosforamidat-5'-fosforamidit 3'-të mbrojtur në praninë e një katalisti nukleofilik për të formuar një lidhje ndërnukleozide $N3' \rightarrow P5'$ fosforamidit;

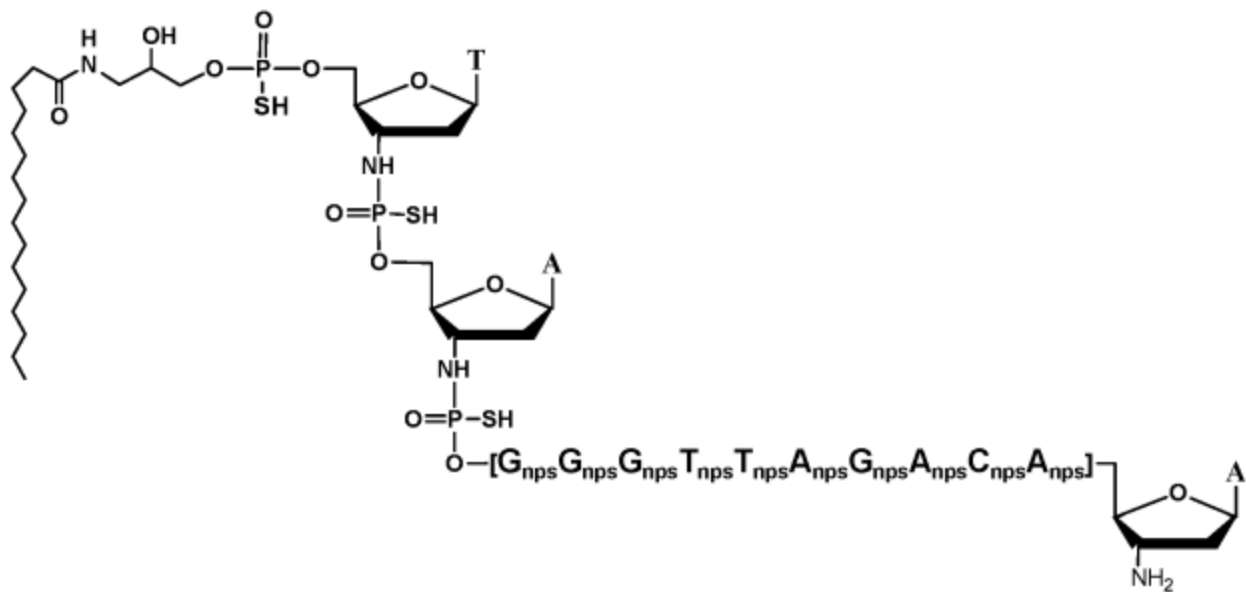
(c) oksidimit të lidhjes; dhe

(d) përsëritjes së hapave (a) deri (c) derisa polinukleotidi është sintetizuar.

Metoda e pretendimit 7, ku lidhja ndër-nënnjësi $N3' \rightarrow P5'$ oksofosforamidat ose $N3' \rightarrow P5'$ tiofosforamidat është një lidhje ndër-nënnjësi $N3' \rightarrow P5'$ tiofosforamidat që ka strukturën:

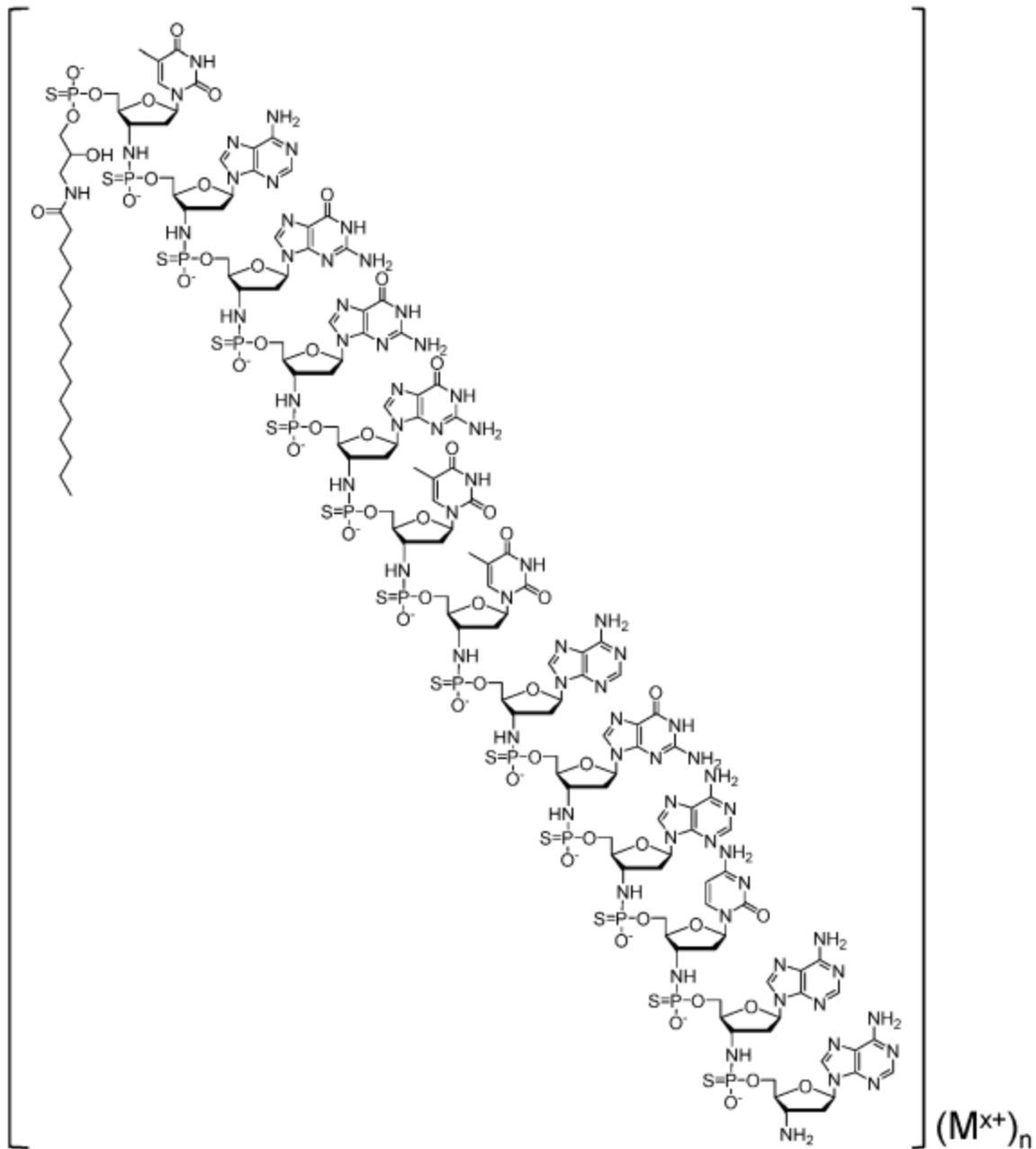
$3'-NH-P(S) (OR) -O-5'$ ku R është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, një alkil, një alkil i zëvendësuar, një aril, një aril i zëvendësuar dhe një grup mbrojtës fosfat, ose një kripë e tyre. Metoda e pretendimit 8, ku polinukleotidi përfshin sekuencën

TAGGGTTAGACAA dhe të gjitha prej lidhjeve ndër-nënnjësi internukleotide të sekuencës TAGGGTTAGACAA janë lidhje ndër-nënnjësi $N3' \rightarrow P5'$ fosforamidat. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 7-9, ku polinukleotidi ka strukturën:



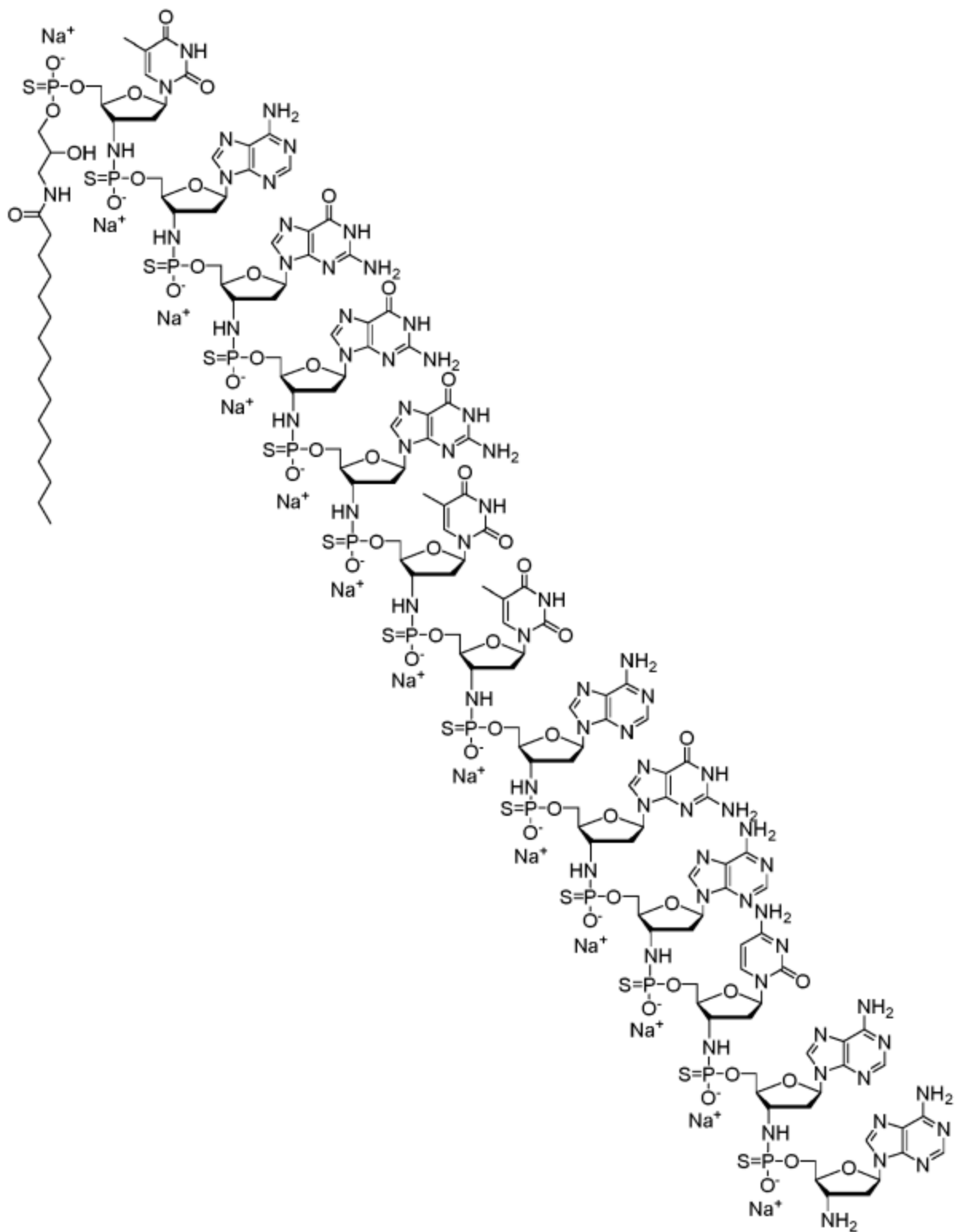
ose një kripë e tij;ku 'nps' përfaqëson një lidhje tiofosforamidat $-NH-P(=O)(SH)-O-$, duke lidhur 3'-karbonin e një nukleozidi te 5'-karboni i nukleozidit ngjitur.

Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 7-10, ku polinukleotidi ka strukturën:



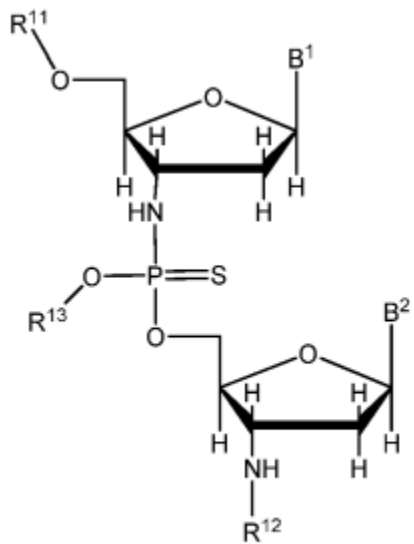
ku çdo M^{x+} është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose një kundërbalancues i një kripe farmaceutike të pranueshme, çdo x është në mënyrë të pavarur 1, 2 ose 3 dhe n është një numër i plotë nga 5 deri në 13.

Metoda e pretendimit 11, ku polinukleotidi ka strukturën:



Një përbërje dinukleotid tiofosforamidat e përshkruar nga

Formula (II) :



Formula (II)

ku: B1 dhe B2 janë secili në mënyrë të pavarur një purinë, një purinë e mbrojtur, një pirimidinë ose një pirimidinë e mbrojtur, ose një analog i tyre;

R11 është një grup fosforamidit; dhe

R12 dhe R13 janë secili në mënyrë të pavarur një grup mbrojtës; ose një kripë e tyre.

Përbërja e pretendimit 13, ku B1 dhe B2 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga adenina e mbrojtur, citozina e mbrojtur, guanina , timina dhe uracili i mbrojtur.

Përbërja e pretendimit 14, ku B1 dhe B2 janë secili në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga A(Bz) , A(DMF) , C(Bz) , G(isobutiril) , T dhe U.

Përbërja e pretendimit 15, ku:

B1 është A(Bz) ose A(DMF) dhe B2 është A(Bz) ose A(DMF);

B1 është A(Bz) ose A(DMF) dhe B2 është C(Bz) ;

B1 është A(Bz) ose A(DMF) dhe B2 është G(isobutiril) ;

B1 është A(Bz) ose A(DMF) dhe B2 është T;

B1 është A(Bz) ose A(DMF) dhe B2 është U;

B1 është C(Bz) dhe B2 është A(Bz) ose A(DMF) ;

B1 është C(Bz) dhe B2 është C(Bz) ;

B1 është C(Bz) dhe B2 është G(isobutiril) ;.

B1 është C(Bz) dhe B2 është T;

B1 është C(Bz) dhe B2 është U;

B1 është G(isobutiril) dhe B2 është A(Bz) ose A(DMF);

B1 është G(isobutiril) dhe B2 është C(Bz) ;

B1 është G(isobutiril) dhe B2 është G(isobutiril) ;

B1 është G(isobutiril) dhe B2 është T;

B1 është G(isobutiril) dhe B2 është U;

B1 është T ose U dhe B2 është A(Bz) ose A(DMF) ;

B1 është T ose U dhe B2 është C(Bz) ;

B1 është T ose U dhe B2 është G(isobutiril) ;

B1 është T ose U dhe B2 është T; ose

B1 është T ose U dhe B2 është U.

(11) **11727**

(97) EP3778373/ 23.08.2023

(96) 20198858.1/ 25.04.2017

(22) 19.09.2023

(21) [AL/P/2023/449](#)

(54) **ANIJE SIPËRFAQËSORE PA PILOT PËR OPERACIONET E MJETEVE NËNUJORE TË OPERUARA NGA DISTANCA**

13.12.2023

(30) NO 20160706 27/04/2016

(71) Kongsberg Maritime AS/ Postbox 483, 3605 Kongsberg NO

(72) Oskar Levander/c/o Kongsberg Maritime Finland OY PO Box 220, 26101 Rauma / FI ,

;Sauli Petteri Sipilä/c/o Kongsberg Maritime Finland OY PO Box 220, 26101 Rauma / FI ,

;Mark Callaway/c/o Kongsberg Maritime CM AS Postboks 1522, 6006 Ålesund / NO , ,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Anije sipërfaqësore pa pilot për operacionet e automjeteve nënujore (ROV) me operim në distancë, anija sipërfaqësore pa pilot që përfshin:

- një byk (201) dhe një seksion i sipërm (202) ,

- byku që përfshin një hapësirë të mbyllur,

- hapësira e mbyllur e konfiguruar për të akomoduar të paktën një ROV, and

- një pajisje vendosjeje dhe rikuperimi e konfiguruar për të vendosur ROV nga anija në ujë dhe rikuperimin e ROV-it nga uji në anije, karakterizuar në atë që byka është e pajisur me një pishinë për shpim (301) për të vendosur ROV (302) në sipërfaqen e ujit.

Anija sipas pretendimit 1, ku pajisja e vendosjes dhe

rikuperimit në një pozicion pushimi ndodhet brenda hapësirës së mbyllur.

Anija sipas pretendimit 1, ku pajisja e vendosjes dhe rikuperimit është një sistem i automatizuar nisjeje dhe rikuperimi (LARS) .

Anije sipas pretendimit 1, ku hapësira e mbyllur është e papërshkueshme nga uji.

Anije sipas pretendimit 1, ku hapësira e mbyllur ndodhet në një seksion në mes të anijes.

Anije sipas pretendimeve 1 ose 2, ku pajisja e vendosjes dhe rikuperimit është e pozicionuar në një anë të hapësirës së mbyllur.

Anije sipas pretendimit 1, që përfshin më tej një sistem të tepërt shtytëse dhe drejtimi.

Anije sipas pretendimit 7, ku byku është i pajisur me dy këllëfë me fund të pozicionuar në mënyrë simetrike.

Anije sipas pretendimit 1, që përfshin më tej të paktën një nga:

- një njësi e tepërt e kontrollit të anijes që kontrollon vendosjen dhe rikuperimin e një ROV, funksionimin e ROV dhe lëvizjet e anijes,
- rezervuarët e tepërt të karburantit ose bankat e baterive,
- sistemet e tepërta të komunikimit dhe
- sensorë të tepërt.

Anije sipas pretendimit 1, që përfshin më tej mjete lidhëse të parashikuara në byk të konfiguruar për t'u lidhur me një sistem nisjeje dhe rikuperimi në një anije të dytë ose instalim në tokë.

Anije sipas pretendimit 1, ku pjesa e bykut dhe e sipërme janë në thelb simetrike si përgjatë anijes ashtu edhe përgjatë një seksioni në mes të anijes.

Anije sipas pretendimit 7, ku sistemi i tepërt dhe i drejtimit përfshin shtytës azimuth të vendosur në skajet e kundërta të anijes.

(96) 20724439.3/ 04.05.2020

(22) 19.09.2023

(21) [AL/P/2023/450](#)

(54) **PROCES PËR PRODHIMIN E NJË ADITIVI PËR KONGLOMERATET BITUMINOZE ME PERFORMANCË MEKANIKE TË LARTË**

15.12.2023

(30) IT 20190006600 07/05/2019

(71) ITERCHIMICA S.p.A./ Via G. Marconi, 21 24040 Suisio (BG) IT

(72) Federica GIANNATTASIO/c/o ITERCHIMICA S.r.l. Via G. Marconi, 21

24040 Suisio (BG) / IT, , ;Sergio CISANI/Via de Gasperi, 8

24123 Bergamo / IT, , ;Elisa BERTULETTI/c/o ITERCHIMICA S.r.l. Via G. Marconi, 21

24040 Suisio (BG) / IT, , ,

(74) Ela Panidha

Zhan D'Ark; Nd. 2; H. 3; Ap. 15; Njësia Administrative Nr. 10; Njesia bashkiake nr. 10; 1001; Tiranë, Tiranë, TIRANË

(57) Proces për prodhimin e një përbërjeje aditive të synuar për tu përzier në konglomerat bituminoz, bitum dhe produkte bituminoze për shtrimin e rrugëve që përmban hapat e mëposhtme:

a) sigurimin e një materiali mbetje të përzier që përmban një përzierje materialesh plastike, ku përzierja e përmendur e materialeve plastike përmban të paktën një material plastik bazuar në një polimer termoplastik poliolefin;

b) bluarjen e materialit mbetje të përzier të përmendur derisa të arrijë një madhësi grimce ndërmjet 40 mm dhe 80 mm, preferueshëm një madhësi grimce të barabartë me afërsisht 60 mm;

c) larjen e materialit mbetje të përzier të bluajtur kësisoj dhe ndarjen në një mënyrë të kontrolluar të një porcioni nga materiali plastik që ka një dendësi mesatare karakteristike nga materiali mbetje i përzier i përmendur, ku porcioni i përmendur i materialit plastik përmban të paktën të përmendurin një material plastik bazuar në një polimer termoplastik poliolefin;

d) bluarjen e porcionit të përmendur të materialit plastik që ka një dendësi mesatare karakteristike derisa të arrijë një madhësi grimce ndërmjet 10 mm dhe 20 mm, preferueshëm një madhësi grimce ndërmjet 12 dhe 15 mm; dhe,

e) përzierjen në temperaturë dhome të porcionit të përmendur të materialit plastik që ka një dendësi mesatare karakteristike të bluajtur kësisoj me një material bazuar në butiral polivinili dhe në vazhdim bluarjen e përzierjes të përfutur kësisoj, me qëllim për të prodhuar një përzierje aditive grimcore gati për tu përdorur që ka një madhësi grimce ndërmjet 4 mm dhe 6 mm dhe që ka një indeks rrjedhjeje të shkrirjes më të lartë se ose të barabartë me 1g/10 min, preferueshëm ndërmjet 1.5 g/10 min dhe 2.5 g/10 min, ashtu si përcaktohet sipas procedurës ISO 1133 në një temperaturë prej 190°C me një ngarkesë prej 2.16 kg;

ku hapi i përmendur c) i larjes dhe ndarjes kryhet me mjete të një teknike të ndarjes së dendësisë, rrjedhimisht duke përzgjedhur një vlerë kufi të paracaktuar të dendësisë dhe ndarjen e porcionit të përmendur të materialit plastik nga materiali mbetje i përzier i përmendur që ka një dendësi mesatare karakteristike e cila është më e vogël ose e barabartë me vlerën kufi të paracaktuar të përmendur, ku dendësia mesatare karakteristike e përmendur është më e vogël ose e barabartë me 1.0 kg/m³, ashtu si është përcaktuar sipas procedurës DIN 55990.

Proces sipas pretendimit 1,
ku në hapin e përmendur a) të sigurimit të një materiali mbetje të përzier,
materiali mbetje i përmendur përmban mbetje të ngurta të bëra prej materiali
plastik, që krijohen nga mbetjet e ngurta urbane ose nga prodhimet industriale
ose artizanale të artikujve të bëra prej materiali plastik ose cilido kombinim
i tyre, ku mbetjet e ngurta të përmendura nuk janë rikuperuar ose nuk janë të
rikuperushme në zinxhirin e riciklimit të materialeve plastike.

Proces sipas pretendimit 1
ose 2, ku materiali mbetje i përzier i përmendur fillimisht i nënshtrohet një
hapi paraprak ndarjeje gjatë të cilit hiqen fraksione të mundshme të bëra prej
klorur polivinili dhe/ose fraksione të bëra prej materialesh të padëshirueshme
të tillë si letër, karton, dru, pëlhura, metal ose xham.

Proces sipas secilit prej
pretendimeve të mëparshme, ku në hapin e përmendur b) të bluarjes, pasi është
bluajtur, materiali mbetje i përzier i përmendur i nënshtrohet një procedure të
ndarjes së një fraksioni metalik, mundësisht të përfshirë aty, preferueshëm
procedura e ndarjes e përmendur përmban një hap të parë të ndarjes duke përdorur
mjete magnetike dhe një hap të dytë të ndarjes së një fraksioni me-talik jo
prej hekuri.

Proces sipas secilit prej
pretendimeve të mëparshme, ku gjatë hapit të përmendur c) të larjes dhe ndarjes
dendësia mesatare karakteristike e përmendur varion ndërmjet 0.70 Kg/m³
dhe 0.90 kg/m³, ashtu siç përcaktohet sipas procedurës DIN 55990.

Proces sipas secilit prej
pretendimeve të mëparshme, ku në porcionin e përmendur të materialit plastik që
ka një dendësi mesatare karakteristike të paktën i përmenduri një material
plastik bazohet në një polimer termoplastik poliolefin të përzgjedhur nga grupi
që përmban polietilen, një ko-polimer polietileni, polipropilen, një ko-polimer
polipropileni ose cilëndo përzierje të tyre, preferueshëm porcioni i përmendur
i materialit plastik përmban të paktën të përmendurin një material plastik në
një sasi më të madhe se ose të barabartë me 75% ndaj peshës në peshën e tij të
përgjithshme, akoma më preferueshëm në një sasi më të madhe se ose të barabartë
me 80% ndaj peshës në peshën e tij të përgjithshme.

Proces sipas secilit prej
pretendimeve të mëparshme, ku në hapin e përmendur c) të larjes dhe ndarjes
shtohet dhe përzihet me materialin mbetje të përmendur një përzierje e dytë e materialeve
plastike që përmban të paktën një material plastik të bazuar në një polimer
termoplastik poliolefin, preferueshëm përzierja e dytë e përmendur përmban një
sasi të barabartë me të paktën 75% ndaj peshës të peshës së përgjithshme të të
paktën një materiali plastik të përmendur të bazuar në një polimer termoplastik

poliolefini, më preferueshëm një sasi të barabartë me të paktën 80% ndaj peshës së peshës së përgjithshme të tij.

Proces sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku materiali i përmendur bazuar në butiral polivinili përmban një sasi të butiral polivinilit më të madhe se ose të barabartë me 80% ndaj peshës në peshën e përgjithshme të materialit të përmendur bazuar në butiral polivinili.

Proces sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku materiali i përmendur bazuar në butiral polivinili është një material i rikuperuar bazuar në butiral polivinili, preferueshëm materiali i rikuperuar i përmendur bazuar në butiral polivinili krijohet nga artikuj mbetjesh pas konsumit ku përfshihen xhama të përparme të automjeteve, dritare me dopi xham, fletë xhamash termike, fletë xhamash sigurie dhe/ose krijohen nga ashklat e përpunimit industrial të krijuara nga prodhimi i artikujve të përmendur.

Proces sipas pretendimit 8 ose 9, ku materiali i përmendur me bazë butiral polivinili shtohet në porcionin e përmendur të materialit plastik që ka një dendësi karakteristike në një sasi të barabartë me 5-25% ndaj peshës në peshën e porcionit të përmendur të materialit plastik, preferueshëm të barabartë me 10-20% ndaj peshës në peshën e porcionit të përmendur të materialit plastik.

Proces sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban një hap shtesë të përzierjes së përbërjes aditive të përmendur me një komponim modifikues, ku komponimi modifikues i përmendur është përzgjedhur preferueshëm nga grafeni, një përforcues ngjitjeje, një agjent rigjenerues, një plastifikues, linjin ose cilido kombinim i tyre, akoma më preferueshëm, komponimi modifikues i përmendur është me origjinë sintetike, minerale ose vegjetale.

Proces sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme që përmban hapat shtesë si vijon:

- hedhjen e përbërjes aditive të përmendur në një makineri shtrydhëse, preferueshëm një shtrydhës me dopio-vidë;
- nxehjen e përbërjes aditive të përmendur deri në një temperaturë të paracaktuar;
- shtrydhjen dhe ftohjen e përbërjes aditive të përmendur me qëllim për të përfutur një përbërje aditive në formën e grimcave të shtrydhura që kanë një madhësi grimce ndërmjet 1.85 mm dhe 4.5 mm, preferueshëm ndërmjet 2 mm dhe 4 mm.

Proces sipas secilit prej

pretendimeve 1-11, që përmban një hap shtesë të bluarjes së mëtejshme të përbërjes aditive të përmendur me qëllim për të përfutur një përbërje aditive në formën e grimcave të imta që kanë një madhësi grimce ndërmjet 0.85 mm dhe 2.5 mm, preferueshëm ndërmjet 1 mm dhe 2 mm.

Proces sipas pretendimit 13, që përmban hapat shtesë si vijon:

- dozimin e një sasive të paracaktuar të përbërjes aditive të përmendur në formën e grimcave të holla dhe shtypjen e saj, preferueshëm sasia e paracaktuar e përmendur e përbërjes aditive varion ndërmjet 10 g dhe 20 g;

- veshjen e përbërjes aditive kështu që të shtypur me një veshje materiali plastik i cili bazohet në një polimer termoplastik, preferueshëm materiali plastik i përmendur është polietilen, rrjedhimisht përftohet një kapsulë,

preferueshëm ku hapi i përmendur i dozimit përmban një hap të shtimit tek përbërja aditive e përmendur të një sasive të paracaktuar të një komponimi modifikues të lëngshëm, akoma më preferueshëm komponimi modifikues i lëngshëm i përmendur është përzgjedhur nga një përforcues ngjitjeje, një agjent rigjenerues, një plastifikues, linjin ose cilido kombinim i tyre.

(11) **11730**

(97) EP3966206/ 09.08.2023

(96) 20728365.6/ 08.05.2020

(22) 21.09.2023

(21) [AL/P/2023/456](#)

(54) **FRENESIT AUTOFAGJIS HETEROARILAMINOPYRIMIDINË AMIDË DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE**

18.12.2023

(30) US 201962846260 P 10/05/2019 ,US 201962846264 P 10/05/2019 ,US 201962911733 P 07/10/2019 ,US 201962911736 P 07/10/2019

(71) Deciphera Pharmaceuticals, LLC/ 200 Smith Street, Waltham, MA 02451 US

(72) Daniel, L. FLYNN/4165 Blackjack Oak Drive, Lawrence, KS 66047 / US, , ;Yu Mi AHN/200 Smith Street

Waltham, MA 02451 / US, , ;Timothy CALDWELL/200 Smith Street

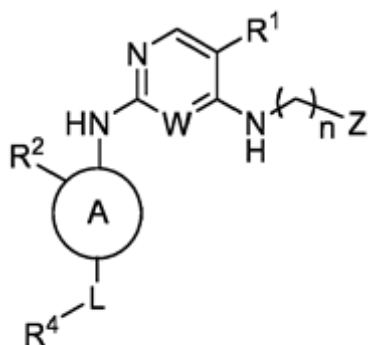
Waltham, MA 02451 / US, , ;Lakshminarayana VOGETI/200 Smith Street

Waltham, MA 02451 / US, , ,

(74) FATOS DEGA

NIKOLLA TUPE; Nd. 2; H. 4; Ap. 30; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; Tiranë

(57) Një përbërës i përfaqësuar nga:



Formula I

ose një kripë, enantiomer, stereoizomer ose tautomer farmaceutikisht i pranueshëm i tij, ku:

A është heteroaril 5-anëtarësh me të paktën një azot unazor; W është CH ose N;

R1 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga halogjen, ciano, C1-C5alkil dhe C3-C5cikloalkil, ku çdo C1-C5alkil dhe C3-C5cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një, dy ose tre shfaqje të pavarura të fluorit;

R2 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, halogjen, ciano, C1-C5alkil, C3-C6cikloalkil, C2-C5alkenil, C2-C5alkinil, C1-C5alkoksi, dhe C1-C5alkoksi-C1-C5alkil, ku çdo C1-C5alkil, C3-C6cikloalkil, C2-C5alkenil, C2-C5alkinil dhe C1-C5alkoksi mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një, dy ose tre shfaqje të pavarura të fluorit ose cianos;

R4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga B, D, NR6R9, NR6-(C(R10) 2) fq-NR6R9, C(O) - NR6R9, C(O) -B, C(O) -D dhe CN;

B përzgjidhet nga një heterociklil i lidhur me N që ka të paktën një azot dhe ka jodetyrimisht një azot ose oksigjen unazor shtesë dhe heteroaril, ku B mund të zëvendësohet jodetyrimisht në një ose më shumë karbone të disponueshme nga R7 dhe mund të zëvendësohet jodetyrimisht në një azot të disponueshëm nga R9;

D përzgjidhet nga një heterociklil i lidhur me C që ka të paktën një azot dhe ka jodetyrimisht një azot ose oksigjen unazor shtesë dhe heteroaril, ku D mund të zëvendësohet jodetyrimisht në një ose më shumë karbone të disponueshme nga R7 dhe mund të zëvendësohet jodetyrimisht në një azot të disponueshëm nga R9;

çdo shfaqje e R7 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C6 alkil, C3-C6cikloalkil, ciano dhe (C(R10) 2) h-NR6R9, ku çdo C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit, ose dy R7 bashkohen së bashku me atomin në të cilin janë ngjitur për të formuar okso;

çdo shfaqje e R6 dhe R9 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C6alkil, C3-C6cikloalkil, C1-C5alkoksi-C2-C5alkil, C(=O) R5, SO2R5, dhe heterociklil i lidhur me C që ka të paktën një azot dhe jodetyrimisht ka një azot ose oksigjen unazor shtesë, dhe heteroaril, ku çdo C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit;

çdo shfaqje e R5 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C6alkil, C3-C6cikloalkil dhe heterociklil, ku secili C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit;

çdo shfaqje e R10 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C3alkil dhe C3-C5cikloalkil, ku çdo C1-C3alkil dhe C3-C5cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit, ose dy R10 bashkohen së bashku me karbonin me të cilin janë ngjitur për të formuar një C3-C5cikloalkil;

Z përzgjidhet nga grupi i përbërë nga një unazë laktami me 4-10 anëtarë, ku unaza e laktamit është e lidhur përmes atomit të azotit, ku një atom unaze laktami mund të jetë jodetyrimisht oksigjen ose NR6 kur unaza e laktamit është një unazë 6-10 anëtarëshe dhe një atom karboni i disponueshëm në unazën e laktamit me 4 anëtarë, ose një laktam 6-10 anëtarësh zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të R36;

çdo shfaqje e R36 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil, ku çdo C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit, ose dy R36 bashkohen së bashku me karbonin me të cilin janë ngjitur për të formuar një C3-C6cikloalkil;

L është -(C(R10) 2) m-;

h është 1, 2 ose 3;

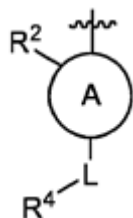
m është 0, 1, 2, ose 3;

n është 2, 3, ose 4; dhe

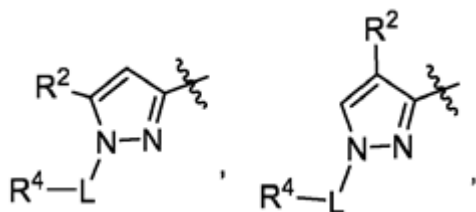
p është 2 ose 3;

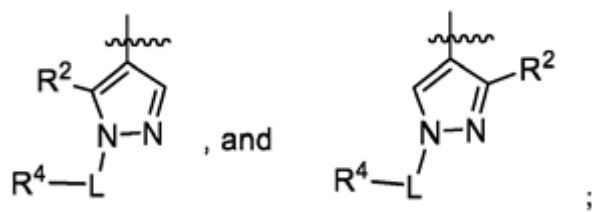
me kusht që: kur m është 0, R4 është C-lidhur me unazën A, kur m është 1, R4 është C-lidhur me L, dhe kur m është 2 ose 3, R4 është e N-lidhur ose e C-lidhur me L.

Përbërësi sipas pretendimit
1, ku:



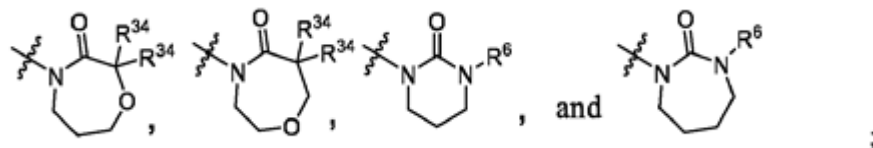
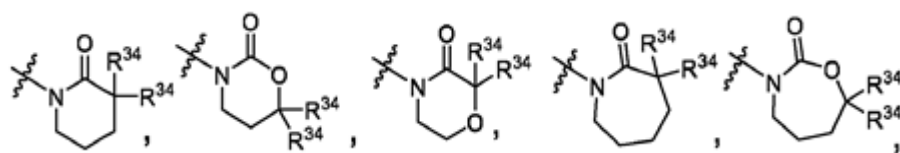
përzgjidhet nga grupi i përbërë nga





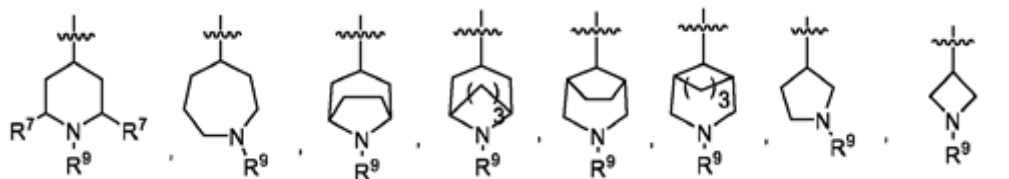
dhe/ose

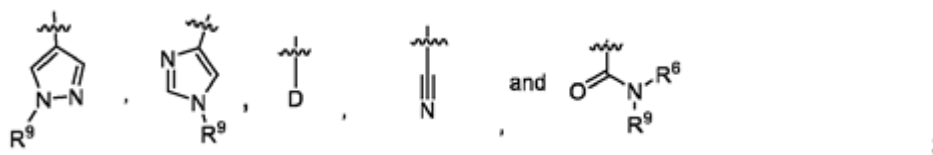
Z përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



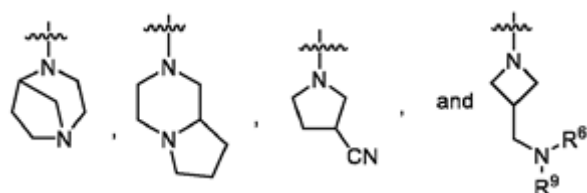
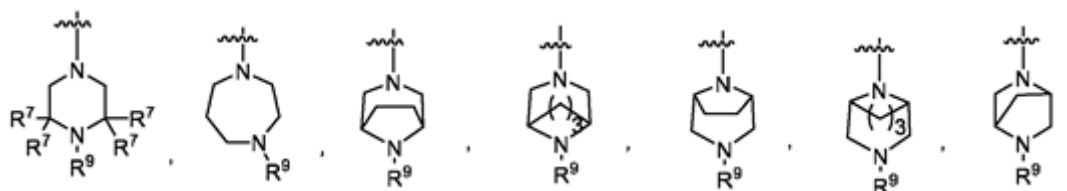
dhe/ose

R4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga





ose nga grupi i përbërë nga:



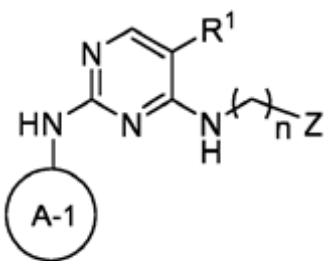
; dhe/ose

R_1 përzgjidhet

nga grupi i përbërë nga halogjen, C1-C5alkil dhe C3-C5cikloalkil, ku C1-C5alkil dhe C3-C5cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht me një, dy ose tre shfaqje të pavarura të fluorit, për shembull CF_3 ; dhe/ose

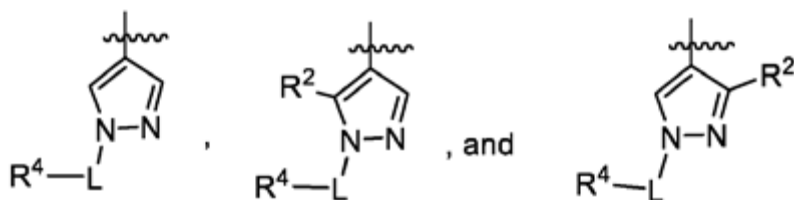
R_2 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga C1-C5alkil, H dhe C3-C4cikloalkil, për shembull, grupi i përbërë nga C1-C2alkil dhe C3-C4cikloalkil.

Përbërësi sipas pretendimit 1 i përfaqësuar nga:



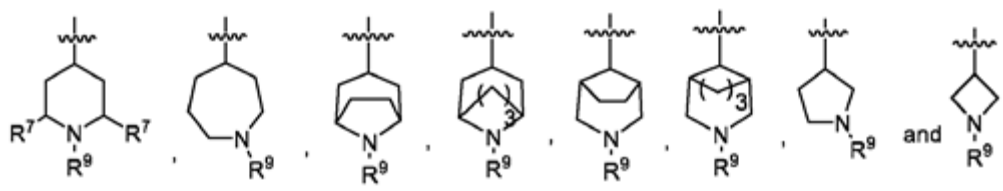
Formula II

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku A-1 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



R2 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga halogjen, C1-C2alkil dhe C3-C4cikloalkil;

R4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



çdo shfaqje e R7 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C6 alkil, C3-C6cikloalkil, ku çdo C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht

nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit, ose dy R7 bashkohen së bashku me atomin me të cilin janë ngjitur për të formuar okso;

çdo shfaqje e R6 dhe

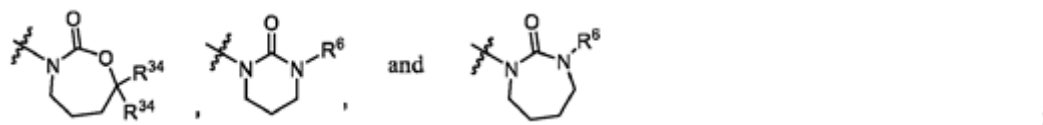
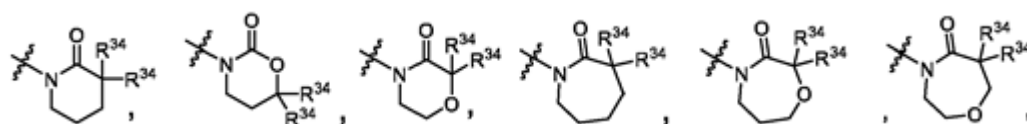
R9 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H,

C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil, ku

çdo C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil

mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit;

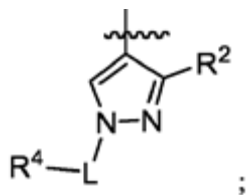
Z përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



çdo shfaqje e R34 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe R36, ku çdo shfaqje e R36 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil, ku secili C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit, ose dy R36 bashkohen së bashku me karbonin me të cilin janë ngjitur për të formuar një C3-C6cikloalkil; me kusht që: kur m është 0, R4 është e C-lidhur me unazën e pirazolit, kur m është 1, R4 është e C-lidhur me L, dhe kur m është 2 ose 3, R4 është e C-lidhur me L.

Përbërësi sipas pretendimit

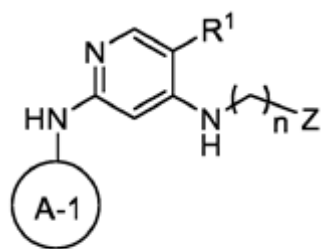
3, ku: A-1 është:



dhe/ose

R1 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga CF₃, CF₂H, klor, brom dhe ciklopropil.

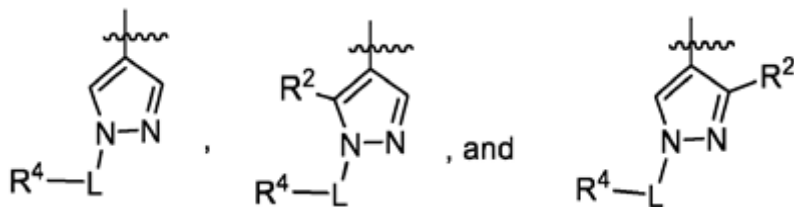
Përbërësi sipas pretendimit 1 i përfaqësuar nga:



Formula III

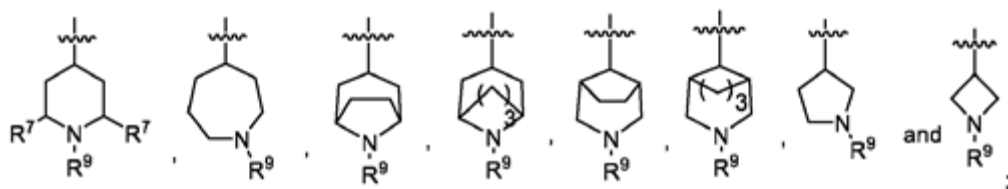
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku

A-1 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



R2 përzgjidhet

nga C1-C2alkil, C3-C4cikloalkil dhe
halogjen; R4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga



çdo shfaqje e R7 përzgjidhet

në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C6 alkil,

C3-C6cikloalkil, ku çdo C1-C6alkil

dhe C3-C6cikloalkil mund të zëvendësohet jodetyrimisht

nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit, ose dy R7 bashkohen

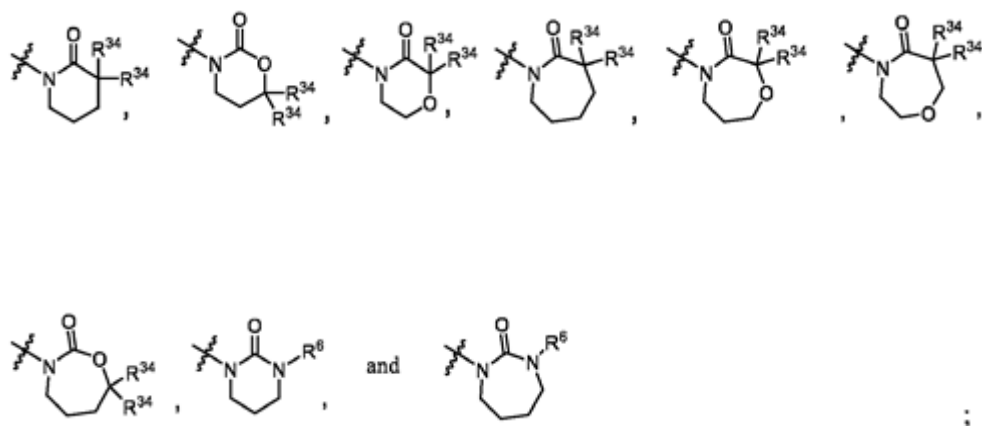
së bashku me atomin me të cilin janë ngjitur për të formuar okso;

çdo shfaqje e R6 dhe R9 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H,

C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil, ku çdo C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkili

mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të fluorit;

Z përzgjidhet nga grupi i
përbërë nga



çdo shfaqje e R34 përzgjidhet

në mënyrë të pavarur nga H dhe R36, ku çdo shfaqje e R36 përzgjidhet

në mënyrë të pavarur nga C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil

dhe ku secili C1-C6alkil dhe C3-C6cikloalkil

mund të zëvendësohet jodetyrimisht nga një ose më shumë shfaqje të pavarura të

fluorit, ose dy R36 bashkohen së bashku me karbonin me të cilin

janë ngjitur për të formuar një C3-C6cikloalkil;

me kusht që: kur m është 0, R4 është

e C-lidhur me unazën e pirazolit, kur m është 1, R4 është e

C-lidhur me L, dhe kur m është 2 ose 3, R4 është e C-lidhur me

L.

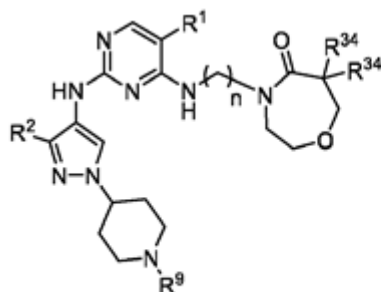
Përbërësi sipas pretendimit 5, ku R1 përzgjidhet

nga grupi i përbërë nga CF3, CF2H, klor, brom dhe

ciklopropil.

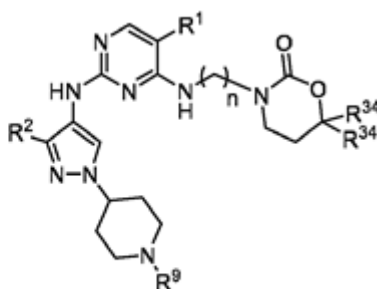
Përbërësi sipas pretendimit 1

i përfaqësuar nga një formulë e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

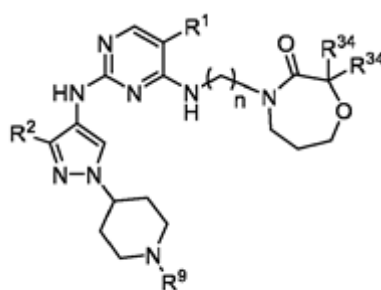


Formula IIA.1

,

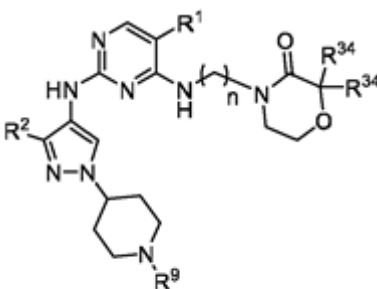


Formula IIA.2



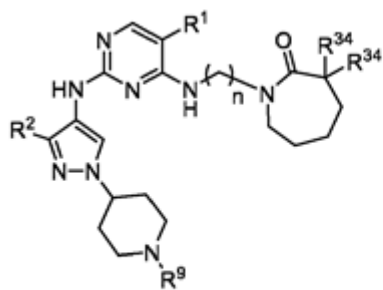
Formula IIA.3

,

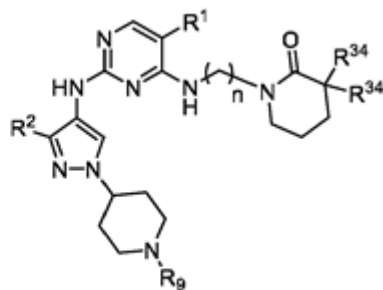


Formula IIA.4

,

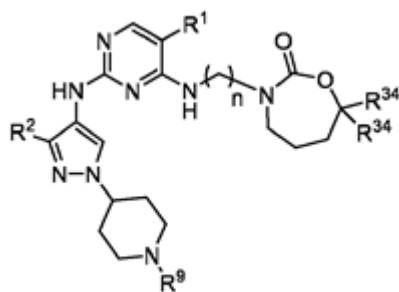


Formula IIA.5



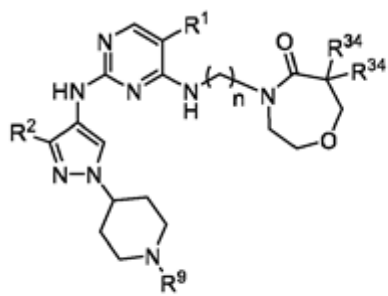
Formula IIA.6

dhe



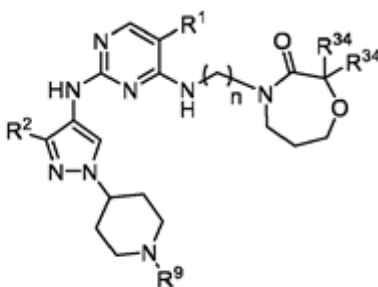
Formula IIA.7

për shembull, ku përbërësi
përfaqësohet nga:



Formula IIA.1

or



Formula IIA.3

ku

çdo shfaqje e R1 për zgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga brom, klor, CF₃, CF₂H,
dhe ciklopropil;

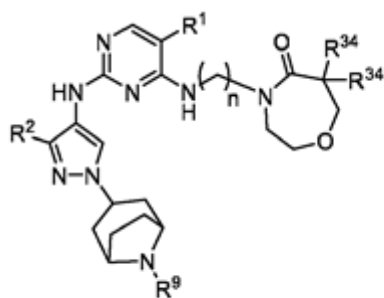
çdo shfaqje e R2 për zgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga C1-C2alkil,
C3-C4cikloalkil dhe halogjen;

çdo shfaqje e R9 për zgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C3alkil
dhe C3-C5cikloalkil;

çdo shfaqje e R34 për zgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C2alkil
dhe C3-C5cikloalkil; dhe

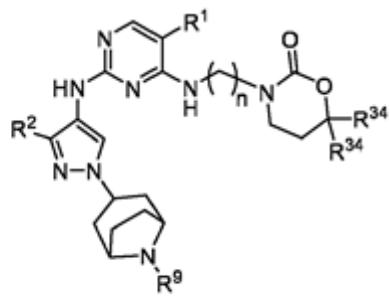
n është 3.

Përbërësi sipas pretendimit 1
i përfaqësuar nga një formulë e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

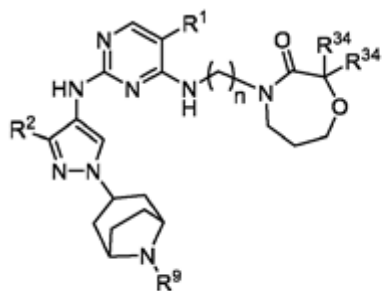


Formula IIA.19

,

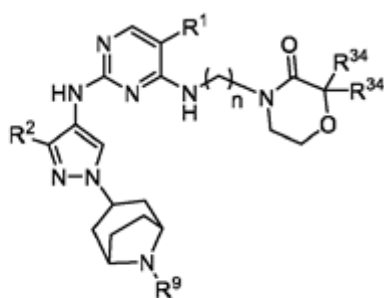


Formula IIA.20

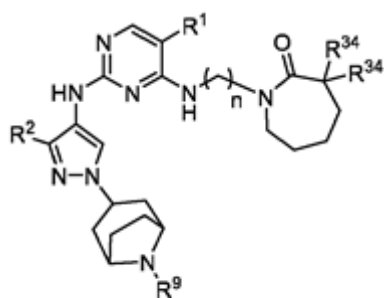


Formula IIA.21

,

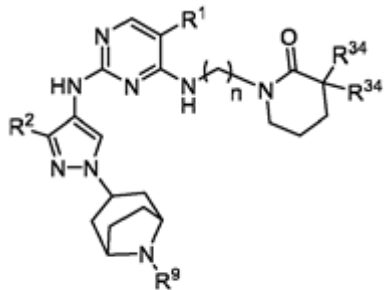


Formula IIA.22



Formula IIA.23

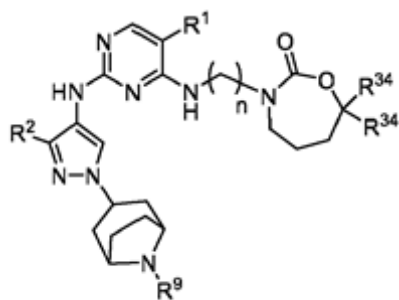
,



Formula IIA.24

,

dhe



Formula IIA.25

ku

çdo shfaqje e R1 përzgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga brom, klor, CF₃, CF₂H,
dhe ciklopropil;

çdo shfaqje e R2 përzgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga C1-C2alkil,
C3-C4cikloalkil dhe halogjen;

çdo shfaqje e R9 përzgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C3alkil
dhe C3-C5cikloalkil;

çdo shfaqje e R34 përzgjidhet
në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C1-C3alkil
dhe C3-C5cikloalkil; dhe

n është 3.

Përbërësi sipas pretendimit 1 i për zgjedhur nga grupi i përbërë nga 1-(3-((5-ciklopropil-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin- 4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2- një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2- një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4 -il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazo1-4- il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-

((2-((1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol -4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)
 piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin -4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2 -((1-(piperidin-4-
 il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-
 metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)
 piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-
 4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -1H-pirazol-4-il)
 amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2- një, 1-(3-((2-((1-(1-
 izopropil-d7-piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino)
 propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-
 4-il) -3-metil-1H-pirazol-4 -il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-
 2-një, 1-(3-((2-((1-(1-etilpiperidin-4-il) - 1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piperidin-4-il)
 amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -1H-pirazol-4-il)
 amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((2- ((3-metil-1-(1-
 metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)
 piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(3-(pirrolidin-1-il) propil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4- il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(2-(dimetilamino)
 etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5 -(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-
 2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(2-(piperidin-1-il) etil) - 1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)
 pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izobutilazetidin- 3-il) -3-metil-1H-
 pirazo1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2- një, rac-(R) -1-
 (3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino)
 propil) piperidin- 2-një, rac-(R) -1-(3-((2-((1-(1-etilpirrolidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il)
 amino) -5- (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-
 metil-1-(piperidin-4-il) -1H- pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një,
 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(piperidin-4- il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino)
 propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(3-(piperidin-1-il) propil) -1H-pirazol-4-il) amino) -
 5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2- ((3-metil-1-(2-
 morfolinoetil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)
 piperidin-2-një, 1-(3 -(2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-d3-1-(1-
 metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4- il) amino) propil)
 piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)
 pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((2-((3-metil-1-(pirrolidin-3-il) -1H-
 pirazol -4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-
 ((1-(3-(dimetilamino) propil) -3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)
 amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((2-((1-(1-izopropilpirrolidin-3-il) -3-metil-1H-
 pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-
 ((1-(1-etilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)
 amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-
 4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-etil-1-(piperidin-4-
 il) -1H-pirazol -4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-etil-1-
 (piperidin-4-il) -1H- pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)
 piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-etil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4-
 il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-etil-1-(1-etilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il)

amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-etil-1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) - 5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il) etil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-etil-1-(1-etilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-jodo-2-((3-metil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino)) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-d3-1-(1-metilpiperidin-4-il) - 1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((1-(1-etilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-etil-1-(1-metil-d3-piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-etil-1-(1-etilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino)) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-(metil-d3) piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-etilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-(2-fluoroetil) piperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(pirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il) etil) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(2-morfolinoetil) -1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((5-brom-2-((1-(1-etilpirrolidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((2-((3-metil-1-(pirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, rac-(R) -1-(3-((2-((1-(1-etilpirrolidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 2-metil-2-(3-metil-4-((4-((3-(2-oksopiperidin-1-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-2-il) amino) -1H-pirazol-1-il) propanamid, 3-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 3-(3-((2-((3-etil-1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 3-(3-((5-brom-2-((1-(1-izopropilpiperidine-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 3-(3-((5-klor-2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 3-(3-((5-klor-2-((3-etil-1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-etil-1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il)

amino) propil) morfolin-3-një, 1-(3-((2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izobutilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-ciklobutilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-ciklopentilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-(sek-butyl) piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, (S)-1-(3-((2-((1-(1-izopropilpirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izobutilazetid-3-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(3-pirolidin-1-il) propil)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metil-d3-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)-1,4-oksazepan-3-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil)-1,4-oksazepan-3-një, (R)-4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-klor-2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-

il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, (R) -4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, (R) -4-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-brom-2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-klor-2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(2-(diethylamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 2-metil-2-(3-metil-4-((4-((3-(3-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-2-il) amino) -1H-pirazol-1-il) propanamid, 3-(3-((2-((4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazo1-3-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 1-(3-((2-((1-(1-izobutilazetid-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((1-(1-etilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((1-(1-izopropilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, (R) -4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, (R) -4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazo1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, (R) -4-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-

pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan- 2-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2- (1-metilpiperidin-4-il) oksazo 1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin- 4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol- 5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4 -il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2 ,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((5 -metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1, 4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((4-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((4-metil1-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((4-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((4-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2- ((4-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5- një, 3-(3-((2-((4-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazo1-5-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 1-metil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4- il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) tetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((2-((3) -metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-metil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin -4-il) amino) propil) -1,3-diazepan-2-një, 1-metil-4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5 - (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-diazepan-5-një, 4-metil-1-(3-((2 -((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4- diazepan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-

azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino)
 propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabiklo [3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-
 4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 4-metil-1- (3-((2-((3-
 metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)
 pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-diazepan-2-një, 3-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.
 1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-
 oksazinan-2-një, 4-(3 -((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il)
 amino) -5-(trifluorometil) pirimidin -4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 1-metil-3-(3-((2-((3-
 metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan -3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)
 pirimidin-4-il) amino) propil) tetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((2- ((3-metil-1-(8-metil-8-
 azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil
 pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-metil-3-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-
 azabiklo[3.2.1]oktan -3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino)
 propil) -1,3-diazepan-2-një, 1-metil-4-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il)
 -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-diazepan-5-një, 4-
 (3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3- ((2-((3-metil-1-(8-
 metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin- 4-il)
 amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol- 4-
 il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-
 (1-metilpirrolidin- 3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil)
 azepan-2-një, 4-metil-1-(3-((2- ((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-diazepan-2-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-
 metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin- 4-il) amino) propil)
 morfolin-3-një, 1-metil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4 -il) amino) -5-
 (trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) tetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((2-((3-metil-
 1-(1- metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino)
 propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-metil-3- (3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol
 -4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-diazepan-2-një, 1-metil-4-(3-
 ((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-
 il) amino) propil) -1,4-diazepan-5-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1- metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-
 4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-(2-((3-
 metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino)
 propil) -1, 4-oksazepan-5-një, 6,6-dimetil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-
 pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 2,2-
 dimetil-4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)
 pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 6, 6-dimetil-4-(3-((2-((3-metil-1-(1-
 metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -
 1,4-oksazepan-5-një, 6,6-dimetil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il)
 amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 2,2-dimetil-4-(3-
 ((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)
 amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 6,6-dimetil-4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -
 1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4 -oksazepan-5-një,
 6,6-dimetil-3-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) - 1H-pirazol-4-il) amino)
 -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 2,2-dimetil-4-(3-((2-((3-
 metil-1-(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)

pirimidin-4- il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 6,6-dimetil-4-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 3,3-dimetil-1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazo1-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 3,3-dimetil-1-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1] oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((1- (1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5- (difluorometil) -2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metiltetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((5-(difluorometil) -2- ((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metil-1,3-diazepan-2-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1-metil-1,4-diazepan-5-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -4-metil-1,4-diazepan-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo [3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azepan-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -4-metil-1,4-diazepan-2-një, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo [3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metiltetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo [3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metil-1,3-diazepan-2-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1-metil-1,4-diazepan-5-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino)

pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5- (difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-njė, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-njė, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirro lidin-3-il) -1H -pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metil-1,3-diazepan-2-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirro lidin-3-il) -1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1-metil-1,4-diazepan-5-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin-4 -il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-njė, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3 -metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,3-oksazinan-2-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -2,2-dimetil-1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,4-oksazepan-5-njė, 3-(3-((5 -(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6- dimetil-1,3-oksazinan-2-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4 -il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -2,2-dimetil-1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3 -metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,4-oksazepan-5-njė, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4 -il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,3-oksazinan-2-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3 -metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -2,2- dimetil-1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan- 3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,4-oksazepan-5-njė, 1-(3-((5 -(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-njė , 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-njė, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3- il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-njė, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil- 1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-njė, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3 -dimetilazetidin-2-njė, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) - 1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-njė, 4-(3-((5-brom-2-((3-metil- 1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-njė, 3-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4- il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-njė, 4-(3-((5-brom-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4- il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-njė, 4-(3-((5-brom-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-njė, 3-(3-((5-brom-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-njė, 4-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-njė, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metiltetrahidropirimidin-2(1H) -njė, 3-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-

amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-klor-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-klor-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-klor-2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazo1-4-il) amino) pirimidin -4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol- 4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metiltetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metil-1,3-diazepan-2-një, 4-(3-((5-klor-2- ((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1-metil-1,4-diazepan-5 -një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -4-metil-1,4-diazepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2 .1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) piperidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azezan-2 -një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4- il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -4-metil-1,4-diazepan-2-një, 3-(3-((5-klor-2-((3-metil-1- (8-metil-8-azabicyklo[3.2.1] oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një , 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) morfolin-3-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2. 1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metiltetrahidropirimidin-2(1H) -një, 3-(3-((5- klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo [3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3 -il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metil-1,3-diazepan-2-një, 4-(3-((5-klor- 2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1-metil-1,4-diazepan-5-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan -3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-klor-2- ((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1 ,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3-metil-1,3-diazepan-2-një, 4-(3-((5-klor-2- ((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1-metil-1,4-diazepan-5 -një, 4-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një,

75

pirimidin-4-il) amino) propil) -2,2-dimetil-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -2,2-dimetil-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -2,2-dimetil-1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -6,6-dimetil-1,4-oksazepan-5-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-një, 1-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -3,3-dimetilazetidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-(difluorometil) -2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-brom-2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((5-klor-2-((1-(1-izobutilazetidin-3-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 4-(3-((2-((2-(3-(dimetilamino) propil) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2-(2-(dimetilamino) etil) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((5-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, N-(1-metilpiperidin-4-il) -4-((4-((3-(2-okso-1,3-oksazinan-3-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-2-il) amino) tiazol-2-karboksamide, 4-(3-((2-((2-(3-(dimetilamino) propil) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil)

pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2-(dimetilamino) etil) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((2-(4-metilpiperazine-1-karbonil) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 3,3-dimetil-1-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 4-(3-((2-((1-(3-(dimetilamino) propil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(3-(pirrolidin-1-il) propil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((3-metil-1-(2-morfolinoetil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((3-fluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -3-(trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((2-((3-metoksi-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 1-(1-metilpiperidin-4-il) -4-((4-((3-(2-oksopiperidin-1-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-2-il) amino) -1H-pirazol-3-karbonitril, 4-(3-((2-((3-etinil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 3-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -3-vinil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((3-ciklopropil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 8-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -4-oksa-8-azaspiro[2.6]nonan-9-një, 8-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -5-oksa-8-azaspiro[2.6]nonan-9-një, 9-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -5-oksa-9-azaspiro[3.6]dekan-10-një, 9-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -6-oksa-9-azaspiro[3.6]dekan-10-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazepan-2-një, 3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 2,2-dimetil-4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-(klor-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) piridin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((3-metil-1-(3-morfolinopropil) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((1-(2-(dimetilamino) etil) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, (S) - 4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 1-metil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) tetrahidropirimidin-2(1H) -një, 1-metil-3-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-

il) amino) propil) -1,3-diazepan-2-një, (R) -4-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) tiazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((5-klor-2-((3-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((3-metoksi-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -3-vinil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 1-((3-metil-4-((4-((3-(5-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) piridin-2-il) amino) -1H-pirazol-1-il) metil) ciklopropan-1-karbonitril, 2-metil-2-(3-metil-4-((4-((3-(5-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) piridin-2-il) amino) -1H-pirazol-1-il) propanenitril, 6-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -4-((3-(5-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) nikotinonitril, 4-(3-((5-ciklopropil-2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 4-(3-((2-((1-(1-metilpiperidin-4-il) -3-metil-1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 1-(1-metilpiperidin-4-il) -4-((4-((3-(5-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) piridin-2-il) amino) -1H-pirazol-3-karbonitril, 4-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) -2H-1,2,3-triazol-4-il) amino) piridin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-3-një, 3-(3-((2-((2-(1-metilpiperidin-4-il) oksazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) pirrolidin-2-një, 1-(3-((2-((3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) piridin-4-il) amino) propil) azetidin-2-një, 2-metil-2-(3-metil-4-((4-((3-(5-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) piridin-2-il) amino) -1H-pirazol-1-il) propanamid, 1-(1-metilpiperidin-4-il) -4-((4-((3-(3-okso-1,4-oksazepan-4-il) propil) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-2-il) amino) -1H-pirazol-3-karbonitril, 4-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-oksazepan-5-një, 3-(3-((5-(difluorometil) -2-((3-metil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,3-oksazinan-2-një, 1-metil-4-(3-((2-((3-metil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-diazepan-5-një, dhe 4-metil-1-(3-((2-((3-metil-1-(piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) amino) -5-(trifluorometil) pirimidin-4-il) amino) propil) -1,4-diazepan-2-një, ose kripëra, enantiomere, stereoizomere ose tautomere farmaceutikisht të pranueshme të tij.

Një përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm dhe jodetyrimisht një ose më shumë agjente terapeutike shtesë.

Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 10, ku është i pranishëm një agjent terapeutik shtesë dhe ai është (i) një frenues rruge MAPKAP, për shembull, një frenues MEK, siç është një frenues MEK i përzgjedhur nga grupi i përbërës nga trametinib, selumetinib, cobimetinib, binimetinib dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; një frenues ERK, siç është një frenues ERK i

përzgjedhur nga grupi i përbërë nga ulixsertinib, SCH772984, LY3214996, ravoksartinib, VX-11e, dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; një frenues RAF, siç është një frenues RAF i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga LY3009120, LXH254, RAF709, dabrafenib, vemurafenib, dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; ose një frenues Ras, siç është një frenues Ras i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga AMG-510, MRTX849, dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; ose (ii) një agjent kimioterapeutik, siç është një agjent kimioterapeutik i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga agjentë anti-tubulinë, vinorelbinë, agjentë alkilues të ADN-së, agjentë ndërhyrës të ADN-së, 5-fluoruracil, kapecitabinë, citarabinë, decitabinë, citadinë, gemcitabinë dhe metotreksat.

Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9 për përdorim në mjekimin e një çrregullimi të një pacient që ka nevojë për të.

Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9 për përdorim në një metodë mjekimi të një kanceri të një pacient që ka nevojë për të, që përfshin dhënien të pacientit të një sasive terapeutike efektive të përbërësit.

Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 13, ku kanceri përzgjidhet nga grupi i përbërë nga tumoret stromale gastrointestinale, kanceri i ezofagut, kanceri i stomakut, melanomat, gliomat, glioblastomat, kanceri i vezores, kanceri i fshikëzës, kanceri i pankreasit, kanceri i prostatës, kanceri i mushkërive, kancerët e gjirit, kancerët e veshkave, kancerët e mëlçisë, osteosarkoma, mielomat e shumëfishta, karcinomat e qafës së mitrës, kancerët metastatike në kocka, karcinoma papilare e tiroides, kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla dhe kancerët kolorektalë.

Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 13 ose pretendimit 14, që përfshin dhënien të pacientit edhe të një ose më shumë agjentëve terapeutikë shtesë, për shembull, ku agjenti terapeutik shtesë është (i) një frenues rruge MAPKAP, për shembull, një frenues MEK, siç është një frenues MEK i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga trametinib, selumetinib, cobimetinib, binimetinib dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre; një frenues ERK, siç është një frenues ERK i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga ulixsertinib, SCH772984, LY3214996, ravoksartinib, VX-11e, dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; një frenues RAF, siç është një frenues RAF i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga LY3009120, LXH254, RAF709, dabrafenib, vemurafenib, dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; ose një frenues Ras, siç është një frenues Ras i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga AMG-510, MRTX849, dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre; ose (ii) një agjent kimioterapeutik, siç është një agjent kimioterapeutik i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga agjentë anti-tubulinë, vinorelbinë, agjentë alkilues të ADN-së, agjentë ndërhyrës të ADN-së, 5-fluoruracil, kapecitabinë, citarabinë, decitabinë, citadinë, gemcitabinë dhe metotreksat.

**NDRYSHIME NË REGJISTRIN E
OBJEKTEVE TË PRONËSISË
INDUSTRIALE**

**NDRYSHIME NË PRONËSI TË PATENTËS/
MODELIT TË PËRDORIMIT**

(11) 4052

(21) [AL/P/2012/4017](#)

(54) PERDORIMET TERAPEUTIKE TE PERBERJEVE QE KANE SERT TE KOMBINUAR, TE AKTIVITETIT 5-HT3 DHE 5-HT1A

(97) EP2219647 / 14.03.2012

(73) H. Lundbeck A/S/Ottiliavej 9 2500 Valby DK; H. Lundbeck A/S/Ottiliavej 9, 2500 Valby / DK

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(11) 4318

(21) [AL/P/2012/4255](#)

(54) PERBERJA E QENDRUESHME E GLUKOCEREBROZIDAZIT

(97) EP1986612 / 12.09.2012

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited/Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka Japan

(74) Gentjan Hasa

HERMELIKA 03920125; Nd. 1; H. 36; Ap. 25; KASHAR; YZBERISH; 1050; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(11) 5979

(21) [AL/P/2016/452](#)

(54) Përdorimet terapeutike të përbërjeve që kanë aktivitet të kombinuar sert, 5-HT3 dhe 5-HT1A

(97) EP2431039 / 20.07.2016

(73) H. Lundbeck A/S/Ottiliavej 9, 2500 Valby DK; H. Lundbeck A/S/Ottiliavej 9, 2500 Valby / DK

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(11) 7240

(21) [AL/P/2018/63](#)

(54) ANTITRUPA TË QËNDRUESHËM DHE TË TRETSHËM

(97) EP2630159 / 22.11.2017

(73) ESBATech - a Novartis Company LLC

/Wagistrasse 21, 8952 Schlieren CH

(74) Vladimir Nika

Blv.Bajram Curri; Nd. P.1; H. shk.2; Ap. ap.23; Njësia Administrative Nr. 1; Tiranë 1; 0000; Tiranë, Tiranë, TIRANË

(11) 10808

(21) [AL/P/2021/947](#)

(54) PËRGATITJA E KOMPLEKSEVE TË NGURTA CIKLODEKSTRINE PËR DORËZIMIN E PËRBËRËSVE OFTALMIK FARMACEUTIK AKTIV

(97) EP3548091 / 01.12.2021

(73) Oculis Operations Sàrl /EPFL Innovation Park, Building D, CH-1015 Lausanne, Switzerland

(74) Vladimir Nika

Blv.Bajram Curri; Nd. P.1; H. shk.2; Ap. ap.23; Njësia Administrative Nr. 1; Tiranë 1; 0000; Tiranë, Tiranë, TIRANË

(11) 10774

(21) [AL/P/2022/35](#)

(54) MODULATORE TË KANALIT TË KALIUMIT

(97) EP3571193 / 01.12.2021

(73) NOVARTIS AG/Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

(74) Fatos Dega

NIKOLLA TUPE; Nd. 2; H. 4; Ap. 30; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

**NDRYSHIME NË ADRESËN E PRONARIT TË
PATENTËS/ MODELIT TË PËRDORIMIT**

(11)
(21) [AL/P/2023/423](#)
(54) METODAT DHE PËRBËRJET PËR
MODIFIKIMIN E ADN-SË SË SYNUAR
ME ARN TË DREJTUAR DHE PËR
MODULIMIN E TRANSKRIPTIMIT
ME ARN TË DREJTUAR
(97) EP3597749/ 26.07.2023
(73) Emmanuelle Charpentier/Max
Planck Unit for the Science of Pathogens,
Virchowweg 12, 10117 Berlin / DE;
University of Vienna/ Universitätsring 1,
1010 Vienna / AT, AT; Emmanuelle
Charpentier/Department Of Regulation in
Infection Biology, Max Planck Institute
for Infection Biology, Charitéplatz 1,
10117 Berlin / DE
(74) Krenar Loloçi
ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26;
NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5;
NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019;
TIRANË, TIRANË, TIRANË

(11) 11744
(21) [AL/P/2023/440](#)
(54) KOMPOZIMI FARMACEUTIK
OFTALMIK, METODA E
PËRGATITJES SË TIJ DHE ZBATIMI I
TIJ
(97) EP3744316/ 30.08.2023
(73) Seinda Pharmaceutical Guangzhou
Corporation/C401, No. 9 Luoxan 4th
Road, Guangzhou International Bio-
Island, Guangzhou, Guangdong / CN
(74) Krenar Loloçi
ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26;
NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5;
NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019;
TIRANË, TIRANË, TIRANË

(11) 11745
(21) [AL/P/2023/447](#)

(54) SISTEM DHE MËNYRË PËR
INTEROPERABILITETIN E
ZINXHIRËVE TË BLLOQEVE
(97) EP3864798/ 09.08.2023
(73) Innoplexus AG/Frankfurter Strasse
27, 65760 Eschborn, DE
(74) Krenar Loloçi
ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26;
NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5;
NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019;
TIRANË, TIRANË, TIRANË

**NDRYSHIME NË PRETENDIMET E PATENTËS/
MODELIT TË PËRDORIMIT**

(11) 5364

(21) [AL/P/2015/344](#)

(54) Kompozimi për përdorim në trajtimin e infertilitetit

(97) EP2621517/ 17.06.2015

(73) Ferring B.V.

/Polaris Avenue 144

2132 JX Hoofddorp / NL

NL

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA

BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një produkt që përfshin hormone të stimulimit të folikulës (FSH) dhe gonadotropin korionik të njeriut (hCG) për përdorim në trajtimin e infertilitetit nga stimulimi i kontrolluar i vezoreve për të zhvilluar një ose më shumë embrione së cilësisë të lartë, ku FSH është për administrim në një dozë prej, ose ekuivalente me, 75 deri në 250 IU FSH për ditë që fillon në ditën e parë të trajtimit dhe që vazhdon për dy deri në njëzetë ditë; dhe hCG është për administrim në një dozë prej, ose ekuivalente me, 140 deri në 190 IU hCG për ditë që fillon në ditën e parë të trajtimit dhe që vazhdon për dy deri në njëzetë ditë.

Një produkt për përdorim sipas

pretendimit 12, ku trajtimi përmban një hap të mëtejshëm të ngrirjes së të paktën një embrioni së cilësisë të lartë që rezulton.

MARKA TREGTARE TË DORËHEQURA

(111)
(210) [AL/T/2023/55](#)
(540) TRIPS 4FUN
(732) Denis Kori // SOKRAT LEKA
04140417; Nd. 24; H. 1; ; VLORE;
VLORE; 9404; VLORE,, , AL
(740) Denis Kori
SOKRAT LEKA 04140417; Nd. 24; H.
1; ; VLORE; VLORE; 9404; VLORE,

(111)
(210) [AL/T/2023/164](#)
(540) YOGI TEA
(732) SARA BINERI // Njesia Bashkiake
Nr. 2, Rruga Tomi Kristo, Nr. 33, Tiranë, ,
AL
(740) Saimir Kola
Rruga "Mine Peza", Ap 83/1, Tiranë

(111)
(210) [AL/T/2023/177](#)
(540) VJOSA
(732) Zavalani Farm // Njesi biznesi ne
rrugen Qilarisht-Permet, zona kadastrale
3115, parcela 274/18-N, Qilarisht-
Permet., Petran, PERMET, Gjirokaster,
AL
(740) Gjovanina Hasani
BLV. GJERGJ FISHTA; Nd. 22; H. 16;
Ap. 10; njësia administrative nr.
7; njësia bashkiake nr. 7; 1023; Tiranë,

(111)
(210) [AL/T/2023/468](#)
(540) AIR MAX
(732) NIKE Innovate C.V. // One
Bowerman Drive, Beaverton, Oregon
97005-6453, U.S.A., US
(740) Melina Nika, Rr. Fadil Rada Pall.
Gener 2, Shk. C, Nr. 2/1, Tiranë

(111)
(210) [AL/T/2023/503](#)
(540) COLOSH
(732) Skënder Bokçiu // Fshati Tregtan,
Has, Pasuria Me Nr. 300, Zona Kadastrale
Nr.
3634., Fajze, HAS, Kukes, AL
(740) NAZRI HAXHIU
MET DAP KËLLEZI; Nd. 2; H.2;
NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 2;
NJËSIA BASHKIAKE NR.2; 1003;
TIRANË

(111)
(210) [AL/T/2023/532](#)
(540) MOSKOVSKAYA
(732) AMBER IP Brands Sàrl // Avenue
Reverdil 14, CH-1260 Nyon, , CH
(740) Krenar Loloçi
Rr. Ibrahim Rugova, P. 1/1, Kati II,
Tiranë, Shqipëri

(111)
(210) [AL/T/2023/566](#)
(540) Grand Taxi
(732) Grand Taxi shpk// Tirane, Tirane,
Njesia Bashkiake Nr. 10, Rruga Kristaq
Memaj, Nd.2, Ap. 1, Tirane, Shqiperi, AL
(740) Albana Laknori
Rr.Muhamet Deliu, Pallati Ndregjoni,
Apt.36, Linze, Tirane.

**KORRIGJIME NË REGJISTRIN E
OBJEKTEVE TË PRONËSISË
INDUSTRIALE**

KORRIGJIME NË TË DHËNAT E PRONARIT

(11) **11692**

(97) EP3687890/ 28.12.2022

(96) 18786857.5/ 12.09.2018

(22) 27.03.2023

(21) [AL/P/2023/123](#)

(54) **MOTOVARKA ME FLETË E CILA TËRHIQET NGA PJERRËSIA**

22.11.2023

(30) EP 17193090 26/09/2017

(71) Enata Holding Foundation/Suit 203, Floor 11, Al Sarab Tower, Abu Dhabi Global Market Square, Al Maryah Island AE

(72) ROZAND, Arthur/c/o Enata Industries Inner Harbour Plot HD-15 Hamriyah Free Zone, Sharjah, AE; LUKOWSKI, Alaric/c/o Enata Industries Inner Harbour Plot HD-15 Hamriyah Free Zone, Sharjah, AE; DYEN, Stéphane/c/o Enata Industries Inner Harbour Plot HD-15 Hamriyah Free Zone, Sharjah, AE,

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" Pallati Dilo, Shkalla 2, Ap 25, Yzberisht, Tirane

(57) 1. Një motovarkë përfshin një strukturë mbështetëse (1) dhe të paktën një palë fletë të ngjashme (2, 2', 2') të vendosura në secilën anë të strukturës mbajtëse (1), secila fletë në fjalë (2, 2', 2') përkufizohet nga një krah (3, 3', 3') dhe mbështetësen e tij (4, 4', 4'); kjo e fundit tërhiqet në pjesën e poshtme të strukturës (1) dhe montohet në mënyrë rrëshqitëse në lidhje me të; fletët në fjalë (2, 2', 2') vendosen në mënyrë që ato të marrin të paktën dy pozicione fikse, kryesisht një pozicion i ashtuquajtur 'aktiv' në të cilën ato janë vendosur në pozicione të ngjashme dhe një pozicion i ashtuquajtur "pasiv" në të cilën mbështetëset në fjalë (4, 4', 4') tërhiqen në strukturën mbështetëse (1); karakterizohet në atë që varka është përshtatur në mënyrë që pozicionimi i fletëve (2, 2', 2') bëjnë fillimisht lëvizjen e mbështetëseve (4, 4') përgjatë një distancë horizontale, që largohen nga plani qendror vetikal (5) i strukturës mbështetëse (1), i ndjekur nga pjerrësia rreth një aksi paralel (6) ose në thelb paralel me aksin kryesor të varkës.

2.Motovarka sipas pretendimit 1, ku fletët (2, 2', 2') janë të vendosura në mënyrë asimetrike.

3.Motovarka sipas pretendimit 1 ose 2, ku distanca në thelb horizontale formon një trajektore paksa të lakuar.

4.Përdorimi i një motovarke si përcaktohet në ndonjë prej pretendimeve të mësipërme, karakterizohet në atë që vendosja e fletëve (2, 2', 2') përfshijnë fillimisht lëvizjen e mbështetëseve (4, 4') përgjatë një drejtimi horizontal, që largohen nga plani qendror vetikal (5) i strukturës mbështetëse (1), të ndjekur nga pjerrësia rreth një aksi paralel (6) ose në thelb paralel me aksin kryesor të varkës.

(11) **11559**

(97) EP3830120/ 24.05.2023

(96) 19746089.2/ 31.07.2019

(22) 14.06.2023

(21) [AL/P/2023/227](#)

(54) **PROTEINË E RE BASHKIMI SPECIFIKE PËR CD137 DHE PD-L1**

11.09.2023

(30) EP 18204548 06/11/2018 ,EP 18186445 31/07/2018

(71) Pieris Pharmaceuticals GmbH/Zeppelinstrasse 3 85399 Hallbergmoos DE; Les Laboratoires Servier/35, rue de Verdun 92284 Suresnes FR

(72) HINNER, Marlon/Eugen-Papst-Strasse 9, 81247 Munich, DE;PAVLIDOU, Marina/Katharina-Geisler-Strasse 15, 85356 Freising, DE;PEPER, Janet/Skofja-Loka-Straße 7, 85354 Freising, DE;BEL AIBA, Rachida/Erhardtstr. 15, 80469 Munich, DE;OLWILL, Shane/Am Waldrand 29a, 84354 Freising, DE;SCHOLER-DAHIREL, Alix/6 impasse du chemin de fer, 92000 Nanterre, FR;PATTARINI, Lucia/156 Rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR;ROTHER, Christine/Heinrich-Nicolaus-Strasse 26, 85221 Dachau, DE,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË, TIRANË, TIRANË

(57) Një proteinë bashkimi që është e aftë për të lidhur të dyja CD137 dhe PD-L1, ku proteina e bashkimit përfshin dy nënnjësi, ku nënnjësia e parë përfshin një imunoglobulinë me gjatësi të plotë që është specifike për PD-L1, dhe ku nënnjësia e dytë përfshin një muteinë lipokaline që është specifike për CD137,

ku proteina e bashkimit përfshin sekuenca amino acide që kanë të paktën 90% identitet të sekuencave me sekuencat amino acide të treguara në SEQ ID NOs: 90 dhe 87,

ku vargu i rëndë i imunoglobulinës përfshin grupin e mëposhtëm të sekuencave CDR:

GFSLSNYD (HCDR1, SEQ ID NO: 60) , IWTGGAT (HCDR2, SEQ ID NO: 61) , dhe

VRDSNYRYDEPFTY (HCDR3, SEQ ID NO: 62) , dhe vargu i lehtë i imunoglobulinës

përfshin grupin e mëposhtëm të sekuencave CDR: QSIGTN (LCDR1, SEQ ID NO: 63) ,

YAS (LCDR2) , dhe QQSNSWPYT (LCDR3, SEQ ID NO: 64) , dhe ku sekuenca amino

acide e muteinës lipokaline përfshin grupin e mëposhtëm të mbetjeve amino acide të

mutuara në krahasim me sekuencën polipeptide lineare të hNGAL të maturuar siç tregohet

në SEQ ID NO: 2: Gin 28 → His; Leu 36 → Gin; Ala 40 → lie; lie 41 → Arg; Gin 49 →

Ile; Tyr 52 → Met; Asn 65 → Asp; Ser 68 → Met; Leu 70 → Lys; Arg 72 → Asp; Lys 73

→ Asp; Asp 77 → Met; Trp 79 → Asp; Arg 81 → Trp; Cys 87 → Ser; Asn 96 → Lys; Tyr

100 → Phe; Leu 103 → His; Tyr 106 → Ser; Lys 125 → Phe; Ser 127 → Phe; Tyr 132 →

Glu; dhe Lys 134 → Tyr.

Një proteinë bashkimi që është e aftë për të

lidhur të dyja CD137 dhe PD-L1, ku proteina e bashkimit përfshin dy nënnjësi, ku

nënnjësia e parë përfshin një imunoglobulinë me gjatësi të plotë që është specifike

për PD-L1, dhe ku nënnjësia e dytë përfshin një muteinë lipokaline që është specifike

për CD137, ku proteina e bashkimit përfshin sekuenca amino acide që kanë të paktën 90%

identitet të sekuencave me sekuencat amino acide të treguara në SEQ ID NOs: 90 dhe 87,

ku vargu i rëndë i imunoglobulinës përfshin grupin e mëposhtëm të sekuencave CDR:

GFSLSNYD (HCDR1, SEQ ID NO: 60) , IWTGGAT (HCDR2,

SEQ ID NO: 61) , dhe VRDSNYRYDEPFTY (HCDR3, SEQ ID NO: 62) , dhe vargu i

lehtë i imunoglobulinës përfshin grupin e mëposhtëm të sekuencave CDR: QSIGTN (LCDR1, SEQ ID NO: 63) , YAS (LCDR2) , dhe QQSNSWPYT (LCDR3, SEQ ID NO: 64) , dhe ku sekuenca amino acide e muteinës lipokaline përfshin grupin e mëposhtëm të mbetjeve amino acide të mutuara në krahasim me sekuençën polipeptide lineare të hNGAL të maturuar siç tregohet në SEQ ID NO: 2: Gin 28 → His; Leu 36 → Gin; Ala 40 → lie; lie 41 → Arg; Gin 49 → Ile; Tyr 52 → Met; Asn 65 → Asp; Ser 68 → Met; Leu 70 → Lys; Arg 72 → Asp; Lys 73 → Asp; Asp 77 → Met; Trp 79 → Asp; Arg 81 → Trp; Cys 87 → Ser; Asn 96 → Lys; Tyr 100 → Phe; Leu 103 → His; Tyr 106 → Ser; Lys 125 → Phe; Ser 127 → Phe; Tyr 132 → Glu; dhe Lys 134 → Tyr.

Proteina e bashkimit e pretendimit 1, ku sekuenca amino acide e muteinës lipokaline ka të paktën 90% identitet të sekuencave me sekuenat amino acide të SEQ ID NO: 42.

Proteina e bashkimit e pretendimit 1 ose 2, ku sekuenca amino acide e muteinës lipokaline përfshin sekuençën amino acide të SEQ ID NO: 42.

Proteina e bashkimit e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku nënnyësia e dytë është lidhur te N-fundor nëpërmjet një lidhësi te C-fundor i çdo rajoni konstant të vargut të rëndë (CH) të nënnyesisë së parë, ku lidhësi është në mënyrë të preferuar lidhësi i SEQ ID NO: 13.

Proteina e bashkimit e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku imunoglobulina përfshin një rajon të ndryshueshëm të vargut të rëndë dhe një rajon të ndryshueshëm të vargut të lehtë që përfshijnë sekuenat amino acide siç tregohen në SEQ ID NOs: 77 dhe 82.

Proteina e bashkimit e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku imunoglobulina përfshin një varg të rëndë dhe një varg të lehtë që përfshijnë sekuenat amino acide siç tregohen në SEQ ID NOs: 86 dhe 87.

Proteina e bashkimit e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku imunoglobulina ka një shtyllë IgG4, ku shtylla IgG4 në mënyrë të preferuar ka një ose më shumë prej mutacioneve të mëposhtme: S228P, N297A, F234A, L235A, M428L, N434S, M252Y, S254T, dhe T256E, sipas indeksit të BE së Kabatit.

Proteina e bashkimit e çdo njërit prej pretendimeve 1-5 ose 7 ku proteina e bashkimit përfshin sekuenca amino acide që kanë të paktën 92%, të paktën 95%, të paktën 97%, të paktën 98%, ose identitet më të lartë të sekuencave me sekuenat amino acide të treguara në SEQ ID NOs: 90 dhe 87.

Proteina e bashkimit e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku proteina e bashkimit përfshin sekuenat amino acide të treguara në SEQ ID NOs: 90 dhe 87.

Një molekulë e acidit nukleik që përfshin një sekuençë nukleotide që kodon proteinën e bashkimit të çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku në mënyrë të preferuar

(i) molekula e acidit nukleik është lidhur në mënyrë operative te një sekuençë rregulluese për të lejuar shprehjen e molekulës së acidit nukleik të sipërpërmendur; ose

(ii) molekula e acidit nukleik është përfshirë në një vektor ose në një vektor fagemid.

Një qelizë bartëse që përmban një molekulë të acidit nukleik të pretendimit 10.

Një metodë e prodhimit të proteinës së bashkimit të çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku proteina e bashkimit është prodhuar duke filluar nga acidi nukleik që kodon për proteinën e bashkimit, ku proteina e bashkimit është në mënyrë të preferuar e prodhuar në një organizëm bartës bakterial ose eukariotik dhe është izoluar nga ky organizëm bartës ose kultura e tij. Një kompozim farmaceutik që përfshin një proteinë bashkimi të çdo njërit prej pretendimeve 1-9. Një proteinë bashkimi e çdo njërit prej pretendimeve 1-9 për përdorim në terapi.

Proteina e bashkimit për përdorimin e pretendimit 14, ku përdorimi është në trajtimin e kancerit.

(11) **11651**

(97) EP3912642/ 12.04.2023

(96) 21171679.0/ 23.10.2013

(22) 03.07.2023

(21) [AL/P/2023/265](#)

(54) **ANTITRUP I MODIFIKUAR, KONJUGATI I ANTITRUPIT DHE PROCESI PËR PËRGATITJEN E TYRE**

08.11.2023

(30) EP 13188607 14/10/2013 ,US 201261717187 P 23/10/2012 ,EP 12189604 23/10/2012

(71) Synaffix B.V./Kloosterstraat 9 5349 AB Oss NL

(72) van Delft, Floris Louis/, 6524 KZ Nijmegen, NL;van Geel, Remon/, 5396 CM Lithoijen, NL;Wijdevan, Maria Antonia/, 6603 AH Wijchen, NL,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË

(57) 1. Konjugati i antitrupit për përdorim si një medikament, ku konjugati i antitrupit është i përfutueshëm nga një proces që përfshin reagimin e një anitrupe të modifikuar me një konjugat lidhës, ku konjugati lidhës i sipërpërmendur përfshin një grup (hetero) cikloalkinil dhe një ose më shumë substanca të cilat janë farmaceutikisht aktive, ku antitrupe i modifikuar i sipërpërmendur është një antitrupe që përfshin një zëvendësues GlcNAc-S(A) x, ku GlcNAc është një N-acetilglukozaminë, S(A) x është një derivat sheqeri që përfshin x grupe funksionale A, A është një grup azido dhe x është 1, 2, 3 ose 4, ku zëvendësuesi GlcNAc-S(A) x i sipërpërmendur është lidhur te antitrupe nëpërmjet C1 të N-acetilglukozaminës bazë të zëvendësuesit GlcNAc-S(A) x të sipërpërmendur, dhe ku GlcNAc i sipërpërmendur është opsionalisht i fukoziluar, ku një ose më shumë substancat të cilat janë farmaceutikisht aktive janë citotoksina dhe ku antitrupe lidh në mënyrë specifike antigjenin e kancerit.

2. Konjugati i antitrupit për përdorim në trajtimin e kancerit, ku konjugati i antitrupit është siç përcaktohet në pretendimin 1, në mënyrë të preferuar ku kanceri është kancer gjiri.

3. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas pretendimit 2, ku konjugati i antitrupit ka një efekt në vëllimin e tumorit.

4. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku procesi përfshin hapat:

(i) kontaktimin e një antitrupi që përfshin një zëvendësues të N-acetilglukozaminës bazë (GlcNAc) me një përbërje të formulës S(A) x-P në praninë e një katalizatori, ku zëvendësuesi i N-acetilglukozaminës bazë i sipërpërmendur është opsionalisht i fukoziluar, ku katalizatori i sipërpërmendur përfshin një domen katalitik mutant nga një galaktoziltransferazë, ku S(A) x është një derivat sheqeri që përfshin x grupe funksionale A ku A është një grup azido dhe x është 1, 2, 3 ose 4, ku P është zgjedhur nga grupi i përbërë prej uridinë difosfatit (UDP), guanozinë difosfatit (GDP) dhe citidinë difosfatit (CDP), për të përfshirë një antitrup të modifikuar, ku një antitrup i modifikuar është përcaktuar si një antitrup që përfshin një zëvendësues GlcNAc-S(A) x lidhur te antitrupi nëpërmjet C1 të N-acetilglukozaminës të zëvendësuesit GlcNAc-S(A) x të sipërpërmendur, dhe ku antitrupi i modifikuar i sipërpërmendur është sipas Formulës (4) :

ku S(A) x dhe x janë siç përcaktohen më lart; AB përfaqëson një antitrup; GlcNAc është N-acetilglukozaminë; Fuc është fukozë; b është 0 ose 1; dhe y është 1 deri në 20; dhe

(ii) reagimin e antitrupit të modifikuar të sipërpërmendur me një konjugat lidhës, ku konjugati lidhës i sipërpërmendur përfshin një grup (hetero) cikloalkinil dhe një ose më shumë citotoksina.

5. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas pretendimit 4, ku katalizatori përfshin një domen katalitik mutant nga një $\beta(1,4)$ -galaktoziltransferazë, në mënyrë të preferuar ku katalizatori është zgjedhur nga grupi i përbërë prej GalT Y289L, GalT Y289N dhe GalT Y289I ose zgjedhur nga grupi i përbërë prej GalT Y289F, GalT Y289M, GalT Y289V, GalT Y289G, GalT Y289I dhe GalT Y289A.

6. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku grupi (hetero) cikloalkinil është një grup (hetero) ciklooktinil.

7. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku konjugati i antitrupit është sipas Formulës (20) ose (20b) :

ku:

- L është një lidhës;
- D është një citotoksinë;
- r është 1 - 20;
- R1 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, -OR5, -NO₂, -CN, -S(O) 2R5, C1 - C24 grupe alkil, C6 - C24 grupe (hetero) aril, C7 - C24 grupe alkil(hetero) aril dhe C7 - C24 grupe (hetero) aril alkil dhe ku grupet alkil, grupet (hetero) aril, grupet alkil(hetero) aril dhe grupet (hetero) aril alkil janë opsionalisht

të zëvendësuar, ku dy zëvendësues R1 mund të jenë lidhur bashkë për të formuar një cikloalkil të aneluar ose një zëvendësues (hetero) aren të aneluar, dhe ku R5 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, C1 - C24 grupe alkil, C6 - C24 grupe (hetero) aril, C7 - C24 grupe alkil(hetero) aril dhe C7 - C24 grupe (hetero) aril alkil;

- X është C(R1) 2, O, S ose NR2, ku R2 është R1 ose L(D) r, dhe ku L, D dhe r janë siç përcaktohen më lart;

- q është 0 ose 1, me kushtin që nëse q është 0 atëherë X është N-L(D) r;

- b është 0 ose 1;

- p është 0 ose 1;

- Q është -N(H) C(O) CH₂- ose -CH₂-;

- x është 1, 2

3 ose 4;

- y është 1 - 20;

- AB është një antittrup;

- S është një sheqer ose një derivat sheqeri;

- GlcNAc është N-acetilglukozaminë; dhe

- Fuc është fukozë,

dhe ku:

- në Formulën (20) , a është 4, 5, 6 ose 7; dhe

- në Formulën (20b) :

- a është 0,1, 2, 3, 4, 5, 6 ose 7;

- a' është 0,1, 2, 3, 4, 5, 6 ose 7; dhe

- a+a' është 4, 5, 6 ose 7,

në mënyrë të preferuar ku në Formulën (20) a është 5, dhe në Formulën (20b) a+a' është 5.

8. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas pretendimit 7, ku konjugati i antitrupit është i formulës (15b) , (21) ose (22) :

ku:

- AB, GlcNAc, Fuc, L, D, S, Q, x, y, b, p, r, R1 dhe janë siç përcaktohen në pretendimin 7;

- Y është O, S ose NR2, ku R2 është siç përcaktohet në pretendimin 7;

- R3 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, C1 - C24 grupe alkil, C6 - C24 grupe (hetero) aril, C7 - C24 grupe alkil(hetero) aril dhe C7 - C24 grupe (hetero) aril alkil;

- R4 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, Y-L(D) r, -(CH₂) n-Y-L(D) r, halogjen, C1 - C24 grupe alkil, C6 - C24 grupe (hetero) aril, C7 - C24 grupe alkil(hetero) aril dhe C7 - C24 grupe (hetero) aril alkil, grupet alkil që janë opsionalisht të ndërprerë nga një prej më shumë hetero-atomeve të zgjedhur nga grupi i përbërë prej O, N dhe S, ku grupet alkil, grupet (hetero) aril, grupet alkil(hetero) aril dhe grupet (hetero) aril alkil janë në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar; dhe

- n është 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ose 10.

9. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas pretendimit 7 ose 8, ku:

- y është 1, 2, 3 ose 4, në mënyrë të preferuar y është 1 ose 2;
- x është 1 ose 2, në mënyrë të preferuar x është 1; dhe
- r është 1, 2, 3 ose 4, në mënyrë të preferuar r është 1 ose 2,

mëshumë në mënyrë të preferuar ku x është 1, y është 1 dhe r është 1, ose x është 1, y është 2 dhe r është 1, ose x është 2, y është 2 dhe r është 1.

10. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku substana që është farmaceutikisht aktive është një citotoksinë e zgjedhur nga grupi i përbërë prej kamptotekinave, doksorubicinës, daunorubicinës, taksaneve, kalikeamicinave, duokarmicinave, maitansinave, maitansinoideve, auristatinave dhe pirrolobenzodiazepinave, më tepër në mënyrë të preferuar maitansinës ose monometil auristatinës E (MMAE) .

11. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi është zgjedhur nga antitrupa human, antitrupa të humanizuar dhe antitrupa kimerik.

12. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi është trastuzumab dhe substanca që është farmaceutikisht aktive është një citotoksinë e zgjedhur nga maitansinoidi, auristatina E, auristatina F, duokarmicina ose pirrolobenzodiazepina.

13. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku lidhësi është i copëtueshëm, në mënyrë të preferuar ku lidhësi i copëtueshëm përfshin një pjesë vetë-djegëse që është çliruar pas një stimuli biologjik, në mënyrë të preferuar nga një copëtim enzimatik ose një ngjarje oksidimi.

14. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku konjugati i antitrupit është homogjen në specifikën e vendit dhe stoikiometri, ku konjugimi është i ndikuar vetëm te një vend i parapërcaktuar dhe me raport medikament-antitrup të parapërcaktuar.

15. Konjugati i antitrupit për përdorim sipas pretendimit 14, ku DAR është brenda 10% e vlerës së tij teorike, në mënyrë të preferuar ku DAR është 2, 4 ose 8.

(11) **11666**

(97) EP4011908/ 07.06.2023

(96) 21207279.7/ 28.06.2019

(22) 01.08.2023

(21) [AL/P/2023/324](#)

(54) **PROTEINA TË BASHKIMIT TË INSULINËS-FC ME VEPRIM ULTRA TË GJATË DHE METODAT E PËRDORIMIT**

15.11.2023

(30) US 201862692507 P 29/06/2018 ,US 201862692498 P 29/06/2018 ,US 201862693814 P 03/07/2018 ,US 201862696645 P 11/07/2018 ,US 201862698648 P 16/07/2018 ,US 201862702167 P 23/07/2018 ,US 201862719347 P 17/08/2018 ,US 201862740735 P 03/10/2018 ,US 201862743358 P 09/10/2018 ,US 201862774682 P 03/12/2018 ,US 201862781368 P 18/12/2018 ,US 201862781378 P 18/12/2018 ,US 201962824176 P 26/03/2019 ,US 201962827809 P 01/04/2019 ,US 201962837188 P 22/04/2019

(71) Akston Biosciences Corporation/ 100 Cummings Center, Ste 454C, Beverly, Massachusetts 01915 US

(72) Thomas M. LANCASTER/Wenham, 01984, , US; Todd C. ZION/Marblehead, 01945 , , US,

(74) Krenar Loloçi

ZEF JUBANI; Nd. 15; H. 15; Ap. 26; NJËSIA ADMINISTRATIVE NR. 5; NJËSIA BASHKIAKE NR. 5; 1019; TIRANË

(57) 1. Një metodë e përgatitjes së një qelize rekombinante që përfshin një acid nukleik që kodon një proteinë bashkimi, proteina e bashkimit e sipërpërmendur që përfshin një polipeptid insuline dhe një fragment Fc, ku polipeptidi i insulinës dhe fragmenti Fc janë lidhur nga një lidhës, ku fragmenti Fc përfshin sekuencën e mëposhtme:

DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVD
GKQMQTAKTQPREEQFSGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIER
TISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNQQEPE
SKYRTTPPQLDEEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS
HSPG (SEQ ID NO: 22)

dhe ku polipeptidi i insulinës përfshin sekuencën e mëposhtme:

FVNQHLCGSHLVEALALVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCX₂STCSLDQ
LENYC (SEQ ID NO: 10)

dhe ku Xi nuk është D dhe X2 nuk është H,

metoda e sipërpërmendur që përfshin:

transfektimin e një qelize bartëse me një acid nukleik që kodon për proteinën e bashkimit të sipërpërmendur, ku proteina e bashkimit e sipërpërmendur është shprehur në qelizën rekombinante të sipërpërmendur pas hapit të transfektimit të sipërpërmendur.

2. Metoda e pretendimit 1, më tej që përfshin:

kultivimin e qelizës rekombinante të sipërpërmendur në mjedisin e kulturës qelizore; dhe

grumbullimin e pluskuesit të kulturës qelizore nga mjedisi i kulturës qelizore i sipërpërmendur, pluskuesi i kulturës qelizore i sipërpërmendur që përfshin proteinën e bashkimit të shprehur të sipërpërmendur.

3. Metoda e pretendimit 2, më tej që përfshin:

pastrimin ose izolimin nga mjedisi i kulturës qelizore.

4. Metoda e pretendimit 3, ku hapat e pastrimit ose izolimit të sipërpërmendur përfshijnë centrifugimin, filtrimin, dhe/ose kromatografinë.

5. Metoda e pretendimit 1, ku hapi i transfektimit i sipërpërmendur përfshin transfektimin e qëndrueshëm të qelizës bartëse të sipërpërmendur.

6. Metoda e pretendimit 1, ku acidi nukleik i sipërpërmendur përfshin cADN që kodon proteinën e bashkimit të sipërpërmendur, proteina e bashkimit e sipërpërmendur që përfshin sekuencën e mëposhtme:

FVNQHLCGSHLVEALALVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENY
CGGGGGQGGGGQGGGGQGGGGGDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPE
VTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFSGTYRVVSVLPIGHQDWL
KGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF
FPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV
MHEALHNHYTQESLSHSPG (SEQ ID NO: 36).

atggaatggagctgggtcttctcttctcctgtcagtaacgactggtgtccactcctcgtgaaccagcacctgtgcggctcccactgg
tggaaagctctggcactcgtgtgcggcgagcggggcttccactacgggggtggcggaggagggttctggtggcggcggaggcatcgt
ggaacagtgtctgcacctccacctgtccctggaccagctggaaaactactgcggtggcggagggtggtcaaggaggcggtggacag
ggtggagggtgggcaggaggaggcgggggagactgccccaaagtccccgctcccgagatgctgggcggaccagcgtgttcat
cttcctcccaagcccaaggacacactgctgatcgccaggacccccggagggtgacctgcgtggtggtggacctggatcccgaagacc
ccgagggtgcagatcagctggttcgtggatggaaagcagatgcagaccgccaagaccaacccgggaagagcagttctcaggcac
ctacaggggtggtgagtggttgcctcggccaccaggactggctgaagggggaagcaattcacatgcaaggtaataacaaggccct
gcccagccccatcgagaggaccatcagcaaggccaggggcccaggcccaccagccatctgtgtacgtgctgccccatctagggag
gaactgagcaagaacacagtcagccttacttgctgatcaaggacttctccaccggacatagacgtggagtggcagagtaacggc
cagcaggagcccagagagcaagtataggaccaaccgccccaaactggacgaggacggaagctacttctctacagcaaattgagcg
ttgacaaaagcaggtggcagcgaggcgacaccttcatctgcgccgtgatgcagaggcttgcataaccactacaccaggagagc
ctgtcccacagccccggatag (SEQ ID NO: 35).