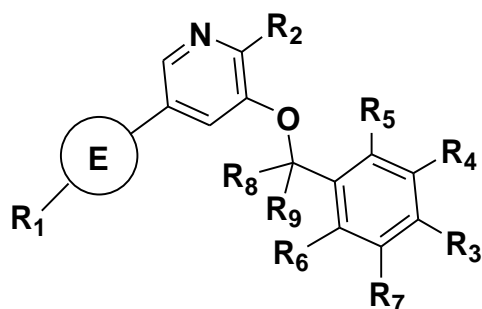


ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01.01.2008 Федеральным законом от 18.12.2006 № 231-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (далее-Кодекс), и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение ЧЖУХАЙ ЮЙФАНЬ БАЙОТЕКНОЛОДЖИЗ КО., ЛТД., Китай (далее – заявитель), поступившее 29.04.2025, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 11.11.2024 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2023113926, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «ДЕЙТЕРИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОР КИНАЗЫ НРК1, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 08.02.2024, с дополнениями от 19.03.2024, в следующей редакции:

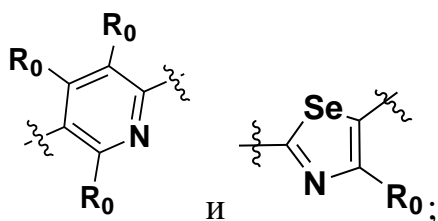
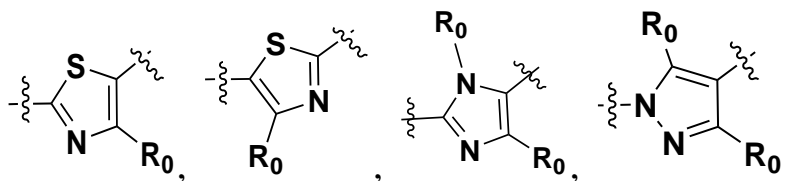
1. Соединение, имеющее следующую структуру:



(II)

где:

кольцо E выбирают из:



и

в кольце E каждый R_0 независимо выбирают из: -H, -D, прямого/разветвленного C_{1-10} алкила, -N(алкила C_{0-10})(алкила C_{0-10}), -OC $_{0-10}$ алкила, -CO(алкила C_{0-10}) и C_{3-10} циклоалкила, где атом H, соединенный с атомами C или гетероатомами, может быть замещен дейтерием;

R_1 выбирают из: -H, -D, -O гетероциклического алкила, -N гетероциклического алкила, прямого/разветвленного C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, -OC $_{0-10}$ алкила, -N(алкила C_{0-10})(алкила C_{0-10}), -SO $_2$ (алкила C_{0-10}), CO(алкила C_{0-10}), -O-фенила, -S(алкила C_{0-10}), -N гетероциклического арила, -O гетероциклического арила или -S гетероциклического арила, где атом H, соединенный с атомами C или гетероатомами, может быть замещен дейтерием;

R_2 выбирают из: -NO $_2$, -N(алкила C_{0-10})(алкила C_{0-10}), -OC $_{0-10}$ алкила и -OCF $_3$;

R_3 выбирают из: -H, галогена, -OC $_{0-10}$ алкила, -CO(алкила C_{0-10}) и прямого/разветвленного C_{1-10} алкила;

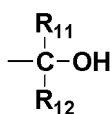
R_4 представляет собой -CH \equiv C-R $_{10}$;

R_5 , R_6 и R_7 независимо выбирают из: -H, галогена, -CN,

прямого/разветвленного C₁₋₃ алкила, -OC₀₋₃ алкила, -CO(C₀₋₃ алкила) и прямого/разветвленного C₁₋₃ алкила, содержащего N, или R₆ и R₇ вместе с атомами углерода между R₆ и R₇ образуют C₃₋₈ циклоалкил или C₃₋₈ гетероциклический алкил, содержащий -O-;

R₈ и R₉ независимо выбирают из: -H, -D и прямого/разветвленного C₁₋₃ алкила, где один атом H или более, которые соединены с атомами C, может быть замещен дейтерием;

R₁₀ выбирают из: -H, -D, прямого/разветвленного C₁₋₅ алкила, C₃₋₁₀



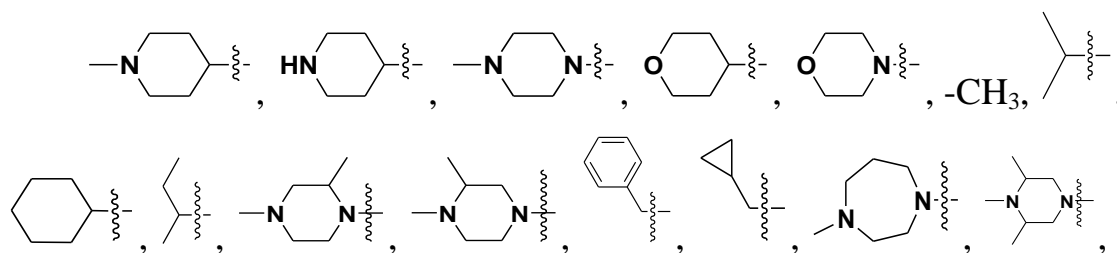
циклоалкила и , где один атом H или более, которые соединены с атомами C, может быть замещен дейтерием;

R₁₁ и R₁₂ независимо выбирают из: -H, -D, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, прямого/разветвленного C₁₋₁₀ алкила, -CH=C(алкила C₀₋₁₀)(алкила C₀₋₁₀), -CH=C(алкила C₀₋₁₀), C₃₋₁₀ циклоалкила, ароматического пятичленного кольцевого фрагмента или ароматического шестичленного кольцевого фрагмента, или R₁₁ и R₁₂ вместе с атомами углерода между R₁₁ и R₁₂ образуют C₃₋₈ циклоалкил или C₃₋₈ гетероциклический алкил, содержащий -O- или -S-, C₄₋₉ конденсированный циклоалкил, C₅₋₁₀ спироциклоалкил, C₄₋₉ мостиковый циклоалкил, C₃₋₇ циклолактама, C₃₋₇ циклолактон или C₃₋₇ циклокетон, где один атом H или более, которые соединены с атомами C или гетероатомами, может быть замещен дейтерием;

и по меньшей мере один из R₁, R₄, R₈ и R₉ содержит атом дейтерия;

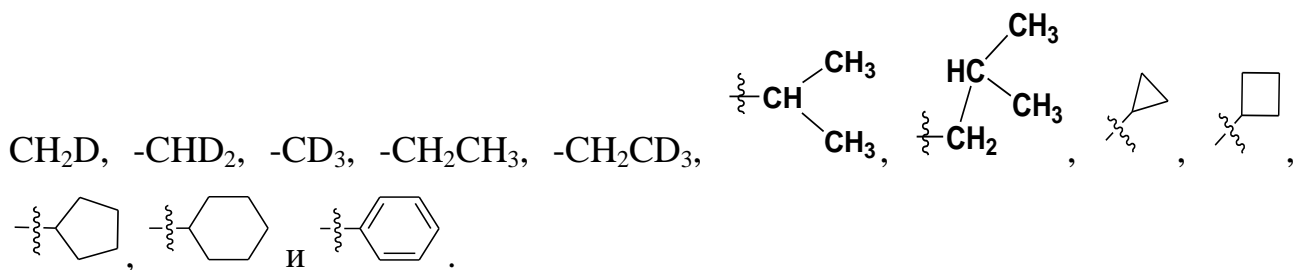
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R₁ выбирают из:



H, соединенный с атомами C или атомами N, может быть замещен дейтерием.

4. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_{11} и R_{12} независимо выбирают из: -H, -D, -CF₃, -CHF₂, -CDF₂, -CH₂F, -CD₂F, -CH₃, -



5. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что каждый R_0 независимо выбирают из: -H, -D, -CH₃, -CH₂CH₃ или -NH₂.

6. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_2 выбирают из: -NH₂, -NHD, -ND₂ и -NO₂.

7. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_3 выбирают из: -H, -D, -F, -OCH₃, -OCH₂D, -OCHD₂ и -OCD₃.

8. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_5 , R_6 и R_7 независимо выбирают из: -H, -D, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, -CD₃, -OCH₃, -COCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CN, -OCH₂D, -OCHD₂, -OCD₃, -COCD₃, -CH₂N(CD₃)₂ и -CH₂N(CH₃)(CD₃).

9. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_8 и R_9 независимо выбирают из: -H, -D, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ и -CD₃.

10. Соединение по п. 1, которое выбирают из следующих структур:

структуры такие, как изображено в формуле

11. Кристаллическая форма 4-(3-(((2-амино-5-(1-(1-тридейтерометилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола с рентгенограммой XRPD, содержащей характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $13,1^\circ \pm 0,2$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

12. Кристаллическая форма по п. 11, где рентгенограмма XRPD кристаллической формы дополнительно содержит характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

13. Кристаллическая форма по п. 11, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на фиг. 1.

14. Кристаллическая форма 4-(3-(((2-амино-5-(1-(1-тридейтерометилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола с рентгенограммой XRPD, содержащей характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

15. Кристаллическая форма по п. 14, где рентгенограмма XRPD кристаллической формы дополнительно содержит характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

16. Кристаллическая форма по п. 14, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на фиг. 6.

17. Кристаллическая форма гидрохлорида 4-(3-(((2-амино-5-(1-(1-тридейтерометилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола с рентгенограммой XRPD, содержащей характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

18. Кристаллическая форма по п. 17, где рентгенограмма XRPD кристаллической формы дополнительно содержит характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

19. Кристаллическая форма по п. 17, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на фиг. 11.

20. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать киназу НРК1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-10 или кристаллической формы по любому из п.п. 11-19 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли

по любому из п.п. 1-10 или кристаллической формы по любому из п.п. 11-19 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения опухоли.

22. Применение по п. 21, где опухоль выбирают из: лимфомы, бластомы, медуллобластомы, ретинобластомы, саркомы, липосаркомы, саркомы синовиальных клеток, нейроэндокринной опухоли, карциноидной опухоли, гастриномы, карциномы островковых клеток, мезотелиомы, шванномы, невриномы слухового нерва, менингиомы, аденокарциномы, меланомы, лейкемии и лимфоидного злокачественного новообразования, плоскоклеточной карциномы, эпителиальной

плоскоклеточной карциномы, карциномы легкого, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, аденокарциномы карциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, перитонеальной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желудка, карциномы кишечника, карциномы поджелудочной железы, глиобластомы, карциномы шейки матки, карциномы яичников, карциномы печени, карциномы мочевого пузыря, карциномы молочной железы, метастатической карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, ректальной карциномы, колоректальной карциномы, карциномы матки, карциномы слюнных желез, карциномы почки, карциномы предстательной железы, карциномы вульвы, карциномы

щитовидной железы, анальной карциномы, карциномы полового члена, карциномы из клеток Меркеля, карциномы пищевода, карциномы желчевыводящих путей, карциномы головы и шеи и гематологических злокачественных новообразований.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-10 или кристаллической формы по любому из п.п. 11-19 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания, вызванного или связанного с патогенной инфекцией, где патоген является вирусом.

24. Применение по п. 23, где патоген выбран из: HBV, HIV, HCV, HPV, вируса Эбола, вируса Марбурга, вируса гриппа, вируса парагриппа, вируса денге, SARS-CoV и SARS-CoV-2.

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение об отказе в выдаче патента ввиду несоответствия изобретений по независимым пунктам 1, 20, 21, 23 формулы требованию достаточности раскрытия, а также несоответствием изобретений по независимым пунктам 1, 20-24 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В подтверждение данного мнения в решении указаны следующие источники информации:

- патентный документ CN 110396087A, дата публикации 01.11.2019 (формула изобретения, пункты 1, 9-14 формулы) (далее - [5]);

- СЫРОЕШКИН А. В., и др. «Влияние дейтерия на свойства фармацевтических субстанций» (обзор), Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9(2): 24–32, (резюме) (далее - [6]);

- статья Mino R. Caira, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, Topics in Current Chemistry, т. 198, раздел 3.1, с.163-208, 1998 (далее - [7]).

Во избежание путаницы нумерация источников информации сохранена таким образом, как они представлены в решении Роспатента.

В отношении того, что сущность изобретения по независимому пункту 1 раскрыта недостаточно для осуществления заявленного изобретения специалистом в данной области техники в решении Роспатента отмечено, что в независимом пункте 1 формулы изобретения содержатся альтернативные признаки, характеризующие различные группы радикалов, однако данные, подтверждающие получение всех указанных групп радикалов в материалах заявки отсутствуют, а также нет примеров осуществления изобретения в каждом из вариантов, показывающие возможность получения технического результата, т.е. не приводятся показатели активности различных указанных в формуле групп соединений, избирательности действия и другие показатели биологической активности.

При этом в решении Роспатента обращается внимание на то, что в материалах заявки имеются данные о получении некоторых соединений (примеры в описании на с.48-62), получении кристаллических форм соединения А1 (с. 62-67 описания), а также исследования по стабильности и фармакокинетическому анализу соединений (с. 68-71 в описания).

Однако в решении сделан вывод о том, что в представленных в материалах заявки данных недостаточно для обоснования подтверждения признаков, характеризующих соединение в формулы изобретения в представленном объёме, поскольку для некоторых вариантов групп указанных соединений отсутствуют примеры осуществления изобретения в каждом из вариантов, а также данные, показывающие возможность осуществления изобретения с реализацией назначения и получением технического результата при всех сочетаниях характеристик указанных признаков.

Вместе с тем, в решении Роспатента представлена совокупность признаков, характеризующих соединение по пункту 1 формулы, которая могла бы быть признана подтвержденной описанием.

Кроме того, в отношении признаков “опухоль” и “вирус” в решении отмечено, что материалы заявки не иллюстрируют возможность успешного применения соединений формулы I при лечении для всех возможных видов опухолей, соответствующие достоверные данные отсутствуют.

Таким образом, в решении сделан вывод о том, что сущность заявленных изобретений по пунктам 1, 20, 21 и 23 формулы раскрыта недостаточно для осуществления его специалистом в данной области техники.

По поводу соответствия предложенной группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень» в решении отмечено следующее.

Соединения по изобретению подпадают под общую структурную формулу группы известных из патентного документа [5] (формула изобретения, п.1) соединений, которая также включает дейтерированные производные, которые, так же как и соединения по изобретению, являются ингибиторами

киназы НРК1, с возможностью использования для лечения, опосредованного указанной активностью заболеваний.

Несмотря на то, что в описании заявки имеются данные по улучшенной фармакокинетике и биодоступности дейтерированных аналогов соединений, из уровня техники известно, что при идентичном терапевтическом эффекте дейтерированные аналоги обеспечивают улучшение фармакокинетических характеристик, снижение токсичности, блокировку эимеризации оптически активных субстанций, изменение механизмов биотрансформации (см. обзор [6]).

Таким образом, в решении отмечено, что из уровня техники следует, что дейтерированные аналоги получают именно с целью улучшения/модифицирования таких свойств как стабильность, токсичность, растворимость, биодоступность.

Кроме того, из решения Роспатента следует, что получение кристаллических форм также ведется именно по причине модифицирования физико-химических характеристик веществ, таких стабильность, гигроскопичность, растворимость, растворение и т.д. (см. статью [7]).

Таким образом, изобретения по пунктам 1, 20-24 формулы явным образом следуют из уровня техники и не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень».

При этом изобретения по пунктам 11, 14, 17 формулы изобретения, характеризующие кристаллические формы, признаны соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении редакции формулы изобретения в решении Роспатента также приведены замечания.

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса поступило возражение, к которому приложена ходатайство об изменении испрашиваемого объема правовой охраны и уточненная формула группы изобретений.

Формула группы изобретений уточнена следующим образом:

№ пп.	№ пп. измененной формулы	Пояснения и основания
1	1	уточнен первоначальный п. 1
2-4	2-4	приведены в соответствие с измененным п. 1
5-9		удалены
10	5	приведен в соответствие с измененным п. 1
11-20, 22	6-15, 17	только уточнена нумерация
21	16	«опухоль» дополнительно уточнена как «опухоль, опосредованная киназой НРК1» (с. 49, абз. 4, описания), уточнена нумерация
23	18	«вирус» дополнительно уточнен как «вирус, выбранный из герпесвируса, вируса гриппа, коронавируса» (с. 51, последний абз. – с. 52, абз. 1, описания)
24	19	приведен в соответствие с измененным п. 18, вирус гриппа уточнен как «вирус гриппа А» (с. 51, последний абз., описания)

Таким образом, предложенные в уточненной формуле соединения, по мнению заявителя, не подпадают под общую структурную формулу группы известных из патентного документа [5] соединений, поскольку отличаются структурой.

При этом в возражении приведены доводы в поддержку патентоспособности группы изобретений по уточненной формуле.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (15.10.2021) правовая база для оценки патентоспособности включает Кодекс, действовавший на дату подачи заявки, Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы (далее – Правила ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, с изменениями, внесенными на 01.10.2018, Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (далее – Требования ИЗ), утвержденные

приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, с изменениями, внесенными на дату подачи.

Согласно пункту 1 статьи 1350 Кодекса изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники.

Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 53 Правил ИЗ при проверке достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения специалистом в данной области техники проверяется, содержатся ли в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, сведения о назначении изобретения, о техническом результате, обеспечиваемом изобретением, раскрыта ли совокупность существенных признаков, необходимых для достижения указанного заявителем технического результата, а также соблюдены ли установленные пунктами 36-43, 45-50 Требований к документам заявки правила, применяемые при раскрытии сущности изобретения и раскрытии сведений о возможности осуществления изобретения.

После завершения проверки достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения специалистом в данной области техники, проводится проверка соблюдения требований, установленных подпунктом 3 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и главой IV Требований к

документам заявки, к содержанию формулы изобретения.

Согласно пункту 70 Правил ИЗ химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, или композиция на его основе признаются соответствующими условию новизны, если химическое соединение как таковое неизвестно из уровня техники и отсутствуют сведения относительно исходных соединений, способа его получения и его свойств, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 75 Правил ИЗ при проверке изобретательского уровня изобретение признается имеющим изобретательский уровень, если установлено, что оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Изобретение явным образом следует из уровня техники, если оно может быть признано созданным путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и (или) общих знаний специалиста.

Согласно пункту 76 Правил ИЗ проверка изобретательского уровня изобретения может быть выполнена по следующей схеме:

- определение наиболее близкого аналога изобретения;
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками заявленного изобретения;
- анализ уровня техники в целях подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, если в ходе проверки не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие

решения выявлены, но не подтверждена известность влияния этих отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

При проверке изобретательского уровня изобретения, относящегося к композиции, признаки, указанные в подпункте 3 пункта 39 Требований к документам заявки, не учитываются.

Согласно пункту 77 Правил ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

- на выборе оптимальных или рабочих значений параметров, если подтверждена известность влияния этих параметров на технический результат, а выбор может быть осуществлен обычным методом проб и ошибок или применением обычных технологических методов или методов конструирования.

Согласно пункту 78 Правил ИЗ условию изобретательского уровня соответствуют, в частности, химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное как специально полученное и исследованное и при этом проявляющее новые неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении (селективное изобретение).

Согласно подпункту 3 пункта 39 Требований ИЗ не допускается для характеристики композиции в качестве ее признаков использовать сведения, непосредственно к композиции не относящиеся (например, условия и режимы использования этой композиции в каком-либо процессе, способе), количественный (измеряемый или рассчитываемый) параметр, характеризующий одно или более свойств композиции, в случаях, когда этот параметр является отличительным признаком в характеристике композиции в независимом пункте формулы (например, параметры прочности ламинирования, сопротивления растрескиванию при напряжении, фармакокинетического профиля и тому подобное), технический результат, проявляющийся при изготовлении или использовании композиции. При характеристике фармацевтической композиции не допускается использование

признаков, относящихся к способу лечения или профилактики заболевания (например, указание доз, условий или режимов применения композиции или лекарственных средств, полученных на ее основе).

Согласно пункту 45 (2) Требований ИЗ, если изобретение охарактеризовано в формуле изобретения с использованием существенного признака, выраженного общим понятием, охватывающим разные части формы реализации существенного признака, либо выраженного на уровне функции, свойства, должна быть обоснована правомерность использованной заявителем степени обобщения при раскрытии существенного признака изобретения путем представления сведений о частных формах реализации этого существенного признака, а также должно быть представлено достаточное количество примеров осуществления изобретения, подтверждающих возможность получения указанного заявителем технического результата при использовании частных форм реализации существенного признака изобретения.

Согласно пункту 45 (3) Требований ИЗ, если изобретение охарактеризовано в формуле изобретения с использованием альтернативных признаков, характеризующих варианты выполнения или использования изобретения, должны быть приведены примеры осуществления изобретения в каждом из вариантов, показывающие возможность получения технического результата при всех сочетаниях характеристик таких признаков.

Согласно пункту 47 (6) Требований ИЗ, в случае если изобретение относится к группе (ряду) химических соединений с установленной структурой, описываемых общей структурной формулой, подтверждается возможность получения всех соединений группы (ряда) путем приведения общей схемы способа получения, а также примера получения конкретного соединения группы (ряда), а если группа (ряд) включает соединения с разными по химической природе радикалами - примеров, достаточных для подтверждения возможности получения соединений с этими разными радикалами. Для полученных соединений приводятся также их структурные

формулы, подтвержденные известными методами, физико-химические константы, доказательства возможности реализации указанного назначения с подтверждением такой возможности в отношении некоторых соединений с разными по химической природе радикалами. Если соединения являются биологически активными, приводятся показатели активности этих соединений, а в случае необходимости - избирательности действия и другие показатели.

Согласно пункту 52 Требований ИЗ формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны изобретения, предоставляемой на основании патента.

Согласно подпункту 2 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании изобретения, то есть определяемый формулой изобретения объем правовой охраны изобретения должен быть подтвержден описанием изобретения.

Согласно пункту 39 Правил ППС в рамках рассмотрения возражения лицо, подавшее возражение, вправе ходатайствовать об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретения, при условии, если испрашиваемые изменения могут устранить причины, препятствующие предоставлению правовой охраны заявленному объекту, либо в случае, если без внесения соответствующих изменений в предоставлении правовой охраны должно быть отказано в полном объеме, а при их внесении – частично.

Существо заявленной группы изобретений выражено в приведенной выше формуле.

Анализ доводов, содержащихся в возражении и решении Роспатента, с учетом материалов заявки, касающихся оценки соответствия изобретений по независимым пунктам 1, 20, 21, 23 формулы требованию достаточности раскрытия показал следующее.

Действительно, в указанных пунктах формулы изобретения присутствуют альтернативные признаки в виде различных групп радикалов, однако данные, подтверждающие получение всех указанных групп радикалов

в материалах заявки отсутствуют, а также отсутствуют примеры осуществления изобретения в каждом из вариантов, показывающие возможность получения технического результата, т.е. не приводятся показатели активности соединений с различными группами радикалов, избирательности действия и другие показатели биологической активности.

Так, следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что в материалах заявки имеются данные о получении лишь некоторых соединений (с.48-62 описания), получении кристаллических форм соединения А1 (с. 62-67 описания), а также исследования по стабильности и фармакокинетическому анализу некоторых соединений (с. 68-71 описания).

Что касается фармацевтической композиции по независимому пункту 20 формулы, то данное изобретение может быть признано соответствующим требованию раскрытия также только в части упомянутых выше раскрытых и исследованных соединений.

Относительно изобретений по независимым пунктам 21 и 23 формулы, относящимся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или кристаллической формы, или фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения опухоли, а также заболевания, вызванного или связанного с патогенной инфекцией, где патоген является вирусом, следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что в материалах заявки отсутствуют достоверные данные, иллюстрирующие возможность успешного применения предложенных соединений формулы I при лечении для всех возможных видов опухолей (см., например, Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко «Детская онкология», Москва, «Медицина», 2002 г., с.139), а вирусные заболевания обусловлены различными возбудителями и включают в себя значительное количество заболеваний (см., например, Малая Медицинская энциклопедия. Главный редактор академик АМН СССР В.И.Покровский. Москва, изд-во «Советская энциклопедия», 1991, т.1, с.319-320).

Таким образом, в решении Роспатента справедливо указано, что при отсутствии соответствующих данных в описании и на основании общих знаний, раскрытых в уровне техники, не представляется возможным утверждать, что изобретения, предложенные в независимых пунктах 1, 20, 21, 23 формулы можно осуществить во всем объеме с указанным назначением и с достижением заявленного технического результата, так как сущность заявленных изобретений раскрыта недостаточно для осуществления специалистом в данной области техники (пункт 53 Правил), в связи с нарушениями положений пункта 45(2,3) Требований.

Анализ доводов, содержащихся в возражении и решении Роспатента, с учетом материалов заявки, касающихся оценки соответствия изобретений по независимым пунктам 1, 20-24 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что предложенные соединения, лежащие в основе всей группы соединений, подпадают под общую структурную формулу группы известных из патентного документа [5] (формула изобретения, п.1) соединений, в котором также отмечены дейтерированные производные, которые, так же как и соединения настоящего изобретения, являются ингибиторами киназы НРК1, с возможностью использования их для лечения, опосредованного указанной активностью заболеваний.

Предложенные соединения, лежащие в основе группы изобретений по независимым пунктам 1, 20-24 формулы являются дейтерированными аналогами соединений, описанных в патентном документе [5].

Из патентного документа [5] для специалиста явным образом следует возможность применения предложенных соединений по указанному назначению, поскольку соединения имеют структурную формулу, подпадающую под общую структурную формулу группы известных соединений, и также применимы для лечения заболеваний, опосредованных ингибиторной активностью в отношении киназы НРК1 (пункт 78 Правил).

Кроме того, несмотря на то, что в описании имеются данные по улучшенной фармакокинетике и биодоступности дейтерированных аналогов соединений, из уровня техники (см. обзор [6], резюме) также известно, что при идентичном терапевтическом эффекте дейтерированные аналоги обеспечивают улучшение фармакокинетических характеристик, снижение токсичности, блокировку эпимеризации оптически активных субстанций, изменение механизмов биотрансформации, т.е. дейтерированные аналоги получают именно с целью улучшения/модифицирования таких свойств как стабильность, токсичность, растворимость, биодоступность. Также и получение кристаллических форм ведется именно по причине модифицирования физико-химических характеристик веществ, таких как стабильность, гигроскопичность, растворимость, растворение и т.д. (см., например, статью [7]).

Вместе с тем, также следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что в отношении указанных в примерах 8 и 9 описания конкретных соединений A2, B2, C, D, демонстрирующих более высокую стабильность, более высокую экспозицию *in vivo* и более высокую биодоступность при пероральном приеме в той же дозе или более низкую дозу, необходимую для достижения эквивалентного воздействия *in vivo* или биодоступности при пероральном приеме, т.е. новые неизвестные свойства в качественном и количественном отношении по отношению к известным мог быть сделан вывод о соответствии указанных соединений условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Кроме того, следует согласиться, что и изобретения по пунктам 11, 14, 17 формулы, характеризующие кристаллические формы, могли быть признаны соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень» в отношении упомянутых соединений.

Таким образом, в решении Роспатента сделан правомерный вывод о несоответствии группы изобретений, предложенных заявителем в формуле, представленной к рассмотрению 08.02.2024 с дополнениями от 19.03.2024,

указанным условиям патентоспособности.

Вместе с тем в соответствии с пунктом 39 Правил ППС, заявителем с возражением представлено ходатайство об изменении испрашиваемого объема правовой охраны группы изобретений.

Скорректированная формула, представленная заявителем с возражением, уточнена путем исключения из независимого пункта 1 формулы значительной части значений радикалов, при этом сохранены только те значения радикалов, которые имеют близкую химическую природу с радикалами соединений, представленных в примерах 8 и 9 (A1, A2, C, D) описания, в пункте 21 (в уточненной редакции пункт 16) формулы признак «опухоль» уточнен как «опухоль, опосредованная киназой НРК1» (с. 49, абз. 4 описания), в пункте 23 (в уточненной редакции пункт 18) формулы признак «вирус» уточнен как «вирус, выбранный из герпесвируса, вируса гриппа, коронавируса» (с. 51, последний абз. – с. 52, абз. 1 описания), пункт 24 (в уточненной редакции пункт 19) формулы приведен в соответствие с измененным пунктом 18, при этом признак «вирус гриппа» уточнен как «вирус гриппа А» (с. 51, последний абз. описание), пункты 5-9 исключены из формулы изобретения.

При этом заявитель приводит доводы в поддержку патентоспособности уточненной группы изобретений. В частности отмечено, что из обзора [6] не следует, что можно случайным образом дейтерировать любое фармакологически активное соединение и заведомо и безусловно ожидать «улучшение фармакокинетических характеристик, снижение токсичности, блокировку эимеризации оптически активных субстанций, изменение механизмов биотрансформации».

Уточненная заявителем формула изобретения не изменяет заявку по существу (пункт 2 статьи 1378 Кодекса). При этом не выявлено препятствий для направления на проведение дополнительного информационного поиска в отношении формулы изобретения, представленной заявителем с возражением.

При проведении дополнительного информационного поиска кроме

патентного документа [5] во внимание приняты следующие источники информации:

- патентный документ WO 2020193511 A1, дата публикации 01.10.2020 (реферат, с. 113-114, соединения 160, 162, с. 142, соединения 64, 65, формула изобретения) (далее – [1]);

- патентный документ WO 2013041038 A1, дата публикации 28.03.2013 (реферат, соединения 15, 17, 20, 22, формула изобретения) (далее – [2]);

- патентный документ WO 2015034729 A1, дата публикации 12.03.2015 (реферат, соединения 11,24,37,52, с. 25-27, формула изобретения) (далее – [3]);

- патентный документ WO 2013192512 A1, дата публикации 27.12.2013 (реферат, таблицы 1-3, формула изобретения) (далее – [4]).

При этом в заключении отмечено, что в результате сделанных заявителем исключений, соединения по уточненной в независимом пункте 1 формулы не пересекаются с соединениями, известными из патентных документов [1]-[4].

Соединения по уточненной формуле изобретения подпадают под общую структурную формулу (I) соединений из патентного документа [5] (формула изобретения, п.1), которые так же, как и соединения настоящего изобретения являются ингибиторами киназы НРК1 с возможностью использования для лечения опосредованных указанной активностью заболеваний, при этом проявляют (см. примеры 8 и 9 описания) новые неизвестные свойства в качественном и количественном отношении по сравнению с известными соединениями (пункт 78 Правил).

Таким образом, в заключении экспертизы сделан вывод о том, что группа изобретений, предложенная в изменённой формуле, не следует явным образом для специалиста в данной области техники и соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Необходимо констатировать, что не выявлено препятствий для выдачи патента Российской Федерации на изобретения, охарактеризованные в представленной заявителем 29.04.2025, уточненной формуле группы изобретений.

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

удовлетворить возражение, поступившее 29.04.2025, отменить решение Роспатента от 11.11.2024 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной 29.04.2025.

(21) 2023113926

(51) МПК

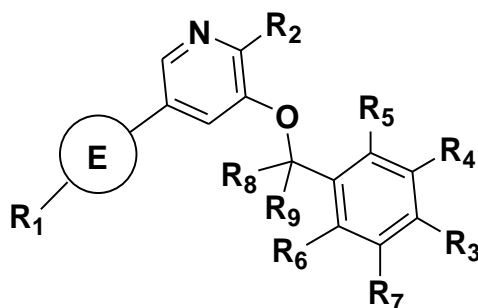
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/4433* (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4523* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)

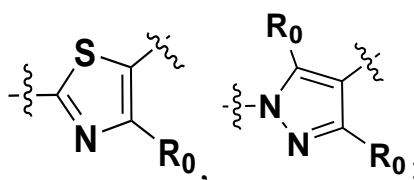
A61K 31/4427 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)

(57) 1. Соединение, имеющее следующую структуру:



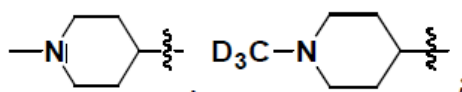
(II)

где:



кольцо E выбирают из:

в кольце E каждый R₀ независимо выбирают из: -H,



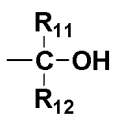
R₁ выбирают из:

R₂ выбирают из: -NH₂;

R₃ выбирают из: -H;

R₅, R₆ и R₇ независимо выбирают из: -H;

R₈ и R₉ независимо выбирают из: -H, -D;

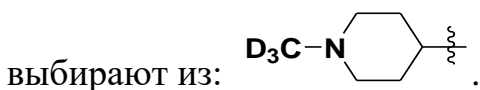


R_{10} выбирают из: , где один атом Н или более, которые соединены с атомами С, может быть замещен дейтерием;

R_{11} и R_{12} независимо выбирают из: прямого C_{1-3} алкила;
и по меньшей мере один из R_1 , R_4 , R_8 и R_9 содержит атом дейтерия;

или его фармацевтически приемлемая соль.

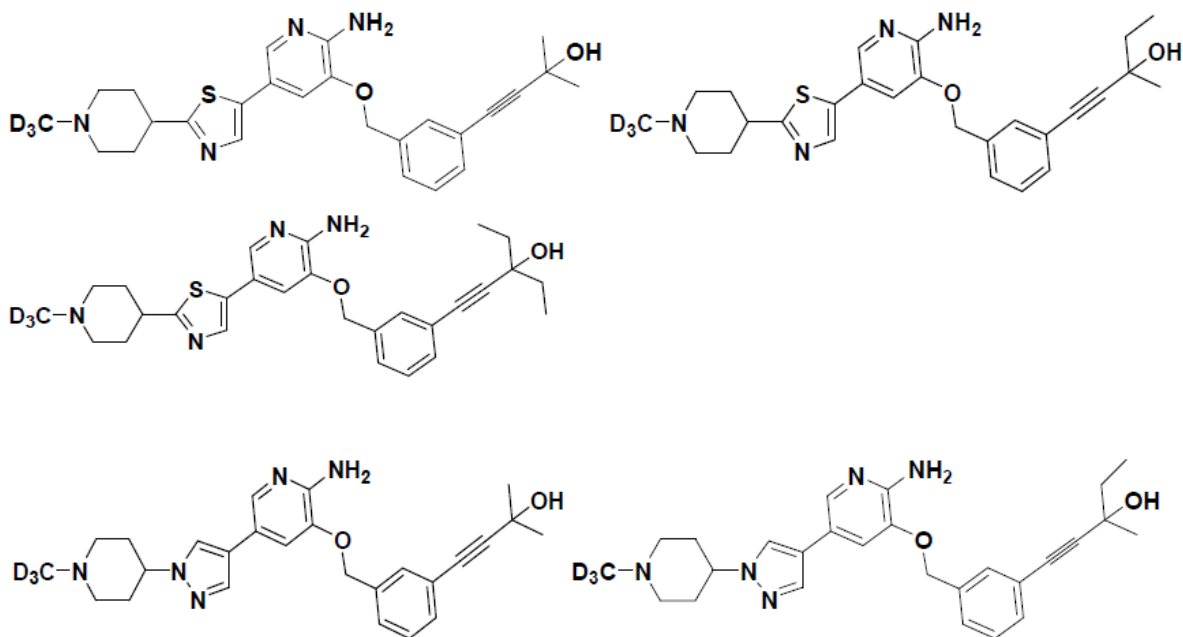
2. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_1

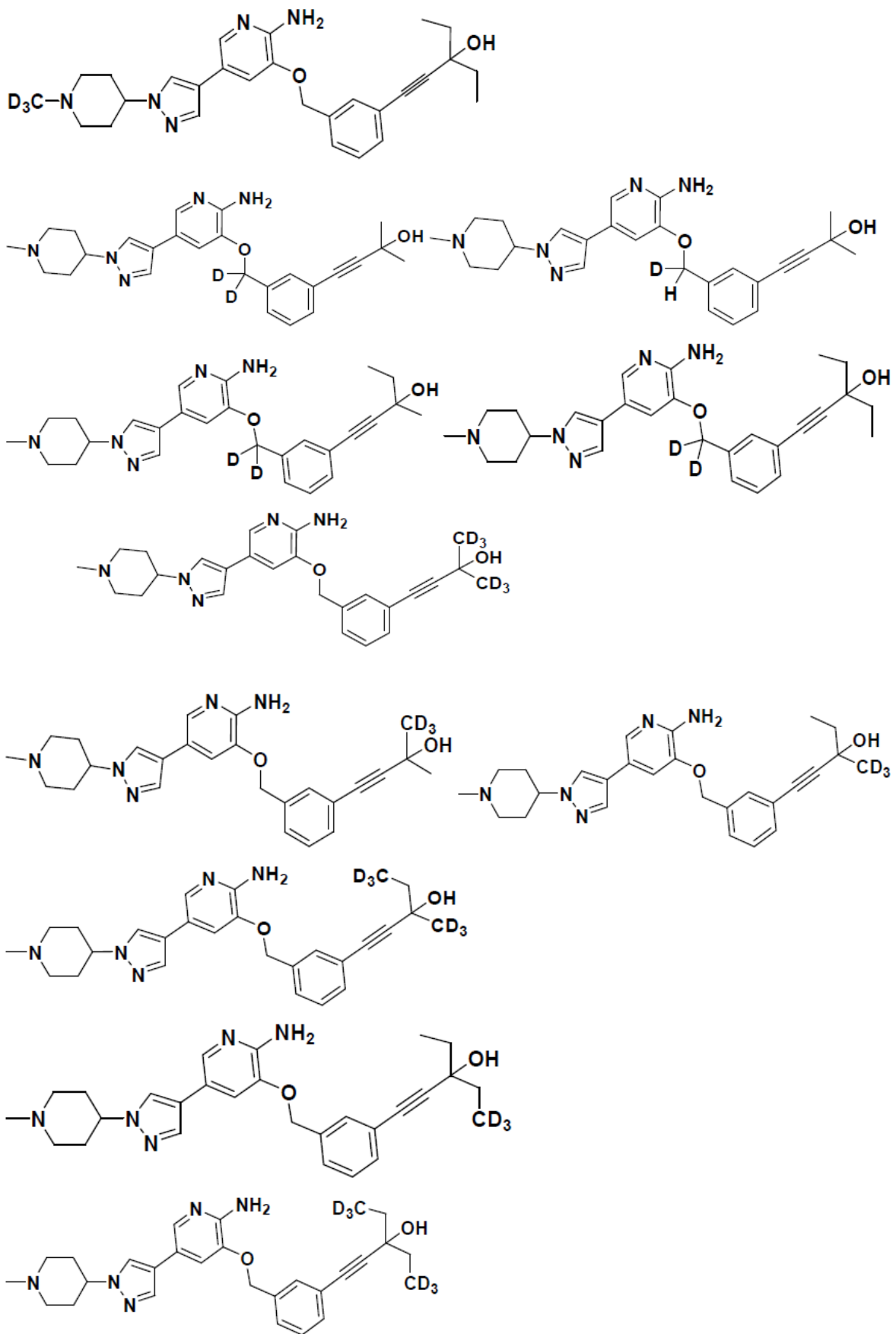


3. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_{11} и R_{12} независимо выбирают из: $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, где атом Н, соединенный с атомами С, может быть замещен дейтерием.

4. Соединение по п. 1, которое характеризуется тем, что R_{11} и R_{12} независимо выбирают из: $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CD_3$.

5. Соединение по п. 1, которое выбирают из следующих структур:





6. Кристаллическая форма 4-(3-(((2-амино-5-(1-(1-

тридейтерометилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола с рентгенограммой XRPD, содержащей характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $13,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $23,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

7. Кристаллическая форма по п. 6, где рентгенограмма XRPD кристаллической формы дополнительно содержит характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $8,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $21,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

8. Кристаллическая форма по п. 6, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на фиг. 1.

9. Кристаллическая форма 4-(3-(((2-амино-5-(1-(1-тридейтерометилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола с рентгенограммой XRPD, содержащей характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $5,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $22,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $23,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

10. Кристаллическая форма по п. 9, где рентгенограмма XRPD кристаллической формы дополнительно содержит характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $7,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $8,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $18,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

11. Кристаллическая форма по п. 9, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на фиг. 6.

12. Кристаллическая форма 4-(3-(((2-амино-5-(1-(1-тридейтерометилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)фенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола гидрохлорида с рентгенограммой XRPD, содержащей характеристические пики по

меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $13,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $23,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

13. Кристаллическая форма по п. 12, где рентгенограмма XRPD кристаллической формы дополнительно содержит характеристические пики по меньшей мере в трех положениях, имеющих значения 2θ $8,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $21,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

14. Кристаллическая форма по п. 12, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, по существу, как показано на фиг. 11.

15. Фармацевтическая композиция, способная ингибировать киназу НРК1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-5 или кристаллической формы по любому из п.п. 6-14 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-5 или кристаллической формы по любому из п.п. 6-14 или фармацевтической композиции по п. 15 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения опухоли, опосредованной киназой НРК1.

17. Применение по п. 16, где опухоль выбирают из: лимфомы, бластомы, медуллобластомы, ретинобластомы, саркомы, липосаркомы, саркомы синовиальных клеток, нейроэндокринной опухоли, карциноидной опухоли, гастриномы, карциномы островковых клеток, мезотелиомы, шванномы, невриномы слухового нерва, менингиомы, аденокарциномы, меланомы, лейкемии и лимфоидного злокачественного новообразования, плоскоклеточной карциномы, эпителиальной плоскоклеточной карциномы, карциномы легкого, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, аденокарциномы карциномы легкого, плоскоклеточной

карциномы легкого, перитонеальной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желудка, карциномы кишечника, карциномы поджелудочной железы, глиобластомы, карциномы шейки матки, карциномы яичников, карциномы печени, карциномы мочевого пузыря, карциномы молочной железы, метастатической карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, ректальной карциномы, колоректальной карциномы, карциномы матки, карциномы слюнных желез, карциномы почки, карциномы предстательной железы, карциномы вульвы, карциномы щитовидной железы, анальной карциномы, карциномы полового члена, карциномы из клеток Меркеля, карциномы пищевода, карциномы желчевыводящих путей, карциномы головы и шеи и гематологических злокачественных новообразований.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-5 или кристаллической формы по любому из п.п. 6-14 или фармацевтической композиции по п. 15 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания, вызванного или связанного с патогенной инфекцией, причем патоген является вирусом, выбранным из: герпесвируса, вируса гриппа, коронавируса.

19. Применение по п. 18, где патоген выбран из: вируса гриппа А, SARS-CoV и SARS-CoV-2.

(56) CN 110396087A, 01.11.2019

СЫРОЕШКИН А. В., и др. «Влияние дейтерия на свойства фармацевтических субстанций» (обзор), Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9(2): 24–32

Mino R. Caira, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, Topics in Current Chemistry, т. 198, раздел 3.1, с.163-208, 1998

WO 2020193511A1, 01.10.2020

WO 2013041038A1, 28.03.2013

WO 2015034729A1, 12.03.2015

WO 2013192512A1, 27.12.2013

RU 2673944C2, 03.12.2018