



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 33/2022  
Tiranë më, 12 Dhjetor 2022

<b>Kodet e përdorura në gazette.....</b>	<b>3</b>
INID Codes used in gazette	
<b>Kodet e shteteve.....</b>	<b>4</b>
States codes	
<b>Patenta të lëshuara.....</b>	<b>9</b>
Granted Patents	
<b>Transferim i pronësisë .....</b>	<b>93</b>
Change of Ownership	
<b>Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit.....</b>	<b>95</b>
Change of name	
<b>Ndryshime ne pretendime.....</b>	<b>97</b>
Change of claims	
<b>Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....</b>	<b>103</b>
Lapsed patents	
<b>Korrigjime (grant).....</b>	<b>105</b>
Corrections(grant)	
<b>Korrigjime (ndryshim emri).....</b>	<b>107</b>
Corrections(change of name)	
<b>Korrigjime (ndryshim adrese).....</b>	<b>109</b>
Corrections(change of address)	

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

**Patentat.**

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

**Kodet e shteteve**

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

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

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

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

# **PATENTA TË LËSHUARA**



(11) **11155**

(97) EP3558990 / 10/08/2022

(96) 17835760.4 / 21/12/2017

(22) 17/08/2022

(21) AL/P/ 2022/407

(54) **DERIVATET E TETRAHIDRO IMIDAZO [4,5-C] PIRIDIN SI INDUKTORËT E BRENDËSIMIT TË PD-L1**

17/11/2022

(30) 201662437998 P 22/12/2016 US; 201662438001 P 22/12/2016 US; 201662438009 P 22/12/2016 US; 201662438020 P 22/12/2016 US; 201662438038 P 22/12/2016 US; 201762487336 P 19/04/2017 US; 201762487341 P 19/04/2017 US; 201762487356 P 19/04/2017 US; 201762487362 P 19/04/2017 US; 201762487365 P 19/04/2017 US; 201762487457 P 19/04/2017 US; 201762551011 P 28/08/2017 US; 201762551033 P 28/08/2017 US and 201762569936 P 09/10/2017 US

(71) Incyte Corporation

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US

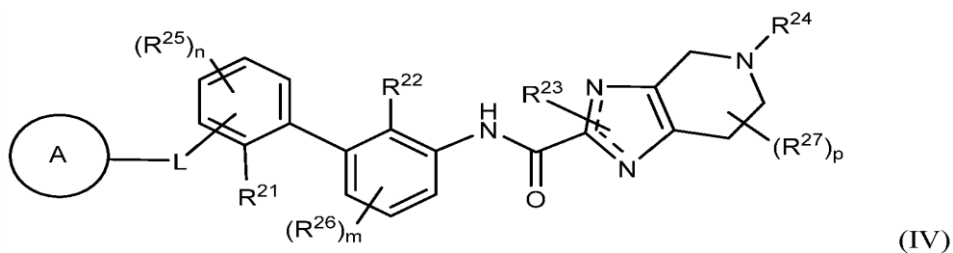
(72) YAO, Wenqing (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); QIAN, Ding-Quan (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); WANG, Haisheng (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); MEI, Song (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); ZHU, Wenyu (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); WU, Liangxing (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); LU, Liang (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); LIU, Phillip C. (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); VOLGINA, Alla (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); WYNN, Richard (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); ZOLOTARJOVA, Nina (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); XIAO, Kaijiong (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803); YE, Yingda (Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803)

(74) Gentjan Hasa

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

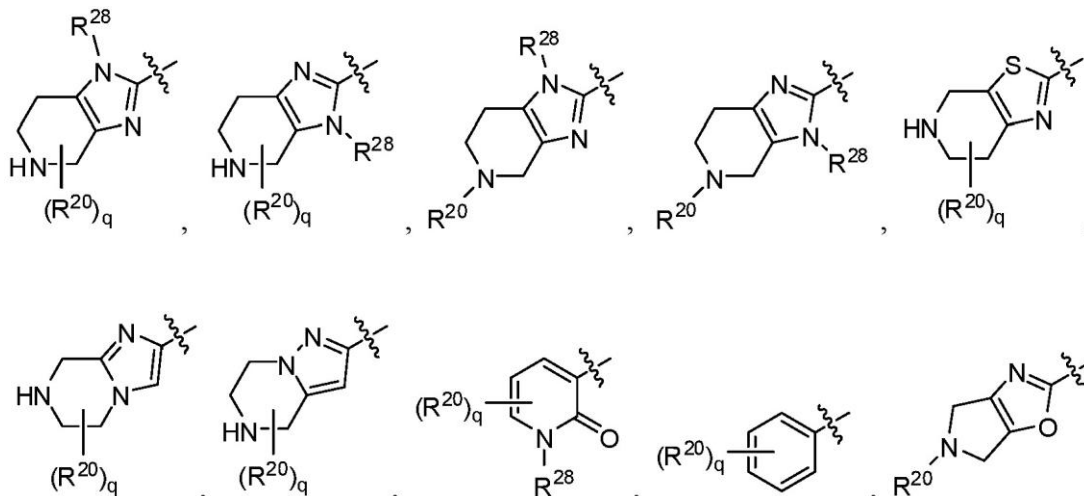
(57)

1. Një

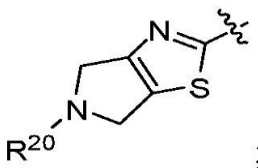


përbërës i Formulës (IV):

ose një kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku:  
unaza A është zgjedhur nga:



dhe



secila rrënjë q është në mënyrë të pavarur njënumër i plotë i 1, 2, 3 ose 4;

secila R<sup>28</sup> është në mënyrë të pavarur H ose C<sub>1-6</sub>alkil;

vija e valëzuar tregon pikën e lidhjes me L;

L është një lidhje, -NH-, -O-, -C(O)NH-, -C(=S)NH-, -C(=NH)NH-, -C(=NOH)NH-, -C(=NCN)NH-, -CH<sub>2</sub>O- ose -OCH<sub>2</sub>-, ku grupi karbonil në lidhjen -C(O)NH- është i lidhur te unaza A;

R<sup>21</sup> dhe R<sup>22</sup> janë secilane mënyrë të pavarur halo, C<sub>1-6</sub>alkilose CN;

R<sup>23</sup> është H, C<sub>1-6</sub>alkilose C<sub>1-6</sub> haloalkil;

R<sup>25</sup> është C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>1-4</sub>alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, CN, halo, OH, -COOH, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>alkilose-N(C<sub>1-4</sub>alkil)<sub>2</sub>;

R<sup>26</sup> është C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>1-4</sub>alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, CN, halo, OH, -COOH, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>alkilose-N(C<sub>1-4</sub>alkil)<sub>2</sub>;

R<sup>24</sup> është zgjedhur nga H, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub> cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub> cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NOH)R<sup>a</sup>, C(=NOH)NR<sup>a</sup>, C(=NCN)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)2R<sup>a</sup>, -P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub> dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub> cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub> cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil- dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>24</sup> janë secilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues R<sup>b</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

R<sup>20</sup> është zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga H, halo, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub> cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub> cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, NHOR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>a1</sup>, C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>,

$C(O)NR^{a1}S(O)_2R^{a1}, OC(O)R^{a1}, OC(O)NR^{a1}R^{a1}, NHR^{a1}, NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(O)R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}, NR^{a1}C(O)OR^{a1}, NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})R^{a1}, C(=NOH)R^{a1}, C(=NOH)NR^{a1}, C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}S(O)R^{a1}, NR^{a1}S(O)_2R^{a1}, NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}, S(O)R^{a1}, S(O)NR^{a1}R^{a1}, S(O)_2R^{a1}, S(O)_2NR^{a1}C(O)R^{a1}, -P(O)R^{a1}R^{a1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{a1}), -B(OH)_2, -B(OR^{a1})_2$  dhe  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ , ku  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{2-6}$ alkenil,  $C_{2-6}$ alkinil,  $C_{6-10}$ aril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil- dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil- e  $R^{20}$ janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues  $R^b$  të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

$R^{27}$ është zgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga H, halo,  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{2-6}$ alkenil,  $C_{2-6}$ alkinil,  $C_{1-6}$ haloalkil,  $C_{1-6}$ haloalkoksi,  $C_{6-10}$ aril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil-, (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil-, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $NHOR^{a2}$ ,  $C(O)R^{a2}$ ,  $C(O)NR^{a2}R^{a2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,

$C(O)NR^{a2}S(O)_2R^{a2}, OC(O)R^{a2}, OC(O)NR^{a2}R^{a2}, NHR^{a2}, NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(O)R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}, NR^{a2}C(O)OR^{a2}, NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})R^{a2}, C(=NOH)R^{a2}, C(=NOH)NR^{a2}, C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}S(O)R^{a2}, NR^{a2}S(O)_2R^{a2}, NR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{a2}, S(O)R^{a2}, S(O)NR^{a2}R^{a2}, S(O)_2R^{a2}, S(O)_2NR^{a2}C(O)R^{a2}, -P(O)R^{a2}R^{a2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{a2}), -B(OH)_2, -B(OR^{a2})_2$  dhe  $S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$ , ku  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{2-6}$ alkenil,  $C_{2-6}$ alkinil,  $C_{6-10}$ aril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil- dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil- e  $R^{27}$ janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues  $R^b$  të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

ose dy zëvendësues  $R^{20}$ të lidhur te i njëjti atom karboni të marra së bashku me unazën e atomit të karbonit te i cili ata janë lidhur formojnëspiro  $C_{3-6}$ cikloalkilose spiro 4- në 7-anëtarë heterocikloalkil, secilaprej të cilave është sipas dëshirës e zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues  $R^f$ të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

osedy zëvendësues  $R^{27}$ të lidhur te i njëjti atom karboni të marra së bashku me unazën e atomit të karbonit te i cili ata janë lidhur formojnëspiro  $C_{3-6}$ cikloalkilose spiro 4- në 7-anëtarë heterocikloalkil, secilaprej të cilave është sipas dëshirës e zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues  $R^f$ të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila prej  $R^a$ ,  $R^{a1}$ dhe  $R^{a2}$ është në mënyrë të pavarure zgjedhur nga H,  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{1-6}$ haloalkil,  $C_{2-6}$ alkenil,  $C_{2-6}$ alkinil,  $C_{6-10}$ aril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil-, dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil-, ku  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{2-6}$ alkenil,  $C_{2-6}$ alkinil,  $C_{6-10}$ aril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil- dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil- e  $R^a$ ,  $R^{a1}$ dhe  $R^{a2}$ janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues  $R^d$ të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila  $R^d$ është në mënyrë të pavarure zgjedhur nga  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{1-6}$ haloalkil, halo,  $C_{6-10}$ aril, 5-14 anëtarë heteroaril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil-, (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil-, CN,  $NH_2$ ,  $NHOR^e$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $C(O)NR^eS(O)_2R^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NHR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(=NR^e)R^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $C(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ ,  $S(O)_2NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ ,  $-P(O)R^eR^e$ ,  $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OR^e)_2$  dhe  $S(O)_2NR^eR^e$ , ku  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{1-6}$ haloalkil,  $C_{6-10}$ aril, 5-14 anëtarë heteroaril,  $C_{3-14}$ cikloalkil, 4-14 anëtarë heterocikloalkil,  $C_{6-10}$ aril- $C_{1-4}$ alkil-,  $C_{3-14}$ cikloalkil- $C_{1-4}$ alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)- $C_{1-4}$ alkil-, dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)- $C_{1-4}$ alkil- e  $R^d$ janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues  $R^f$ të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>e</sup>shtë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga H, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub> cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil- dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>c</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>f</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secili zëvendësues R<sup>b</sup>shtë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga halo, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub>cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NOH)R<sup>c</sup>, C(=NOH)NR<sup>c</sup>, C(=NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -P(O)R<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -P(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>c</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub>cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil- dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>b</sup>janësecili sipas dëshirës më tej të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>d</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>c</sup>shtë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga H, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub> cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-14</sub>cikloalkil, 5-14 anëtarë heteroaril, 4-14 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-14</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-14 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil- dhe (4-14 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>c</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues R<sup>f</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>f</sup>shtë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)R<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)(OR<sup>g</sup>)(OR<sup>g</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>g</sup>)<sub>2</sub>dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>f</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, 3, 4, ose 5 zëvendësues R<sup>n</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secili zëvendësues R<sup>n</sup>shtë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub> cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, halo, CN, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>, -P(O)R<sup>o</sup>, -P(O)(OR<sup>o</sup>)(OR<sup>o</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub> alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-,

dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>n</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>q</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>g</sup>është në mënyrë të pavarure zgjedhur nga H, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub> cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil- dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>g</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>p</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>p</sup>është në mënyrë të pavarur ezgjedhur nga C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub> cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, halo, CN, NHOR<sup>r</sup>, OR<sup>r</sup>, SR<sup>r</sup>, C(O)R<sup>r</sup>, C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, C(O)OR<sup>r</sup>, C(O)NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, OC(O)R<sup>r</sup>, OC(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NHR<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NR<sup>r</sup>)R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)OR<sup>r</sup>, C(=NR<sup>r</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NR<sup>r</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NOH)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NCN)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, S(O)R<sup>r</sup>, S(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>C(O)R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, -P(O)R<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, -P(O)(OR<sup>r</sup>)(OR<sup>r</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OSE<sup>r</sup>)<sub>2</sub>dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>haloalkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-10 anëtarë heteroaril, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil- dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>p</sup>është sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>q</sup>të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>a</sup> së bashku me atomin bor, fosfor dheazot te të cilët ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkilsipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>a1</sup>së bashku me atomin bor, fosfor dheazotte të cilët ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>a2</sup>së bashku me atomin bor, fosfor dheazotte të cilët ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>h</sup>është në mënyrë të pavarur ezgjedhur nga C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub> aril, 5-10 anëtarë heteroaril, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub> alkil-, (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, -P(O)R<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, -P(O)(OR<sup>i</sup>)(OR<sup>i</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>i</sup>)<sub>2</sub>dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, ku C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>2-6</sub>alkenil, C<sub>2-6</sub>alkinil, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 4-10 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril, 5-10 anëtarë heteroaril, C<sub>6-10</sub>aril-C<sub>1-4</sub>alkil-, C<sub>3-10</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, (5-10 anëtarë heteroaril)-C<sub>1-4</sub>alkil-, dhe (4-10 anëtarë heterocikloalkil)-C<sub>1-4</sub>alkil- e R<sup>h</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>j</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>i</sup>është në mënyrë të pavarure zgjedhur nga C<sub>3-6</sub>cikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril, 5 ose 6-anëtarë heteroaril, 4-7 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>2-4</sub>alkenil, C<sub>2-4</sub>alkinil, halo, C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -P(O)R<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -P(O)(OR<sup>k</sup>)(OR<sup>k</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>k</sup>)<sub>2</sub> dhe S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, ku C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril, 5- ose 6-anëtarë heteroaril, 4-7 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>2-4</sub>alkenil, C<sub>2-4</sub>alkinil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, dhe C<sub>1-4</sub> haloalkoksi e

R<sup>j</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>q</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

osedy grupet R<sup>h</sup>të lidhura te i njëjti atomkarbonii 4- në 10-anëtarë heterocikloalkil të marra së bashku me atomin e karbonit te i cili ata janë lidhur një C<sub>3-6</sub>cikloalkilose 4- në 6-anëtarë heterocikloalkilqë kanë 1-2 heteroatomesi anëtarë të unazës të zgjedhurna nga O, N ose S;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>c</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkilsipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>e</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>g</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>i</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>q</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>k</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>q</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>o</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

oseçdo dy zëvendësues R<sup>r</sup>së bashku me atomin bor, fosfor ose azot te i cili ata janë lidhur formojnë një grup 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ose 10-anëtarë heterocikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R<sup>h</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup>ose R<sup>r</sup>është në mënyrë të pavarure zgjedhurna nga H, C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril, 5 ose 6-anëtarë heteroaril, 4-7 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, C<sub>2-4</sub>alkenil, dhe C<sub>2-4</sub>alkinil, ku C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, C<sub>6-10</sub>aril, 5 ose 6-anëtarë heteroaril, 4-7 anëtarë heterocikloalkil, C<sub>2-4</sub>alkenil, dhe C<sub>2-4</sub>alkinil e R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup>ose R<sup>r</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues R<sup>q</sup> të zgjedhur në mënyrë të pavarur;

secila R<sup>q</sup>është në mënyrë të pavarure zgjedhurna nga halo, OH, CN, -COOH, B(OH)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub>alkil, -N(C<sub>1-6</sub> alky)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkil, C<sub>1-6</sub>alkoksi, C<sub>1-6</sub>alkiltio, C<sub>1-6</sub> haloalkil, C<sub>1-6</sub> haloalkoksi, fenil, 5-6 anëtarë heteroaril, 4-6anëtarë heterocikloalkildhe C<sub>3-6</sub>cikloalkil, ku C<sub>1-6</sub>alkil, fenil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, 4-6 anëtarë heterocikloalkil, dhe 5-6 anëtarë heteroaril e R<sup>q</sup>janësecilasipas dëshirës të zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>alkil, C<sub>1-4</sub>alkoksi, C<sub>1-4</sub> haloalkil, C<sub>1-4</sub> haloalkoksi, fenil, C<sub>3-10</sub>cikloalkil, 5-6 anëtarë heteroarildhe 4-6 anëtarë heterocikloalkil;

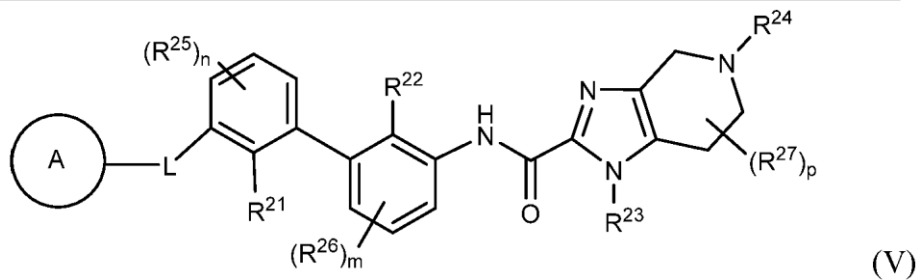
rrënja m është njënumër i plotë i0, 1, 2 ose 3;

rrënja n është njënumër i plotë i0, 1, 2 ose 3;

rrënja p është njënumër i plotë i1, 2, 3, 4, 5 ose 6; dhe

==është një lidhje e vetme ose një lidhje e dyfishtë për të mbajtur unazën 5-anëtarëimidazl të jetëaromatike.

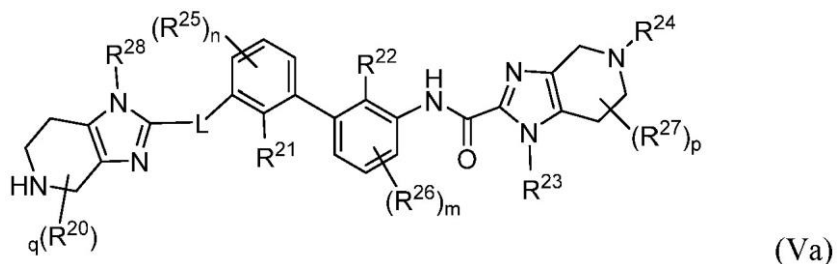
## 2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ka Formulën (V):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm.

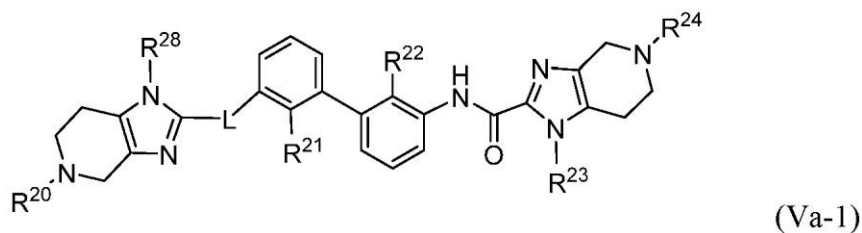
3. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

(a) Formulën (Va):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht të pranueshëm, ku R<sup>28</sup> është H ose C<sub>1</sub>-alkildherrënja q është njënumër i plotë 1, 2 ose 3; ose

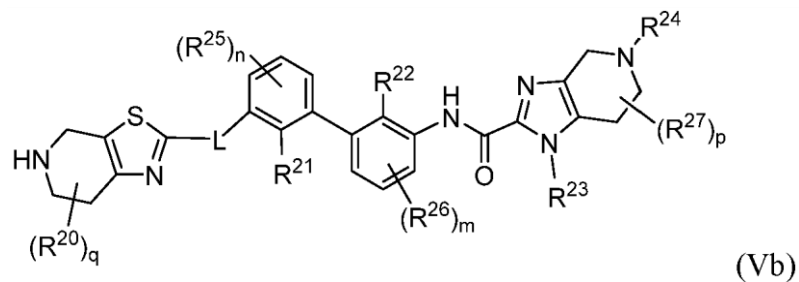
(b) Formulën (Va-1):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R<sup>28</sup> është H ose C<sub>1</sub>-alkil.

4. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

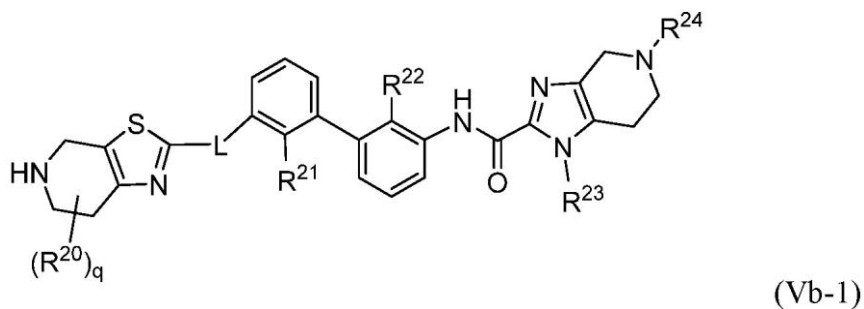
(a) Formulën (Vb):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënja q ështënjënumër i plotë i1, 2 ose 3; ose

(b)

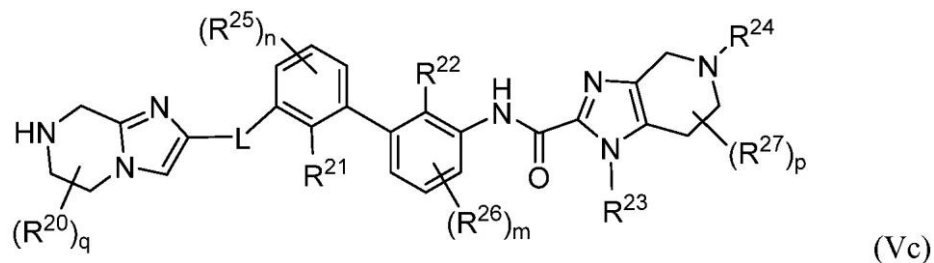
Formula (Vb-1):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënja q është njënumër i plotë i1, 2 ose 3.

5. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

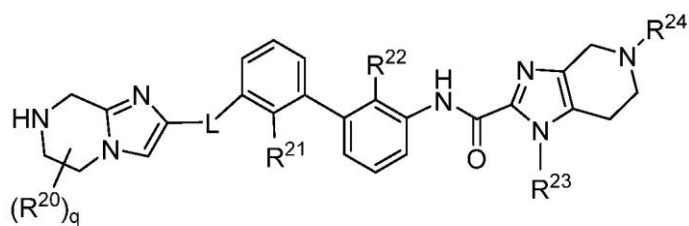
(a) Formulën (Vc):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënje q ështënjënumër i plotë i1, 2 ose 3; ose

(b) Formulën (Vc-1):



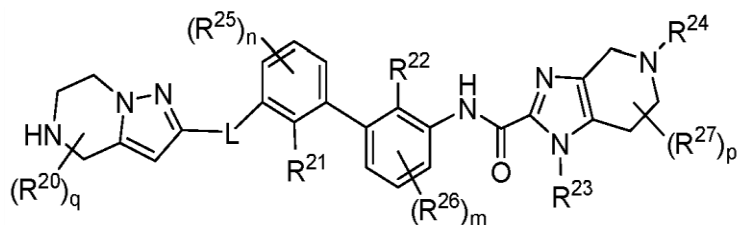


(Vc-1)

osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënjë q ështënjënumër i plotë i1, 2 ose 3.

6. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

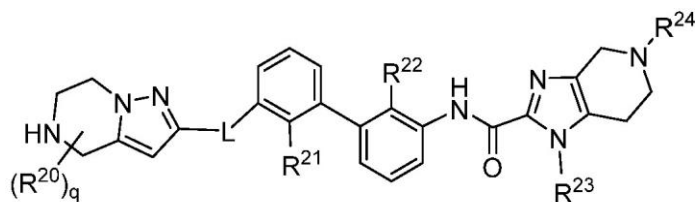
(a) Formulën (Vd):



(Vd)

osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënjë q ështënjënumër i plotë i1, 2 ose 3; ose

(b) Formulën (Vd-1):

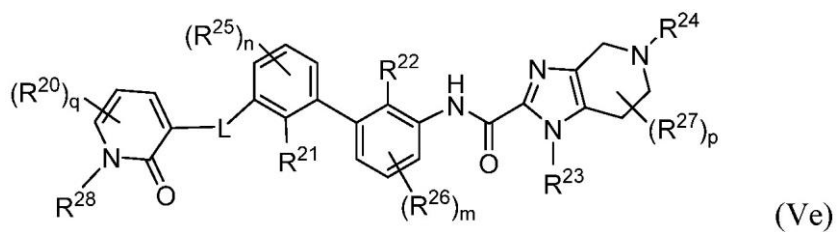


(Vd-1)

osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënjë q është njënumër i plotë i1, 2 ose 3.

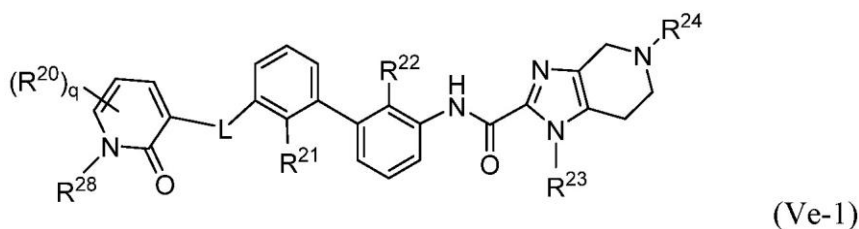
7. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

(a) Formulën (Ve):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R<sup>28</sup> është H ose C<sub>1</sub>-alkildherrënja q është njënumër i plotë i1, 2 ose 3; ose

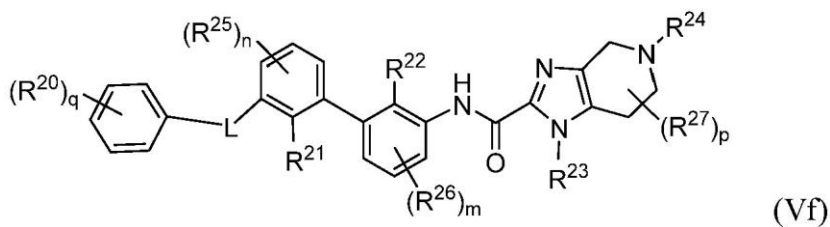
(b) Fosemula (Ve-1):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënja q është njënumër i plotë i1, 2 ose 3.

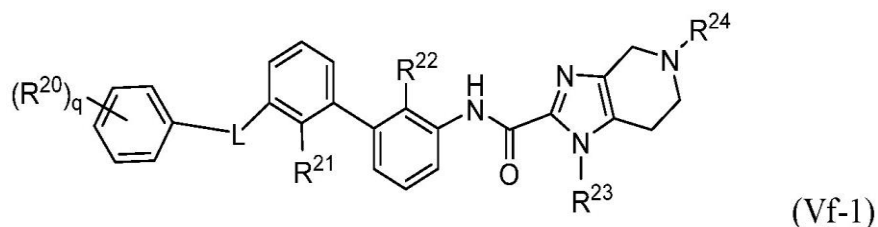
8. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

(a) Formulën (Vf):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënja q është njënumër i plotë i1, 2 ose 3; ose

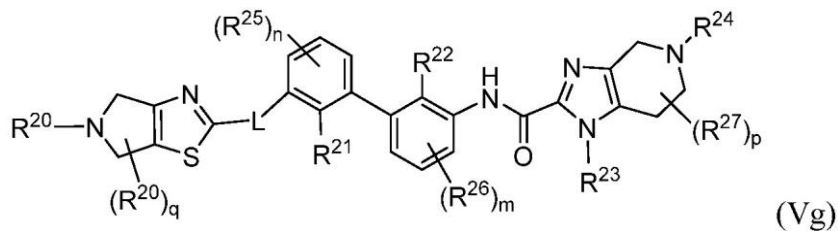
(b) Formulën (Vf-1):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht të pranueshëm, kurrënja q ështënjënumër i plotë i 1, 2 ose 3.

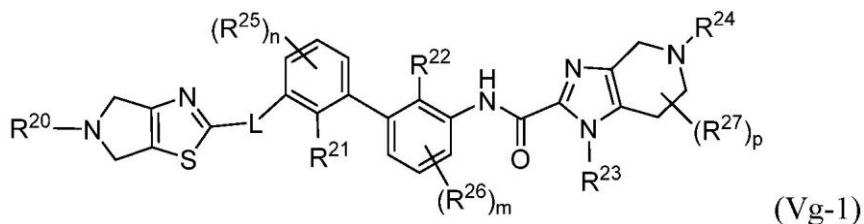
9. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

(a) Formulën (Vg):



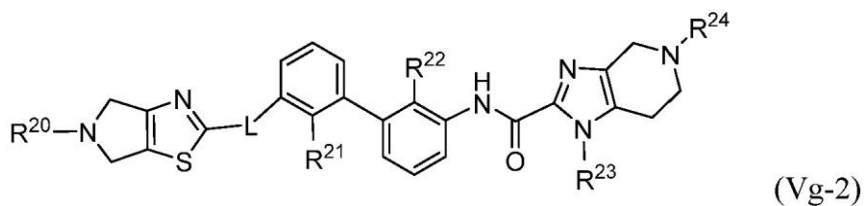
osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm; ose

(b) Formulën (Vg-1):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm; ose

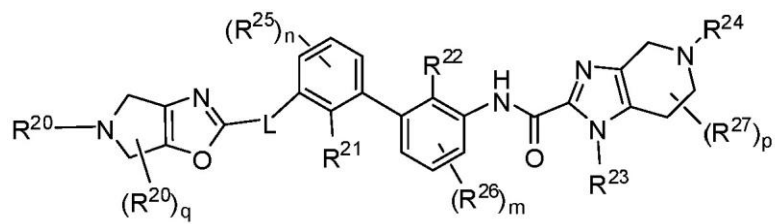
(c) Formulën (Vg-2):



osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm.

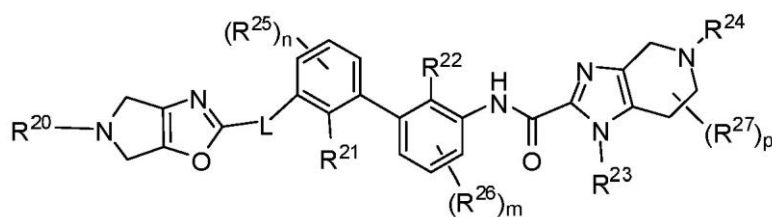
10. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-2, ka:

(a) Formulën (Vh):



(Vh)

osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm; ose

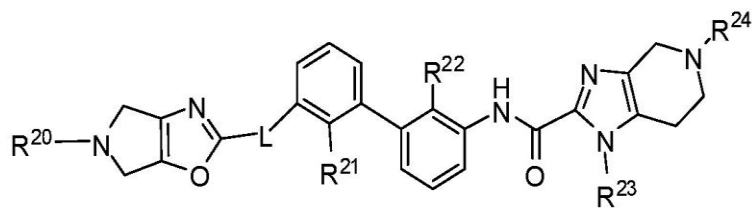


(Vh-1)

(b) Formulën (Vh-1):

osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm; ose

(c) Formulën (Vh-2):



(Vh-2)

osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm.

11. Përbërësiindonjë prej pretendimeve nga 1-10, osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku:

- (a) R<sup>20</sup> është H, C<sub>1-6</sub>alkil, 2-hidroksipropil, (R)-2-hidroksipropil, (S)-2-hidroksipropil, 2-hidroksietil, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil, 1-(hidroksimetil)ciklopropilmetil, (S)-(2,3-dihidroksipropil)-1-metil, (2,3-dihidroksipropil)-1-metil, (R)-(2,3-dihidroksipropil)-1-metil, karboksimetil, 1-acetilpiperidin-4-il, 4-karboksi-4-metilcikloheksil, 3-(metilsulfonamid)propil, trans-(4-karboksicikloheksil)metil, cis-(4-karboksicikloheksil)metil, (3-karboksipirrolidin-1-il)metil, (R)-(3-karboksipirrolidin-1-il)metil, (S)-(3-karboksipirrolidin-1-il)metil, (3-hidroksipirrolidin-1-il)metil, (R)-(3-hidroksipirrolidin-1-il)metil, (S)-(3-hidroksipirrolidin-1-il)metil, pirrolidin-1-ilmetil, 2-(dimetilamin)acetil, (5-cianpiridin-3-il)metoksi, (2-karboksipiperidin-1-il)metil, (R)-(2-karboksipiperidin-1-il)metil, (S)-(2-karboksipiperidin-1-il)metil, halo, ciklobutil, ciklopropilmetil, ose CN; ose
- (b) R<sup>20</sup> është H, C<sub>1-6</sub>alkil, 2-hidroksipropil, (R)-2-hidroksipropil, (S)-2-hidroksipropil, 2-hidroksietil, 1-(metil-sulfonil)piperidin-4-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil, 1-(hidroksimetil)ciklopropilmetil, (S)-(2,3-dihidroksipropil)-1-metil, (2,3-dihidroksipropil)-1-metil, (R)-(2,3-dihidroksipropil)-1-metil, karboksimetil, 1-acetilpiperidin-4-il, 4-karboksi-4-metilcikloheksil, 3-(metilsulfonamid)propil, trans-(4-karboksicikloheksil)metil, cis-(4-karboksicikloheksil)metil, (3-karboksipirrolidin-1-il)metil, (R)-(3-karboksipirrolidin-1-il)metil, (S)-(3-karboksipirrolidin-1-il)metil, (3-hidroksipirrolidin-1-il)metil, (R)-(3-hidroksipirrolidin-1-il)metil, (S)-(3-hidroksipirrolidin-1-il)metil, pirrolidin-1-ilmetil, 2-(dimetilamin)acetil, (5-cianpiridin-3-il)metoksi, (2-karboksipiperidin-1-il)metil, (R)-(2-karboksipiperidin-1-il)metil, (S)-(2-karboksipiperidin-1-il)metil, halo, ciklobutil, ciklopropilmetil, CN, trans-(4-karboksicikloheksil)etil, cis-(4-karboksicikloheksil)etil, 4-karboksicikloheksil, trans-4-karboksicikloheksil, cis-4-karboksicikloheksil, 4-karboksibenzil, 4-karboksiphenetil, 2-(4-karboksi-4-metilcikloheksil)metil, 2-(4-karboksi-4-metilcikloheksil)etil, (4-karboksibiciklo[2.2.2]oktan-1-il)metil, 4-karboksibiciklo[2.2.1]heptan-1-il, (4-karboksibiciklo[2.2.1]heptan-1-il)metil, 4-karboksi-4-metilcikloheksil, (S)-3-hidroksipirrolidin-1-il)acetil, (R)-3-hidroksipirrolidin-1-il)acetil, 4-karboksi-4-etilcikloheksil, N-izopropil-N-metilglicil, (R)-3-karboksi-3-metilpirrolidin-1-il, (S)-3-karboksi-3-metilpirrolidin-1-il, (S)-1-hidroksipropan-2-il)glicil, (R)-1-hidroksipropan-2-il)glicil, (3-hidroksiciklobutil)glicil, cis-(3-hidroksiciklobutil)glicil, trans-(3-hidroksiciklobutil)glicil, dimetilglicil, N-etil-N-metilglicil, etil(metilamino)propanoil, ose 1-karboksiadamant-4-il.

12. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku:

- (a) L është -C(O)NH-; ose  
 (b) L është një lidhje.

13. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-12, osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R<sup>21</sup> dhe R<sup>22</sup> janë secilane mënyrë të pavarur Cl, CN ose metil.

14. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-13, osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R<sup>23</sup> është metil.

15. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-14, osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku:

- (a) R<sup>24</sup>është H, C<sub>1-6</sub>alkil, 2-hidroksipropil, (R)-2-hidroksipropil, (S)-2-hidroksipropil, 2-hidroksietil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilosetetrahidro-2H-piran-4-il; ose
- (b) R<sup>24</sup>është H, C<sub>1-6</sub>alkil, 2-hidroksipropil, (R)-2-hidroksipropil, (S)-2-hidroksipropil, 2-hidroksietil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil, C<sub>3-6</sub>cikloalkil-C<sub>1-4</sub>alkil-, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-il, osetetrahidro-2H-piran-4-il, 4-hidroksicikloheksil, trans-(4-karboksicikloheksil)metil, cis-(4-karboksicikloheksil)metil, (4-karboksicikloheksil)etil, 4-karboksi-4-metilcikloheksil, ose 2-(4-karboksicikloheksil)etil.

16. Përbërësi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-15, osenjë kripë ose një stereoizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, kurrënja q është 1.

17. Përbërësi i pretendimit 1, ku përbërësi është zgjedhur nga:

- (a) N,N'-(2-klor-2'-cianbifenil-3,3'-diyl)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid);  
 N-(2-klor-2'-cian-3'-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-karboksamid;  
 N-(2'-klor-2'-cian-3'-(5,6,7,8-tetrahidroimidaz[1,2-a]pirazin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;  
 N-(2'-klor-2'-cian-3'-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;  
 N,N'-(2,2'-diklorbifenil-3,3'-diyl)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid);  
 N,N'-(2-klor-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diyl)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid);  
 N-(2-klor-2'-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-karboksamid;  
 N,N'-(2-klor-2'-cianbifenil-3,3'-diyl)bis(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2karboksamid);  
 N,N'-(2-klor-2'-metilbifenil-3,3'-diyl)bis(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid);  
 (S)-N,N'-(2-klor-2'-metilbifenil-3,3'-diyl)bis(5-((S)-2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid);  
 N,N'-(2-klor-2'-metilbifenil-3,3'-diyl)bis(5-(2-hidroksietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid);  
 (S)-N-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;  
 (R)-N-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;  
 (S)-N-(2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;  
 (S)-N-(2,2'-diklor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-((1-(hidroksimetil)ciklopropil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2,3-dihidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

2-(2-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)acid acetik;

5-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

4-(2-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-1-acid metilcikloheksankarboksilik;

N-(2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(3-(metilsulfonamid)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

Trans-4-((2-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

N-(2-klor-2'-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2-klor-2'-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(R)-N-(2-klor-2'-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2'-klor-3'-(5-(2-hidroksietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2-klor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-ciklobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2-klor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-izopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2-klor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(ciklopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5c]piridin-2-karboksamid;

(R)-N-(2-klor-3'-(5-((3-hidroksipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(R)-1-((5-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-acid karboksilik;

N-(2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-2-okso-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-karboksamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-3'-(5-(((R)-3-hidroksipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-((S)-2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

(S)-N-(2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-2-okso-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-karboksamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-3'-(5-(2-(dimetilamin)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]thiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid; dhe

(S)-1-(5-klor-4-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoksi)-2-((5-cianpiridin-3-il)metoksi)benzil)piperidin-2-acid karboksilik;

osenjë kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ose

- (b) trans-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;
- trans-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;
- trans-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;
- trans-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-(ciklopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;
- trans-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;
- trans-4-((2-((2,2'-diklor-3'-(5-(2-hidroksietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;







trans-4-(2-(2-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-(2-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)acid benzoik;

4-((2-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;

4-((2-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metilbifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.2]oktan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-3'-(5-izopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-3'-(5-cikloheksil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5c]piridin-5-il)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5c]piridin-5-il)-1-etilcikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2'-klor-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2' metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-(2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)acid benzoik;

4-(2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-((2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;

4-((2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilcikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-(2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)acid benzoik;

4-(2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(5-(ciklopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(5-izopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-(2-klor-3'-(5-ciklopentil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(5-cikloheksil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(5-(2-hidroksietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-(2-klor-3'-(5-((S)-2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-il)karbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metilbifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2-klor-3'-(5-((R)-2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2-klor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2-klor-3'-(5-cikloheksil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2-klor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

(R)-4-(2-((2-klor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-((2-klor-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

(S)-4-(2-((2-klor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2,2'-diklor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

cis-4-((2-((2,2'-diklor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2,2'-diklor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2'-klor-2-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2'-klor-2-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2-klor-2'-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-(2-klor-2'-cian-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-2'-cian-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-2'-cian-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2-klor-2'-cian-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2'-klor-2-cian-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-(2-(2-((2'-klor-2-cian-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2'-klor-2-cian-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-((2'-klor-2-cian-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

trans-4-((2-(2-klor-3'-(5-(2-(izopropil(metil)amin)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]thiazol-2-il)2'-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

(S)-1-(2-(2-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2metil-[1,1-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oksazol-5-il)-2-oksoetil)-3-metilpirrolidin-3-acid karboksilik;

(S)-N-(2-klor-3'-(5-((S)-(1-hidroksipropan-2-il)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-3'-(5-((cis-3-hidroksiciklobutil)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

N-(2-klor-3'-(5-((trans-3-hidroksiciklobutil)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamid;

1-(2-(2-(2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oksazol-5-il)-2-oksoetil)piperidin-4-acid karboksilik;

4-(2-((2-klor-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-(2-((2,2'-diklor-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

4-(2-(2-(2,2'-diklor-3'-(5-(2-(3-hidroksiazetid-1-il)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)bifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;

(R)-4-(2-(2-(2,2'-diklor-3'-(5-(2-(3-hidroksipirrolidin-1-il)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik;  
 trans-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik;  
 4-(2-((3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;  
 4-(2-((2,2'-diklor-3'-(5-(3-(etil(metil)amin)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oksazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilcikloheksan-1-acid karboksilik;  
 4-(2-((2'-klor-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)karbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidaz[4,5-c]piridin-5-il)adamantan-1-acid karboksilik;  
 4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-ciklobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 4-((2-(2,2'-diklor-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-(2-hidroksietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 (S)-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 (R)-4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-(2-hidroksipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik; dhe  
 4-((2-(2,2'-diklor-3'-(5-(4-hidroksicikloheksil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-2-karboksamido)bifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciklo[2.2.1]heptan-1-acid karboksilik;  
 osenjë kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.

**18.** Një përbërës i pretendimit 1, i cili është *trans*-4-((2-(2-klor-3'-(5-(2-(etil(metil)amin)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acidkarboksilik, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

**19.** Një përbërës i pretendimit 1, i cili është *cis*-4-((2-(2-klor-3'-(5-(2-(etil(metil)amin)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilkarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)cikloheksan-1-acid karboksilik, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

20. Një përbërës i pretendimit 1, i cili është 4-(2-(2-(2-klor-3'-(5-(2-(etil(metil)amin)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
21. Një përbërës i pretendimit 1, i cili është 4-(2-(2-(2-klor-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amin)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilkarbamoi)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidaz[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)cikloheksan-1-acid karboksilik, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.
22. Një përbërje farmaceutike përmban një përbërës të ndonjë prej pretendimeve nga 1-16, ose një kripë ose një steteoisomer të tij farmaceutikisht të pranueshëm, ose një përbërës të ndonjë prej pretendimeve nga 17-21, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, dhe një eksipient ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
23. Një përbërës i ndonjë prej pretendimeve nga 1-16, ose një kripë ose një steteoisomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ose një përbërës të ndonjë prej pretendimeve nga 17-21, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ose një përbërje e pretendimit 22, për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi, ku sëmundja ose çrregullimi është cancer ose një infeksion.
24. Përbërësi, kripa, stereoizomeri, ose përbërja për përdorim e pretendimit 23, ku sëmundja ose çrregullimi është një infeksion, dhe infeksioni është një infeksion viral.
25. Përbërësi, kripa, stereoizomeri, ose përbërja për përdorim e pretendimit 23, ku sëmundja ose çrregullimi është cancer.
26. Përbërja, kripa, stereoizomeri, ose përbërja për përdorim e pretendimit 24, ku canceri është zgjedhur nga canceri i kockave, canceri i pankreasit, canceri i lëkurës, canceri i kokës ose i qafës, melanoma malinje e lëkurës ose intraokulare, canceri i mitrës, canceri i vezoreve, canceri i rektumit, canceri i rajonit anal, canceri i testikujve, karcinoma e tubave fallopiane, karcinoma e endometrit, canceri endometrial, karcinoma e qafës së mitrës, karcinoma e vaginës, karcinoma e vulvës, canceri i ezofagut, canceri i zorrës së hollë, canceri i sistemit endokrin, canceri i gjëndrës tiroide, canceri i gjëndrës paratiroide, canceri i gjëndrës mbiveshkore, sarkoma e indeve të buta, canceri i uretrës, canceri i penisit, leuçemitë kronike ose akute, tumoret e ngurta të foshnjërisë, limfoma limfocitike, canceri i fshikëzës, i legenit të veshkave, neoplazia e sistemit nervor qendror (SNQ), limfoma parësore e sistemit nervor qendror (SNQ), angiogjeneza e tumorit, tumori i boshtit të shtyllës kurrizore, glioma e trungut të trurit, adenoma e hipofizës, sarkoma e Kaposit, canceri epidermoid, canceri i qelizave skuamoze, limfoma e qelizave-T, kanceret e shkaktuara nga mjedisi përfshirë ato të shkaktuara nga asbesti, melanoma, melanoma malinje metastatike, canceri i veshkave, karcinoma me qeliza të qarta, canceri i prostatës, adenokarcinoma e prostatës refraktare ndaj hormoneve, canceri i gjirit, canceri i gjirit trefishtë negativ, canceri i zorrës së trashë, canceri i mushkërive, canceri i mushkërive me qeliza jo të vogla(NSCLC),canceri i mushkërive me qeliza të vogla, canceri i kokës dhe qafës me qeliza skuamoze, canceri urotelial, kanceret me



paqëndrueshmëri të lartë mikrosatelitore(MSI<sup>high</sup>),tumoret e ngurta, kanceri i mëlçisë, kanceri i stomakut, kanceri i tiroides, glioblastoma, sarkoma, kolongiokarcinoma, kanceri i kanalit biliar, rabdomiosarkoma, leiomiosarkoma, karcinoma hepatoqelizore, sarkoma Ewing, kanceri i trurit, tumori i trurit, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, karcinoma e qelizave bazale, kondrosarkoma, sarkoma epitelioid, kanceri i syrit, kanceri i tubit fallopian, kanceri gastrointestinal, tumoret stromale gastrointestinale, leuçemia e qelizave leshtore, kanceri i zorrëve, kanceri i qelizave të veçuara, kanceri oral, kanceri i gojës, kanceri i fytit, kanceri i laringut, kanceri i buzëve, mesotelioma, kanceri i qafës, kanceri i zgavrës së hundës, kanceri i syrit, melanoma okulare, kanceri i legenit, karcinoma e qelizave renale, kanceri i gjëndrave të pështymës, kanceri i sinusit, kanceri i shtyllës kurrizore, kanceri i gjuhës, karcinoma tubulare, kanceri ureteral, kanceret e traktit gjeniturinor, kanceret e mëlçisë, kanceret e sistemit nervor, kanceret gjinekologjike, kanceret hematologjike, limfoma, leuçemia, leuçemia akute limfoblastike (ALL), leuçemia akute mielogjene (AML), leuçemia akute promielocitike (APL), leuçemia limfocitare kronike (CLL), leuçemia kronike mielogjene (CML),limfoma difuze me qeliza-B të mëdha (DLBCL), limfoma e qelizave mantel, limfoma jo-Hodgkin refraktare ose e përsëritur (NHL),limfoma folikulare periodike, limfoma Hodgkin, sëmundjet mieloproliferative, mielofibroza primare(PMF), policitemia Vera (PV), trombocitoza esenciale(ET),sindroma mielodisplastike (MDS), limfoma limfoblastike akute e qelizave-T(T-ALL),mieloma e shumëfishtë(MM),osteosarkoma, angiosarkoma, fibrosarkoma, liposarkoma, miksoma, rabdomioma, rabdosarkoma, fibroma, lipoma, teratoma, karcinoma bronkogjene, sarkoma e qelizave skuamoze, sarkoma e qelizave të vogla të padiferencuara, sarkoma e qelizave të mëdha të padiferencuara, adenokarcinoma, karcinoma alveolare (bronkiolare), adenoma bronkiale, hamartoma kondromatoze, karcinoma e qelizave skuamoze, kanceret e stomakut, karcinoma, kanceret e pankreasit, adenokarcinoma duktale, insulinoma, glukagonoma, gastrinoma, tumoret karcinoide, vipoma, kanceret e zorrës së hollë, leiomioma, hemangioma, kanceret e zorrës së trashë, adenoma tubulare, adenoma villoze, hamartoma, kanceri kolorektal, kanceret e veshkave, tumori i Wilm-it [nefroblastoma],karcinoma e qelizave kalimtare, kanceret e testisit, seminoma, karcinoma embrionale, teratokarcinoma, koriokarcinoma, karcinoma e qelizave intersticiale, fibroadenoma, tumoret adenomatoide, hepatoblastoma, adenoma hepatoqelizore, histiocitoma fibroze malinje,limfoma malinje, sarkoma e qelizave të retikulimit, kordoma tumorale me qeliza malinje gjigante, osteokronga, ekzostozat osteokartilaginoze, kondroma beninje, kondroblastoma, kondromiksofibroma, osteoma osteoide, tumoret me qeliza gjigante, kanceret e kafkës, osteoma, granuloma, ksantoma,osteiti deformues, meningjet, meningioma, meningiosarkoma, gliomatoza, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma),glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumoret kongjenitale, kanceret e palcës kurrizore, sëmundja Lhermitte-Duclos, karcinoma endometriale, kanceret e qafës së mitrës, karcinoma e qafës së mitrës, displazia e qafës së mitrës para-tumorale, karcinoma e vezoreve, cistadenokarcinoma seroze, cistadenokarcinoma mucinoze, karcinoma e paklasifikuar, tumoret e qelizave granuloza-tekale, tumoret e qelizave Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma malinje, kanceret e vulvës, karcinoma intraepiteliale, kanceret e vaginës, sarkoma botrioide, rabdomiosarkoma embrionale, nishanet iriqët diplastik, angioma, dermatofibroma, keloidetdhe karcinoma uroteliale.

27. Përbërësi, kripa, stereoizomeri, ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 24, ku kanceri është njëkancer metastatik që shpreh PD-L1.
28. Një përbërës i ndonjë prej pretendimeve nga 1-16, ose një kripë ose stereizomer i tij farmaceutikisht i pranueshëm; një përbërës i ndonjë prej pretendimeve nga 17-21, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; ose një përbërje e pretendimit 22, për përdorim në një metodë për

forcimin, stimulimin dhe/ose rritjen e përgjigjes imune të një pacienti, ku pacienti ka kancer ose një infeksion.

(11) **11156**

(97) EP3439637 / 01/06/2022

(96) 17726142.7 / 04/04/2017

(22) 18/08/2022

(21) AL/P/ 2022/410

(54) **Proçes për formulime të ngurta me zalazine**

17/11/2022

(30) UA20162293 05/04/2016 IT

(71) SOFAR S.p.A.

Via Firenze, 40, 20060 Trezzano Rosa (MI), IT

(72) LABRUZZO, Carla (Via Francesco Melzi d'Eril 16, 20154 Milano)

(74) Vladimir NIKA

Rr. Fadil Rrada, Pall Gener 2, Shk.C, Ap.4, Tiranë

(57)

1. Proçes për përgatitjen e një formulimi të ngurtë farmaceutik që përbëhet nga 70 deri në 95%, mundësisht nga 80 në 90%, me zalazinë dhe/ose një kripë të saj, ku proçesi i përmendur përfshin fazat:

(i) përgatitjen e një shtrati pluhuri që përmban me zalazinë dhe/ose një kripë të saj dhe opsionalisht gjithashtu të paktën një eksipient të pranueshëm farmakologjikisht;

(ii) shtimin në pluhurin sipas fazës (i) të një tretësire ujore që përmban nga 10 deri në 20% të një agjenti lidhës në mënyrë që të përftohet një granulat përzierjeje karakterizuar nga një përmbajtje lagështie që varion nga 20 në 40%;

(iii) tharjen e granulatis të përftuar nga faza (ii) derisa të arrihet një përmbajtje lagështie më e ulët ose e barabartë me 3,0 %, mundësisht më e ulët ose e barabartë me 2,5;

(iv) përzierjen e granulatis të tharë sipas fazës (iii) me të paktën një agjent shpërbërës;

(v) shtimin e ujit në granulatit e marrë nga faza (iv) deri në arritjen e një përmbajtje lagështie që varion nga 3.0 në 3.5%; dhe

(vi) ngjeshjen e granulatis, mundësisht pasi të jetë shtuar të paktën një agjent lubrifikues.

2. Proçes sipas pretendimit 1, ku eksipienti sipas fazës (i) është agjent hollues dhe/ose agjent shpërbërës, ku agjenti hollues i përmendur zgjidhet nga: celuloza, poliole, derivate amidoni dhe përzierjet e tyre, më preferuar nga: manitoli, amidoni, niseshteja e misrit, celuloza mikroksistallore, maltodekstrina dhe përzierje të tyre; dhe/ose agjenti shpërbërës i përmendur zgjidhet nga: derivate amidoni, derivate celuloze dhe polivinilpirrolidon, mundësisht amidon natriumi karboksimetil, kroskarmeloza ose krosprovidone.

3. Proçes sipas pretendimit 1 ose 2, ku agjenti lidhës në fjalë sipas fazës (ii) zgjidhet nga: polivinilpirrolidone, povidone, mundësisht PVP K30, dhe derivate celuloze, mundësisht: celulozë metil hidroksipropil, celulozë hidroksipropil, celulozë karboksimetil ose një përzierje e tyre.

4. Proçes sipas secilit prej pretendimeve 1-3, ku tharja sipas fazës (iii) kryhet në një furrë statike me vakum ose të ventiluar, mundësisht në një temperaturë që varion nga 45 në 70°C, ose në një shtrat lëng, mundësisht me ajër në hyrje që varion nga 65 në 85°C, mundësisht nga 70 në 80°C.

5. Proçes sipas secilit prej pretendimeve 1-4, ku agjenti lubrifikant i përmendur zgjidhet nga: silicë koloidale anhidër, talk, stearat magnezit, behenat gliceril, stearil fumarat natriumi dhe përzierjet e tyre.

6. Proces sipas secilit prej pretendimeve 1-5, që përfshin më tej një fazë të kalibrimit të granulatit, mundësisht me një rrjetë metalike të karakterizuar nga madhësi rrjete që preferohet të variojnë nga 0,85 në 1,5 mm.

7. Proces sipas secilit prej pretendimeve 1-6, që përfshin më tej një fazë të përzierjes së granulatit, mundësisht të kalibruar sipas pretendimit 6, me të paktën një lubrifikant dhe/ose agjent rrëshqitës.

8. Proces sipas secilit prej pretendimeve 1-7, që përfshin një fazë të mëtejshme të ngjeshjes së granulatit për të marrë tableta.

9. Proces sipas secilit prej pretendimeve 1-8, ku tabletat përmbajnë të paktën një shtresë për gastro-rezistencë dhe/ose për çlirimin e kontrolluar të barit.

10. Proces sipas secilit prej pretendimeve 1-9, ku mesalazina ka të paktën një nga karakteristikat e mëposhtme:

- dendësia e dukshme që varion nga 0,15 deri në 0,35 g/ml, mundësisht nga 0,20 deri në 0,30 g/ml, ku dendësia e dukshme nënkupton dendësinë e pluhurit të derdhur; dhe/ose
- dendësia e ambalazhimit  $\geq 0,4$  g/ml, ku dendësia e ambalazhimit nënkupton densitetin e një pluhuri që i nënshtrohet paketimit përmes një prove specifike; dhe/ose
- Shpërndarja e Madhësisë së Grimcave (PSD) për 100% të grimcave  $\leq 90$  mm, ku PSD nënkupton shpërndarjen, në bazë statistikore, të madhësisë së grimcave të një pluhuri/granulate; dhe/ose
- D90, d.m.th. madhësia nën të cilën gjendet 90% e popullsisë, e përbërë nga 30 deri në 45 mm, mundësisht midis 35 dhe 40 mm; dhe/ose - D50, d.m.th. madhësia nën të cilën gjendet 50% e popullsisë, e përbërë nga 5 deri në 20 mm, mundësisht midis 10 dhe 15 mm.

11. Granulat i përftuar me procesin sipas secilit prej pretendimeve 1-7 dhe 10, karakterizuar nga një sasi mesalazine dhe/ose një kripë dhe/ose një derivat të saj që varion nga 70 në 95%, mundësisht 80 në 90%. dhe/ose një densitet mesatar që varion nga 0,60 në 0,85 g/ml, mundësisht një densitet të dukshëm që varion nga 0,60 në 0,75 dhe/ose një densitet paketimi që varion nga 0,70 në 0,85 g/ml dhe/ose një madhësi mesatare më e ulët se 1,5 mm për 10 %.

12. Tableta të përfthuara me procesin sipas secilit prej pretendimeve 9 dhe 11, të karakterizuara nga një sasi mesalazine dhe/ose një kripë dhe/ose një derivat të saj që varion nga 70 në 95%, mundësisht nga 80 në 90%, veçanërisht nga 1000 a 1600 mg dhe me të paktën një nga parametrat fizikë të mëposhtëm: shkrihtësia preferohet të variojë nga 0.000% në 1.000%, më e preferueshme nga 0.000% në 0.250%; dhe/ose fortësi mundësisht më e lartë se 6 Kp, më e preferueshme e përfshirë nga 10 Kp në 30 Kp; dhe/ose shpërbërja mundësisht në më pak se 15 minuta.

13. Granulat sipas pretendimit 11, dhe/ose tabletat sipas pretendimit 12, për përdorim si medikament.

14. Granulat dhe/ose tabletat sipas pretendimit 13, për përdorim në trajtimin e patologjive të bazuara në inflamacion, mundësisht të një tipi kronik, me preferueshmëri të patologjive inflamatore kronike të traktit intestinal, me preferueshmëri të zgjedhur midis: kolitit ulceroz dhe sëmundjes Crohn.

(11) **11167**

(97) EP3450436 / 27/07/2022

(96) 17789656.0 / 27/04/2017

(22) 19/08/2022

(21) AL/P/ 2022/411

(54) **PËRBËRJE HETEROCIKLIKE TË KONDENSUARA**

02/12/2022

(30) 2016091717 28/04/2016 JP

(71) Takeda Pharmaceutical Company Limited

1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) KAWAKITA Youichi (10-14 Minamimagome 6-chome, Ota-ku, Tokyo 143-0025); KOJIMA Takuto (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); NII Noriyuki (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); ITO Yoshiteru (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); SAKAUCHI Nobuki (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); BANNO Hiroshi (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); LIU Xin (c/o Takeda (China) Holdings Co. Ltd. 29F Wheelock Square No. 1717 West Nanjing Rd., Shanghai 200040); ONO Koji (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); IMAMURA Keisuke (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012); IMAMURA Shinichi (c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi Kanagawa 251-0012)

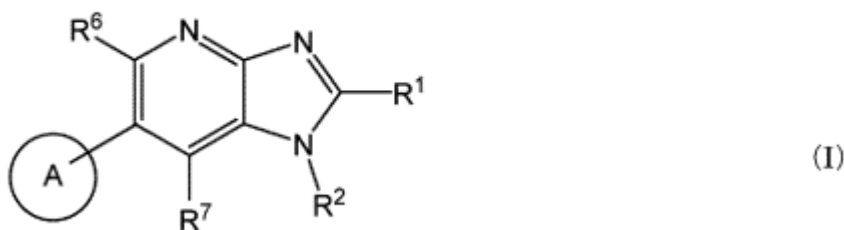
(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

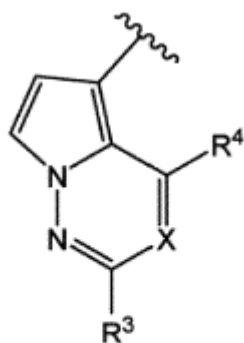
1. Një përbërje e përfaqësuar nga formula (I), ose një kripë ose një hidrat i saj:

[Formula kimike 1]



ku

$R^1$  përfaqëson një grup alkil  $C_{1-6}$  që ka opsionalisht 1 deri në 3 grupe hidroksi,  
 $R^2$  përfaqëson një grup alkil  $C_{1-6}$  që ka 1 deri në 3 grupe monociklike aromatike heterociklike me pesë-ose gjashtë- elemente që ka opsionalisht 1 deri në 3 opsionalisht grupe alkil  $C_{1-6}$  të halogjenuara,  
 $R^6$  dhe  $R^7$  secili përfaqësojnë një atom hidrogjen, dhe ku unaza A është një heterocikël biciklik aromatik i përfaqësuar nga formula e mëposhtme (1)



(1)

ku

R<sup>3</sup> është një atom hidrogjen;

R<sup>4</sup> është (a) një grup amino,

(a') një grup amino i monozyvendësuar ose dizyvendësuar me një grup alkil C<sub>1-6</sub>, ose

(b) një grup alkoksi C<sub>1-6</sub>, dhe

XisN.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është 6-(4-metoksipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-metil-1-((3-metil-1,2,4-tiazol-5-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridinë, ose kripë ose hidrat i saj.

3. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është 1-((5-(difluorometil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-6-(4-metoksipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridinë, ose kripë ose hidrat i saj.

4. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është 1-((5-(1,1-difluoroetil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-6-(4-metoksipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridinë, ose kripë ose hidrat i saj.

5. Përbërja sipas pretendimit 1, e cila është 1-((5-((1R)-1-fluoroetil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-6-(4-metoksipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridinë, ose kripë ose hidrat i saj.

6. Një medikament që përfshin përbërjen, ose kripën ose hidratin e saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5.

7. Medikamenti sipas pretendimit 6 i cili është një frenues CLK për përdorim në parandalimin dhe trajtimin e kancerit.

8. Medikamenti sipas pretendimit 6 për përdorim si një agjent profilaktik ose terapeutik në parandalimin dhe trajtimin e kancerit.

9. Përbërja, ose kripa ose hidrati i saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 për përdorim në parandalimin dhe trajtimin e kancerit.

10. Përdorimi i përbërjes, ose kripës ose hidratit të saj sipas pretendimit 1 në prodhimin e një agjenti profilaktik ose terapeutik për përdorim në parandalimin dhe trajtimin e kancerit, ku prodhimi përfshin një hap të kombinimit përbërjes, ose hidratit ose kripës së saj sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 me një shtesë të tillësi një eksipient, një lidhës, një shpërbërës, një lubrifikant, një embësues, një surfaktant, një agjent pezullues, një emulsifikues, një ngjyruer, një konservues, një aromë, një korrigjues, një stabilizues, ose një modifikues të viskozitetit.

(11) **11168**

(97) EP3087094 / 01/06/2022

(96) 13815527.0 / 27/12/2013

(22) 19/08/2022

(21) AL/P/ 2022/412

(54) **PEPTIDOMIMETIKE BETA-HAIRPIN SI FRENUES TE ZGJEDHUR ELASTAZE**

02/12/2022

(30)

(71) Spexis AG

Hegenheimermattweg 125, 4123 Allschwil, CH

(72) GOMBERT, Frank Otto (Dornacherstrasse 120, CH-4053 Basel); OBRECHT, Daniel (Im Eichacker

21, CH-4112 Bättwil); SELLIER-KESSLER, Odile (26 rue des Vergers, F-68390 Baldersheim);

LEDERER, Alexander (Schillerstrasse 10, CH-4053 Basel); LUDIN, Christian (Im Drissel 24, CH-4104

Oberwil); SCHMITT-BILLET, Manuella (9 rue de l'Eglise, F-68220 Hagental-le-Bas); WEINBRENNER,

Steffen (Luzzilonweg 4, 78465 Konstanz)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Përbërës peptidik i ciklizuar i shtyllës kurrizore, i ndërtuar nga 13 mbetjet amino acid, të formulës së përgjithshme



(I),

dhe kripërat e pranueshme farmaceutikisht të tyre,  
që është zgjedhur nga

Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-hSer(Me)-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Dap-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-aloThr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-hSer-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-hGln-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Oik-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-[H- $\gamma^4$ -DiHTir-OH]-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-Dab(Fe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Tir-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-[H- $\gamma^4$ -DiHThr-OH]-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-<sup>D</sup>Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Fe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Dap(Fe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Tir-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-Dab(Oktanoil)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-Glu(Fe)-Glu-Thr-AlilGli-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Tir-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-Glu(Fe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Tir-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-Glu(Fe)-Glu-Thr-AlilGli-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-).  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Ala-Ala-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Val-Tir-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Val-Lis-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Tir-Val-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Tir-Tir-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Tir-Lis-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Lis-Val-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Lis-Tir-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Lis-Lis-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Lis-Glu-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Ser-Val-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Ser-Tir-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Ser-Lis-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-NLis-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-NLis-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H- $\beta^3$ -HGln-OH]-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- $\beta^3$ -HLis-OH]-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- $\gamma^4$ -DiHLis-OH]-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-[H- $\beta^3$ -HPro-OH]-);  
 Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-<sup>D</sup>Glu-);  
 Ciklo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-<sup>D</sup>Pro-);

Ciklo(-Arg-hTir-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oik-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-<sup>D</sup>Pro-);  
Ciklo(-Arg-hTir-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oik-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Glu-);  
Ciklo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oik-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Glu-);  
Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
Ciklo(-OktGli-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
Ciklo(-OktGli-hTir-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
Ciklo(-OktGli-hTir-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Asn-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
Ciklo(-Arg-hTir-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lis-Thr-<sup>D</sup>Pro-Glu-).

2. Përbërës sipas pretendimit 1, në formë të lirë ose formë kripe të pranueshme farmaceutikisht e tyre, për përdorim si medikament.

3. Nje përbërës sipas pretendimit 1, në formë të lirë ose në formë kripe të pranueshme farmaceutikisht, që ka aktivitet frenues ndaj elastazës për përdorim në trajtimin ose parandalimin e kancerit të mushkërive; kancerit të gjirit; psoriazës; mungesën e antitripsinës alfa 1; emfizemës pulmonare; fibrozës cistike; sëmundjen kronike obstruktive pulmonare; fibrozën pulmonare idiopatike; bronkiektazia; hipertensionin pulmonar; hipertensionin pulmonar arterial; hipertrofinë e zemrës; miokarditin; infarkt in akut të miokardit; artritin rheumatoid; osteoartritin; aterosklerozën; sklerozën e shumëfishtë; pankreatitit; rinitit alergjik; sindromës sistematike inflamatorë të frymëmarrjes; dermatozës inflamatorë; sëmundjes inflamatorë të zorrëve; ose sëmundjes së Crohn.

4. Përbërje farmaceutike që përmban një komponim ose një përzierje përbërësish sipas pretendimit 1, në formë të lirë ose në formë kripe të pranueshme farmaceutikisht, dhe një mbartës farmaceutikisht inert, vecanerisht në një formë të përshtatshme për thithje me hundë, për administrim me gojë, topikale, transdermale, inxheksione, bukale, transmukozal, rektal, pulmonar ose thithës nga hunda, veçanërisht në formën e një tablete, bari, kapsule, solucion, lëngu, xhel, allçie, kremi, pomade, shurup, lëngu i trashë, tretësire pezull, pluhur ose supozitor.

5. Një përbërës sipas pretendimit 1, në formë të lirë ose në formë kripe të pranueshme farmaceutikisht, për t'u përdorur si një substancë farmaceutikisht aktive që ka aktivitet frenues selektiv të proteazës, në veçanti kundër elastazës neutrofile njerëzore, dhe/ose aktivitetit antikancerogjen dhe/ose aktivitetit anti-inflamator dhe/ose aktivitet antiinfektiv dhe/ose aktivitet antikardiovaskular dhe/ose aktivitet antiimunologjik dhe/ose aktivitet antineurodegenerues.

6. Një përbërës sipas pretendimit 1, në formë të lirë ose në formë kripe të pranueshme farmaceutikisht, ose një përbërje sipas pretendimit 4, për përdorim si një medikament që ka aktivitet frenues kundër elastazës për trajtimin ose parandalimin e infeksioneve ose sëmundjeve që lidhen me infeksione të tilla; ose kancer, si kanceri i mushkërive, ose kanceri i gjirit, i ndërmjetësuar ose që rezulton nga to; ose sëmundje imunologjike, të tilla si psoriaza, të ndërmjetësuar ose që vijnë nga to; ose sëmundjet pulmonare, të tilla si mungesa e antitripsinës alfa 1, emfizema pulmonare, fibroza cistike, sëmundja pulmonare obstruktive kronike, fibroza pulmonare idiopatike, bronkiektazia, hipertensionin pulmonar, ose hipertensionin pulmonar arterial, i ndërmjetësuar ose i shkaktuar nga to; ose sëmundjet kardiovaskulare, të tilla si hipertrofia kardiake, miokarditi, ose infarkti akut i miokardit, të ndërmjetësuar ose që vijnë nga to; ose sëmundje neurodegenerative të ndërmjetësuar ose që rezultojnë nga to; ose inflamacion ose sëmundje të lidhura me inflamacionin, si artriti reumatoid, osteoartriti, ateroskleroza, skleroza e shumëfishtë, pankreatiti, rinitit alergjik, sindroma sistematike inflamatorë e frymëmarrjes, dermatozë inflamatorë, sëmundja inflamatorë e zorrëve ose sëmundja e Crohn, e ndërmjetësuar ose që rezulton nga aktiviteti i elastazës; ose ku reaksioni imunologjik ndërmjetësohet ose rezulton nga aktiviteti i elastazës.

7. Një përbërës sipas pretendimit 1 për përdorim në trajtimin e një infeksioni ose një sëmundjeje ose çrregullimi të lidhur me një infeksion të tillë që rezulton nga to; ose kanceri i ndërmjetësuar ose që

rezulton nga to; ose sëmundjet imunologjike të ndërmjetësuar ose që rezultojnë nga to; ose sëmundjet pulmonare të ndërmjetësuar ose që rezultojnë nga to; ose sëmundjet kardiovaskulare të ndërmjetësuar ose që rezultojnë nga to; ose sëmundje neurodegjenerative të ndërmjetësuar ose që rezultojnë nga to; ose inflamacion i ndërmjetësuar ose që rezulton nga aktiviteti i elastazës; ose kur një reaksion imunologjik ndërmjetësohet ose rezulton nga aktiviteti i elastazës, që përfshin administrimin tek një subjekt që ka nevojë për të një sasi të pranueshme farmaceutikisht të një përbërjeje ose përbërjeje farmaceutike sipas pretendimit 1 ose 4.

8. Një proces për prodhimin e një përbërjeje siç përcaktohet në pretendimin 1 që përfshin hapat e

- (a) bashkimit të një suporti të ngurtë të funksionalizuar siç duhet me një derivat të mbrojtur në mënyrë të përshtatshme të atij aminoacidic, i cili në produktin përfundimtar të dëshiruar korrespondon me  $Xaa^n$ , ku  $n$  është 13, 8, 7, 6, 5 ose 4, çdo grup funksional i cili mund të jetë i pranishëm në derivatin e aminoacidit të mbrojtur me N në fjalë, është gjithashtu i mbrojtur siç duhet;
- (b) heqjen e grupit mbrojtës-N nga produkti i përfutur në këtë mënyrë;
- (c) bashkimin e produktit të përfutur në këtë mënyrë me një derivat të mbrojtur-N të atij aminoacidi, i cili në produktin përfundimtar të dëshiruar korrespondon me  $Xaa^{n-1}$ , çdo grup funksional që mund të jetë i pranishëm në derivatin e aminoacidit me N të mbrojtur në fjalë duke qenë gjithashtu në mënyrë të përshtatshme të mbrojtura;
- (d) heqja e grupit N-mbrojtës nga produkti i marrë në hapin (c);
- (e) kryerja e hapave që korrespondojnë në thelb me hapat (c) dhe (d) duke përdorur derivatet e mbrojtura me N të aminoacideve të cilat në produktin përfundimtar të dëshiruar janë në pozicionet  $n-2$  deri në 1, çdo grup(e) funksional që mund të jenë të pranishme në derivatet e aminoacideve të mbrojtura me N në fjalë duke qenë gjithashtu të mbrojtura siç duhet;
- (f) nëse  $n$  nuk është 13, hapa të mëtejshëm që korrespondojnë në thelb me hapat (c) dhe (d) duke përdorur derivatet e mbrojtur me N në mënyrë të përshtatshme të aminoacideve të cilët në produktin përfundimtar të dëshiruar janë në pozicionet 13 deri në  $n + 1$ , çdo grup funksional të cilat mund të jenë të pranishme në derivatet e aminoacideve të mbrojtura me N në fjalë duke qenë gjithashtu të mbrojtura në mënyrë të përshtatshme;
- (g) shkëputjen e produktit të përfutur në këtë mënyrë nga mbështetësi i fortë;
- (h) ciklimin e produktit të shkëputur nga mbështetësi i ngurtë;
- (i) heqjen e çdo grupi mbrojtës të pranishëm në grupet funksionale të çdo anëtari të zinxhirit të mbetjeve të aminoacideve; dhe
- (j) nëse dëshirohet, konvertimin e produktit të marrë në këtë mënyrë në një kripë të pranueshme farmaceutikisht ose konvertimin e një kripe të pranueshme farmaceutikisht ose të papranueshme, të përfutur në këtë mënyrë në përbërjen e lirë përkatëse ose në një kripë, të ndryshme, të pranueshme farmaceutikisht.

(11) **11169**

(97) EP3609898 / 01/06/2022

(96) 18719276.0 / 13/04/2018

(22) 22/08/2022

(21) AL/P/ 2022/413

(54) **PËRBËRJE TË DOBISHME SI FRENUESE TË RET**

02/12/2022

(30) 201705971 13/04/2017 GB

(71) Cancer Research Technology Limited

Angel Building 407 St. John Street, London EC1V 4AD, GB



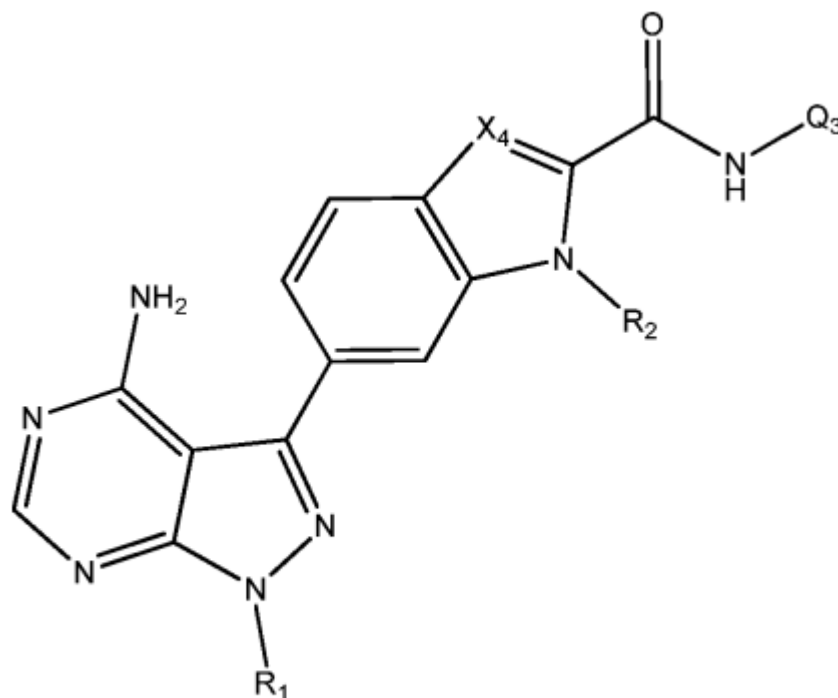
(72) HYND, George (Charles River Discovery 8-9 Spire Green Centre, Harlow Essex CM19 5TR); JORDAN, Allan (Cancer Research UK Manchester Institute Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG); NEWTON, Rebecca (Cancer Research UK Manchester Institute Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG); WASZKOWYCZ, Bohdan (C4X Discovery PLC Manchester One 53 Portland Street, Manchester M1 3LD) ;SUTTON, Jonathan Mark (Charles River Discovery 8-9 Spire Green Centre, Harlow Essex CM19 5TR)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku përbërja ka formulën strukturore Id të treguar më poshtë:



Id

ku:

$R_1$  është zgjedhur nga (1-6C)alkil, (3-10C)cikloalkil dhe heterociklil; ku secili prej zëvendësuesve të sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësuese të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkupto, ureido,  $NR_dR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_yR_c$  ku y është 0, 1 ose 2,  $SO_2N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)SO_2R_c$ ,  $Si(R_d)(R_c)R_e$  dhe  $(CH_2)_zNR_dR_c$  ku z është 1, 2 ose 3; ku  $R_c$ ,  $R_d$  dhe  $R_e$  janë secila të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga (1-6C)alkil dhe (3-6C)cikloalkil;

$R_2$  është hidrogjen;

$X_4$  është  $CR_n$ , dhe ku  $R_n$  është zgjedhur nga hidrogjen, halo, (1-4C)alkil dhe amino;

Q<sub>3</sub> është hidrogjen, (1-6C)alkil, (1-6C)alkoksi, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, heteroaril ose heterociklil;

ku Q<sub>3</sub> është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësuese të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (1-4C)alkil, halo, amino, ciano, hidroksi, NR<sub>t</sub>R<sub>u</sub>, dhe OR<sub>t</sub>, ku R<sub>t</sub> dhe R<sub>u</sub> janë secila të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; ose Q<sub>3</sub> është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:



ku:

L<sub>4</sub> mungon ose është (1-2C)alkilen;

L<sub>Q4</sub> mungon ose është O; dhe

Z<sub>4</sub> është hidrogjen, (1-6C)alkil, ose (3-8C)cikloalkil; ku Z<sub>4</sub> është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi, amino, hidroksi, (3-6C)cikloalkil, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, dhe OR<sub>x</sub>; ku R<sub>x</sub> dhe R<sub>y</sub> janë secila të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil.

**2.** Përbërja, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas pretendimit 1, ku R<sub>1</sub> është zgjedhur nga (1-6C)alkil, (3-10C)cikloalkil dhe heterociklil; ku secili prej zëvendësuesve të sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësuese të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, dhe Si(R<sub>d</sub>)(R<sub>c</sub>)R<sub>e</sub>; ku R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> dhe R<sub>e</sub> janë secila në mënyrë të pavarur (1-6C)alkil.

**3.** Përbërja, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku R<sub>1</sub> është zgjedhur nga (1-6C)alkil dhe (3-10C)cikloalkil; ku secili prej zëvendësuesve të sipërpërmendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësuese të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (1-4C)alkil, halo, amino, (1-4C)aminoalkil, ciano, karboksi, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, dhe Si(R<sub>d</sub>)(R<sub>c</sub>)R<sub>e</sub>; ku R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> dhe R<sub>e</sub> janë secila në mënyrë të pavarur (1-4C)alkil.

**4.** Përbërja, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku R<sub>1</sub> është *tert*-butil.

**5.** Përbërja, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku Q<sub>3</sub> është hidrogjen, (1-6C)alkil, (1-6C)alkoksi, aril, aril(1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil ose heteroaril; ku Q<sub>3</sub> është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë grupe zëvendësuese të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (1-4C)alkil, halo, hidroksi dhe OR<sub>t</sub>, ku secila R<sub>t</sub> është

zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe (1-4C)alkil; ose Q<sub>3</sub> është opsionalisht i zëvendësuar nga një grup i formulës:



ku:

L<sub>4</sub> mungon ose është (1-2C)alkilen;

L<sub>Q4</sub> mungon ose është O; dhe

Z<sub>4</sub> është hidrogjen, (1-6C)alkil ose (3-8C)cikloalkil.

6. Një përbërje, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sipas pretendimit 1, e cila është zgjedhur nga :

- 6-(4-Amino-1-ciklopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-etil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N,3-dimetil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-fluoro-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciklobutil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-etil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciklopropil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1-metilpirazol-3-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-tiazol-2-il-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-etoksi-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoroetil)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciklopropil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-[1-(2-hidroksietil)pirazol-3-il]-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-pirikloro)-1H-indol-2-karboksamid;

- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(3-pirikloro)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-[1-(2-metoksietil)pirazol-3-il]-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1-etilpirazol-3-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isoksazol-4-il-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-tiazol-5-il-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(3-tienil)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-hidroksietil)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-phenil-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-metilpirazol-3-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-metoksietoksi)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1-metilpirazol-3-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(ciklopropilmetoksi)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-etoksi-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-tert-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(ciklopropilmetil)-1H-indol-2-karboksamid;
- 6-(4-Amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-phenetil-1H-indol-2-karboksamid;

6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-benzil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isobutil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoroetil)-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metoksi-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-propil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-metoksietil)-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-butyl-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-tiazol-2-il-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isopropil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-[4-amino-1-(3-hidroksi-3-metil-ciklopentil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N,3-dimetil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-[4-amino-1-(3-metoksipropil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;  
6-(4-amino-1-ciklobutil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-2-karboksamid; dhe  
tert-butyl 3-[4-amino-3-[2-(metilkarbamoi)-1H-indol-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]azetidine-1-karboksilate.

- 7.** Një përbërje që është 6-(4-Amino-1-tert-butyl-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-[1-(2-fluoroetil)pirazol-3-il]-1H-indol-2-karboksamid, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj.
- 8.** Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, për përdorim në terapi.
- 9.** Një formulim farmaceutik që përfshin përbërjen sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, dhe një bartës ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
- 10.** Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ose një kripë, hidrat ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ose formulimi farmaceutik sipas pretendimit 9, për përdorim në trajtimin e kancerit.
- 11.** Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorimin sipas pretendimit 10, ku kanceri i sipërpërmendur është leuçemi, kancer i mushkërisë, kancer i zorrës së trashë, kancer i gjirit, kancer i mitrës, kancer i prostatës, kancer i mëlçisë, kancer i pankreasit, kancer i trurit, kancer i lëkurës, kanceri medular i tiroides ose kanceri i mushërisë me qeliza jo të vogla.
- 12.** Përbërja ose formulimi farmaceutik për përdorimin sipas pretendimit 10 ose 11, ku kanceri është një neoplazëm malinje, një tumor malinj, ose një tumor i ngurtë.

13. Përbërja ose formulimi farmaceutik për përdorimin sipas pretendimit 10, ku përbërja e formulës Id frenon përhapjen qelizore, rregullon përhapjen qelizore, frenon angiogjenezën, frenon metastazën, frenon pushtimin e qelizave tumorale në strukturat normale fqinje, ose promovon apoptozën.

14. Përbërja ose formulimi farmaceutik për përdorimin sipas pretendimit 10, ku përbërja e formulës Id frenon në mënyrë selektive aktivitetin e enzimës RET kinazë ndaj aktivitetit të enzimës KDR *in vitro* ose *in vivo*.

(11) **11171**

(97) EP3796897 / 22/06/2022

(96) 19731151.7 / 21/05/2019

(22) 22/08/2022

(21) AL/P/ 2022/414

(54) **PËRBËRJET PËR PARANDALIMIN DHE TRAJTIMIN E PREKJES TË LËKURËS APO MUKOZËS QË KANË NJË PËRBËRËS INFLAMATOR**

02/12/2022

(30) 201800005585 22/05/2018 IT

(71) Giuliani S.p.A.

Via Palagi, 2, 20129 Milano, IT

(72) BARONI, Sergio (Via Piazzolo 3, 24030 VILLA D'ADDA); MARZANI, Barbara (Via G. Marconi 13, 27020 Carbonara Al Ticino); PAUS, Ralf (Hummelsbuetteler Kirchenweg 82, 22339 HAMBURG); GIULIANI, Giammaria (Via Collina d'oro, 35, 6926 MONTAGNOLA) ;CHERET, Jérémy

(Rüschhausweg 17, 48149 Muenster)

(74) Krenar LOLOÇI

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

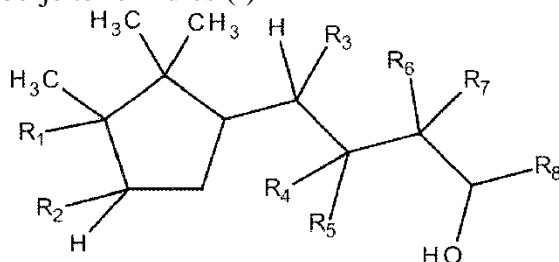
(57)

1. Pentanol sandal për përdorim në trajtimin topik të një sëmundjeje të lëkurës, skalpit ose mukozës duke nxitur një aktivitet imuno-stimulues i cili është ndermjetësuar nga dermcidina ku sëmundja është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga psoriaza, rosacea, folikuliti, skuqjet e lëkurës.

2. Një kompozim që përfshin një transportues fiziologjikisht të pranueshëm dhe pentanol sandal për përdorim sipas pretendimit 1.

3. Përdorimi kozmetik i pentanolit të sandaleve si trajtim kozmetik për kujdesin e lëkurës ku të paktën një zonë e lëkurës është prekur nga skuqja, skuqja e lëkurës, lëkura e kuqe.

4. Përdorimi kozmetik i një përbërje të formulës (I)



ku:

R<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> formojnë së bashku një lidhje të dyfishtë, ose R<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> formojnë së bashku një grup ciklopropil;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> janë të njëjta ose të ndryshme dhe të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, metili, ose R<sub>3</sub> dhe R<sub>4</sub> formojnë së bashku një lidhje të dyfishtë;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> janë të njëjta ose të ndryshme dhe të zgjedhura në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni, metili; ose R<sub>5</sub> dhe R<sub>6</sub> formojnë së bashku një lidhje të dyfishtë, ose R<sub>5</sub> dhe R<sub>6</sub> formojnë së bashku një grup ciklopropil;

R<sub>7</sub> = metil, ose etil;

R<sub>8</sub> = hidrogjen, ose metil,

për parandalimin ose trajtimin e bromhidrozës.

5. Përdorimi kozmetik i një kompozimi që përfshin një transportues fiziologjikisht të pranueshëm dhe një përbërje të formulës (I) sipas pretendimit 4.

(11) **11172**

(97) EP3601296 / 25/05/2022

(96) 18716193.0 / 30/03/2018

(22) 22/08/2022

(21) AL/P/ 2022/415

(54) **DERIVATE 2-OKSO-TIAZOL SI FRENUESE A2A DHE PËRBËRJE PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E KANCEREVE**

02/12/2022

(30) P180100778 28/03/2018 AR; 17163781 30/03/2017 EP; 17194084 29/09/2017 EP and 201762565281 P 29/09/2017 US

(71) iTeos Belgium SA

Rue des Frères Wright 29, 6041 Gosselies, BE

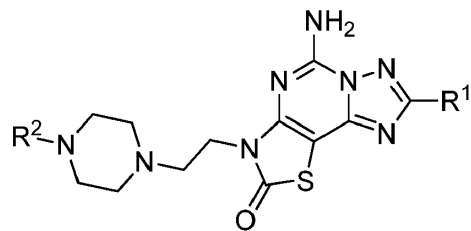
(72) CROSIGNANI, Stefano (Rue Collet 8, 1800 Vevey); GOMES, Bruno (27 rue de Paris, 68330 Huningue); HOUTHUYS, Erica (91 rue de la Houille, 7850 Petit-Enghien)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I)



(I)

ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku:

R<sup>1</sup> përfaqëson heteroaril me 5- ose 6-elemente ose aril me 5- ose 6-elemente, ku grupet heteroaril ose aril janë opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil (në mënyrë të preferuar metil) dhe halo (në mënyrë të preferuar fluoro ose kloro); në mënyrë të preferuar R<sup>1</sup> përfaqëson heteroaril me 5-elemente; më shumë në mënyrë të preferuar R<sup>1</sup> përfaqëson furil;

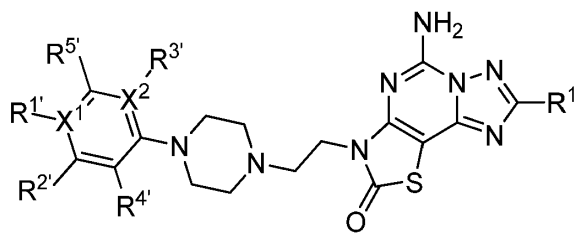
R<sup>2</sup> përfaqëson aril me 6-elemente ose heteroaril me 6-elemente,

ku grupet heteroaril ose aril janë opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga halo, alkil, heterociklil, alkoksi, cikloalkiloksi, heterocikliloksi, karbonil, alkilkarbonil, aminokarbonil, hidroksikarbonil, heterociklilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfonil, aminosulfonil, heterociklilsulfonil, alkilsulfonimidoil, karbonilamino, sulfonilamino dhe alkilsulfonealkil;

zëvendësuesit e sipërpërmendur që janë opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil;

ose grupet heteroaril ose aril janë opsionalisht të zëvendësuar me dy zëvendësues që formojnë bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkëngjitur një unazë aril me 5- ose 6-elemente, një unazë heteroaril me 5- ose 6-elemente, një unazë cikloalkil me 5- ose 6-elemente ose një unazë heterociklil me 5-ose 6-elemente; opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil.

## 2. Përbërja sipas pretendimit 1, e Formulës (Ia)



(Ia)

ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku:

R<sup>1</sup> është siç përcaktohet në pretendimin 1;

X<sup>1</sup> dhe X<sup>2</sup> përfaqësojnë secili në mënyrë të pavarur C ose N;

R<sup>1</sup> mungon kur X<sup>1</sup> është N; ose kur X<sup>1</sup> është C, R<sup>1</sup> përfaqëson H, halo, alkil, heterociklil, alkoksi, cikloalkiloksi, heterocikliloksi, karbonil, alkilkarbonil, aminokarbonil, hidroksikarbonil, heterociklilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfonil, aminosulfonil, heterociklilsulfonil, alkilsulfonimidoil, karbonilamino, sulfonilamino ose alkilsulfonealkil;

zëvendësuesit e sipërpërmendur që janë opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil;



$R^2$  përfaqëson H, halo, alkil, heterociklil, alkoksi, cikloalkiloksi, heterocikliloksi, karbonil, alkilkarbonil, aminokarbonil, hidroksikarbonil, heterociklilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfonil, aminosulfonil, heterociklilsulfonil, alkilsulfonimidoil, karbonilamino, sulfonilamino, ose alkilsulfonealkil;

zëvendësuesit e sipërpërmendur që janë opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid,

heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil;

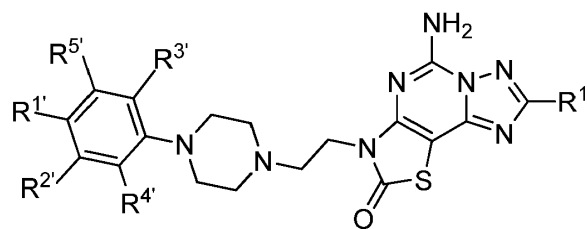
ose  $R^1$  dhe  $R^2$  formojnë bashkë me atomet te të cilët ata janë bashkëngjitur një unazë aril me 5- ose 6-elemente, një unazë heteroaril me 5- ose 6-elemente, një unazë cikloalkil me 5- ose 6-elemente ose një unazë heterociklil me 5-ose 6-elemente; opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil;

$R^3$  mundon kur  $X^2$  është N; ose kur  $X^2$  është C,  $R^3$  përfaqëson H ose halo; në mënyrë të preferuar kur  $X^2$  është C,  $R^3$  përfaqëson H ose F;

$R^4$  përfaqëson H ose halo, në mënyrë të preferuar  $R^4$  përfaqëson H ose F; dhe

$R^5$  përfaqëson H ose halo, në mënyrë të preferuar  $R^5$  përfaqëson H ose F.

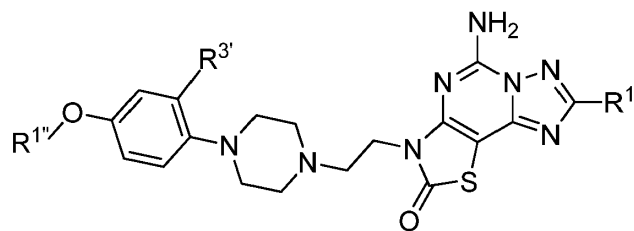
### 3. Përbërja sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, e Formulës (Ia-1)



(Ia-1)

ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  dhe  $R^5$  janë siç përcaktohen në pretendimin 2.

### 4. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, e Formulës (Ia-1a)



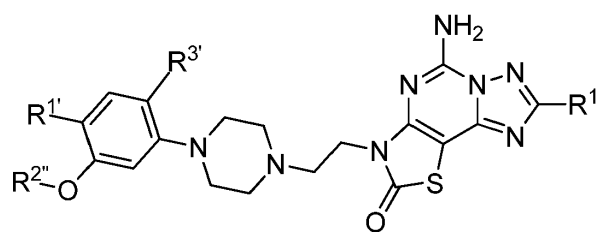
(Ia-1a)

ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku:

$R^1$  dhe  $R^3$  janë siç përcaktohen në pretendimin **2**; dhe

$R^{1''}$  përfaqëson një grup alkil ose heterociklil të zëvendësuar nga një ose më shumë grupe të zgjedhura nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil.

5. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **3**, e Formulës (Ia-1b)



(Ia-1b)

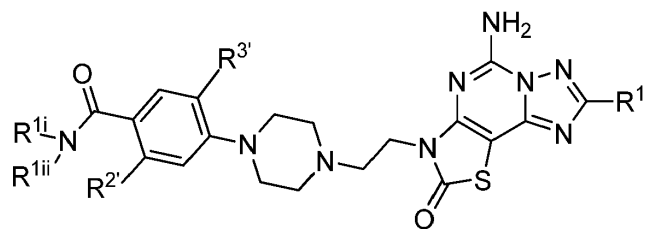
ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku:

$R^1$  dhe  $R^3$  janë siç përcaktohen në pretendimin **2**;

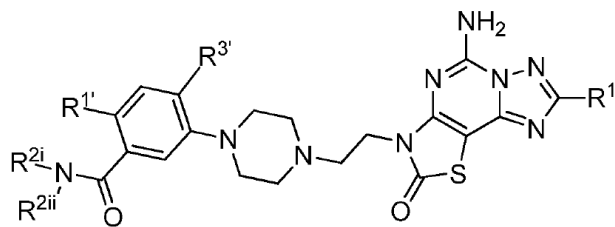
$R^1$  përfaqëson H ose halo, në mënyrë të preferuar  $R^1$  përfaqëson H ose F; dhe

$R^{2''}$  përfaqëson një grup alkil ose heterociklil të zëvendësuar nga një ose më shumë grupe të zgjedhura nga okso, halo, hidroksi, ciano, alkil, alkenil, aldehid, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkin, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfokside, alkilsulfoksidealkil, alkilsulfonil dhe alkilsulfonealkil.

6. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve **1** deri në **3**, e Formulës (Ia-1c) ose (Ia-1d)



(Ia-1c)



(Ia-1d)

ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku:

$R^1$  dhe  $R^3$  janë siç përcaktohen në pretendimin **2**;

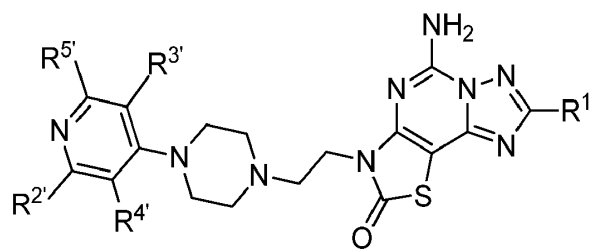
$R^1$  përfaqëson H ose halo, në mënyrë të preferuar  $R^1$  përfaqëson H ose F;

$R^2$  përfaqëson H ose halo, në mënyrë të preferuar  $R^2$  përfaqëson H ose F;

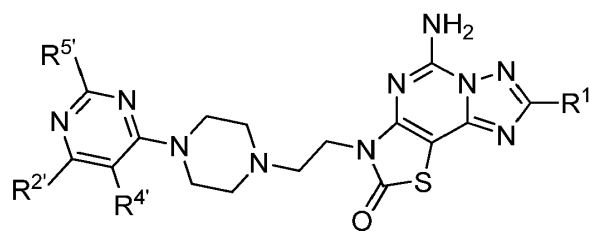
$R^{1i}$  dhe  $R^{1ii}$  përfaqësojnë secili në mënyrë të pavarur hidrogen, hidroksi, alkil, alkenil, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkinalkil, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfoksidadealkil ose alkilsulfonealkil; dhe

$R^{2i}$  dhe  $R^{2ii}$  përfaqësojnë secili në mënyrë të pavarur hidrogen, hidroksi, alkil, alkenil, heterociklilalkil, hidroksialkil, dihidroksialkil, hidroksialkilaminoalkil, aminoalkil, alkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, (heterociklil)(alkil)aminoalkil, heterociklil, heteroaril, alkilheteroaril, alkinalkil, alkoksi, amino, dialkilamino, aminoalkilkarbonilamino, aminokarbonilalkilamino, (aminokarbonilalkil)(alkil)amino, alkenilkarbonilamino, hidroksikarbonil, alkiloksikarbonil, aminokarbonil, aminoalkilaminokarbonil, alkilaminoalkilaminokarbonil, dialkilaminoalkilaminokarbonil, heterociklilalkilaminokarbonil, (alkilaminoalkil)(alkil)aminokarbonil, alkilaminoalkilkarbonil, dialkilaminoalkilkarbonil, heterociklilkarbonil, alkenilkarbonil, alkinilkarbonil, alkilsulfoksidadealkil ose alkilsulfonealkil.

**7. Përbërja sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, e Formulave (Ia-2) ose (Ia-3)**



(Ia-2)



(Ia-3)

ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, ku  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  dhe  $R^5$  janë siç përcaktohen në pretendimin **2**.

**8. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:**

3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-triazolo-4-il)metoksi-2fluorofenil)piperazine-1-il)etil)-5-amino-(8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidine-2(3H)-on;

5-((4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-okstiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)metil)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo [1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi)acetamide;  
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)-piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 (R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-hidroksietoksi) fenil)piperazin-1-il)etil)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoksi)acetik acid;  
 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)fenoksi)acetamide;  
 5-amino-3-(2-(4-(4-(2,3-dihidroksipropoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(4-(2-aminoetoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamide;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbenzamide;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(2-morfolinoetoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzenesulfonamide;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-metilbenzenesulfonamide;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(metilsulfonyl) fenil)piperazin-1-il)etil)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(4-(metilsulfinil) fenil)piperazin-1-il)etil)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)benzamide;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(3-(2-hidroksietoksi) fenil)piperazin-1-il)etil)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-okso-2-(piperazin-1-il)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-il)metoksi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperazine-1-karbonil) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(piperazin-1-il)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil) piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-aminoetil)-3-fluorobenzamide;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilamino)etil) benzamide;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluorobenzamide;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-hidroksietil)benzamide;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroksipropil)-3-fluorobenzamide;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)acetik acid;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo piperazin-1-il)-3,5-difluorofenoksi) acetik acid; [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)propanoik acid;

(S)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)propanoik acid;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)-2-metilpropanoik acid;

3-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)propanoik acid;

4-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)butanoik acid;

2-(3-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,6-difluorofenoksi) acetik acid;

2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi) acetik acid;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoic acid;

2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)etil) amino)acetamide;

2-((2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)etil)(metil)amino)acetamide;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(piperidin-4-iloksi) fenil)piperazin-1-il) etil)-8-(furan-2-il) thiazolo[5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(pirrolidin-3-iloksi)fenil)piperazin-1-il)eti l)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)-N-(2-(metilamino)etil) acetamide;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)-N-(2-(dimetilamino)etil) acetamide;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)-N-(2-aminoetil)acetamide;

(R)-2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)propanoik acid;  
 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)acetamide;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-metil-N-(2-(metilamino)etil) benzamide;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-N-metilbenzamide;  
 (R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(1-(dimetilamino) propan-2-il)-3-fluorobenzamide;  
 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)-N-metil-N-(2-(metilamino)etil) acetamide;  
 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi)-2-metilpropanoik acid;  
 (S)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi) propanoik acid;  
 (R)-2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi) propanoik acid;  
 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi)-N-(2-(metilamino)etil) acetamide;  
 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi)-N-(2-(dimetilamino)etil) acetamide;  
 5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluoro-N-metilbenzamide;  
 4-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo [5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi) butanoik acid;  
 3-(2-(4-(5-((1H-tetrazol-5-il)metoksi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-5-amino-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi) fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il) metoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metil (oksetan-3-il)amino)etil) benzamide;  
 4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-((2-hidroksietil)amino)etil) benzamide;  
 2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il) etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)etil) acetamide;  
 (S)-2-amino-N-(2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)etil)-3-metilbutanamide;  
 etil 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi) acetate;  
 2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi) acetonitrile;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(piridin-4-il) piperazin-1-il)etil)tiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-8-(furan-2-il)-3-(2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etil)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
 5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(6-fluoro-2-oksoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-difluorobenzamide;

5-amino-3-(2-(4-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-hidroksitetrahidrofuran-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(2-hidroksipropan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroksipropoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-5-(2-hidroksietoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-2-ilmetoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(morfolin-3-ilmetoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oksopirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-((2-oksopirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

2-(5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluorofenoksi)-N-(2-morfolinoetil)acetamide;

5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamide;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-3-ilmetoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(morfolin-2-ilmetoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

2-(4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluorofenoksi)-N-(2-morfolinoetil)acetamide;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-morfolinoetil)benzamide;

4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(morfolin-3-ilmetil)benzamide;

5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidini-3-iloksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1s,4s)-1-oksidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(((1r,4r)-1-oksidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamide;

(R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamide;

(S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamide;

(R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamide;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oksidiomorfolini-4-karbonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(1-oksidiomorfolino)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(R)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(S)-5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1s,4s)-1-oksidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(((1r,4r)-1-oksidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(S)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamide;

(R)-4-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksotiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-(2-(metilsulfinil)etil)benzamide;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oksidiomorfolini-4-karbonil)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e] [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

5-amino-3-(2-(4-(2-fluoro-4-(1-oksidiomorfolino)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;

(S)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroksipropoksi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;



(R)-5-amino-3-(2-(4-(5-(2,3-dihidroksipropoksi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
(S)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksothiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroksipropil)-2,4-difluorobenzamide;  
(R)-5-(4-(2-(5-amino-8-(furan-2-il)-2-oksothiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-3(2H)-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroksipropil)-2,4-difluorobenzamide;  
5-amino-3-(2-(4-(4-(azetidini-3-iloksi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
5-amino-3-(2-(4-(5-(azetidini-3-iloksi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
(S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(3-(metilsulfinil)propoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on;  
dhe kripëra ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

**9.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

**10.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

**11.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (+)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on.

**12.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

**13.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

**14.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on.

**15.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (R)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

**16.** Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **8**, ku përbërja është (R,S)-5-amino-3-(2-(4-(2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfinil)etoksi)fenil)piperazin-1-il)etil)-8-(furan-2-il)thiazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-on ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

**17.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve **1** deri në **16**, ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, dhe të paktën një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

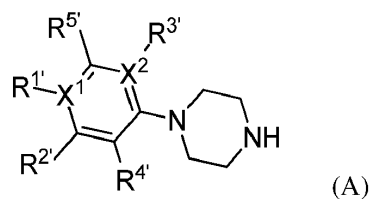
18. Medikamenti që përfshin një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

19. Një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 16 ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e kancerit.

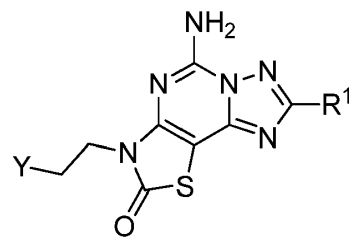
20. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 19, ku kanceri është zgjedhur nga kancere të gjirit, karcinoid, të qafës së mitrës, kolorektal, endometrial, glioma, të kokës dhe të qafës, të mushkërisë, melanoma, të vezores, pancreatic, prostatës, renal, gastrik, të tiroides dhe urotelial.

21. Një përbërje sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 16 ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj për përdorim si frenues A2A.

22. Proçesi për prodhimin e një përbërje të Formulës (Ia) sipas pretendimeve 2 deri në 16 ose një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj, **karakterizuar në atë që** ajo përfshin bashkimin mes ndërmjetësit amine të Formulës (A)



ku  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  dhe  $R^5$  janë siç përcaktohen në pretendimin 2; dhe ndërmjetësit të Formulës (B)



ku  $R^1$  është siç përcaktohet në pretendimin 2 dhe Y përfaqëson halo, alkilsulfoniloksi që ka 1 deri në 6 atome karbon ose arilsulfoniloksi që ka 6 deri në 10 atome karbon.

(11) **11157**

(97) EP3716992 / 10/08/2022

(96) 18825837.0 / 29/11/2018

(22) 23/08/2022

(21) AL/P/ 2022/416

(54) **PËRDORIMI I NJË ANTAGONISTI TË VEGF PËR TRAJTIMIN E ÇRREGULLIMEVE ANGIOGENIKE OKULARE**

18/11/2022

(30) 201762593033 P 30/11/2017 US; 201862644425 P 17/03/2018 US and 201862748782 P 22/10/2018 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US

(72) VITTI, Robert L. (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591); BERLINER, Alyson J. (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown New York 10591); CHU, Karen (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown New York 10591)

(74) Arben KRYEZIU

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

(57)

1. Një antagonist i VEGF për t'u përdorur në një metodë për trajtimin ose parandalimin e retinopatisë diabetike tek një pacient që ka nevojë për këtë trajtim apo parandalim, kur ky pacient nuk vuan nga edema makulare diabetike e shkaktuar në qendër, metodë e cila përfshin përdorimin tek syri i pacientit ,  
i dozave 5 mujore të ndjekura nga një ose më shumë doza sekondare çdo 8 javë prej rreth 2 mg të antagonistit të VEGF që është një molekulë chimere me bazë të receptorit të VEGF që përmban (1) domainin 2 analoge të imunoglobulinës (Ig) së një VEGFR1 dhe (2) domainin 3 Ig të VEGFR2, dhe (3) nje komponent multimerizant.
2. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e pretendimit 1 ku:
  - (a) antagonisti i VEGF
    - (i)përmban (1) një komponent të VEGFR1 që përbëhet nga amino acidet 27 deri 129 të SEQ ID NO:2; (2) një komponent të VEGFR2 që përmban amino acidet 130-231 të SEQ ID NO:2; dhe (3) një component multimerizimit që përmban amino acidet 232-457 të SEQ ID NO:2;
    - (ii) është aflibercept; ose
    - (iii) është konbercept, dhe/ose
  - (b) antagonisti i VEGF merret nëpërmjet injeksionit intravitreal.
3. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e pretendimeve 1 ose 2 kur:
  - (a) pacienti vuan nga retinopatia diabetike joproliferative;
  - (b) pacienti vuan nga retinopatia diabetike joproliferative e rëndë ose pjesërisht e rëndë;
  - (c) pacienti vuan nga retinopatia diabetike joproliferative e cila **karakterizohet nga** një nivel i Shkallës së Gjendjes së Rëndë të Retinopatisë Diabetike prej 47 ose 53;
  - (d) pacienti ka një rezultat të saktësisë së ETDRS të mprehtësisë së shikimit të korigjimit të vijës zero (BCVA) prej 69 ose më të madh; dhe/ose.
  - (e) shikimi i pacientit **karakterizohet nga** një mprehtësi e shikimit Snellen prej 20/40 ose më të mirë.
4. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1-3, kur:
  - (a) pacienti është një human; ose
  - (b) pacienti është një human i moshës 18 vjeç e lartë.
5. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1-4, kur pacienti nuk vuan nga:
  - neovaskularizimi retinal;
  - neovaskularizimi i segmentit anterior (ASNV);
  - hemorragjia e tajitjes qelqore të syrit; dhe/ose

- shkëputja retinale traksionale.

6. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 5, kur:

(a) pacienti ka retinopati diabetike joproliferative pa edema makulare diabetike; dhe/ose

(b) pacienti:

(i) vuan nga diabeti;

(ii) e ka hemoglobinën A1c prej rreth 8.5

(iii) ka një rezultat të ETDRS BCVA prej rreth 82;

(iv) ka një trashësi retinale qendrore prej rreth 247 µm;

(v) ka një rezultat të gjendjes së rëndë të retinopatisë diabetike prej 47 ose 53; dhe/ose

(vi) është rreth 56 vjeç.

7. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 6, kur tek pacienti përdoret antagonisti i VEGF për të paktën 24 javë dhe fiton një ose më shumë prej:

(i) të paktën një përmirësim prej 2 shkallësh nga vija zero në rezultatin e shkallës së gjendjes së rëndë të retinopatisë diabetike (DRSS);

(ii) të paktën një përmirësim prej 3 shkallësh nga vija zero në rezultatin e shkallës së gjendjes së rëndë të retinopatisë diabetike (DRSS);

(iii) një përmirësim në mprehtësinë e shikimit më të mirë korrigjuar të paktën prej rreth 1.9 gërmash (saktësi);

(iv) nuk pëson një pakësim të mprehtësisë së shikimit më të mirë për jo më shumë se 4 gërmash (saktësi);

(v) nuk i zhvillohen edema makulare diabetike;

(vi) nuk pëson komplikacione të frikshme në shikim;

(vii) nuk i zhvillohet retinopatia diabetike proliferative;

(viii) nuk i zhvillohet neovaskularizimi i segmentit anterior; dhe/ose

(ix) pëson një reduktim në trashësinë retinale qendrore prej rreth 19µm.

8. Antagonisti i VEGF për t'u përdorur në metodën e çdonjerit prej pretendimeve 1-7, kur antagonisti i VEGF është aflibercept.

(11) **11158**

(97) EP3756652 / 22/06/2022

(96) 20184418.0 / 07/01/2011

(22) 23/08/2022

(21) AL/P/ 2022/417

(54) **FORMULIME TË STABILIZUARA QË PËRMBAJNË ANTITRUPA TË RECEPTORIT ANTI-INTERLEUKIN-6 (IL-6R)**

18/11/2022

(30) 29322710 P 08/01/2010 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, US

(72) GRAHAM, Kenneth, S. (218 Robbout Road, Pleasant Valley, NY 12569); KAMEN, Douglas, E. (21 Lyndsey Lane, Poughquag, NY 12570); WALSH, Scott, M. (302 Watch Hill Dr, Tarrytown, NY 10591); DIX, Daniel, B (55 Memory Trail, LaGrangeville, NY 12540)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, Kutia Postare 8198

(57)

1. Një penë ose pajisje autoinjektimi për shpërndarje (dhënie ilaçi) që përmban një formulim farmaceutik, ku ky formulim farmaceutik përmban:

(i) një antitrop human që lidhet në mënyrë specifike me receptorin interleukin-6 human (hIL-6R), ku antitropi përmban një regjion variabël të zinxhirit të rëndë i cili përbëhet nga sekuenca e amino acidit të SEQ ID NO:18 dhe një regjion variabël të zinxhirit të lehtë i përbërë nga sekuenca e amino acidit të SEQ ID NO:26;

(ii) histidinë me një koncentrim prej nga 10 mM deri 25 mM;

(iii) angininë me një koncentrim prej nga 25 mM deri 50 mM;

(iv) sukrozë në një sasi prej nga 5% deri 10% w/v; dhe

(v) polisorbitat 20 në një sasi prej nga 0.1% deri në 0.2% w/v.

2. Pena ose pajisje autoinjektimi për shpërndarje ilaçi e pretendimit 1, ku antitropi ka një koncentrim prej nga 5 mg/ml deri në 200 mg/ml.
3. Pena ose pajisje autoinjektimi për shpërndarje ilaçi e pretendimit 1 ose 2, ku formulimi ka një pH prej  $6 \pm 1\%$ .
4. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3, ku të paktën 90% e formës rrënjë e antitropit riaftësohet pas nëntë muajsh ruajtjeje në 5°C, siç përcaktohet nga SE-HPLC (kromatografia likuide e kryerjes së përjashtimit të masës).
5. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3, ku të paktën 95% e formës rrënjë e antitropit riaftësohet pas nëntë muajsh ruajtjeje në 5°C, siç përcaktohet nga SE-HPLC (kromatografia likuide e kryerjes së përjashtimit të masës).
6. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 3, ku të paktën 96% e formës rrënjë e antitropit riaftësohet pas nëntë muajsh ruajtjeje në 5°C, siç përcaktohet nga SE-HPLC (kromatografia likuide e kryerjes së përjashtimit të masës).
7. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi e pretendimit 1, që përmban:
  - (i) 25 deri në 200 mg/mL të një antitropi human që lidhet në mënyrë specifike me receptorin interleukin-6 human (hIL-6R), ku antitropi përmban një regjion variabël të zinxhirit të rëndë që përbëhet nga sekuenca amino acide e SEQ ID NO: 18 dhe një regjion variabël të zinxhirit të lehtë që përbëhet nga sekuenca amino acide e SEQ ID NO:26
  - (ii) rreth 25 mM histidinë;
  - (iii) rreth 5% sukrozë;
  - (iv) rreth 0.2% polisorbitat 20; dhe
  - (v) rreth 50 mM arginin, ku “rreth” do të thotë  $\pm 1\%$ .
8. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi e pretendimit 1, që përmban:

- (i) 25 rreth 175 mg/mL të njw antitropi human që lidhet në mënyrë specifike me receptorin interleukin-6 human (hIL-6R), ku antitropi përmban një çift sekuece amino acide të regjionit variabël të zinxhirit të rëndë dhe të zinxhirit të lehtë (HCVR / LCVR) të SEQ ID NOs:18/26;
- (ii) rreth 25 mM histidinë;
- (iii) rreth 5% sukrozë;
- (iv) rreth 0.2% polisorbat 20; dhe
- (v) rreth 50 mM arginin, ku “rreth” do të thotë  $\pm 1\%$ .

9. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku antitropi human që lidhet në mënyrë specifike me hIL-6R konsiston në dy zinxhirë të rëndë dhe dy zinxhirë të lehtë, secili nga zinxhirat e rëndë përfshin regjionin variabël të zinxhirit të rëndë që përmban sekuecën amino acide të SEQ ID NO: 18 dhe një regjion konstant të zinxhirit të rëndë, dhe secili nga zinxhirët e lehtë përfshin regjionin variabël të zinxhirit të lehtë që përmban sekuecën amino acide të SEQ ID NO: 26 dhe një regjion konstant të zinxhirit të lehtë.
10. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku antitropi human që lidhet në mënyrë specifike me hIL-6R përbëhet nga dy zinxhirë të rëndë dhe dy zinxhirë të lehtë, secili nga zinxhirat e rëndë përfshin regjionin variabël të zinxhirit të rëndë që përmban sekuecën amino acide të SEQ ID NO: 18 dhe një regjion konstant të zinxhirit të rëndë, dhe secili nga zinxhirët e lehtë përfshin regjionin variabël të zinxhirit të lehtë që përmban sekuecën amino acide të SEQ ID NO: 26 dhe një regjion konstant të zinxhirit të lehtë.
11. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku pajisja e shpërndarjes së ilaçit është një pajisje shpërndarëse në formë pene.
12. Pajisja shpërndarëse në formë pene e pretendimit 11, ku kjo pajisje shpërndarëse është një pajisje shpërndarëse ilaçi në formë pene e ripërdorueshme.
13. Pajisja shpërndarëse në formë pene e pretendimit 11, ku kjo pajisje shpërndarëse është një pajisje shpërndarëse ilaçi në formë pene një përdorimshe.
14. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku kjo pajisje shpërndarëse është një pajisje shpërndarëse ilaçi autoinjektuese.
15. Pena ose pajisja autoinjektimit për shpërndarje ilaçi sipas çdonjerit prej pretendimeve 1 deri në 14 për t'u përdorur për dhënien e formulimit farmaceutik në mënyrë subkutane (nën lëkurë).

(11) **11159**

(97) EP3860687 / 29/06/2022

(96) 19789824.0 / 27/09/2019

(22) 23/08/2022

(21) AL/P/ 2022/418

(54) **SISTEMET E PËRCAKTIMIT TË STATUSIT BRENDË NJË STRUKTURE TË NJË PAJISJEJE INJEKTIMI**

18/11/2022

(30) 201862740539 P 03/10/2018 US and 201962818308 P 14/03/2019 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) ADAMS, John William (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); CONNAUGHTON, Eoin Patrick (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); DIELS, Toon (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); KATUIN, Joseph Edward (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); PSZENNY, Sean Matthew (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); SAVAGE, Miriam Elizabeth (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); SWEENEY, Fiachra (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); VAES, Stefan Mathieu Alfons (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); WIESLER, Adam Nathaniel (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, Kutia Postare 8198

(57)

1. Strukturë e një pajisjeje për injektim që përfshin:

një fole e pajisjes (38) që ka një skaj të afërt dhe një skaj në distancë, fole e cila përcakton një volum të brendshëm që shtrihet përgjatë një aksi gjatësor midis skajit të afërt dhe skajit në distancë, dhe një vrimë (hapje) të afërt në skajin e afërt të folesë që komunikon me volumin e brendshëm të folesë së pajisjes e cila përbëhet nga:

një pjesë e kapëshme nga përdoruesi(37) e konfiguruar në atë mënyrë që të kapet nga dora e përdoruesit, ku pjesa e kapëshme nga përdoruesi shtrihet në një distancë të parë radiale me drejtim jashtë nga aksi gjatësor, dhe një pjesë fundore ndriçuese me drejtim jashtë (39) në skajin e afërt të folesë pranë vrimës së afërt, ku pjesa fundore ndriçuese me drejtim jashtë shtrihet në një distancë të dytë radiale me drejtim jashtë nga aksi gjatësor, distancë e cila është më e madhe se distanca e parë radiale;

një strukturë shiringe (22) të paktën pjesërisht e vendosur në volumin e brendshëm, ku kjo strukturë shiringe përfshin (i) një bucelë (kuti) e konfiguruar për të mbajtur medikamentin (ilaçin), (ii) një piston i konfiguruar për të rrëshqitur përgjatë aksit gjatësor brenda bucelës, dhe (iii) një gjilpërë injektimi që zgjatet nga bucela;

një mekanizëm shtytës (24) i konfiguruar për të lëvizur strukturën e shiringës nga pozicioni i magazinimit drejt një pozicioni për injektim, dhe të shtyjë pistonin afërsisht brenda bucelës kështu që të mund të shpërndajë medikamentin nga bucela në vendin e shpërndarjes, dhe **që karakterizohet në atë që** struktura e pajisjes përmban

një ose më shumë tabela rrethore (PCBs) të vendosura brenda pjesës fundore ndriçuese me drejtim jashtë të folesë së pajisjes, ku këto një ose më shumë tabela rrethore (PCBs) përcaktojnë një hapje (83) nëpërmjet të cilës një pjesë e strukturës së shiringës është e konfiguruar për të kaluar gjatë momentit të shpërndarjes, ku ato një ose më shumë PCBs kryesore shtrihen në një distancë radiale larg nga aksi gjatësor distancë e cila është më e madhe se sa distanca e parë radiale, dhe ku ato një ose më shumë PCBs kryesore përfshijnë të paktën një antenë me radio frekuencë pa tel (RF) dhe një qark përpunues i konfiguruar për të transmetuar pa tel të dhënat tek një pajisje e jashtme nëpërmjet të paktën një antene pa tel RF.

2. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1, ku distanca e parë radiale është 10 mm ose më pak.

3. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1, ku distanca e parë radiale është 8 mm ose më pak, dhe ku ato një ose më shumë PCBs shtrihen 15 mm ose më shumë në mënyrë radiale me drejtim jashtë nga aksi gjatësor.
4. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1, ku ato një ose më shumë PCBs kryesore përmbajnë edhe një ose më shumë sensorë të vendosur pranë hapjes proksimale, ku çdo sensor është i konfiguruar në mënyrë të atillë që të përcaktojë kontaktin me indin e lëkurës.
5. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 4, ku ato një ose më shumë sensorët përbëjnë një numër të madh sensorësh që rrethojnë hapjen proksimale, ku çdo sensor është i konfiguruar që të përcaktojë kontaktin me indin e lëkurës bazuar në rezistencën elektrike të matur, dhe secili nga sensorët është i vendosur në një distancë radiale me drejtim jashtë nga aksi gjatësor, distancë e cila është më e madhe se distanca e parë radiale.
6. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 5, ku secili nga sensorët është vendosur 10 mm ose më shumë në mënyrë radiale me drejtim jashtë nga aksi gjatësor.
7. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 5, ku secili nga sensorët është vendosur 15 mm ose më shumë në mënyrë radiale me drejtim jashtë nga aksi gjatësor.
8. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 5, që përfshin edhe një ose më shumë dioda dritë lëshuese (LEDs) të integruara me folenë e pajisjes, ku qarku i përpunimit është i konfiguruar për të siguruar përdoruesit një tregues që paraqet se cili nga sensorët individualë nga numri i madh i sensorëve përcakton kontaktin me indin e lëkurës, dhe cili nga sensorët individualë të numrit të madh të sensorëve nuk e përcakton kontaktin me indin e lëkurës, duke përdorur këto një ose më shumë LEDs.
9. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 5, ku qarku i përpunimit është i konfiguruar për të transmetuar, nëpërmjet një transmetuesi të dhënash pa tel, tek një pajisje e jashtme, të dhënat që tregojnë se cili nga sensorët individualë nga numri i madh i sensorëve, përcakton kontaktin me indin e lëkurës, dhe cili nga sensorët individualë të numrit të madh të sensorëve nuk e përcakton kontaktin me indin e lëkurës.
10. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1, që përfshin edhe një ose më shumë PCBs sekondare të çiftuara në mënyrë komunikative me ato një ose më shumë PCBs –të kryesore, ku ato një ose më shumë PCBs-të sekondare shtrihen paralel me aksin gjatësor dhe përfshijnë një ose më shumë sensorë.
11. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1, që përfshin edhe një sensor temperature i vendosur pranë bucelës, ku qarku i përpunimit është konfiguruar në mënyrë që të vlerësojë një temperaturë të medikamentit bazuar në një të dhënë të sensorit të temperaturës.
12. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1, që përfshin edhe një sensor me mikro-stakues i konfiguruar për të përcaktuar nëse struktura e shiringës gjendet të paktën në një nga pozicionet e magazinimit, pozicionit të injektimit, dhe pozicionit të tërheqjes.
13. Pajisja e injektimit e pretendimit 12, ku sensori me mikro-stakues është vendosur në ato një ose më shumë PCBs-të kryesore.
14. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 1 që përfshin edhe:



një magnet të konfiguruar për të ruajtur një distancë aksiale të fiksuar nga pistonit ndërkohë që ai rrëshqet përgjatë aksit gjatësor brenda bucelës ; dhe një magnetometër të parë të vendosur tek ato një ose më shumë PCBs-të kryesore, i konfiguruar për të prodhuar një sinjal të parë bazuar në një fushë magnetike të perceptuar të magnetit; ku qarku i përpunimit është i konfiguruar për të vlerësuar një pozicion aksial të pistonit përgjatë aksit gjatësor në bucelë , bazuar në të paktën pjesërisht në të dhënën e sinjalit të parë nga magnetometri i parë.

15. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 14, që përfshin edhe të paktën një magnetometër të dytë, i cili është i vendosur veçan nga ato një ose më shumë PCBs-të kryesore dhe prane bucelës , ku ky magnetometër i dytë është i konfiguruar për të prodhuar një sinjal të dytë bazuar në një fushë magnetike të perceptuar të magnetit, ku qarku i përpunimit është i konfiguruar për të vlerësuar pozicionin aksial të pistonit bazuar në të dyja: në prodhimin e sinjalit të parë nga magnetometri i parë dhe në prodhimin e sinjalit të dytë nga magnetometri i dytë.
16. Struktura e pajisjes së injektimit e pretendimit 15, ku magnetometri i dytë është vendosur në mënyrë radiale më pranë aksit gjatësor se sa magnetometri i parë.

(11) **11160**

(97) EP3829054 / 25/05/2022

(96) 21151660.4 / 31/05/2017

(22) 24/08/2022

(21) AL/P/ 2022/420

(54) **IMPIANT ENERGJIE SOLARI**

18/11/2022

(30) 20160927 31/05/2016 NO and 20170728 03/05/2017 NO

(71) Ocean Sun AS

Snarøyveien 20, 1360 Fornebu, NO

(72) BJØRNEKLETT, Børge (Vollsveien 216, 1359 Eiksmarka)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një impiant lundruer energjie fotovoltaike që përmban një shtresë elastike (2), shtresë (2) që fiksohet tek një element lundruer pafund, gjatësor (3') që qarkon shtresën (2), **që karakterizohet në atë që** shtresa (2) organizohet në një sipërfaqe (33) të një trupi prej uji dhe në kontakt me të, shtresë (2) që ka një tërësi modulesh fotovoltaike (1) të fiksuar në të dhe që rrethohet nga elementi lundruer (3') në mënyrë që shtresa (2) të ndodhet brenda elementit lundruer (2).
2. Një impiant lundruer energjie fotovoltaike sipas pretendimit 1, ku shtresa (2) është bërë të paktën pjesërisht prej materiali që qëndron mbi ujë.
3. Një impiant lundruer energjie fotovoltaike sipas çdo pretendimi të mëparshëm, ku elementi lundruer (3') thelbësisht është rrethor.

4. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm, ku shtresa (2) fiksohet në shtratin e detit (5) nëpërmjet elementit lundruës (3').
5. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm, ku shtresa (2) përmban lidhje (9) që fiksojnë modulet (1) tek shtresa (2).
6. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm, ku shtresa (2) të paktën pjesërisht është bërë prej një materiali politileni, polipropileni, poliretani, EVA, gome ose kopolimeri sintetik, ose një kombinim i dy ose më shumë prej këtyre materialeve.
7. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm, ku shtresa është bërë prej tekstili të thurur, një rrjete, filmi, flete, pllake ose laminate të këtyre materialeve.
8. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm, ku secili modul (1) përmban një karkasë (8) dhe një laminat (12) i cili mbështjell një njësi solare më bazë-silikoni (13) të vendosur brenda karkasës (8).
9. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm, ku secili modul (1) ka një element ngurtësues (6,7,11) të organizuar të mbajë laminatin (12).
10. Një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm të lidhur me një rrjet elektrikiteti me bazë-toke.
11. Një fermë peshku që përmban një impiant lundruës energjie fotovoltaik sipas çdo pretendimi të mërrparshëm.

(11) **11173**

(97) EP3735226 / 10/08/2022

(96) 18834263.8 / 21/12/2018

(22) 24/08/2022

(21) AL/P/ 2022/421

(54) **KOMPOZIMET E INJEKTUESHME TË ANTIMYKOTIKËVE TRITERPENOID TË ENKAPSULUARA NË LIPOSOME**

05/12/2022

(30) 201862612893 P 02/01/2018 US

(71) Scynexis, Inc.

1 Evertrust Plaza, 13th Floor, Jersey City, NJ 07302, US

(72) MOTHERAM, Rajeshwar (17 Summerfield Blvd., Dayton, New Jersey 08810)

(74) Krenar LOLOÇI

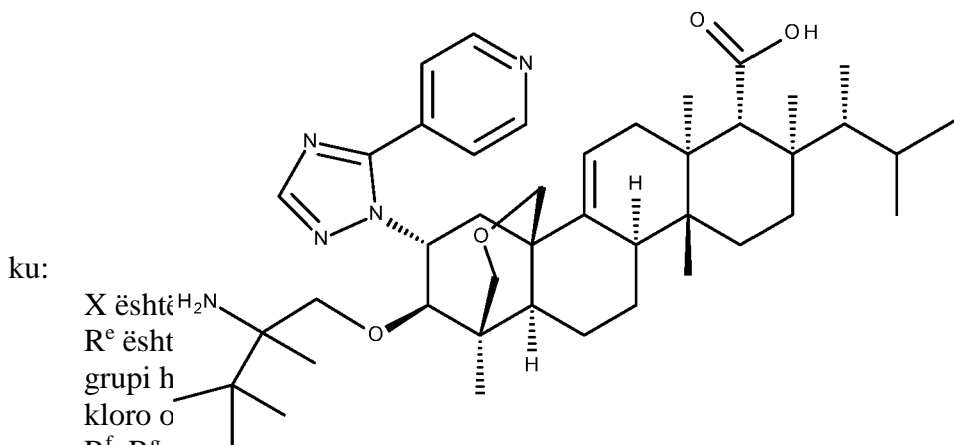
Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë

(57)

1. Një kompozim i injektueshëm që përfshin:

një fazë ujore; dhe

një ose më shumë vezikula njëstresore që çdonjëra përfshin fosfolipid dhe kolesterol, dhe çdonjëra enkapsulojnë një përbërje të Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj:



X është  $\text{H}_2\text{N}$   
 $\text{R}^e$  është  
 grupi h  
 kloro o

$\text{R}^f, \text{R}^g,$   
 $\text{R}^8$  është

$\text{R}^9$  është metil ose etil; dhe

$\text{R}^8$  dhe  $\text{R}^9$  janë marrë në mënyrë opsionale së bashku për të formuar një unazë të saturuar me 6 anëtarë që përmban 1 atom oksigjen,

përmban 1 ose 2 atome azoti ku  
 jë karbon unazor me fluor ose

$\text{C}_1\text{-C}_3$ alkil;

(II)

ku një ose më shumë vezikula njëstresore janë të hidratuara në fazën ujore.

2. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku përqendrimi i përbërjes së enkapsuluar të Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i saj në përbërjen e injektueshme është nga rreth 0.01 në rreth 50 mg/mL.

3. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku:

(a) faza ujore përfshin sheqer, në mënyrë opsionale ku sheqeri është zgjedhur nga monosakaridet, disakaridet dhe kombinimet e tyre, në mënyrë opsionale ku sheqeri është zgjedhur nga saharoza, trehaloza, laktoza, glukoza, fruktoza dhe galaktoza, dhe kombinimet e tyre; dhe/ose

(b) pH i fazës ujore është në rangun nga rreth 5.0 në rreth 7.0.

4. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku një ose më shumë vezikula njëstresore përfshijnë:

(a) fosfatidilkoline, acid fosfatidik, fosfatidilserine, fosfatidiletanolamine, fosfatidilglicerol, ose kombinime të tyre; ose

(b) fosfatidilkoline dhe fosfatidilglicerol, ku në mënyrë opsionale:

(i) fosfatidilkolina është zgjedhur nga dipalmitol fosfatidilkolina, distearoil fosfatidilkolina, fosfatidilkolina e vezëve, fosfatidilkolina e sojës, dilauroil fosfatidilkolina dhe dimiristoil fosfatidilkolina; dhe/ose

(ii) fosfatidilgliceroli është zgjedhur nga dipalmitol fosfatidilglicerol, distearoil fosfatidilglicerol, dilauroil fosfatidilglicerol dhe dimiristoil fosfatidilglicerol.

5. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i saj është i pranishëm në fshikëza në një sasi prej rreth 5 deri në rreth 12 mol përqind, fosfolipidi është i pranishëm në vezikula në një sasi prej rreth 50 deri në rreth 80 mol përqind, dhe kolesteroli është i pranishëm në vezikula në një sasi prej rreth 10 deri në rreth 30 mol përqind.

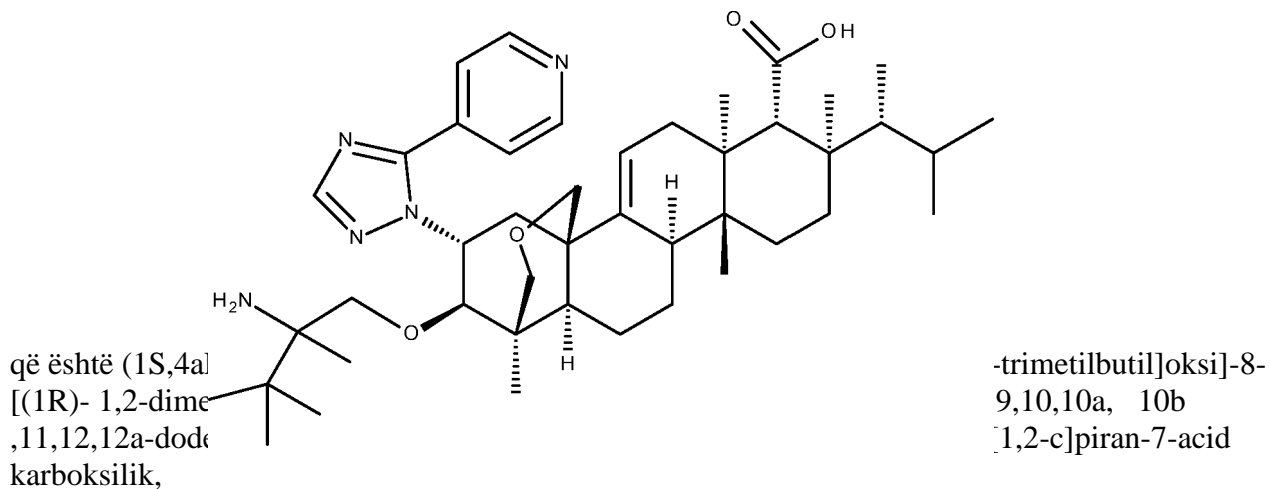
6. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku fosfolipidi përfshin fosfatidilglicerol dhe fosfatidilkoline, dhe raporti molar i: përbërjes së Formulës (I) ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj, ndaj fosfatidilglicerolit, ndaj fosfatidilkolines, ndaj kolesterolit, është 1: 2: 5: 2.5.

7. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, ku madhësia mesatare e grimcave të një ose më shumë vezikulave njëstresore është më pak se rreth 150 nm, në mënyrë opsionale më pak se rreth 100 nm, në mënyrë opsionale nga rreth 70 në rreth 80 nm.

8. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, që përfshin:

një fazë ujore; dhe

një ose më shumë fshikëza njëstresore që çdonjëra përfshin fosfolipid dhe kolesterol, dhe që çdonjëra enkapsulon një përbërje të Formulës (II) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj:

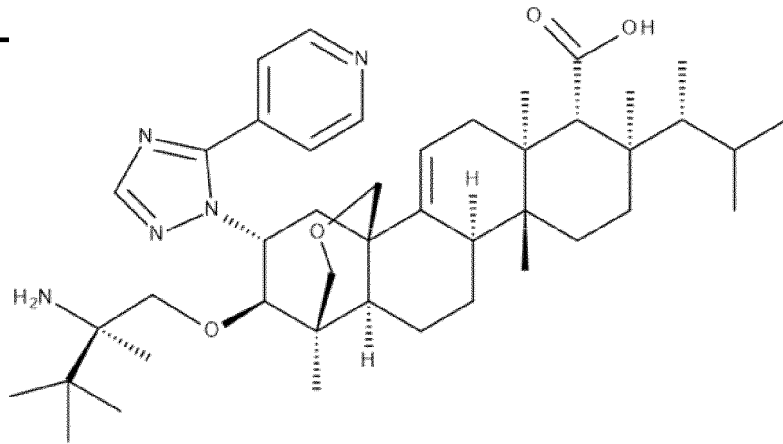


ku përqendrimi i përbërjes së enkapsuluar (II) është nga rreth 0.01 në rreth 50 mg/mL, ku fosfolipidi përfshin fosfatidilglicerol dhe fosfatidilkoline, ku raporti molar i: përbërjes së Formulës (II) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat i saj, ndaj fosfatidilglicerolit, ndaj fosfatidilkolines, ndaj kolesterolit është 1: 2: 5: 2.5, ku faza ujore përfshin nga sheqer dhe ka një pH prej rreth 5.0 deri në rreth 7.0, dhe ku një ose më shumë vezikula njëstresore janë të hidratuara në fazën ujore.

9. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 1, që përfshin:

një fazë ujore; dhe

një ose më shumë vezikula njëstresore që çdonjëra përfshin fosfolipid dhe kolesterol, dhe çdonjëra enkapsulojnë një përbërje të Formulës (IIa) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj:



që është (1S,4S)-2,3,3-trimetilbutil]oksi]-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-14-[5-(4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-dodekahidro-1,6a,8,10a-tetrametil-4H-1,4a-propano-2H-fenantro[1,2-c]piran-7-acid karboksilik, ku një ose më shumë vezikula njëstresore janë të hidratuara në fazën ujore.

10. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimit 9, ku një ose më shumë vezikula njëstresore enkapsulojnë përbërjen e Formulës (IIa).

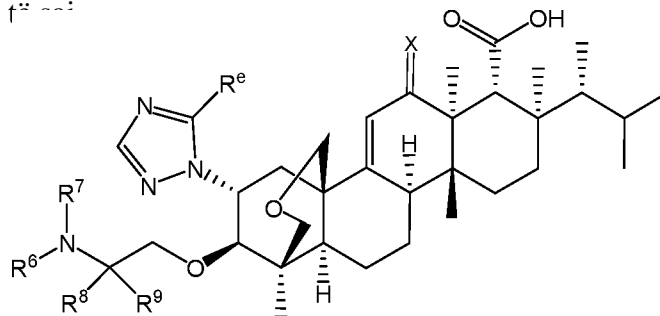
11. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimeve 1, 8 ose 9, ku një ose më shumë vezikula njëstresore enkapsulojnë një kripë farmaceutikisht të pranueshme të përbërjes së Formulës (I), Formulës (II) ose Formulës (IIa), ku në mënyrë opsionale një ose më shumë vezikula njëstresore enkapsulojnë kripën citrat të përbërjes së Formulës (I), Formulës (II) ose Formulës (IIa).

12. Kompozimi i injektueshëm sipas pretendimeve 1, 8 ose 9, për përdorim në një metodë të trajtimit të një infeksioni mykotik në një subjekt në nevojë për të, metodë që përfshin administrimin intravenoz të kompozimit të injektueshëm, ku në mënyrë opsionale subjekti është një njeri.

13. Kompozimi i injektueshëm për përdorim sipas pretendimit 12, ku infeksioni mykotik është:

- (a) shkaktuar nga *Candida* spp; ose
- (b) shkaktuar nga *Aspergillus* spp; ose
- (c) është kandidemia; ose
- (d) është aspergiloze invazive.

14. Një metodë për të bërë një kompozim të injektueshëm që përfshin një ose më shumë fshikëza njëstresore që çdonjëra enkapsulon një përbërje të Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të...



ku:  
 X është O ose H,  
 R<sup>e</sup> është C(O)NR<sup>g</sup> ose një grup heteroaril unazor me o anetare që përmban 1 ose 2 atome azoti ku grupi heteroaril është në mënyrë opsionale i mono-zëvendësuar në një karbon unazor me fluor ose kloro ose në një azot unazor me oksigjen;  
 R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>6</sup> dhe R<sup>7</sup> janë çdonjëri në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil;  
 R<sup>8</sup> është C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cikloalkil ose C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> cikloalkil-alkil;  
 R<sup>9</sup> është metil ose etil; dhe

R<sup>8</sup> dhe R<sup>9</sup> janë marrë në mënyrë opsionale së bashku për të formuar një unazë të saturuar me 6 anëtarë që përmban 1 atom oksigjen, metodë që përfshin:

- a) tretjen e fosfolipideve dhe kolesterolit në një alkool alifatik që ka një deri në pesë atome karboni për të formuar një tretësire të parë;
- b) tretjen e përbërjes së Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj në tretësirën e parë për të formuar një tretësirë të dytë;
- c) përzierjen e tretësirës së dytë;
- d) avullimin e tretësit nga tretësira e dytë për të prodhuar një dispersion fosfolipid-kolesterol që përmban përbërjen e Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj;
- e) hidratimi i dispersionit fosfolipid-kolesterol që përmban përbërjen e Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj me një tretësirë sheqeri për të prodhuar një suspension të hidratuar; dhe
- f) formimin, nga suspensioni i hidratuar, një ose më shumë vezikula njëstresore që çdonjëra përfshin fosfolipid dhe kolesterol dhe që enkapsulojnë përbërjen e Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat të saj.

**15.** Metoda sipas pretendimit 14, ku:

- (a) alkooli alifatik është zgjedhur nga metanoli ose etanoli; dhe/ose
- (b) tretësira e sheqerit përfshin sheqer të zgjedhur nga monosakaridet, disakaridet dhe kombinimet e tyre, ku në mënyrë opsionale sheqeri është zgjedhur nga saharoza, trehaloza, laktoza, glukozja, fruktoza dhe galaktoza, dhe kombinimet e tyre.

**16.** Metoda sipas pretendimit 14, ku rreth 90% ose më shumë e sasisë së përbërjes së Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i saj i pranishëm gjatë hapit (b) është enkapsuluar gjatë hapit (f) në një ose më shumë vezikula njëstresore, ku në mënyrë opsionale rreth 95% ose më shumë e sasisë së përbërjes së Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i saj i pranishëm gjatë hapit (b) enkapsulohet gjatë hapit (f) në një ose më shumë vezikula njëstresore.

**17.** Metoda sipas pretendimit 14, ku përbërja e Formulës (I) ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i saj është i pranishëm në vezikulat në një sasi prej rreth 5 deri në rreth 12 mol për qind.

**18.** Metoda sipas pretendimit 14, ku fosfolipidi përfshin fosfatidilglicerol dhe fosfatidilkoline, dhe ku raporti molar i: përbërjes së Formulës (I) ose një kripë kripe farmaceutikisht të pranueshme ose hidrat i saj, ndaj fosfatidilglicerolit, ndaj fosfatidilkolines, ndaj kolesterolit është 1 : 2 : 5 : 2.5.

**19.** Metoda sipas pretendimit 14, ku:

- (a) gjatë hapit (f), sonikimi, përzierja mikrofluidike, homogjenizimi ose një kombinim i tyre është përdorur për të formuar një ose më shumë vezikula njëstresore; dhe/ose
- (b) metoda përfshin më tej sterilizimin e një ose më shumë vezikulave njëstresore të prodhuara në hapin (f); dhe/ose
- (c) metoda përfshin më tej liofilizimin e një ose më shumë vezikulave njëstresore të prodhuara në hapin (f).

**20.** Metoda sipas pretendimit 14, ku madhësia mesatare e grimcave të një ose më shumë vezikulave njëstresore është më e vogël se rreth 150 nm, në mënyrë opsionale më pak se rreth 100 nm, në mënyrë opsionale nga rreth 70 në rreth 80 nm.

(11) **11161**

(97) EP3612531 / 24/08/2022

(96) 18787582.8 / 17/04/2018

(22) 26/08/2022

(21) AL/P/ 2022/426

(54) **AGJENTË QË NXISIN APOPTOZËN**

24/11/2022

(30) 201762486965 P 18/04/2017 US and 201762572417 P 14/10/2017 US

(71) Shanghai Fochon Pharmaceutical Co., Ltd. and Fochon Pharmaceuticals, Ltd.

Room 512 Building A No. 1289 Yishan Road, Shanghai 200233, CN ;No. 565 Tushan Road, Nan'an District Chongqing 400061, CN

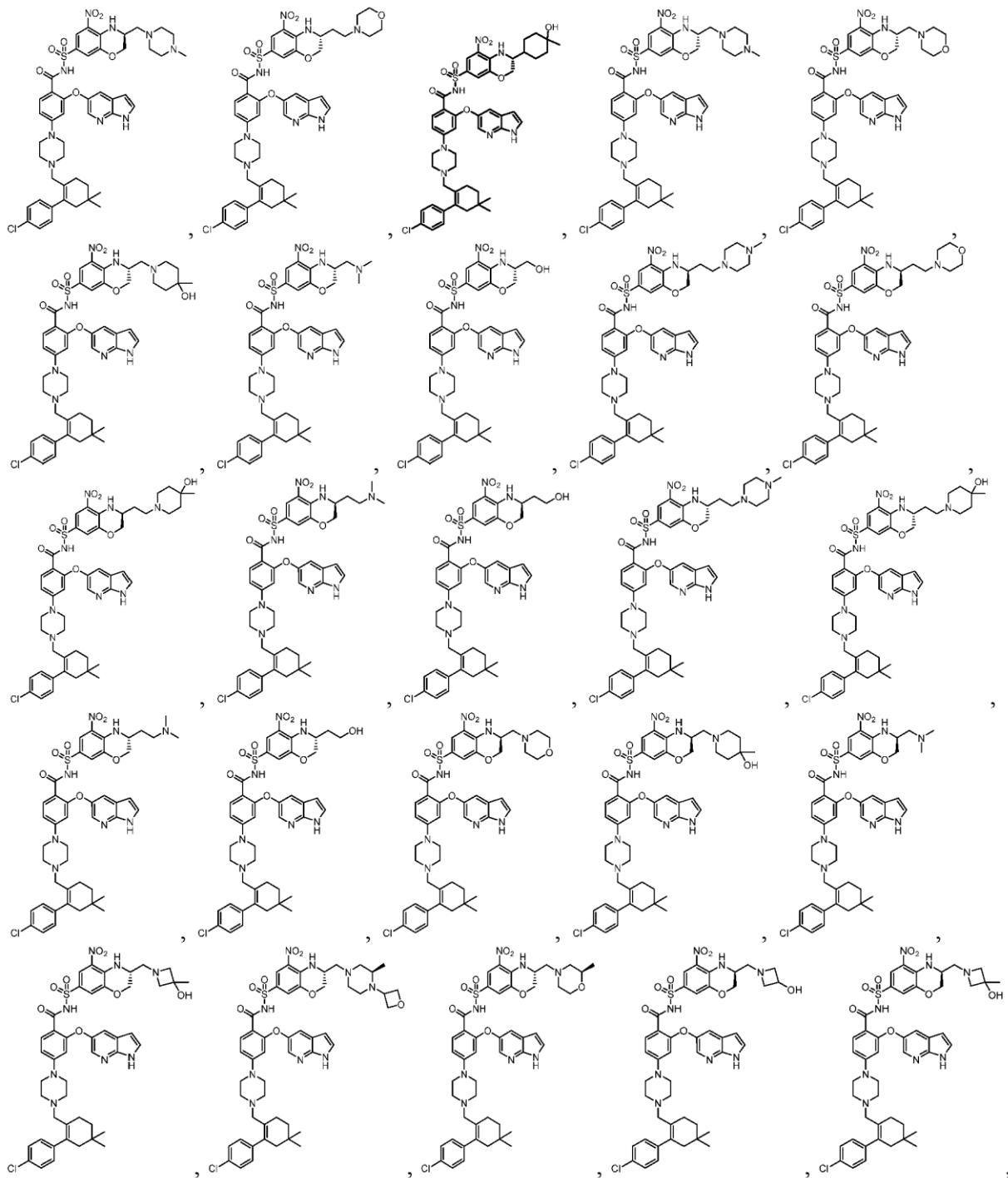
(72) LIU, Hongbin (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); RONG, Yue (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); ZHANG, Huajie (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); CHEN, Zhifang (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); TAN, Rui (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); HE, Chengxi (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); LI, Zhifu (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); ZHOU, Zuwen (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); TAN, Haohan (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); RAN, Kai (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); WANG, Xianlong (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); ZOU, Zongyao (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); JIANG, Lihua (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); LIU, Yanxin (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); ZHAO, Xingdong (565 Tushan Road Nan'an District, Chongqing 400061); WANG, Weibo (62 Sanders Ranch Road, Moraga CA 94556) ;FU, Jiemin (2 Yangliu Road, Bldg F Yubei District, Chongqing 401121)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

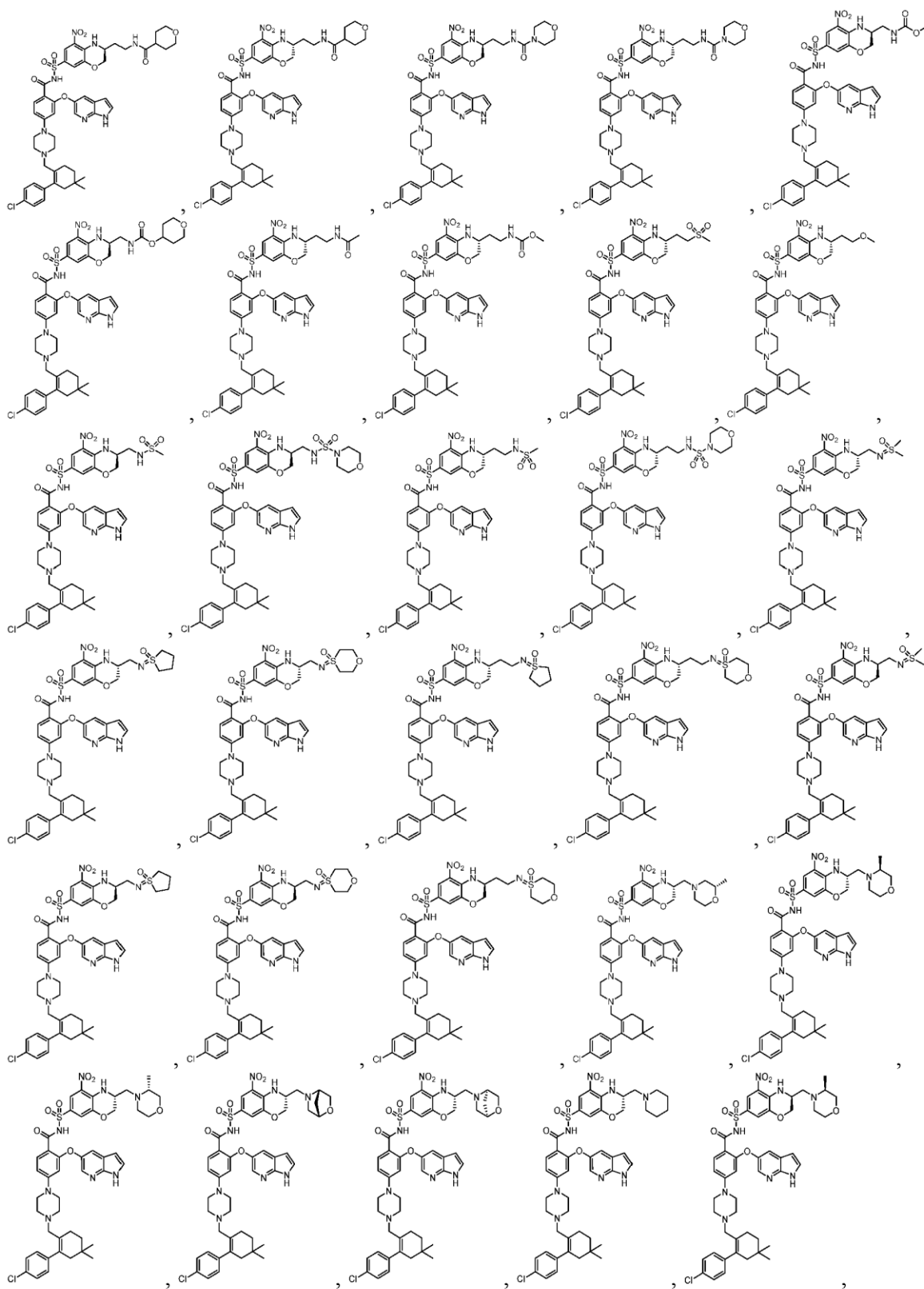
(57)

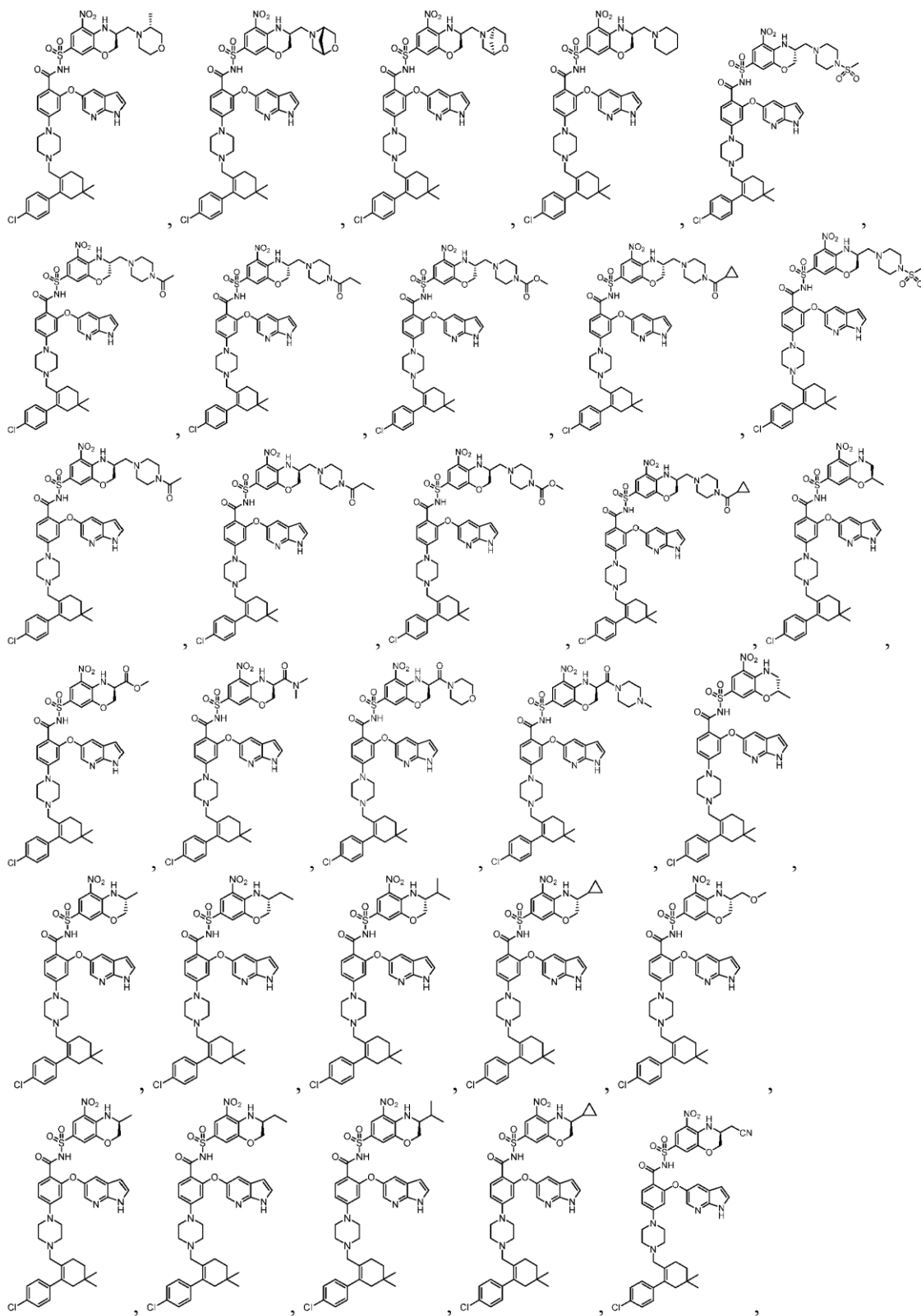
1. Një komponim i përzgjedhur nga

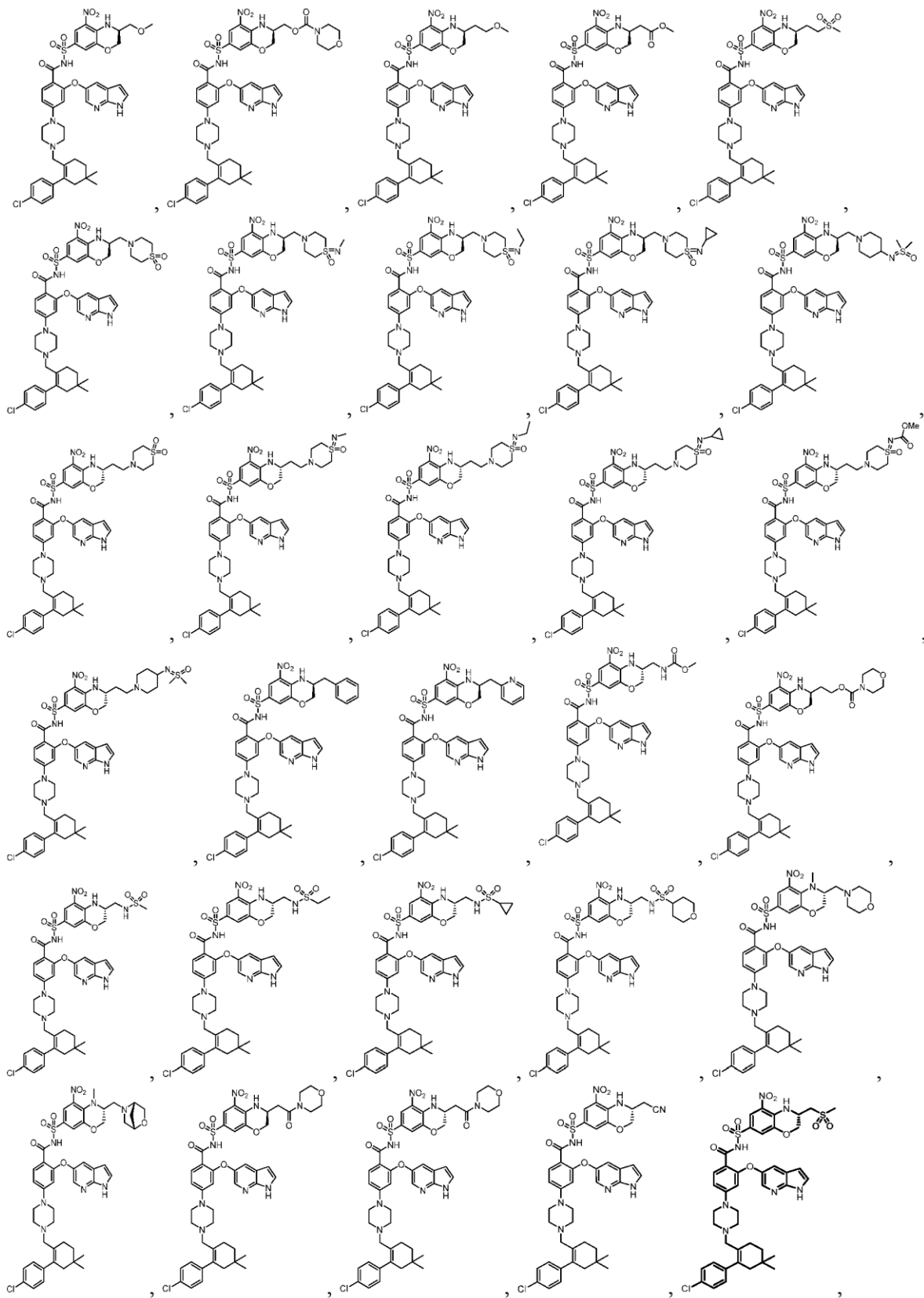




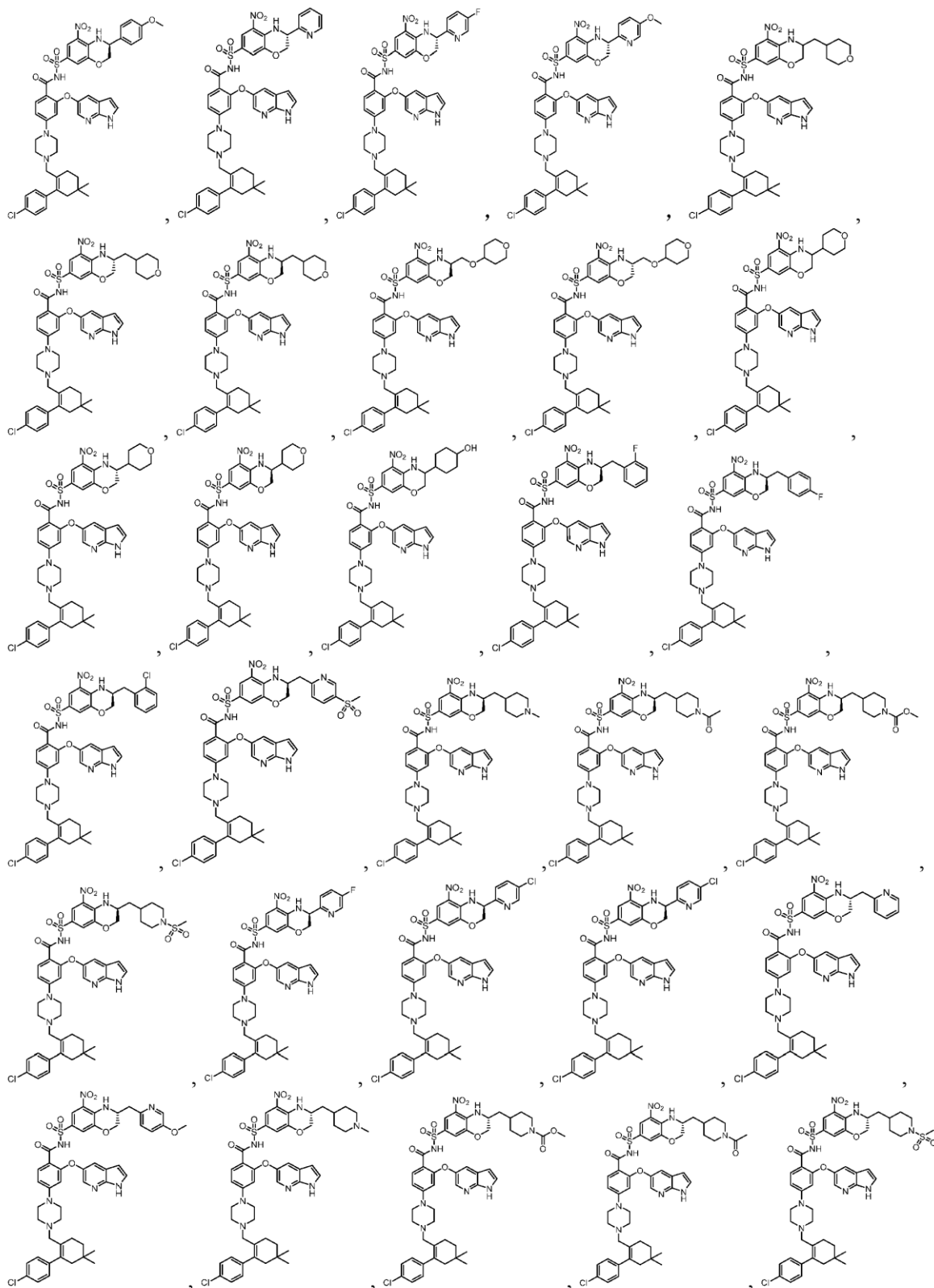




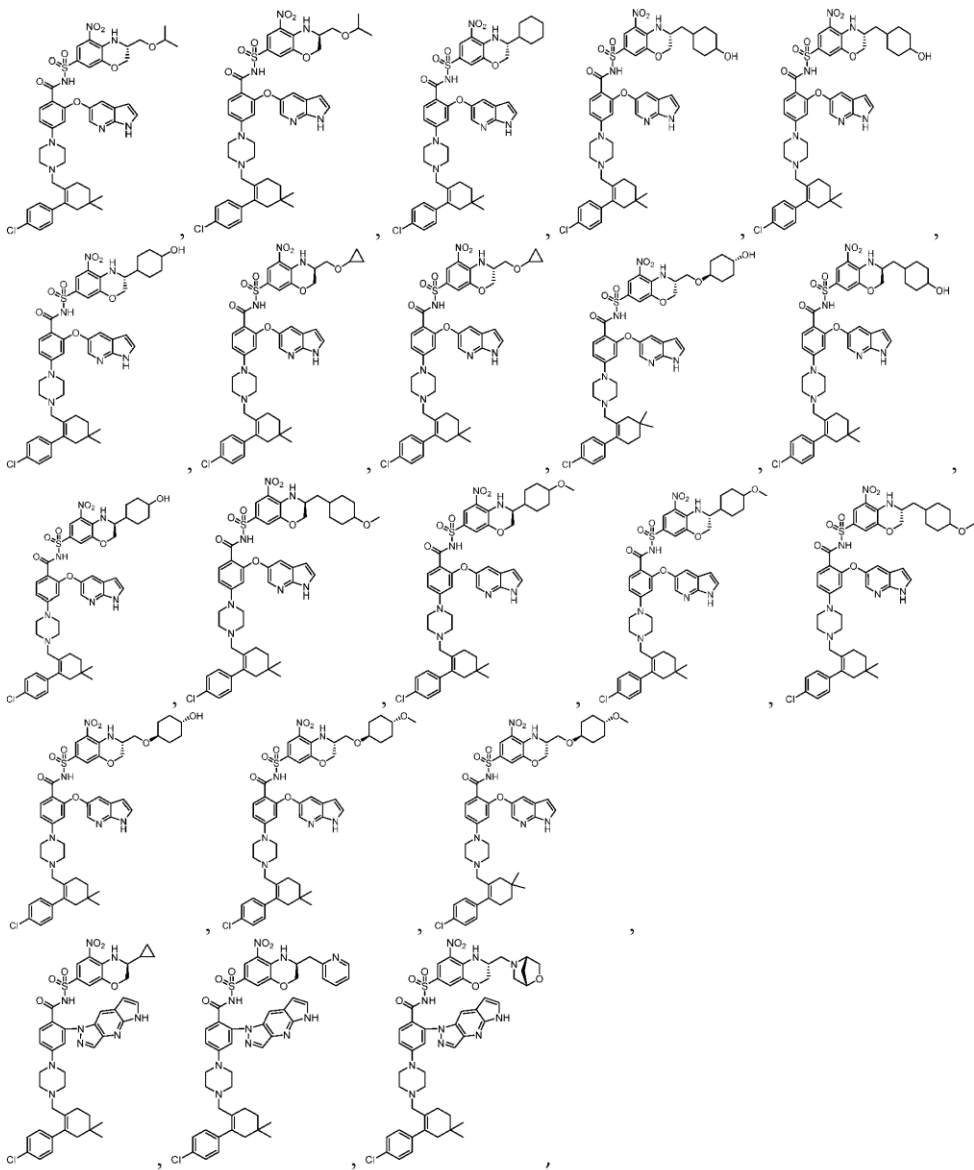






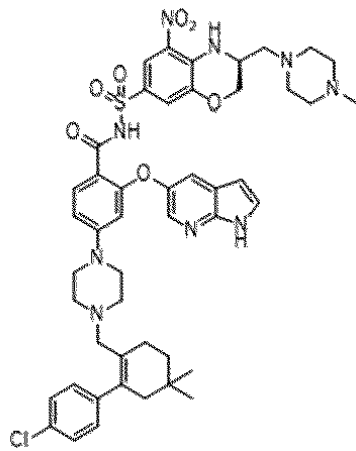






dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

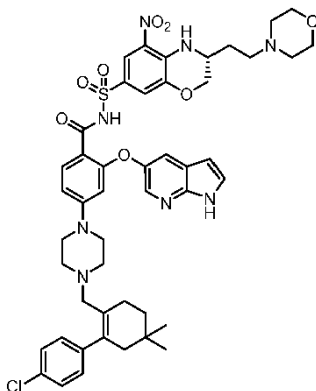
2. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

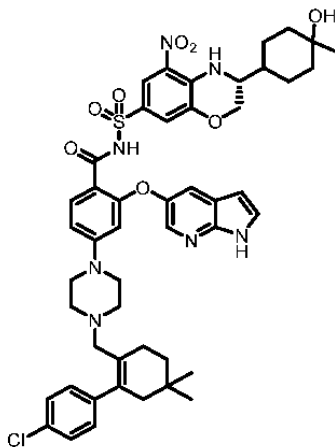


3. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



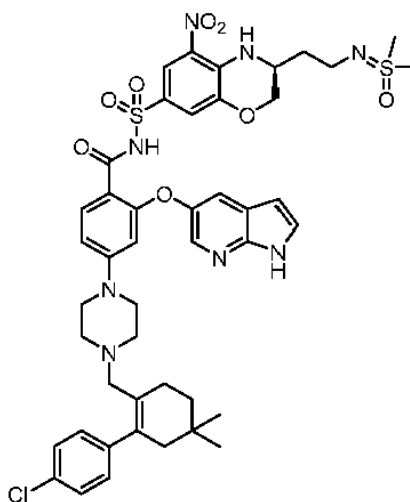
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

4. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



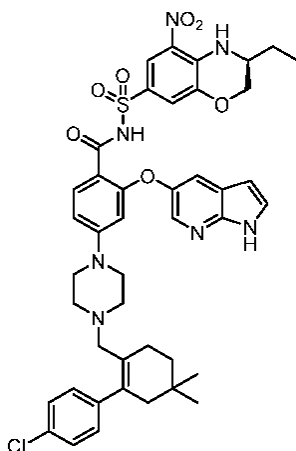
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

5. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



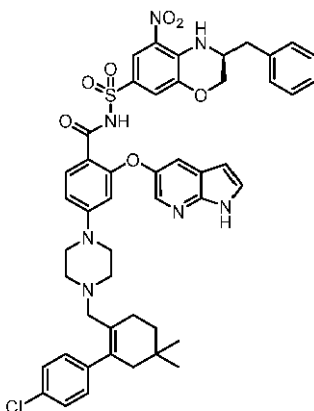
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

6. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



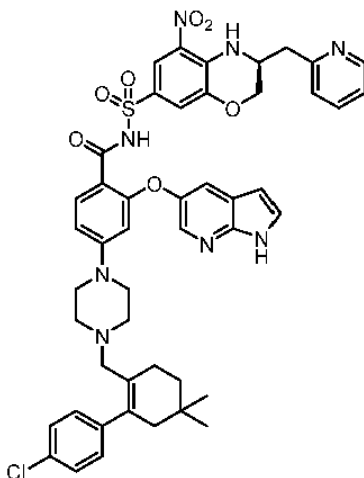
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

7. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



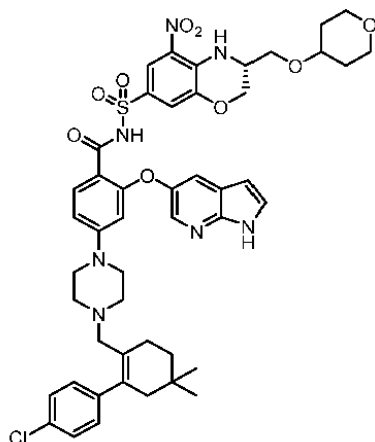
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

8. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



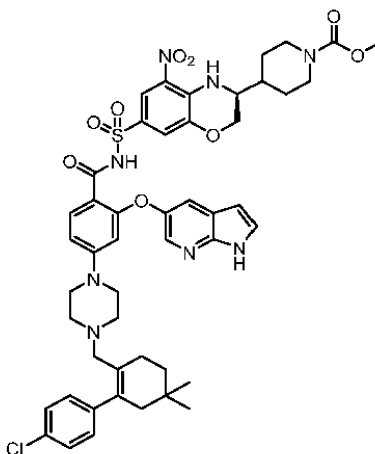
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

9. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



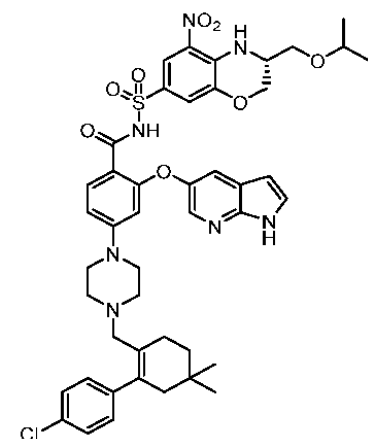
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

10. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



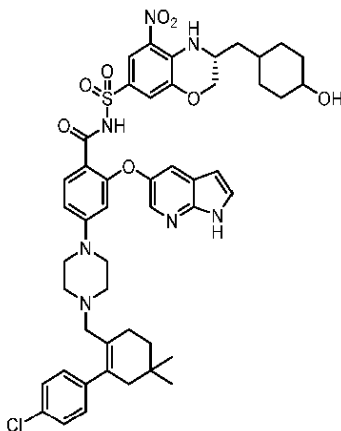
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

11. Komponimi sipas pretendimit 11, ku komponimi është:



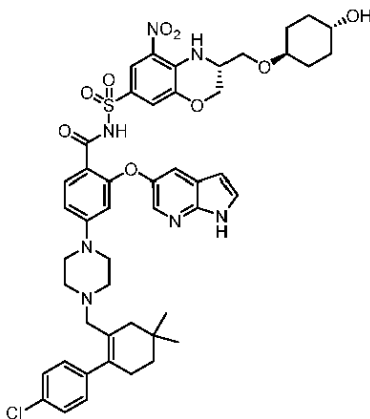
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

12. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

13. Komponimi sipas pretendimit 1, ku komponimi është:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

14. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim të secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, dhe të paktën një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.
15. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose të paktën një përbërje e tij farmaceutike, dhe opsionalisht në kombinim me një agjent terapeutik të dytë, për përdorim në trajtimin, përmirësimin ose parandalimin e një gjendjeje e cila përgjigjet ndaj frenimit të Bcl-2.
16. Një komponim i secilit prej pretendimeve 1 deri në 13 ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur në trajtimin e një çrregullimi hiper-proliferativ.

(96) 15767345.0 / 29/07/2015

(22) 26/08/2022

(21) AL/P/ 2022/427

**(54) PROCESI PËR PËRGATITJEN E NDËRMJETËSVE SINTETIKE PËR PËRGATITJEN E DERIVATEVE TETRAHIDROKINOLINE**

24/11/2022

(30) PCT/NL2014/050556 12/08/2014 WO

(71) NewAmsterdam Pharma B.V.

Gooimeer 2-35, 1411 DC Naarden, NL

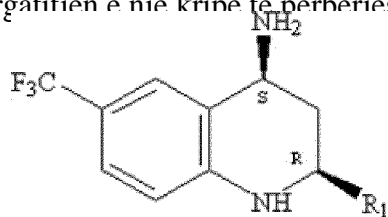
(72) SEERDEN, Johannes Paulus Gerardus (Minervum 7061, 4817 ZK Breda); FORD, John (Minervum 7061, 4817 ZK Breda) ;LEDRU, Amandine (Minervum 7061, 4817 ZK Breda)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

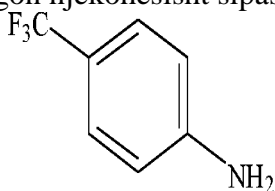
1. Një proces për përgatitjen e një krine të përbërës së formulës (I-a):



formula (I-a)

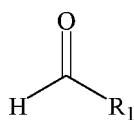
ku kripa është një kripë e acidit L-tartarik ose një kripë e një derivati të acidit L-tartarik, procesi në fjalë përfshin hapat e:

(a) 4-aminobenzotrifluoridit që reagon njëkohësisht sipas formulës (II):



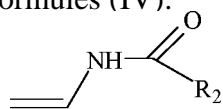
formula (II)

me një aldehid sipas formulës (III):



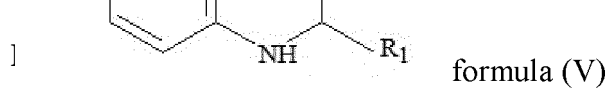
formula (III)

dhe me një përbërje sipas formulës (IV):



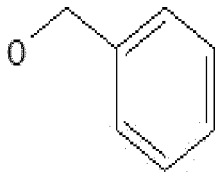
formula (IV)

në prani të një tretësi për të formuar një përbërje të formulës (V):

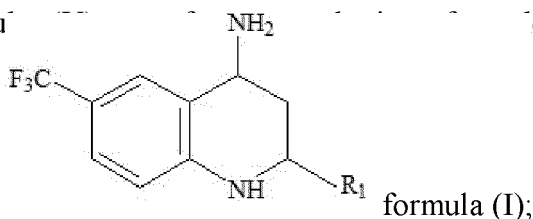


ku

R<sub>1</sub> është H ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil;  
R<sub>2</sub> është H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, ose

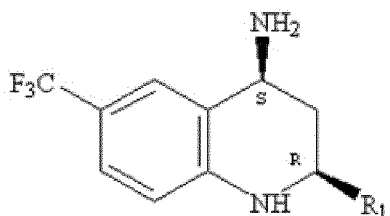


(b) hidrolizimin e përbërjes së formulës (I):



dhe

(c) ndarjen e kripës së enantiomerit (2R,4S) sipas formulës (I-a):

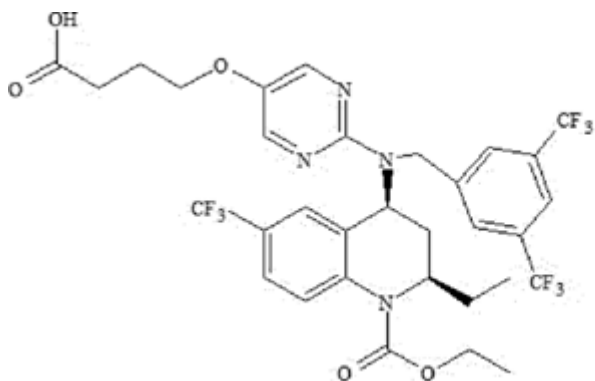


me anë të zgjidhjes së përkuljes së formulës (I-a) kiral, ku agjenti zgjidhës kiral është acidi L-tartarik ose një derivat i tij.

2. Proçesi sipas pretendimit 1, ku agjenti zgjidhës kiral është një derivat i acidit L-tartarik dhe ku derivati në fjalë është acidi di-p-toluoil-L-tartarik.
3. Proçesi sipas pretendimit 1 ose 2, ku R<sub>1</sub> është CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ose ku R<sub>1</sub> është CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> dhe R<sub>2</sub> është H.
4. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku tretësi i përdorur është diklormetani, acetonitril, acetat etili, tolueni ose një përzierje e tyre.
5. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku një katalizator është përdorur në hapin a) dhe katalizatori është një acid.
6. Proçesi sipas pretendimit 5, ku katalizatori i përdorur në hapin a) është një acid Brønsted ose një acid Lewis.
7. Proçesi sipas pretendimit 5, ku katalizatori i përcaktuar është acid 4-toluensulfonik.
8. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku tretësi i përdorur në hapin (b) përbërja e formulës (V) është ndarë nga përzierja e reaksionit e hapit (a).
9. Proçesi sipas pretendimit 8, ku përbërja e formulës (V) është ndarë nga përzierja e reaksionit të hapit (a) me anë të precipitimit dhe/ose filtrimit dhe ku precipitimi në fjalë kryhet me anë të shtimit të një tretësi jopolar ndaj përzierjes së reaksionit në fjalë.
10. Proçesi sipas pretendimit 9, ku tretësi jopolar është heptani, cikloheksani ose një përzierje e tyre.
11. Proçesi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku në hapin (b) përbërja e formulës (V) është hidrolizuar duke ngrohur një përzierje që përfshin përbërjen në fjalë për 1 deri në 3 orë në një temperaturë prej 45 deri në 80°C në prani të një acidi ujor.
12. Proçesi sipas pretendimit 11, ku përbërja e formulës (V) është hidrolizuar në prani të një acidi ujor dhe alkooli.
13. Proçesi sipas pretendimit 11 ose 12, ku acidi është acid klorhidrik.

14. Proçesi sipas pretendimit 12 ose 13, ku alkooli është etanol.

15. Proçesi sipas pretendimit 1 ose 2, ku kripa e përbërjes sipas formulës (I-a) është përdorur në përgatitjen e Përbërjes A sipas formulës:



Perberja A

(11) **11163**

(97) EP3524595 / 10/08/2022

(96) 19151846.3 / 26/08/2015

(22) 26/08/2022

(21) AL/P/ 2022/428

(54) **Derivati kinoline me pastërti-të lartë dhe metoda për përpunimin e të njëjtës**

24/11/2022

(30) 2014174062 28/08/2014 JP and 2015034729 25/02/2015 JP

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

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

(72) Nakamura, Taiju (c/o EISAI Co. Ltd., Kashima Plant, 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255);

Abe, Taichi (c/o EISAI Co. Ltd., Kashima Plant, 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255);

Miyashita, Yusuke (c/o EISAI Co. Ltd., Kashima Plant, 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255);

Kuroda, Hirofumi (c/o EISAI Co. Ltd., Kashima Plant, 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255);

Ayata, Yusuke (c/o EISAI Co. Ltd., Kashima Plant, 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255) ;Akao,

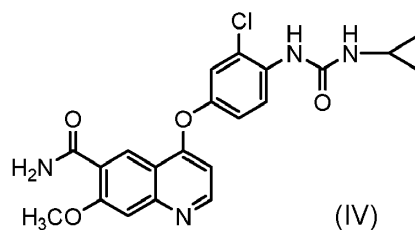
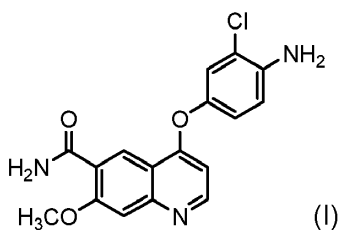
Atsushi (c/o EISAI Co. Ltd., Kashima Plant, 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kripë metansulfonat e një përbërje përfaqësuar nga formula (IV), ku përmbajtja e një përbërje përfaqësuar nga formula (I) është 183 ppm nga një masë ose më pak



2. Kripa metansulfonat e një përbërje përfaqësuar nga formula (IV) sipas pretendimit 1, ku përmbajtja e kripës metansulfonat e përbërjes përfaqësuar nga formula (IV) është 98.0% nga masa ose më shumë.
3. Kripa metansulfonat e një përbërje përfaqësuar nga formula (IV) sipas pretendimit 1, ku përmbajtja e përbërjes përfaqësuar nga formula (I) është përcaktuar nga HPLC.

(11) **11164**

(97) EP3774862 / 08/06/2022

(96) 19724915.4 / 05/04/2019

(22) 29/08/2022

(21) AL/P/ 2022/429

(54) **ANALOGËT E RINJ GLP-1**

25/11/2022

(30) 201821013109 05/04/2018 IN; 201821040468 26/10/2018 IN and 201821040474 26/10/2018 IN

(71) Sun Pharmaceutical Industries Limited

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (E), Mumbai Maharashtra 400 063, IN

(72) THENNATI, Rajamannar (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); CHATURVEDI, Nishith (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); BURADE, Vinod Sampatrao (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); SHAHI, Pradeep Dinesh (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); NATARAJAN, Muthukumaran (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); NAGARAJA, Ravishankara Madavati (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); ZALAWADIA, Rishit Mansukhlal (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); PANDYA, Kunal (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); PATEL, Brijeshkumar (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); JOSHI, Dhiren Rameshchandra (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); SONI, Krunal Harishbhai (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); TIWARI, Abhishek (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012); PATEL, Vipulkumar Shankarbhai (Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandajia Road, Baroda, Gujarat 390012)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një polipeptid që përfshin sekuencën e aminoacideve:

H-X2-X3-X4-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-X16-G-Q-A-A-X21-E-F-X24-A-W-L-V-R-G-R-G-X33-X34

ku X2 është Ser, Ser(OMe), D-Ser, D-Ser(OMe), Ala or Aib,;

X3 mungon ose Gln;

X4 është Glu;



X16 është Glu;

X24 është Ile;

X33 është Leu, -D-Leu, D-Ile ose Ile;

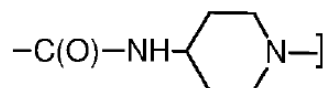
X34 mungon dhe

X21 është Lis ku grupi amino ( $\epsilon$  amino) i zinxhirit anësor të Lis acilohet me një pjesë:



ku Q and T mungojnë;

U mungon ose  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$  ku } është pika e lidhjes me grupin W; W mungon ose zgjidhet nga një grup i përbërë nga  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ ],  $-C(O)-NH-(CH_2)_{3-4}-NH-$ ],  $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$ ] dhe



ku] është pika e lidhjes me grupin Y;

Y është  $-C(O)-(CH_2)_2-CH(COOH)NH-$  dhe -- është pika e lidhjes me grupin Z;

Z është  $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$  ose  $-C(O)-(CH_2)_n-CH_3$  ku n është një numër i plotë nga 14 në 20.

**2. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Aib;**

X3 mungon;

X33 është Leu;

U është  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ };

W është  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ ] dhe

Z është  $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$  ku n është numer i plotë 16.

**3. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Aib;**

X3 mungon;

X33 është Leu;

U është  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ };

W është  $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$ ] dhe

Z është  $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$  ku n është numer i plotë 16.

4. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Aib;

X3 mungon;

X33 është Leu;

U është  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ };

W është  $-C(O)-NH-(CH_2)_4-NH-$ ] dhe

Z është  $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$  ku n është numer i plotë 16.

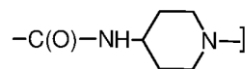
5. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Aib;

X3 mungon;

X33 është Leu;

U është  $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ };

W është



dhe

Z është  $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$  ku n është numer i plotë 16.

6. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Aib;;

X3 mungon;

X33 është Leu;

U është  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ };

W është  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-$ ]

dhe

Z është  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  ku n është numer i plotë 16.

7. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Ser, Ser(OMe), D-Ser, D-Ser(OMe);

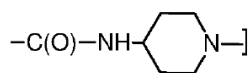
X3 mungon;

X33 është Leu;

U është  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ };

W është  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ ],  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{NH}-$ ],  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$ ] dhe Z është  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  ose  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$  ku n është numer i plotë nga 14 te 20.

8. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku W është zgjedhur nga grupi i përbërë nga  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{NH}-$ ],  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-$ ] dhe



9. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Ala;

X3 mungon;

X33 është Leu;

W mungon;

Z është  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$  ku n është numer i plotë 14.

10. Polipeptidi si në pretendimin 1, ku X2 është Aib;

X3 mungon;

X33 është Leu;

W mungon;

Z është  $-(C(O)-(CH_2)_n-CH_3)$  ku n është numer i plotë 14.

(11) **11165**

(97) EP3263713 / 08/06/2022

(96) 16762046.7 / 21/04/2016

(22) 30/08/2022

(21) AL/P/ 2022/430

(54) **METODA DHE AGJENTË PËR ZBULIMIN E AKTIVITETIT TË LUCIFERAZËS**  
25/11/2022

(30) 2015106305 25/02/2015 RU

(71) Light Bio, Inc.

8380 Swan Road, Mount Horeb, WI 53572, US

(72) PETUSHKOV, Valentin Nikolaevich (ul. Lenina, 122-80, Krasnoyarsk, 660017); PURTOV, Konstantin Viktorovich (ul. Sverdlovskaya, 11-250, Krasnoyarsk, 660079); RODIONOVA, Natal'ya Sergeevna (ul. Lenina, 122-80, Krasnoyarsk, 660017); BARANOV, Mikhail Sergeevich (Vtoroy Setun'skiy proezd, 17-30, Moscow, 119136); YAMPOL'SKIY, Il'ya Viktorovich (Petrovsko-Razumovskiy proezd, 5-85, Moscow, 127083)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

**1.** Një metodë për zbulimin e luciferazës në mostra biologjike që përfshin

- a) shtimin e 3-hidroksihispidinës ose 3-hidroksibisnoriangoninës te mostra;
- b) inkubimin e përzierjes së përfutur të reaksionit në kushte që lejojnë biolumineshencën;
- c) zbulimin e biolumineshencës së përzierjes së reaksionit.

**2.** Një metodë për zbulimin e luciferazës në praninë e hispidin-3-hidroksilazës në mostrën biologjike që përfshin

- a) shtimin e hispidinës ose bisnoriangoninës dhe NAD(P)H te mostra;
- b) inkubimin e përzierjes së përfutur të reaksionit në kushte që lejojnë biolumineshencën;
- c) zbulimin e biolumineshencës së përzierjes së reaksionit.

**3.** Përdorimi i 3-hidroksihispidinës ose 3-hidroksibisnoriangoninës si një substrat për luciferazën.

**4.** Përdorimi i 3-hidroksihispidinës ose 3-hidroksibisnoriangoninës për zbulimin e biolumineshencës në një mostër biologjike, ku mostra biologjike përmban luciferazë.

**5.** Përdorimi i hispidinës ose bisnoriangoninës për zbulimin e biolumineshencës në një mostër biologjike, ku mostra biologjike përmban luciferazë dhe hispidin-3-hidroksilazë.

**6.** Përdorimi i 3-hidroksihispidinës ose 3-hidroksibisnoriangoninës për zbulimin e aktivitetit të luciferazës në një mostër biologjike, ku mostra biologjike përmban luciferazë.

**7.** Përdorimi i hispidinës ose bisnoriangoninës për zbulimin e aktivitetit të luciferazës në një mostër biologjike, ku mostra biologjike përmban luciferazë dhe hispidin-3-hidroksilazë.

**8.** Përdorimi sipas ndonjërit prej pretendimeve 3 deri në 7, ku luciferaza është luciferazë rekombinante.

**9.** Përdorimi sipas ndonjërit prej pretendimeve 3 deri në 8, ku mostra biologjike përfshin një ind ose qeliza.

## **TRANSFERIMI I PRONËSISË**

( 11 ) 7869

( 21 ) AL/P/ 2018/884

( 54 ) Përdorimi i një laminini për diferencimin e qelizave pluripotente brenda qelizave me prejardhje hepatocite

( 97 ) EP3059307 / 17/10/2018

( 73 ) INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and Nantes Université  
101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR ;1 quai de Tourville, 44000 Nantes, FR

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

**NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT**

( 11) 11168

( 21 ) AL/P/ 2022/412

( 54) PEPTIDOMIMETIKE BETA-HAIRPIN SI FRENUES TE ZGJEDHUR ELASTAZE

( 97 ) EP3087094 / 01/06/2022

( 73 ) Spexis AG

Hegenheimermattweg 125, 4123 Allschwil, CH

( 74 ) Aleksandra Meçaj

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



## **NDRYSHIME NË PRETENDIME**

( 11 ) 7869

( 21 ) AL/P/ 2018/884

( 54 ) Përdorimi i një laminini për diferencimin e qelizave pluripotente brenda qelizave me prejardhje hepatocite

( 97 ) EP3059307 / 17/10/2018

( 73 ) INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and Nantes Université  
101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR ;1 quai de Tourville, 44000 Nantes, FR

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

( 57 )

**1.** Përdorimi *in vitro* i një forme që konsiston në lamininën njerëzore (LN) për diferencimin hepatic.

**2.** Përdorimi *in vitro* i një forme që konsiston në LN njerëzor për nxitjen dhe/ose përmirësimin e diferencimit të një popullate të qelizave pluripotente, një popullate të qelizave multipotente ose një popullate të qelizave përfundimtare endodermë (DE) brenda një popullate të qelizave me prejardhje hepatocite.

**3.** Përdorimi sipas pretendimit **1** ose **2**, ku LN është zgjedhur nga grupi i përbërë prej laminin-111 (LN-111), laminin-211 (LN-211), laminin-332 (LN332), laminin-111 (LN-111), laminin-211 (LN-211), laminin-332 (LN332), laminin-411 (LN-411), laminin-421 (LN-421), laminin-511 (LN-511) and laminin-521 (LN-521).

**4.** Përdorimi sipas pretendimit **1**, ku LN është rekombinant njerëzor LN-111 ose rekombinant njerëzor LN-521.

**5.** Një metodë *in vitro* për nxitjen e diferencimit hepatic njerëzor që përfshin hapat e:

(i) kultivimit të një popullate të qelizave njerëzore DE në një mbështetës të veshur me një formë që konsiston në lamininë njerëzore në një mjedis nxitje hepatic për të prodhuar një popullatë të qelizave si-hepotoblastike njerëzore, dhe

(ii) kultivimit të popullatës së sipërpërmendur të qelizave si-hepotoblastike njerëzore në një mbështetës të veshur me një formë që konsiston në lamininë njerëzore në një mjedis maturimi hepatic për të prodhuar një popullatë të qelizave hepatocitike të fetusit njerëzor.

**6.** Një metodë *in vitro* për nxitjen e diferencimit hepatic njerëzor që përfshin hapat e:

(i) kultivimit të një popullate të qelizave pluripotente njerëzore në një mbështetës të veshur me formë që konsiston në lamininë njerëzore në një mjedis nxitje endodermë për të prodhuar një popullatë të qelizave njerëzore DE,

(ii) kultivimit të popullatës së sipërpërmendur të qelizave njerëzore DE në një mbështetës të veshur me formë që konsiston në lamininë njerëzore në një mjedis nxitje hepatic për të prodhuar një popullatë të qelizave si-hepotoblastike njerëzore, dhe

(iii) kultivimit të popullatës së sipërpërmendur të qelizave si-hepotoblastike njerëzore në një mbështetës të veshur me formë që konsiston në lamininë njerëzore në një mjedis maturimi hepatic për të prodhuar një popullatë të qelizave hepatocitike të fetusit njerëzor.

**7.** Metoda *in vitro* sipas pretendimit **5** ose **6**, ku mjedisi i nxitjes hepatic është një mjedis i përcaktuar në mënyrë kimike që përfshin proteinë 4 (BMP4) morfogjenetike të kockave dhe një faktor të rritjes së fibroblastit zgjedhur nga FGF10 dhe FGF2.

**8.** Metoda *in vitro* sipas çdonjërit prej pretendimeve **5** deri në **7**, ku mjedisi i maturimit hepatic është një mjedis i përcaktuar në mënyrë kimike që përfshin faktor të rritjes hepatic (HGF) dhe onkostatin M (OSM).

9. Metoda *in vitro* sipas pretendimit 6, ku mjedisi i nxitjes së endodermës është një mjedisi i përcaktuar në mënyrë kimike që përfshin të paktën Aktivin A dhe në mënyrë opsionale WNT3A.

10. Metoda *in vitro* sipas çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 9, ku mjedisi i nxitjes hepatike dhe/ose mjedisi i nxitjes endodermë përfshin më tej një frenues ROCK.

11. Metoda *in vitro* sipas çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 10, ku qelizat si-hepatoblastike njerëzore shprehin faktorin nuklear hepatocit 4-alpha (HNF4 $\alpha$ ) dhe nuk ose nuk shprehin në mënyrë substanciale alfafetoprotein (AFP).

( 11 ) 8762

( 21 ) AL/P/ 2019/773

( 54 ) KOMPOZIMET E STABILIZUARA TË TOKSINËS KLOSTRIDIALE JO-PROTEINIKE

( 97 ) EP3436054 / 14/08/2019

( 73 ) Allergan, Inc.

2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, US

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

( 57 )

1. Një metodë e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm pa një proces liofilizimi, ku kompozimi farmaceutik i lëngshëm përfshin:

(i) një toksinë botulinike;

(ii) poloksamer 188;

(iii) metionine; dhe

(iv) trehalose

ku kompozimi përfshin një zbutës, ku zbutësi është histidina dhe ku pH është në renditjen 5-7,

ku sasi të e peshës relative (% , w/w) të trehaloses, poloksamer 188, metionines janë brenda renditjeve të mëposhtme:

trehalose	1 deri në 10
poloksamer 188	0.5 deri në 5
metionine	0.1 deri në 0.3.

2. Metoda e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm sipas pretendimit 1, ku kompozimi farmaceutik i lëngshëm përfshin më tej NaCl dhe/ose EDTA, ku sasi të e peshës relative (% , w/w) të NaCl dhe EDTA janë në mënyrë opsionale brenda renditjeve të mëposhtme:

NaCl	0.1 deri në 10 dhe/ose
EDTA	0.01 deri në 0.1.

3. Metoda e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm sipas pretendimit 1, ku sasi të e peshës relative (% , w/w) të trehaloses, poloksamerit 188, metionines dhe në mënyrë opsionale NaCl, dhe në mënyrë opsionale EDTA në kompozimin farmaceutik të lëngshëm janë:

a)

trehalose-	7 deri në 9
poloksamer 188	3.5 deri në 4.5
metionine	0.15 deri në 0.25;

dhe janë në mënyrë të preferueshme

trehalose	8
poloksamer 188	4
metionine	0.2; ose

b)

trehalose	7 deri në 9
poloksamer 188	0.5 deri në 0.7
metionine	0.15 deri në 0.25;

dhe janë në mënyrë të preferueshme

trehalose	8
poloksamer 188	0.6
metionine	0.2; ose

c)

trehalose	1 deri në 3
poloksamer 188	3.5 deri në 4.5
metionine	0.15 deri në 0.25

NaCl 0.4 deri në 0.8;

dhe janë në mënyrë të preferueshme

trehalose 2

poloksamer 188 4

metionine 0.2

NaCl 0.6; ose

d)

trehalose 7 deri në 9

poloksamer 188 3.5 deri në 4.5

metionine 0.15 deri në  
0.25

EDTA 0.01 deri në  
0.05;

dhe janë në mënyrë të preferueshme

trehalose 8

poloksamer 188 4

metionine 0.2

EDTA 0.03.

**4.** Metoda e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku në kompozimin farmaceutik të lëngshëm përqendrimi i histidines është 20 mM, dhe ku në kompozimin farmaceutik të lëngshëm pH është në mënyrë të preferueshme në renditjen 5.5-6.

**5.** Metoda e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku kompozimi farmaceutik i lëngshëm që përbëhet prej një ose më shumë toksinash botulinum, trehalose, poloksamer 188, metionine, një zbutës ku zbutësi është histidina dhe në mënyrë opsionale NaCl, dhe në mënyrë opsionale EDTA.

**6.** Metoda e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm sipas çdonjërit pretendim të mëparshëm, ku kompozimi farmaceutik i lëngshëm nuk përfshin asnjë proteinë të derivuar nga kafsha.

**7.** Metoda e prodhimit të një kompozimi farmaceutik të lëngshëm sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku kompozimi farmaceutik i lëngshëm përfshin kripë natriumi të acidit etilendiaminetetraacetik (EDTA) ose një analog EDTA, ku sasia e peshës relative (% , w/w) e EDTA renditet në mënyrë opsionale nga rreth 0.01 në 0.10.

**SKADIM I PATENTËS PËR MOSPAGESËN E  
RIPËRTËRITJES**

( 11 ) **5762**

( 97 ) EP1989182 / 13/04/2016

( 96 ) 07731039.9 / 26/02/2007

( 21 ) AL/P/ 2016/176

( 22 ) 18/04/2016

( 54 ) FORMA KRISTALORE E ARGININES SE PERINDORILIT, PROCESI I PERGATITJES SE SAJ DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE E PERMBAJNE

( 73 ) Les Laboratoires Servier

35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR

( 74 ) Vladimir NIKA

Bul. B. Curri Pall. 2/3/24, Tirane, Albania AL



**KORRIGJIME(grant)**

( 11 ) **11074**

( 97 ) EP3887136 / 04/05/2022

( 96 ) 19831885.9 / 27/11/2019

( 22 ) 10/06/2022

( 21 ) AL/P/ 2022/306

( 54 ) **MËNYRË E PËRMIRËSUAR E PËRFORCIMIT ME RRËSHIRË TË NJË BLOKU GURI**  
13/09/2022

( 30 ) 201800010616 27/11/2018 IT

( 71 ) Girasole Pietre Naturali S.r.l.

Via Napoleone, 65 - fraz. Domegliara, 37015 Sant'Ambrogio di Valpolicella (VR), IT

( 72 ) ZANTEDESCHI, Pierangelo (Via Maso, 12, 37015 Sant'Ambrogio di Valpolicella (VR))

( 74 ) Krenar Loloçi

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

( 57 )

**KORRIGJIME(ndryshim emri)**

( 11 ) 11168

( 21 ) AL/P/ 2022/412

( 54 ) PEPTIDOMIMETIKE BETA-HAIRPIN SI FRENUES TE ZGJEDHUR ELASTAZE

( 97 ) EP3087094 / 01/06/2022

( 73 ) Spexis AG

Hegenheimermattweg 125, 4123 Allschwil, CH

( 74 ) Aleksandra Meçaj

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

**KORRIGJIME(ndryshim adrese)**

## Buletini i Pronësisë Industriale

---

( 11 ) 7525

( 21 ) AL/P/ 2018/514

( 54 ) PËRDORIMET DHE PËRBËRJET PËR TRAJTIMIN E HIDRADENITIS  
SUPPURATIVA (HS)

( 97 ) EP2575884 / 18/07/2018

( 73 ) AbbVie Biotechnology Ltd

Harbour Fiduciary Services Limited, Thistle House, 4 Burnaby Street, Hamilton, Pembroke,  
HM 11 Bermuda, BM

( 74 ) Raimonda KARAPICI

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