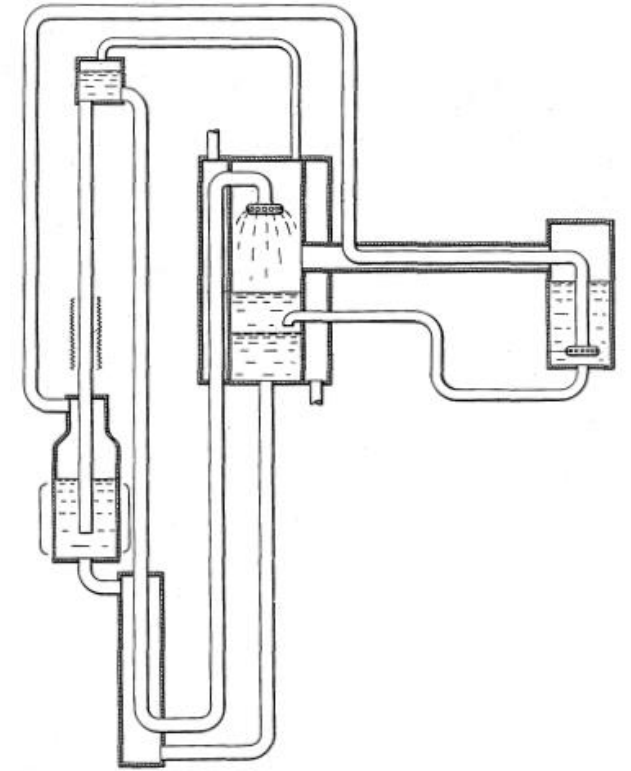
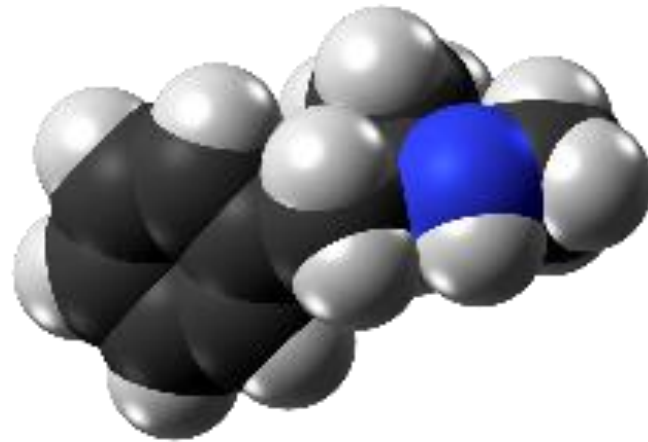




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Scienze Farmaceutiche Applicate A.A. 2020-2021



Einstein Refrigerator

Patent number US1781541 -- November 11, 1930

*Albert Einstein
Leo Szilard*

Brevetti – Ciclo di Vita di un Farmaco

Contenuti

- **Proprietà Intellettuale**
- **Brevetti**
 - **Definizioni**
 - **Inventori**
 - **Perché brevettare**
 - **Strategia**
 - **Requisiti per la patentabilità**
 - **Cosa può essere brevettato**
 - **Tipologie di brevetti**
 - **Durata**
 - **Dove si deposita**
 - **Come è fatto un brevetto**

Introduzione

Quando una industria farmaceutica (e sempre più l'università) realizza una **invenzione**, cerca, generalmente, di proteggerla attraverso un brevetto

Il brevetto non è l'unica forma di proprietà intellettuale ma certamente la più importante

Un brevetto depositato e concesso può non valere niente, ma se protegge un farmaco molto innovativo può valere, in termini di fatturato di una azienda, anche 1 – 2 milioni di euro al giorno

Legge di riferimento: Codice della Proprietà Industriale D. Lgs. 30/2005 e successive modifiche (C.P.I.)



La lampadina di Edison

Proprietà Intellettuale: come e quando nasce

- ✓ Il termine inglese di brevetto è Patent. Ma questo termine viene dal latino «Litterae Patentis» che significava «lettera aperta», e veniva usata durante il medioevo dai notabili dell'epoca, autorità locali (monarchi o marchesi etc.) per conferire dei privilegi esclusivi a una parte selezionata di popolazione o ad un singolo
- ✓ Il Codice Marciano riporta un editto che fa riferimento alla città di Sibari (7° - 6° a.C. Magna Grecia) la quale concedeva dei diritti, e non un privilegio, quindi aperto a tutti, ai cuccinieri che si distinguevano per una ricetta originale
- ✓ L'Italia ha certamente la più lunga tradizione legislativa; la Carta di Venezia nel 1474 risulta essere il modello più vicino alle moderne leggi sui brevetti
- ✓ Nel 1883 nasce l'Unione di Parigi che crea una uniformità di trattamento per tutti i cittadini che fanno parte della unione e stabilisce il diritto di priorità di deposito; esiste ancora oggi e ne fanno parte 170 paesi
- ✓ Brevetti farmaceutici in Italia: fino al 1978 non si potevano brevettare i farmaci, sino a quando la corte costituzionale non ha dichiarato incostituzionale il divieto (Regio Decreto del 1939), che svantaggiava gli imprenditori del farmaco



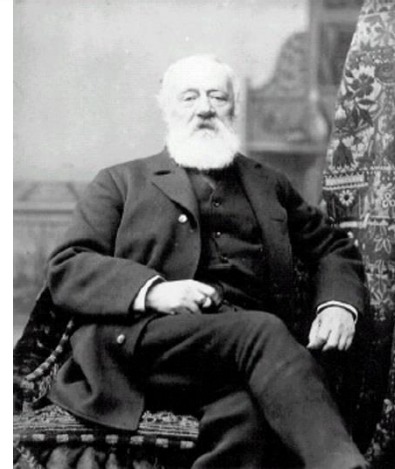
Litterae patentis sunt genus instrumenti iuridici forma epistulae aperta a principe sive regimine editae ad officia, iura, monopolia, titulos aut status singulo homini sive societatis tribuendum. Ita sunt genus proclamationis publicae.

Cosa s'intende per Proprietà Intellettuale (IP) - 1

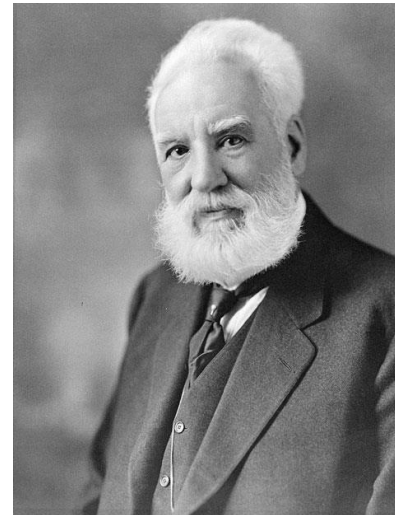
E' il risultato di tutte quelle attività volte a garantire la protezione di una invenzione di fronte alla comunità nazionale e internazionale, protezione che è certificata e garantita da apposite autorità

Le aziende possono recuperare i soldi investiti per creare farmaci e assicura le risorse per continuare ad investire in ricerca

Senza i diritti di proprietà intellettuale (IPR) i competitori possono semplicemente copiare i farmaci che si sono dimostrati efficaci e sicuri, senza spendere tempo e soldi in ricerca e sviluppo



Meucci



Bell

On June, 11, 2002, the United States Congress acknowledged Italian immigrant Antonio Meucci as the true inventor of the telephone.

The declaration, approved by the House of Representatives, was made to little fanfare in the US. Meucci's hometown of Florence, where he was recognized as the telephone inventor without such political support, is said to have celebrated the acknowledgement.

Cosa s'intende per Proprietà Intellettuale (IP) - 2

Quindi IPR permette lo sviluppo della tecnologia in due modi:

- Permette di instaurare un meccanismo di trattamento delle violazioni, della pirateria e dell'uso non autorizzato
- Permette di creare un pool di informazioni che, dopo un certo tempo, diventano pubbliche (eccetto il caso di un segreto commerciale, ad es. la formula di una bevanda di largo consumo)



Tipologie di Proprietà Intellettuale 1

L'espressione "Proprietà Intellettuale" si riferisce alle creazioni della mente: invenzioni, opere letterarie e artistiche, simboli, nomi, immagini e disegni utilizzati in commercio. Essa si divide in due categorie:

- - la proprietà industriale, che include le invenzioni (brevetti), i marchi, i disegni industriali, le indicazioni geografiche di origine, i modelli di utilità, le informazioni aziendali riservate e le nuove varietà vegetali;
- - il diritto d'autore, che include opere letterarie e artistiche, come romanzi, poesie e opere teatrali, film, opere musicali, le opere artistiche come disegni, dipinti, fotografie, ma anche i programmi per computer e le banche dati

Tipologie di Proprietà Intellettuale 2

- **Brevetto**
- **Modelli di Utilità:** è un diritto esclusivo di protezione di una invenzione ma meno importante del brevetto (10 anni); migliora un prodotto già esistente
- **Marchi:** è un segno distintivo utilizzato da una impresa allo scopo di contraddistinguere un proprio prodotto o servizio da quelli della concorrenza
- **Disegni e Modelli:** si tratta dell'aspetto esteriore di un oggetto industriale o artigianale
- **Segreti Industriali (Commerciali):** sono informazioni interne all'azienda non accessibili
- **Diritti d'Autore:** protegge qualsiasi creazione, intesa come espressione originale, della mente umana
- **Privative per varietà vegetali:** diritti esclusivi di sfruttamento di una nuova varietà

Cosa è un brevetto

Alcune definizioni:

- E' la protezione di una invenzione, cioè di una soluzione innovativa a un determinato problema tecnico
- E' un contratto tra il richiedente e la società civile
- E' un diritto esclusivo territoriale (uno o più paesi) limitato nel tempo per le invenzioni in un determinato settore della tecnica
- Lo stato concede all'inventore il diritto esclusivo di impedire a terzi di riprodurre, utilizzare o commercializzare l'invenzione senza permesso (negative right)
- Il Brevetto non è una autorizzazione alla produzione o alla vendita
- In cambio di tale protezione il titolare è tenuto a divulgare l'invenzione alla società civile

Chi è l'inventore



VOCABOLARIO DEGLI ACCADEMICI DELLA CRUSCA.

- **Invenzioni dei dipendenti di una azienda: l'attività inventiva è prevista come oggetto del rapporto e a tale scopo retribuita; i diritti derivanti dall'invenzione appartengono al datore di lavoro, mentre all'autore del trovato è riservato il solo diritto di esserne riconosciuto inventore**
- **Invenzioni dei ricercatori delle università e degli enti pubblici di ricerca: in base a tale disciplina, il ricercatore è titolare esclusivo dei diritti derivanti dall'invenzione brevettabile, siano essi morali o patrimoniali (anche le università hanno dei diritti)**

Idea inventiva di un singolo o di un gruppo

Perché brevettare

- **Per proteggere gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (avere un maggiore ritorno economico)**
- **Ostacolare la concorrenza**
- **Ridurre i rischi di contraffazione e avere strumenti legali in caso avvenga**
- **Costituisce un bene negoziabile per stringere alleanze o per accedere ad altre tecnologie in cambio delle proprie**
- **Profitti supplementari dalla concessione di licenze sui propri prodotti**
- **Richiamo di risorse di investitori disponibili a partecipare a progetti ad alto valore aggiunto**
- **Aumenta il valore dell'azienda**

Strategia: conviene o no brevettare? - 1

L'uso della IP dipende da vari fattori all'interno di una azienda :

- la strategia di business
- la sua dimensione
- le risorse economiche
- la capacità innovativa
- il contesto competitivo e la conoscenza in un determinato settore

Pubblicare

Brevettare

Segreto Industriale (o Commerciale)



Strategia: conviene o no brevettare? - 2

Uno studio pubblicato dalla Commissione europea ha rivelato che gli accademici sono favorevoli alla protezione dei risultati scientifici sin dalla loro prima pubblicazione (quando non sono ancora protetti da alcun brevetto), mentre l'industria è contraria

La **novità** è, nel campo dei brevetti, un requisito per la brevettabilità, per il quale un'invenzione non è brevettabile se era già conosciuta prima della **data di deposito**, o **prima della data di priorità della domanda di brevetto**



Strategia: conviene o no brevettare? - 3

PERIODO DI GRAZIA

- In alcuni paesi, come negli USA o in Giappone, esiste un periodo di grazia per proteggere un inventore da una pubblicazione dell'invenzione prima della data di deposito. Questo significa che, **se l'inventore pubblica l'invenzione, può ancora depositare una domanda in modo valido**, la quale verrà considerata nuova nonostante la pubblicazione, sempre che il deposito avvenga durante il periodo di grazia che segue la pubblicazione. Questo periodo di grazia dura solitamente sei o dodici mesi
- In altri paesi, compresi quelli europei, qualsiasi pubblicazione, dimostrazione od uso, scritto od orale, prima del deposito della domanda di brevetto, da parte di qualsiasi persona, in qualsiasi parte del mondo impedisce ad un'invenzione di essere brevettata in quei Paesi
- **Anche in Italia esiste un periodo di grazia, ma con caratteristiche differenti:** una pubblicazione, dimostrazione od uso, scritto od orale, non vengono considerati invalidanti ai fini della brevettabilità se sono conseguenza di un **abuso** ai danni del richiedente e sono diffusi nei sei mesi precedenti la domanda di brevetto

Fonte : CORDIS – Servizio Comunitario di Informazione in materia di ricerca e Sviluppo

Requisiti per la patentabilità



- **Novità:** non compreso nello Stato dell'Arte
- **Attività Inventiva:** non ovvio al tecnico del ramo alla luce dello stato dell'arte
- **Sufficiente Descrizione:** chiunque deve poter trarre le informazioni sufficienti per poter riprodurre l'invenzione
- **Applicabilità Industriale:** deve avere un risvolto applicativo, una utilità e riproducibilità in serie
- **Unità di Invenzione:** l'oggetto dell'invenzione è unico per tutti i composti
- **Liceità:** il brevetto sussiste quando non è contrario all'ordine pubblico o al buon costume e quando non è lesivo dei diritti di terzi.

Cosa può essere brevettato

- Codice della Proprietà Intellettuale (2005) e successiva implementazione (2010)
- Direttiva Europea 98/44/C sulle Biotecnologie (2006)

Non sono brevettabili le varietà vegetali e le razze animali e i processi biologici di produzione degli stessi, il corpo umano, nei vari stadi della sua costituzione e del suo sviluppo. E' vietato brevettare la clonazione di esseri umani, la modifica della identità genetica sia dell'uomo, sia degli animali, a meno che, solo su questi ultimi, non siano portatori di beneficio per la salute dell'uomo

E' brevettabile un materiale biologico purificato e isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico: una qualsiasi molecola per il quale è stato individuato un nuovo metodo di isolamento o di preparazione, o una sequenza di DNA, un gene

Tipologia di brevetti - 1

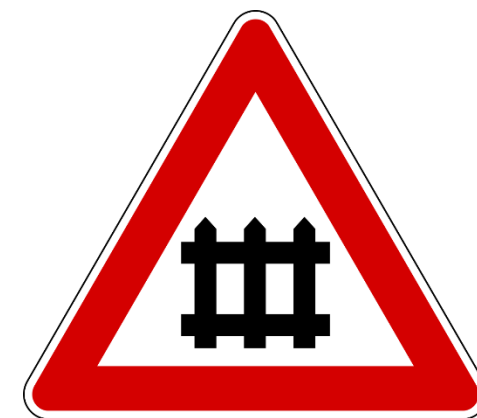
- **Brevetto di prodotto:** protegge una famiglia di composti per un primo uso al cui interno ci sarà il possibile principio attivo di un farmaco. Tutti gli altri brevetti sono secondari e chiunque avesse depositato un successivo brevetto di qualsiasi altro tipo su una delle molecole **descritte** ha due possibilità: cercare un accordo con chi detiene il brevetto di prodotto, o attenderne la scadenza

NON SI MOSTRANO I RISULTATI DELLE MOLECOLE MIGLIORI!!!!!!

Il termine «descritto» è fondamentale. In un brevetto si costruisce una formula generale che racchiude tutte le possibili combinazioni di composti, ma in realtà, non vengono tutti sintetizzati, caratterizzati e testati per un target predittivo di una determinata attività terapeutica, ma un numero relativamente piccolo

Tipologia di brevetti - 2

- Soprattutto in passato c'era l'abitudine di creare dei brevetti di prodotto detti «**brevetti di sbarramento**», in quanto la formula generale racchiudeva anche milioni di composti che alla fine avevano delle caratteristiche chimico-fisiche, conformazionali, biologiche e farmaceutiche molto diverse dai prodotti realmente sintetizzati e testati
- Lo scopo era quello in prima istanza di portarsi a casa tutti i composti, cosa comunque difficile in sede di valutazione della domanda di brevetto in termini di UNITA' DI INVENZIONE. Però nel frattempo avevano bruciato il terreno sintetico attorno ai loro prodotti in quanto le molecole diventavano note al momento della pubblicazione
- Oggi le autorità dei vari paesi sono molto più rigide perché chiedono dopo pochi mesi esempi per molte sottofamiglie tratte dalla formula generale, e se non si è in grado di fornirle in breve si perde quella famiglia



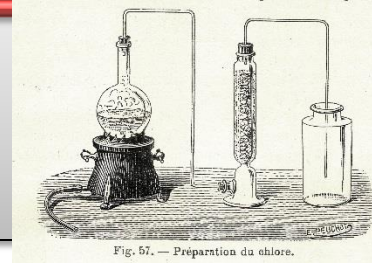


- **Brevetto di selezione:** protegge una sottofamiglia di composti **non descritti** (o addirittura una singola molecola) che rientra nella formula generale, ma è caratterizzata da una attività che le differenzia rispetto a quanto rivendicato nel brevetto di prodotto. E' finalizzato a un differente impiego terapeutico della stessa o al miglioramento in termini di ADME, tossicità, etc. Può essere sfruttata dal proprietario originario del brevetto di prodotto, o, il più delle volte, da un terzo. Sostanzialmente ha il valore di un brevetto di prodotto

Tutti gli altri brevetti sono detti di nuovo o secondo uso

- **Brevetto d'uso:** è relativo a una nuova attività individuata per una sottofamiglia di composti **descritti** in un brevetto di prodotto, quindi non rivendicata . In tal caso, come in tutti casi che seguiranno, il detentore di un brevetto d'uso dovrà cercare di accordarsi con il proprietario del brevetto di prodotto o aspettarne la scadenza

Tipologie di brevetti - 4



brevetto di procedimento o processo: si brevetta il processo di sintesi di una determinata molecola. Generalmente è successivo al brevetto di prodotto; viene depositato quando una molecola è in sviluppo preclinico, ma bisogna ben studiare il momento opportuno perché limita i genericisti.

Questi ultimi possono sempre cercare un nuovo metodo di processo ma deve essere migliorativo rispetto al primo:

- per i costi

- per il livello di purezza del composto

- per il profilo di impurezze che si formano

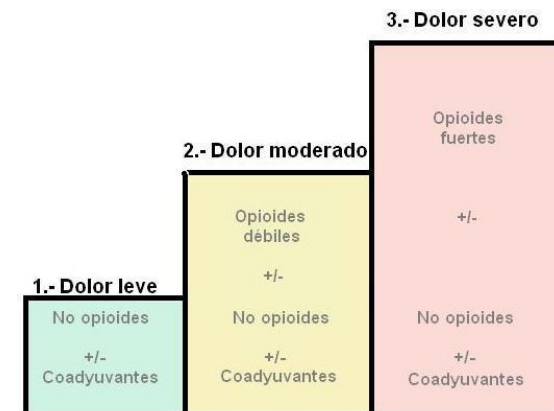
- per il ridotto quantitativo di una sostanza tossica che si libera in un certo step della sintesi etc.

Gli stessi proprietari del brevetto di prodotto, dopo un primo brevetto di processo, possono depositare un secondo processo in cui, ad es., si elimina drasticamente una impurezza che si è rivelata avere una tossicità particolare (ad es. genotossicità)

Talvolta è usato in assenza di brevetto di prodotto per una molecola protetta solo da un brevetto d'uso, ma è debole.

Tipologie di brevetti - 5

- **brevetto di sinergismo:** protegge l'associazione di due farmaci, qualora un farmaco, somministrato in associazione con un secondo farmaco, produce un effetto terapeutico maggiore di quanto ci si aspetterebbe dalla somministrazione dei singoli farmaci.
- Questo brevetto è richiedibile sia se si è proprietari dei brevetti di prodotto ancora in vita, sia da terzi se i brevetti di prodotto originari sono entrambi scaduti



- **brevetto di indicazione (o nuovo uso terapeutico):** protegge un nuovo utilizzo terapeutico rispetto a quanto rivendicato nel brevetto di prodotto del farmaco in questione, generalmente già sul mercato. Infatti l'utilizzo è sempre quello di allungare la vita commerciale del farmaco da parte dei proprietari del brevetto originale o della concorrenza

Tipologie di brevetti - 6



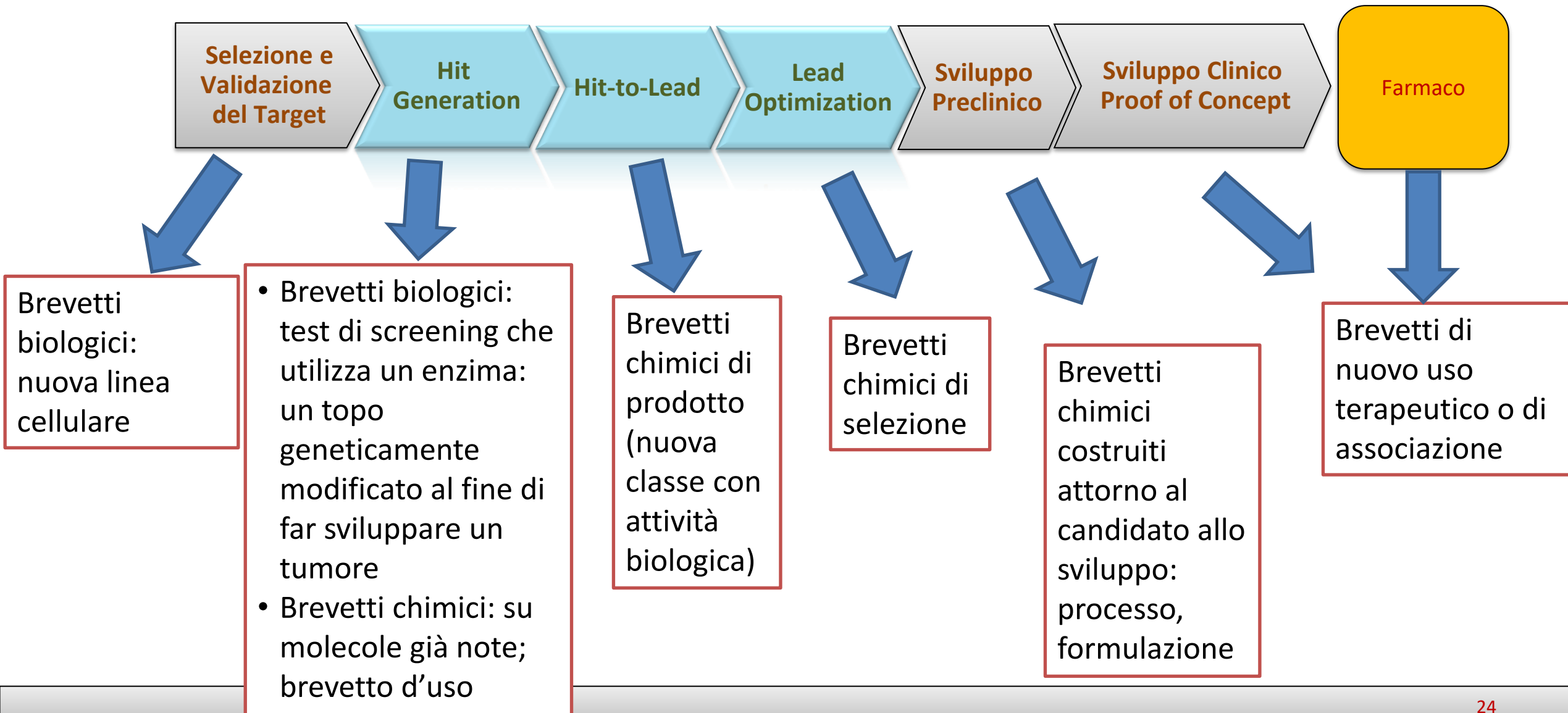
- **brevetto di formulazione:** in generale è legato ad un farmaco specifico o ad una classe di farmaci in relazione ad una nuova modalità di somministrazione mediante una tecnologia innovativa che ha superato delle problematiche di somministrazione legate o alla farmacodinamica o alla farmacocinetica
- A volte il brevetto è proposto in maniera inversa: si brevetta una nuova tecnologia e si inseriscono tutta una serie farmaci, anche molto diversi tra loro, che potrebbero giovarsene
- Anche in questo caso il brevetto è richiedibile se il farmaco in questione è coperto da brevetto in quanto proprietari, o da terzi in attesa di poterlo sfruttare a fine brevetto di prodotto

Qual è il momento giusto per un brevetto di prodotto?



- Durante il processo di drug discovery bisogna monitorare in continuo la letteratura, sia gli articoli per comprendere come evolve lo stato dell'arte, sia soprattutto i brevetti, per capire se ci sono già dei brevetti in quel determinato settore, e che tipo di molecole sono protette
- In base a queste considerazioni, e alla luce del processo di discovery pianificato, una volta compreso quali siano i requisiti strutturali, farmacoforici, biologici etc. si decide quale struttura progettare in vista di un brevetto
- Brevettare il prima possibile evita che un terzo ci bruci sul tempo
- Brevettare il più tardi possibile ci permette di avere una vita più lunga del prodotto che eventualmente diventi un farmaco
- Se si vuole cosviluppare o vendere un brevetto, per avere forza contrattuale in genere il brevetto non deve avere più di 5 anni, perché non rimane abbastanza tempo per portare un prodotto sul mercato e fare profitti sufficienti

Attività brevettuale e drug discovery: schema



Durata di un brevetto ed esclusività - 1



- Un brevetto dura 20 anni, tempo durante il quale si può commercializzare in esclusiva l'invenzione
- Però dobbiamo considerare che ci vogliono almeno 10 - 12 anni affinché sia possibile l'autorizzazione in commercio A.I.C.
- Allo scopo di recuperare almeno una parte del tempo necessario per ottenerla, è stato istituito in Italia il Certificato di Protezione Complementare (CCP), sostituito nel 1992 dal Supplementary Protection Certificate (SPC), documento europeo, della durata massima di 5 anni
- Sostanzialmente il SPC tende a garantire una esclusiva commerciale non superiore ai 15 anni dal A.I.C.

Durata di un brevetto ed esclusività - 2



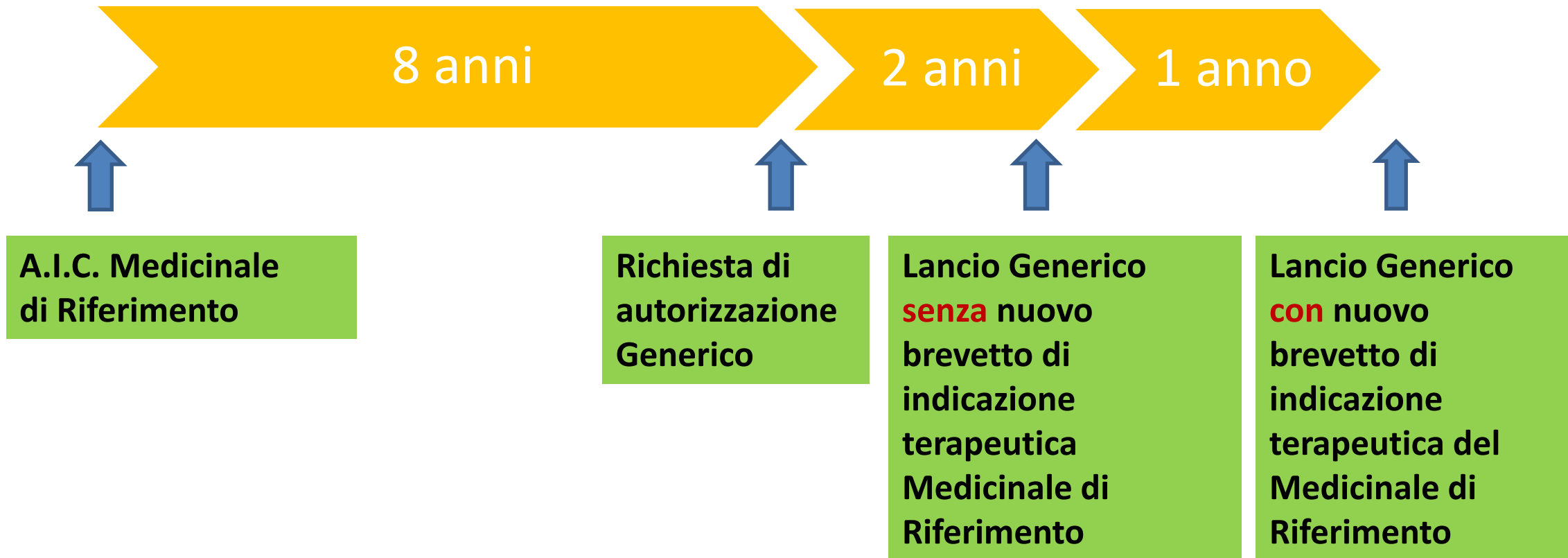
- Dal 2006 il settore del farmaco si avvale del recepimento di alcune direttive europee che hanno portato alla pubblicazione del Testo Unico del Farmaco
- Tra i vari aspetti del documento c'è l'introduzione del concetto di medicinale generico e medicinale di riferimento (il prodotto innovativo brevettato). Il generico ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del Medicinale di Riferimento (Bioequivalenza)
- Tuttavia l'autorizzazione di un Dossier completo di Registrazione di un Generico è possibile solo dopo 8 anni dalla data di concessione dell'AIC del Medicinale di Riferimento (Data Exclusivity) e non può essere commercializzato prima dei 10 anni, che possono diventare 11 qualora venga depositato un nuovo brevetto di Indicazione Terapeutica per il Medicinale di Riferimento (Market Protection)

Durata di un brevetto ed esclusività - 3

Sempre che il brevetto sia scaduto!!!!

Data Exclusivity

Market Protection



Bisogna dimostrare l'efficacia nella nuova indicazione terapeutica!!

Dove si deposita un brevetto - 1

Innanzitutto è necessario fare una analisi dello stato dell'arte (cosa è stato già brevettato o pubblicato)

Tempistica

Nella maggior parte dei paesi vige il «First to file» cioè vige il principio di chi deposita prima il brevetto: priorità. Solo in pochi paesi conta quando è stato inventato «First to Invent», cioè si risale ai quaderni di laboratorio (gli USA però si sono recentemente adeguati al nostro sistema)

Brevetto Italiano

La richiesta viene effettuata presso l'Ufficio Brevetti UIBM o le camere di commercio. Può essere depositato direttamente dalla società che diventerà proprietaria dei diritti o, essendo una problematica giuridica, si può affidare la pratica ad appositi studi di consulenza sulla proprietà industriale



Dove si deposita un brevetto - 2



Brevetto Europeo

- L'Italia, avendo aderito alla Convenzione Europea sul Brevetto, si può avvalere direttamente (o entro 1 anno dal deposito in Italia) della procedura di esame europea presso l'EPO (Monaco di Baviera); il brevetto è valido anche in alcuni altri paesi limitrofi all'Unione Europea.
- Tuttavia ad una unica domanda non corrisponde un unico brevetto, ma è seguita dall'estensione a tutti i singoli stati contraenti, conservando la stessa data di priorità

La novità è il brevetto Unitario Europeo (o Comunitario)

L'Italia ha aderito nell'ottobre del 2015 al regolamento sul sistema brevettuale. Questo prevede non solo una unica domanda ma anche una unica concessione in tutti i paesi europei, con forte abbassamento dei costi (si calcola circa il 78% in meno) e della burocrazia. Nel febbraio 2017 abbiamo aderito all'accordo internazionale sul Tribunale unificato dei brevetti.

Dove si deposita un brevetto - 3



- Percorso internazionale se si intende depositare in un certo numero di paesi che aderiscono al Trattato di Cooperazione sui Brevetti (PCT - Patent Cooperation Treaty)
- La procedura è gestita dalla WIPO di Ginevra per tutti i paesi contemporaneamente. La domanda di brevetto può essere presentata immediatamente o entro 1 anno dal deposito di un precedente identico brevetto nazionale o regionale (si intende l'Europa o altre macro aree)
- Il vantaggio del PCT è quello di potere depositare una unica domanda di brevetto praticamente mondiale a costi bassi e che subirà un'unica ricerca, salvo rare eccezioni; inoltre si dispone di 30 mesi di tempo per capire in quali stati il brevetto meriti di essere ottenuto

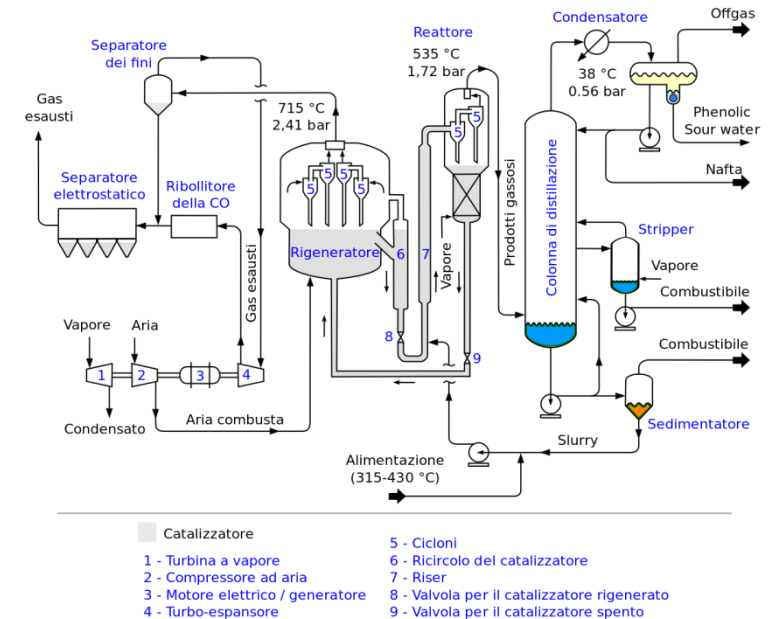
Come è strutturata la domanda di brevetto

La struttura della domanda di brevetto per invenzione industriale è simile in ogni paese e comprende:

- 1) Domanda di concessione
- 2) Riassunto
- 3) Descrizione
- 4) Rivendicazioni
- 5) Disegni

Alla domanda si allega:

- A) Traduzione in lingua inglese delle rivendicazioni;
- B) Lettera di incarico, procura generale o riferimento a procura generale;
- C) Attestazione di versamento diritti di deposito, marca da bollo e diritti di segreteria.



Procedura di valutazione di un brevetto

- **Esame formale:** se tutte le parti necessarie sono presenti
- **Ricerca di anteriorità:** viene effettuata dall' Ufficio Europeo dei Brevetti (EPO) ed è l'autorità competente ad effettuare la ricerca di anteriorità anche relativamente alle domande depositate in Italia presso UIBM
- **Esame sostanziale:** prevede che l'invenzione risponda ai requisiti di brevettabilità
- **Pubblicazione:** avviene dopo 18 mesi dal deposito
- **Concessione**
- **Estensione:** europea o internazionale (PCT) entro 12 mesi dalla data di deposito

Come è fatto un brevetto: struttura

- Dettagli bibliografici
- Titolo
- Riassunto: breve spiegazione dell'invenzione con l'obiettivo di mettere in risalto il campo di applicazione e le principali caratteristiche tecniche
- Descrizione: viene spiegata nei dettagli l'invenzione di modo che chiunque esperto del settore possa metterla in pratica, riprodurla, attuarla; si riporta anche la parte sperimentale non strettamente necessaria ma bisogna comunque dimostrare un modo di realizzare l'invenzione
- Rivendicazioni: si stabiliscono i limiti della tutela brevettuale: Questa è la parte più importante del brevetto perché si mettono in evidenza gli aspetti giuridici
- Disegni

Dettagli bibliografici - 1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 September 2009 (11.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/109613 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 231/56 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(74) Agents:

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/052585

(22) International Filing Date:

5 March 2009 (05.03.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08425139.6 7 March 2008 (07.03.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. [IT/IT]; Viale Amelia,
70, 00181 ROMA (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 September 2009 (11.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/109613 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 231/56 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(74) Agents: /

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/052585

(22) International Filing Date:

5 March 2009 (05.03.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08425139.6 7 March 2008 (07.03.2008)

EP

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every*

Titolo, Riassunto e inizio Descrizione

(54) Title: NOVEL 1-BENZYL-3-HYDROXYMETHYLINDAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF DISEASES BASED ON THE EXPRESSION OF MCP-1, CX3CR1 AND P40

(57) Abstract: The present invention relates to novel 1-benzyl-3-hydroxymethylindazole derivatives according to Formula (I) described in the claims, and to a pharmaceutical composition comprising them, together with a pharmaceutically acceptable vehicle. In addition, the present invention relates to the use of 1-benzyl-3-hydroxymethylindazole derivatives for the preparation of a pharmaceutical composition that is active in the treatment of diseases based on the expression of MCP-1, CX3CR1 and p40, and to their use in a method for treating or preventing diseases based on the expression of MCP-1, CX3CR1 and p40.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to 1-benzyl-3-hydroxymethylindazole derivatives, to a pharmaceutical composition comprising them, and to their use in the treatment of diseases based on the expression of MCP-1, CX3CR1 and p40.

Descrizione: Stato dell'arte - 1

BACKGROUND OF THE ART

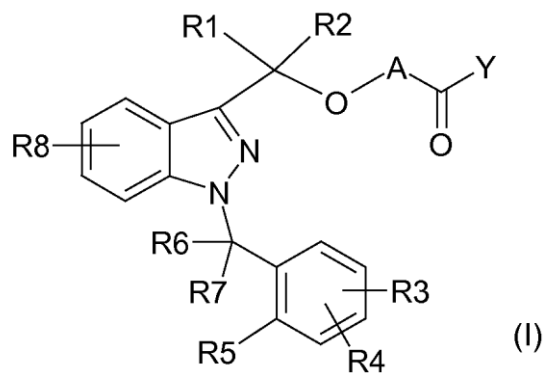
As is known, MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) is a protein
20 belonging to the β subfamily of chemokines. MCP-1 has powerful chemotactic
action on monocytes and exerts its action also on T lymphocytes, mastocytes
and basophils (Rollins B.J., Chemokines, Blood 1997; 90: 909-928; M.
Baggiolini, Chemokines and leukocyte traffic, Nature 1998; 392: 565-568).

Despite the activity developed thus far, there is still felt to be a need for
novel pharmaceutical compositions and compounds that are effective in the
treatment of diseases based on the expression of MCP-1, CX3CR1 and p40.

20 The Applicant has found, surprisingly, novel 1-benzyl-3-
hydroxymethylindazole derivatives with pharmacological activity.

Thus, in a first aspect, the present invention consists of a compound of
formula (I)

Descrizione: Stato dell'arte – 2



in which:

A may be $-X_1-$ or $-X_1-OC(R_9)(R_{10})-$, in which

X_1 may be an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms, optionally substituted with one or more alkyl groups having from 1 to 5 carbon atoms or one or more alkoxy groups having from 1 to 3 carbon atoms, and

R_9 and R_{10} , which may be identical or different each other, may be hydrogen, an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms or an alkoxy group having from 1 to 3 carbon atoms,

Y is OH

R_1 and R_2 , which may be identical or different each other, may be hydrogen, an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms or an alkoxy group having from 1 to 3 carbon atoms,

R_3 , R_4 and R_8 , which may be identical or different each other, may be hydrogen, an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 3 carbon atoms, a halogen atom, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, nitro and trifluoromethyl; with R' and R'' , which may be identical or different each other, represented by hydrogen and an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms,

R_5 may be hydrogen, an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 3 carbon atoms, a halogen atom, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, nitro and trifluoromethyl, or R_5 together with one from between R_6 and R_7 forms a ring having 5 or 6 carbon atoms; with R' and R'' , which may be identical or different each other, represented by hydrogen and an alkyl group having from 1 to 5 carbon atoms,

Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review

Accelerare la disponibilità di farmaci che curano malattie gravi è nell'interesse di tutti, soprattutto quando i farmaci sono il primo trattamento disponibile o se il farmaco presenta vantaggi rispetto ai trattamenti esistenti.

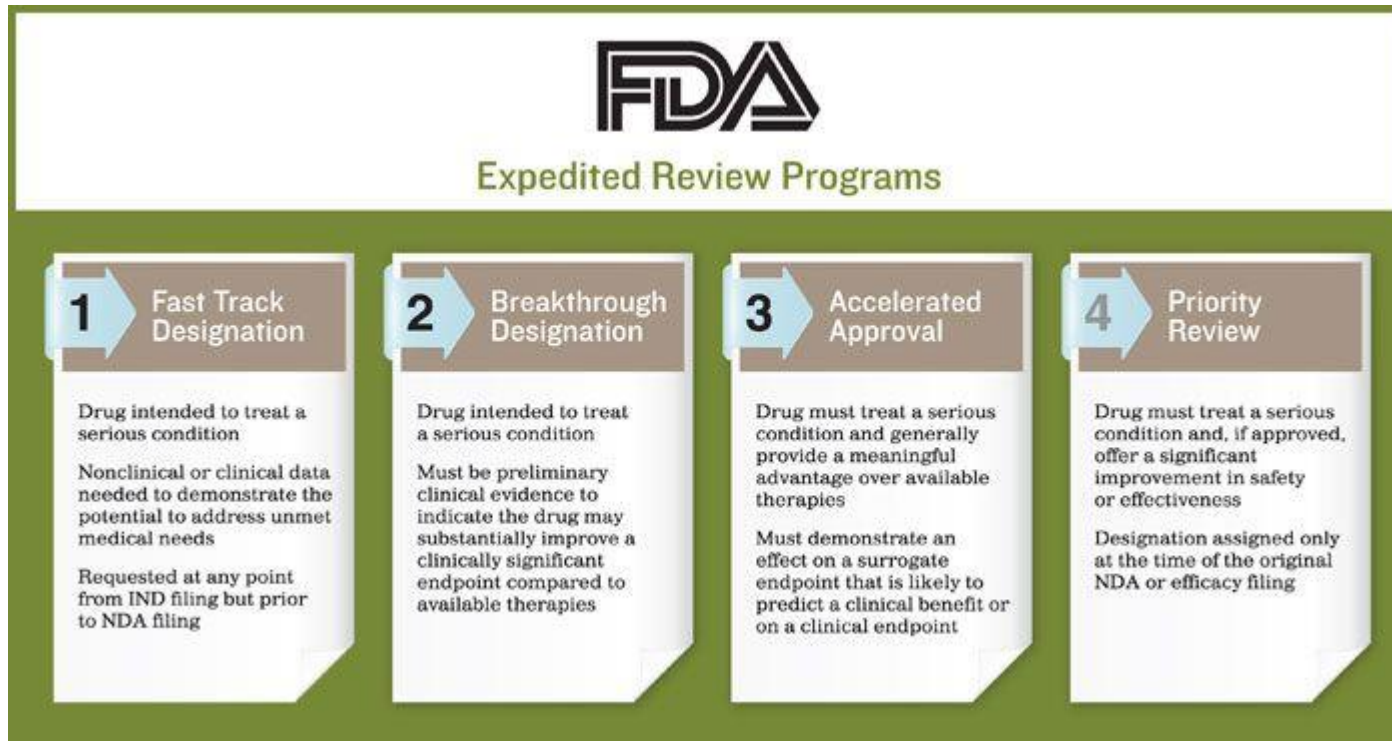
La Food and Drug Administration ha sviluppato quattro approcci distinti e di successo per rendere disponibili tali farmaci il più rapidamente possibile:

- ✓ Fast Track,
- ✓ Breakthrough Therapy,
- ✓ Accelerated Approval,
- ✓ Priority Review

<https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap>

Fast-tracking

Fast track is a process designed to facilitate the development, and expedite the review of drugs to treat serious conditions and fill an unmet medical need. The purpose is to get important new drugs to the patient earlier. Fast Track addresses a broad range of serious conditions.



Fast-tracking

Determinare se una condizione è grave è una questione di giudizio, ma generalmente ci si basa sul fatto che il farmaco avrà un impatto su fattori quali: la sopravvivenza, vita quotidiana o la probabilità che la condizione, se non trattata, progredisca da una condizione meno grave a una più grave.

AIDS, Alzheimer, insufficienza cardiaca e cancro sono esempi evidenti di condizioni gravi. Tuttavia, anche malattie come l'epilessia, la depressione e il diabete sono considerate condizioni gravi.

Fast-tracking

Soddisfare un bisogno medico insoddisfatto è definito come fornire una terapia dove non esiste o fornire una terapia che potrebbe essere potenzialmente migliore della terapia disponibile.

Se ci sono terapie disponibili, un farmaco Fast-tracking deve mostrare qualche vantaggio rispetto alla terapia disponibile, come ad esempio:

- un'efficacia superiore,
- effetto migliorato sugli esiti gravi
- Evitare gravi effetti collaterali

Fast-tracking

La richiesta può essere avviata in qualsiasi momento durante il processo di sviluppo del farmaco. La FDA esaminerà la richiesta e prenderà una decisione entro sessanta giorni in base al fatto che il farmaco soddisfi un'esigenza medica non soddisfatta in una condizione grave.

Una volta che un farmaco riceve la designazione Fast Track, un'azienda farmaceutica viene incoraggiata durante l'intero processo di sviluppo e revisione del farmaco. La frequenza della comunicazione assicura che domande e problemi vengano risolti rapidamente, portando spesso all'approvazione e all'accesso dei farmaci da parte dei pazienti.

- Minor numero di saggi clinici durante la fase I e II prima di procedere alla richiesta di AIC

Breakthrough Therapy

La designazione di Breakthrough Therapy è un processo progettato per accelerare lo sviluppo e la revisione di farmaci destinati a trattare una condizione grave quando **l'evidenza clinica preliminare indica che il farmaco può dimostrare un miglioramento sostanziale rispetto alla terapia disponibile su uno o più endpoint clinicamente significativi.**

Ai fini della designazione di Breakthrough Therapy, l'endpoint clinicamente significativo si riferisce generalmente a un endpoint che misura un effetto sulla morbilità o mortalità irreversibile (IMM) o sui sintomi che rappresentano gravi conseguenze della malattia.

Un profilo di sicurezza significativamente migliorato rispetto alla terapia disponibile (ad es., minore tossicità dose-limitante per un agente oncologico), con evidenza di efficacia simile

Breakthrough Therapy

La designazione di Breakthrough Therapy è richiesta dall'azienda farmaceutica. Se uno sponsor non ha richiesto la designazione di una terapia innovativa, la FDA può suggerire allo sponsor di prendere in considerazione la presentazione di una richiesta se: (1) dopo aver esaminato i dati e le informazioni presentati (incluse le prove cliniche preliminari), l'Agenzia ritiene che il programma di sviluppo del farmaco possa soddisfare i criteri per La designazione di Breakthrough Therapy e (2) il restante programma di sviluppo del farmaco possono trarre vantaggio dalla designazione.

Farmaci orfani

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti.

Le prime norme relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'Orphan Drug Act, con cui per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia. Nel 1999 l'Unione Europea adotta il Regolamento CE 141/2000 e successivamente il Regolamento CE 847/2000.

Mediante questi Regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) della European Medicines Agency - EMA, l'attribuzione degli incentivi e, infine, la procedura di approvazione.