

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции действующей на дату подачи возражения 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 г. № 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 Акционерного общества "Биохимик", Российская Федерация (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 24.04.2023, против выдачи патента Российской Федерации на группу изобретений № 2245335, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2245335 на группу изобретений «Макроциклическое соединение и способ идентификации агента на его основе», выдан по заявке № 2001101559 на имя ЭЙСАЙ КО., ЛТД. (JP).

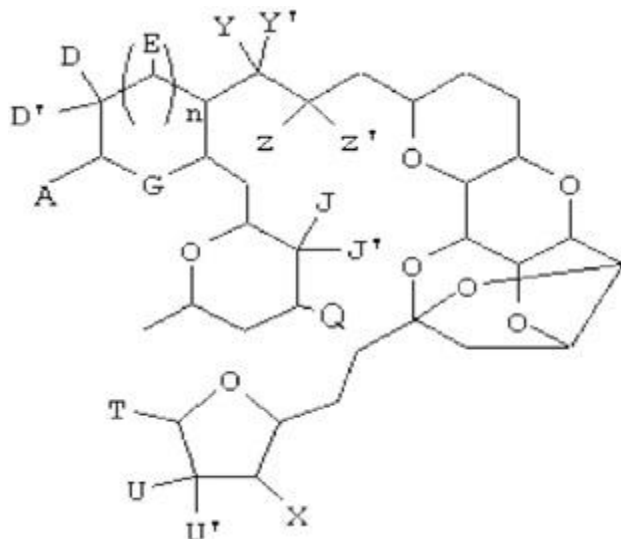
В соответствии с публикацией извещения от 10.02.2008 о государственной регистрации договора об уступке патента Российской Федерации на изобретение № 2245335, а именно в соответствии с договором № РД0030719, зарегистрированным 21.12.2007, патентообладателем является Эйсай Ар энд Ди Менеджмент Ко., Лтд. (JP) (далее – патентообладатель).

По заявке № 2001101559 (пп.1-21) установлен конвенционный приоритет от 17.06.1998 согласно заявке US 60/089,682.

Дата подачи заявки № 2001101559 установлена по дате подачи международной заявки PCT/US 99/13677 от 16.06.1999.

Патент выдан со следующей формулой:

1. Макроциклическое соединение, имеющее формулу



где А обозначает C_{1-6} насыщенный или C_{2-6} ненасыщенный углеводородный скелет, причем указанный скелет является незамещенным или имеет от 1 до 10 заместителей включительно, независимо выбранных из циано, галогена, азидо, оксо и Q_1 ;

каждый Q_1 независимо выбран из OR_1 , SR_1 , SO_2R_1 , OSO_2R_1 , NR_2R_1 , $NR_2(CO)R_1$, $NR_2(CO)(CO)R_1$, $NR_4(CO)NR_2R_1$, $NR_2(CO)OR_1$, $(CO)OR_1$, $O(CO)R_1$, $(CO)NR_2R_1$ и $O(CO)NR_2R_1$;

каждый из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{6-10} арила, C_{6-10} галогенарила, C_{6-10} гидроксиарила, C_{1-3} алкокси- C_6 -арила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- C_{6-10} арила, C_{6-10} галогенарил- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- C_{6-10} галогенарила, $(C_{1-3}$ алкокси- C_6 -арил)- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероциклического радикала, $(C_{2-9}$ гетероциклический радикал)- C_{1-6} алкила, C_{2-9} гетероарила и C_{2-9} гетероарил- C_{1-6} алкила;

каждый из D и D' независимо выбран из R_3 и OR_3 , где R_3 обозначает H, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

n равно 0 или 1;

E обозначает R_5 или OR_5 ;

G обозначает O или S;

каждый из J и J' обозначает независимо H, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил; или J и J', взятые вместе, представляют собой $=CH_2$ или -O- (прямой или разветвленный C_{1-5} алкилен) -O-;

Q обозначает C_{1-3} алкил;

T обозначает этилен или этенилен, необязательно замещенный $(CO)OR_7$, где R_7 обозначает H или C_{1-6} алкил;

каждый из U и U' обозначает независимо H, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил; или U и U', взятые вместе, обозначают $=CH_2$ или -O- (прямой или разветвленный C_{1-5} алкилен) -O-;

X обозначает H или C_{1-6} алкокси;

каждый из Y и Y' обозначает независимо H или C_{1-6} алкокси; или Y и Y', взятые вместе, обозначают =O, $=CH_2$ или -O- (прямой или разветвленный C_{1-5} алкилен) -O-;

каждый из Z и Z' обозначает независимо H или C_{1-6} алкокси; или Z и Z', взятые вместе, обозначают =O, $=CH_2$ или -O- (прямой или разветвленный C_{1-5} алкилен) -O-;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где n равно 0.

3. Соединение по п.1, где каждый из D и D' независимо выбран из R_3 , C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкилокси.

4. Соединение по п.1, где R_5 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{6-10} арила, C_{6-10} галогенарила, C_{6-10} гидроксиарила, C_{1-3} алкокси- C_6 -арила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- C_{6-10} -арила, C_{6-10} галогенарил- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- C_{6-10} галогенарила, $(C_{1-3}$ алкокси- C_6 арил)- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероциклического радикала, $(C_{2-9}$ гетероциклический радикал) - C_{1-6} алкила, C_{2-9} гетероарила и C_{2-9} гетероарил- C_{1-6} алкила.

5. Соединение по п.1, где A содержит C_{1-6} насыщенный или C_{2-6} ненасыщенный углеводородный скелет, причем указанный скелет имеет, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из циано, галогена, азидо, оксо и Q_1 ;

каждый Q_1 независимо выбран из OR_1 , SR_1 , SO_2R_1 , OSO_2R_1 , NR_2R_1 , $NR_2(CO)R_1$ и $O(CO)NR_2R_1$;

n равно 0;

G равно O ;

J и J' , взятые вместе, представляют собой $=CH_2$;

Q представляет собой метил;

T представляет собой этилен;

U и U' , взятые вместе, представляют собой $=CH_2$;

X представляет собой H ;

каждый из Y и Y' представляет собой H и

Z и Z' , взятые вместе, представляют собой $=O$ или $=CH_2$.

6. Соединение по п.1, где каждый Q_1 независимо выбран из OR_1 , SR_1 , SO_2R_1 , OSO_2R_1 , $NH(CO)R_1$, $NH(CO)(CO)R_1$ и $O(CO)NHR_1$;

каждый R_1 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_6 арила, C_6 галогенарила, C_{1-3} алкокси- C_6 арила, C_6 арил- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- C_6 арила, C_6 галогенарил- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- C_6 галогенарила, $(C_{1-3}$ алкокси- C_6 арил)- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероциклического радикала, C_{2-9} гетероарила и C_{2-9} гетероарил- C_{1-6} алкила;

один из D и D' представляет собой метил или метокси, а другой представляет собой H ;

n равно 0;

G представляет собой O ;

J и J' , взятые вместе, представляют собой $=CH_2$;

Q представляет собой метил;

T представляет собой этилен;

U и U' , взятые вместе, представляют собой $=CH_2$;

X представляет собой H ;

каждый из Y и Y' представляет собой H и

Z и Z' , взятые вместе, представляют собой $=O$.

7. Соединение по п.6, где A имеет, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из гидроксила, amino, азидо, галогена и оксо.

8. Соединение по п.7, где A содержит насыщенный углеводородный скелет, имеющий, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из гидроксила, amino и азидо.

9. Соединение по п.8, где A имеет, по меньшей мере, два заместителя, независимо выбранных из гидроксила, amino и азидо.

10. Соединение по п.8, где A имеет, по меньшей мере, два заместителя, независимо выбранных из гидроксила и amino.

11. Соединение по п.8, где A имеет, по меньшей мере, один гидроксильный заместитель и по меньшей мере один аминокзаместитель.

12. Соединение по п.8, где A имеет, по меньшей мере, два гидроксильных заместителя.

13. Соединение по п.8, где A содержит C_{2-4} углеводородный скелет.

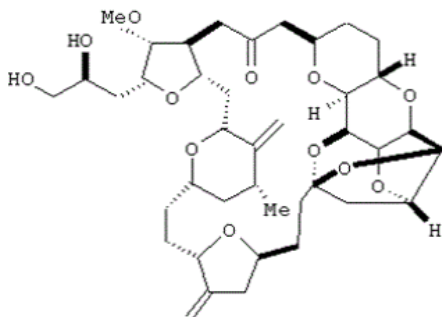
14. Соединение по п.8, где А содержит C_3 углеводородный скелет.

15. Соединение по п.13, где А имеет (S) -гидроксил на альфа-атоме углерода относительно атома углерода, связывающего А с кольцом, содержащим G.

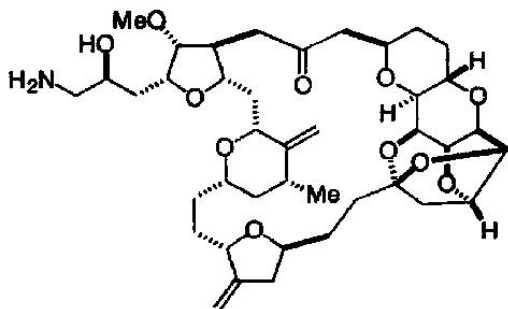
16. Соединение по п.6, где А содержит C_{1-6} -насыщенный углеводородный скелет, имеющий, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из гидроксила и циано.

17. Соединение по п.6, где Q_1 независимо выбран из OR_1 , SR_1 , SO_2R_1 и OSO_2R_1 , где каждый R_1 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_6 арила, C_6 галогенарила, C_{1-3} алкокси- C_6 арила, C_6 арил- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- C_6 арила, C_6 галогенарил- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- C_6 галогенарила и (C_{1-3} алкокси- C_6 арил)- C_{1-3} алкила.

18. Соединение по п.1 следующей структуры:



19. Соединение по п.1 следующей структуры:



и его фармацевтически приемлемые соли.

20. Способ идентификации агента, который индуцирует продолжительный митотический блок в клетке после временного воздействия на указанную клетку указанным агентом, предусматривающий стадии:

(а) инкубирования первой пробы клеток с заданной концентрацией соединения по п.1 в течение интервала времени между интервалом, достаточным для истощения G_1 -популяции, и интервалом, который эквивалентен одному клеточному циклу;

(b) практически полного выделения указанного соединения из указанной первой пробы клеток;

(с) инкубирования указанной первой пробы клеток в среде, не содержащей указанного соединения, в течение интервала времени, достаточного, чтобы позволить по меньшей мере 80% клеток, освобожденных от митотического блока, индуцированного высокообратимым митотическим ингибитором, завершить митоз и вернуться в G_1 -фазу; и

(d) измерения процента временно экспонированных клеток со стадии (с), которые завершили митоз и вернулись в G_1 -фазу.

21. Способ по п.20, дополнительно предусматривающий стадии:

(е) инкубирования второй пробы клеток с концентрацией указанного соединения, меньшей, чем концентрация, используемая на стадии (а), или равной этой концентрации, в течение интервала времени между интервалом, достаточным для истощения G_1 -популяции, и интервалом, который эквивалентен одному клеточному циклу;

(f) измерения процента клеток со стадии (е), которые завершили митоз и вернулись в G_1 -фазу; и

g) определения относительной обратимости указанного соединения путем соотнесения измерения стадии (d) и измерения стадии (f).

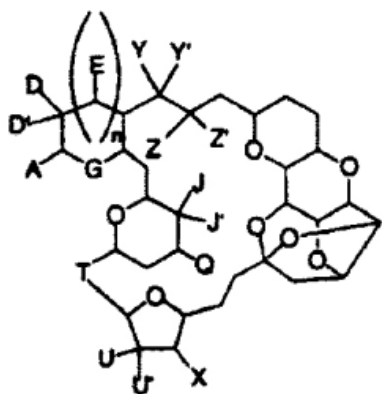
Согласно записи в Государственном реестре от 27.03.2013 срок действия патента на изобретение № 2245335 по пунктам 1, 2, 3, 5, 7-11, 13-16, 19 на основании заявления патентообладателя продлен до 16.06.2024.

На дату подачи возражения пункты 4, 6, 12, 17-18, 20-21 не действуют.

В отношении структурной формулы соединений по независимому пункту 1 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту, опубликованной в открытых реестрах ФИПС, необходимо отметить следующее.

Принимая во внимание название оспариваемого патента (Макроциклическое соединение и способ идентификации агента на его основе), а также с учетом описания к оспариваемому патенту, специалист в данной области техники понимает, что соединения в пункте 1 формулы, объединенные в формулу Маркуша, в случае разомкнутого цикла через радикал «Т», перестанут быть макроциклическими, что свидетельствует о технической ошибке, допущенной в изображении макромолекулы через радикал Т, в результате которой, цепь разомкнута.

Как следует из исследований данного вопроса, проведенных в Суде по интеллектуальным правам (см. дело № СИП-370/2023), в соответствии с оспариваемым ходатайством патентообладателя о внесении исправлений по пункту 1 формулы патента путем корректировки места соединения заместителя радикала «Т» (замыкание цикла) структурная формула должна выглядеть следующим образом:



Внесение данной корректировки в независимый пункт 1 формулы оспариваемого патента с целью исправления технической ошибки признано в решении Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-370/2023 от 24.10.2023, правомерным.

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 1 статьи 1398 указанного выше Кодекса поступило возражение, мотивированное несоответствием изобретения по оспариваемому патенту (пункты 1, 2, 3, 5, 7-11, 13-16, 19 формулы) условию патентоспособности «изобретательский уровень».

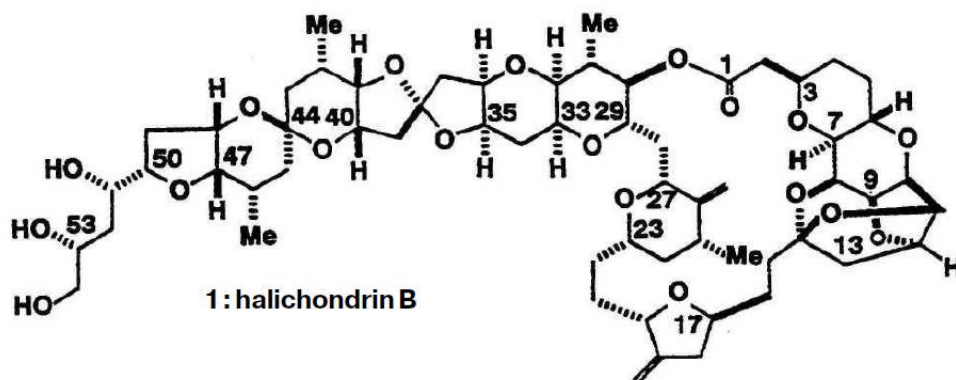
К возражению, кроме копии оспариваемого патента, приложены копии следующих материалов:

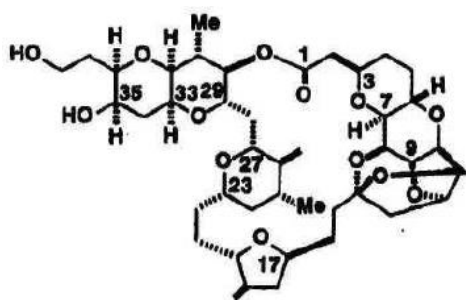
- патентный документ US 5436238, дата публикации 25.07.1995 с частичным переводом на русский язык (далее – [1]);

- статья Stamos D. P., Chen S. S., Kishi Y. «New synthetic route to the C.14-C. 38 Segment of halichondrins», The Journal of Organic Chemistry, 1997, 62, 7552-7553, с переводом на русский язык (далее – [2]).

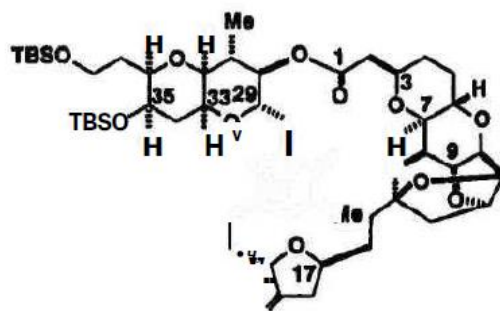
Суть доводов возражения в отношении несоответствия изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень», сводится к следующему.

В патентном документе [1] раскрыты халихондрин В, соединения 13 и 14.





13



14

По мнению лица, подавшего возражение, соединения по оспариваемому патенту отличаются от соединений, известных из патентного документа [1], наличием группы CYU' вместо эфирной группы, а также значениями заместителей D, D', A.

При этом в возражении отмечено, что согласно описанию к оспариваемому патенту технический результат изобретения относится к созданию аналогов халихондрина, имеющих фармацевтическую активность, такую как противораковая или антимиотическая (блокирующая митоз) активность (строки 12-14 с. 4 описания). В описании патента также показано, что «данное изобретение описывает соединения достаточной стабильности, чтобы быть пригодными для фармацевтического применения» (строки 33-34 с. 5 описания).

Однако, по мнению лица, подавшего возражение, технический результат, связанный со стабильностью, не подтвержден в описании к оспариваемому патенту, поскольку стабильность соединений «как таковая» не исследовалась. При этом в возражении отмечено, что в патентном документе [1] указано на возможность использования раскрытых в нем соединений в фармацевтике.

В отношении результата, заключающегося в создании аналогов халихондрина, имеющих фармацевтическую активность, в возражении отмечено, что соединения известные из патентного документа [1] (таблицы 1 и 2) продемонстрировали ингибирующую активность в наномолярных

концентрациях в отношении различных линий опухолевых клеток. При этом в возражении сделан вывод о том, что данный технический результат изобретения достигается известными средствами, каких-либо иных свойств соединения по оспариваемому патенту не проявляют.

Вместе с тем в возражении отмечено, что из статьи [2] (страница 7552, правая колонка, абзац 1, строки 8-15) известно, что активность халихондрина В определяется правой полудолей природного соединения. При исследовании соединение «диол 2» не только проявляло ту же активность, что и родительский халихондрин В, против более чем 60 линий раковых клеток, но и давало значения IC50 в пределах 1 порядка величины, наблюдаемой для самого халихондрина В.

Т.е., по мнению лица, подавшего возражение, из уровня техники известно, что активность халихондрина В и его аналогов определяется правой частью соединения, совпадающей для молекул по оспариваемому патенту и известных из источников информации [1] и [2].

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что в патентном документе [1] раскрыты структурные аналоги соединений, предложенных в оспариваемом патенте - производные халихондрина В, обладающие тем же утилитарным свойством. Технический результат изобретений по оспариваемому патенту также достигается соединениями известными из патентного документа [1], а из статьи [2] известны принципы взаимосвязи «структура-активность», в соответствии с которыми, указанные структурные отличия не оказывают влияние на достижение технического результата.

От патентообладателя, уведомленного в установленном порядке о поступлении и содержании возражения, в корреспонденции, поступившей 15.06.2023, представлен отзыв на указанное возражение.

К отзыву приложены следующие материалы (копии):

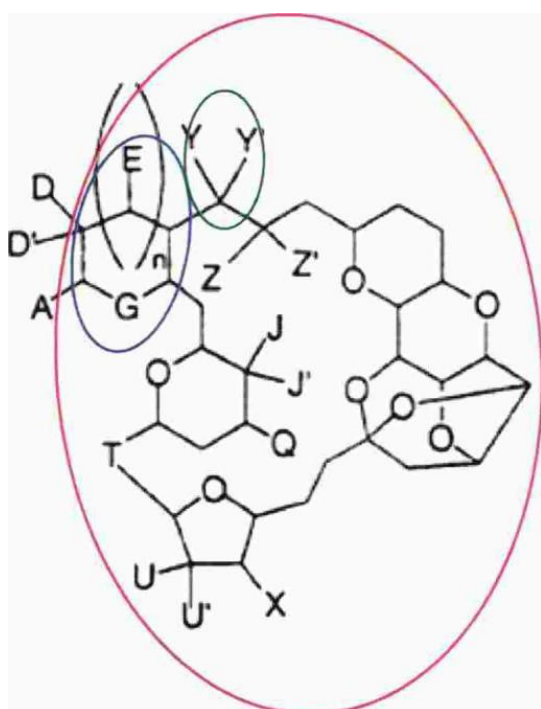
- статья Yu et al., «Anticancer Agents from Natural Products», Eds. Cragg et al., chapt. 13, Taylor: New York, 2005 с частичным переводом на русский язык (далее – [3]);

- статья Seletsky et al. «Structurally simplified macrolactone analogues of halichondrin B», Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14:5547 с переводом на русский язык (далее – [4]).

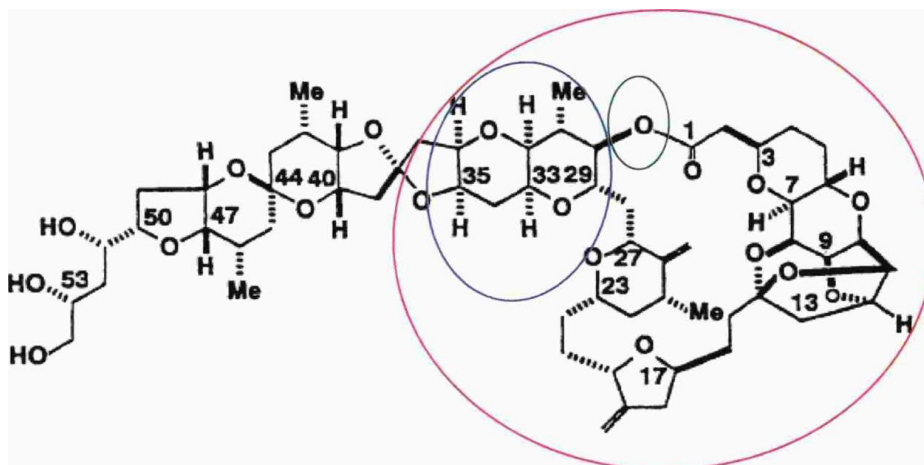
Патентообладатель обращает внимание на то, что соединения по оспариваемому патенту относятся к фармацевтически активным аналогам халихондрина В - природного соединения, обладающего противораковой активностью, первоначально выделенного из морской губки *Halichondria okadae* (с.4 описания к патенту).

При этом в отзыве отмечено, что поскольку объектом изобретения является группа новых химических соединений, объединенных общей структурной формулой и обладающих определенной биологической (фармакологической) активностью, и соответственно, задачей такого изобретения является расширение арсенала технических средств определенного назначения и получения таких средств впервые, следовательно, техническим результатом изобретения по оспариваемому патенту является реализация его назначения.

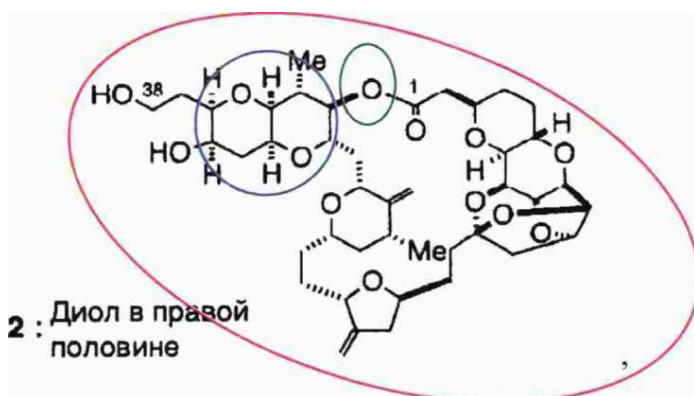
При этом в отзыве, на структурах предложенных соединений и структуре халихондрина В, показаны отличия (выделены овалами):



общая структурная формула соединений по оспариваемому патенту,



структурная формула халихондрина В по патентному документу [1],



правая часть халихондрина В («диол 2») из статьи [2].

При этом патентообладатель делает вывод о том, что соединения по оспариваемому патенту и правая часть известных соединений не совпадают.

В частности указано, что правая часть халихондрина В, известного из патентного документа [1] и «диол 2» из статьи [2] являются сложными эфирами, в то время как в соответствующем положении в структуре соединений по оспариваемому патенту содержится группа СУУ'.

Кроме того, соединения, известные из патентного документа [1] и статьи [2] характеризуются наличием, по меньшей мере, двух конденсированных колец, начинающихся с углерода в положении 29, в то время как в соответствующем положении в структуре соединений по оспариваемому патенту находится только одно неконденсированное кольцо.

Кроме того, патентообладатель не согласен с мнением лица, подавшего возражение, о том, что для группы соединений, обладающих биологической

активностью, которая может быть использована в качестве лекарственных средств, значение может иметь только одна часть структурной формулы, в то время как остальные части не оказывают влияния на биологическое действие.

Таким образом, по мнению патентообладателя, специалисту в данной области техники представляется ясным, что замена сразу двух ключевых элементов в химической формуле с очевидностью приведет к изменению химических и биологических свойств полученных соединений, и такая замена не может быть с очевидностью предсказана (см. статью [3], с. 254).

В отзыве также представлена статья [4], в которой раскрывается, что при изучении аналогов, в которых кольцо «А», представляет собой конденсированный пиран (как в правой части халихондрина В), пиран и фуран (как в соединениях по оспариваемому патенту) выявлено, что пирановые кольца А, в целом, показали меньшую способность вызывать полное блокирование митоза по сравнению с фурановыми кольцами А, что по мнению патентообладателя подтверждает неочевидность, что такие изменения в правой части молекулы могут привести к улучшению свойств соединений.

Вместе с тем патентообладатель отмечает, что соединение «диол 2» согласно статье [2], представляющее собой правую часть халихондрина В, показало приемлемые показатели активности *in vitro*, но оказалось биологически неактивным в исследованиях *in vivo*, как показано в статье [3] (с. 248-249), что, по мнению патентообладателя, делает несостоятельными доводы возражения о том, что левая часть молекулы не влияет на биологическую активность соединений производных халихондрина В.

На заседании коллегии, состоявшемся 22.06.2023, лицом, подавшим возражение, были представлены дополнения к возражению, в которых содержится новое основание, отсутствовавшее в первоначальном возражении, а именно несоответствие изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности

«промышленная применимость» (см. приложение №4 к протоколу заседания коллегии).

Необходимо отметить, что поскольку доводы о несоответствии соединений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» основаны на том, что в материалах заявки не приведены средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения так, как оно отражено в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента (с разомкнутым циклом), то с учетом выводов, сделанных в решении Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-370/2023 (см. выше), в дальнейшем, в ходе рассмотрения возражения, данные доводы не анализировались.

В корреспонденции, поступившей 01.08.2023, патентообладателем представлена позиция в отношении довода о несоответствии соединений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость».

С учетом изложенного выше, данная позиция в ходе рассмотрения возражения также не анализировалась.

На заседании коллегии, состоявшемся 20.10.2023, лицом, подавшим возражение, были приобщены дополнения к возражению (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии).

К дополнениям приложены копии следующих справочных источников информации:

- Williams F. M. «Clinical significance of esterases in man», *Clinical pharmacokinetics*. 1985. т. 10, с. 392 (источник С1) (далее – [5]);

- Белецкая И. П. и др. «Взаимодействие металлоорганических производных с органическими галогенидами», *Успехи химии*, 1976, т. 45, № 4, с. 661-694 (источник С2) (далее – [6]);

- Komiya S. (éd.). «Synthesis of organometallic compounds: a practical guide», John Wiley & Sons, 1997. т. 15 (источник С3) (далее – [7]);

- Dess D. B., Martin J. C. «Readily accessible 12-1-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones», The Journal of Organic Chemistry. 1983, т. 48, №. 22, с. 4155-4156 (источник С4) (далее – [8]);

- Greene T. W., Wuts P. G. M. «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 1991, с. 123 – 126 (источник С5) (далее – [9]).

Кроме того, приложены копии следующих источников информации:

- Yoshihiko N. et al. «3', 5'-diesters of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: synthesis and biological activity», Biochemical Pharmacology, 1965, т. 14, №. 11, с. 1606 (источник Д3) (далее – [10]);

- Kiyoshi Horita et al. «Synthetic Studies of Halichondrin B, an Antitumor Polyether Macrolide Isolated from a Marine Sponge. 8. Synthesis of the Lactone Part (C1-C36) via Horner-Emmons Coupling Between C1-C15 and C16-C36 Fragments and Yamaguchi Lactonization», Tetrahedron Letters, 1997, Vol. 38, No. 52, с. 8965-8967 (источник Д4) (далее – [11]).

В отношении несоответствия соединений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» в дополнениях отмечено следующее.

По мнению лица, подавшего возражение, наиболее близким аналогом к соединениям по оспариваемому патенту являются, соединения, известные из патентного документа [1], в частности, соединение 13.

При этом отмечено, «правая» часть молекулы соединения 13 (С1-С30) полностью идентична «правой» части молекулы соединений по оспариваемому патенту.

Заместители (в частном случае исполнения изобретения) замещенного гетероцикла, присутствующего в соединениях, согласно оспариваемому патенту, вместо диольного конденсированного гетероцикла, расположенного в «левой» части соединения 13, также идентичны заместителям указанного замещенного сопряженного гетероцикла соединения 13.

При этом отмечено, что соединения по оспариваемому патенту имеют два отличительных признака от ближайшего аналога, а именно: содержат группу СУУ' вместо эфирной группы -О- и содержат замещенный гетероцикл в положении диольного конденсированного гетеробипцикла в «левой» части соединения 13.

Соединения 13 и 14, известные из патентного документа [1] являются значительно меньшими чем халихондрин В, как и соединения по оспариваемому патенту.

В патентном документе [1] в таблице 2 (колонка 89) приведены данные по активности соединений 13 и 14 в отношении клеточной линии LQX меланомы.

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что, как видно из приведенной в описании к оспариваемому патенту таблицы 1, полученные халихондриновые производные показывают значения IC50, сильно различающиеся между собой. Отличие в активности между вариантами соединений по оспариваемому патенту - более чем на порядок.

Для соединений 13 и 14 в патентном документе [1] показаны значения IC50 того же порядка.

По мнению лица, подавшего возражение, из патентного документа [1] очевидно, что сохранение противоопухолевой активности связано с сохранением «правой» части молекулы халихондрина В.

Кроме того, в дополнениях отмечено, что из статьи [2] также известно, что активность халихондрина В определяется правой частью молекулы халихондрина В.

В частности отмечено, что при исследовании «диол 2» (соединение 13 - ближайший аналог) не только проявлял ту же активность, что и халихондрин В против более чем 60 линий раковых клеток, но и давал значения IC50 в пределах 1 порядка величины, наблюдаемой для самого халихондрина В (страница 7552, левая колонка, абзац 1, строки 8-15).

Таким образом, в дополнениях сделан вывод о том, что в качестве технического результата изобретения по оспариваемому патенту можно рассматривать получение халихондриновых производных, сохраняющих противоопухолевую активность.

Между тем, по мнению лица, подавшего возражение, на основании описания к оспариваемому патенту можно сделать вывод о том, что задача изобретения по оспариваемому патенту состояла в получении стабильного соединения, устойчивого к разложению эстеразой.

При этом в дополнениях акцентируется внимание на том, что для специалиста в данной области техники очевидно, что для повышения устойчивости к эстеразе необходимо исключить реакционный центр в субстрате для фермента эстеразы. Справочный источник информации [5] (С1), по мнению лица, подавшего возражение, подтверждает, что эстеразы гидролизуют сложноэфирные связи, вследствие чего происходит разрушение молекулы.

Кроме того в дополнениях обращается внимание на то, что в статье [10] (Д3) раскрывается, что эстеразы гидролизуют сложноэфирные связи в соединениях, в том числе с противораковой активностью - сложных эфирах 5-фтор-2-дезоксинуридинов. Таким образом, на основании сведений, раскрытых в статье [10] (Д3) очевидно, что исключение эфирной группы приведет к повышению стабильности при разрушении эстеразой.

Таким образом, из сведений, раскрытых в статье [10] (Д3) очевидно, что для улучшения стабильности соединений при разрушении эстеразой необходимо исключить/заменить эфирную группу.

При этом отмечено, что на с. 14 описания к оспариваемому патенту приведена схема 5, иллюстрирующая исключение/замену эфирной группы в три этапа.

По мнению лица, подавшего возражение, схема 5 иллюстрирует, что исключение/замена эфирной группы согласно оспариваемому патенту

осуществляется известными в уровне техники тривиальными способами (см. справочные источники информации [6]-[9] (C2-C5)).

С учетом изложенного, в дополнениях сделан вывод о том, что в статье [10] (Д3) раскрыт отличительный признак изобретения по оспариваемому патенту, а именно замена эфирной группы -О- на группу СУУ'. В статье [10] (Д3), по мнению лица, подавшего возражение, также раскрыто, что указанная модификация приводит к повышению стабильности к эстеразе.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, соединения, по оспариваемому патенту, получены путем исключения части средства, а именно сложноэфирной группы, с одновременным исключением обусловленного ее наличием свойства (реакционный центр в субстрате для фермента эстеразы) с достижением при этом обычного для такого исключения результата (повышение стабильности соединения под воздействием фермента эстеразы).

При этом в дополнении отмечено, что из статьи [11] (Д4) известна замена диольного конденсированного гетеробицикла в «левой» части молекулы производного халихондрина В на замещенный гетероцикл.

В свою очередь, в корреспонденции, поступившей 13.11.2023, патентообладатель представил дополнения к отзыву по мотивам дополнений к возражению.

К дополнениям приложены копии следующих источников информации:

- Kawano, S et al. «A landmark in drug discovery based on complex natural product synthesis». Sci Rep 9, 8656, 17.06 2019, с. 1-9 (далее – [12]);

- Zheng W, et al. «Macrocyclic ketone analogues of halichondrin B». Bioorg Med Chem Lett. 15.11.2004, 14(22):5551-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.08.069. PMID: 15482922 (далее – [13]);

- Melvin J. Yu, et al. «Case History: Discovery of Eribulin (HALAVEN™), a Halichondrin B Analogue That Prolongs Overall Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer», Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2011, volume 46, ISSN: 0065-7743, DOI: 10.1016/B978-0-12-386009-5.00013-8 (далее – [14]).

Патентообладатель отмечает, что изобретение по оспариваемому патенту решает несколько проблем, присущих, в частности соединению 13, известному из патентного документа [1].

Соединение 13, известное из патентного документа [1] (Д1), также именуемое «диол 2» в статье [2] (Д2), соответствующее правой части халихондрина В, было биологически не активным в условиях *in vivo*.

При этом патентообладатель обращает внимание на то, что среди многочисленных попыток решить упомянутую проблему, были попытки уменьшить количество колец с двух конденсированных колец до моноциклического кольца. Однако исследования показали, что такие соединения обладают лучшей активностью *in vitro*, чем соединение 13, но они все еще остаются неактивными в условиях *in vivo*.

Более того, патентообладатель обращает внимание на то, что поскольку неактивное *in vivo* соединение согласно [1] (Д1) и [2] (Д2) является структурно более простым по сравнению с активным халихондрином В, то не было оснований ожидать, что дальнейшее упрощение структуры приведет к получению активного соединения.

Патентообладатель также обращает внимание на то, что в халихондрине В и во всех его производных, известных на дату приоритета изобретения по оспариваемому патенту, присутствовала сложноэфирная группа. Следовательно, специалист в данной области техники ожидал, что данная группа, наряду с остальными группами, обуславливает биологическую активность соединений, и ее исключение приведет к потере биологической активности или увеличению токсичности. Поэтому специалист в данной области техники не имел оснований для исключения или замены сложноэфирной группы.

Вместе с тем в дополнениях отмечено, что на с.5 (строки 33-34) и на с. 86 (строка 46) описания к оспариваемому патенту, показано, что предложенные соединения, имеющие в своей структуре группу СУУ' также обладают химической стабильностью к их разрушению эстеразой.

Патентообладатель в дополнениях приводит анализ справочных источников информации [5]-[9] (C1-C5) и делает вывод о том, что они не могут порочить изобретательский уровень изобретения ни по отдельности, ни в совокупности с противопоставленными документами уровня техники.

Вместе с тем в дополнениях отмечено, что заместители А, D и D' моноциклического гетероцикла в соединениях по оспариваемому патенту не соответствуют заместителям бициклического конденсированного гетероцикла в соединении 13, известном из патентного документа [1] (Д1).

Кроме того, патентообладатель не согласен с доводом возражения о том, что технический результат изобретения по оспариваемому патенту должен заключаться в улучшении противоопухолевой активности по сравнению с соединениями 13 и 14, известными из патентного документа [1] (Д1). Соединения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента не подпадают ни под одну известную общую структурную формулу группы соединений.

При этом в дополнениях патентообладатель также указывает на то, что в дополнениях лица, подавшего возражение, не показано, что из статьи [10] (Д3) известна именно группа СУУ', которая является одним из отличительных признаков изобретения по оспариваемому патенту.

Вместе с тем, в дополнениях отмечено, что нестабильность соединения, известного из статьи [10] (Д3) определялась не сложноэфирной группой, а наличием гликозильной связи и авторы данной работы в статье [10] (Д3) добились повышения стабильности соединения за счет введения сложноэфирной группы. В статье [10] (Д3) не решалась проблема предотвращения расщепления сложноэфирной связи, также как не исследовались возможные группы для замены сложноэфирной группы, тем более замену на группу СУУ', которая является отличительным признаком соединений по оспариваемому патенту.

В отношении сведений, раскрытых в статье [11] (Д4) патентообладатель отмечает, что данная работа раскрывает разработках нового способа синтеза

халихондрин В. При этом соединение 2, которое содержит моноциклический гетероцикл, являлось промежуточным соединением на одной из стадии синтеза халихондрин В, и которое в дальнейшем может быть преобразовано в конечный продукт - халихондрин В (с. 8965, 1-й абзац).

С соединения 2 не снимали защитную группу (с. 8967), что является необходимым этапом для изучения его биологической активности.

По мнению патентообладателя, с учетом сведений, раскрытых в статье [11] (Д4) специалисту в данной области техники не могло быть очевидно заменить в соединениях, известных из [1] (Д1) или [2] (Д2), бициклический гетероцикл на моноциклический гетероцикл и ожидать, что полученное соединение будет обладать противоопухолевой и антимиотической активностью.

На заседании коллегии, состоявшемся 20.11.2023, лицом подавшим возражение, были представлены дополнения, к которым приложены копии следующих справочных источников информации:

- В.Р. Hearn et al. «Microtubule Targeting Agents» 07.04.2007, раздел 7.04.2.1.1.4 (далее – [15]);

- Tom S. Chen et al. «Microbial transformation of immunosuppressive compounds», The journal of antibiotics, 1991, V. 45, N. 4. с. 577, фиг 1; с. 578, табл. 2; с. 578-580 (далее – [16]);

- Ronaldo A. Pilli and Maurieio M. Victor. «Total Synthesis of (-)-Decarestrictine D Through a Stereoselective Intramolecular Nozaki-Hiyama-Kishi Reaction», Tetrahedron Letters 39, 01.03.1998, с.4423, схема 3, 1 абзац (далее – [17]).

В дополнениях лицо, подавшее возражение, отмечает, что доводы патентообладателя не убедительны и не основаны на сведениях, раскрытых до даты приоритета изобретения по оспариваемому патенту.

Лицо, подавшее возражение, повтоно обращает внимание на тот факт, что из статьи [2] (Д2) известно, что при исследовании «диол 2» (оно же соединение 13 из патентного документа [1] (Д1) — ближайший аналог) не

только проявлял ту же активность, что и родительский халихондрин В против более чем 60 линий раковых клеток, но и давал значения IC50 в пределах 1 порядка величины, наблюдаемой для самого халихондрина В (страница 7552, правая колонка, абзац 1, строки 8-15).

Таким образом, располагая до даты приоритета знаниями о соединении «диол 2», обладающем необходимой активностью, специалист в данной области техники был бы мотивирован использовать его в качестве ближайшего аналога для того чтобы довести начатое до конца - еще больше упростить синтез, сократив молекулу в левой части, что являлось задачей изобретения, как указано на с. 4 описания к оспариваемому патенту в разделе «сущность изобретения» и уже дало необходимый результат ранее, без потери активности (халихондрин В был укорочен до «диола 2» без потери активности *in vitro*). А затем избавиться от проблем с биологической стабильностью, которая проявляется на моделях *in vivo* (в том числе на моделях ксенотрансплантата), где уже в живом организме, а не на линиях клеток в чашках Петри, эстеразы, которые всегда присутствуют в живых организмах, расщепляли молекулу, гидролизуя сложный эфир в макроцикле, что приводило к разрушению молекулы (соответственно, с потерей активности *in vivo*).

Сокращение молекулы в левой части без потери активности очевидно для специалиста в уровне техники, и как идея, и на уровне реализации этой идеи.

Лицо, подавшее возражение, дополнительно отмечает, что значительные структурные вариации боковой цепи от С-30 до С-54 в халихондрине В оказывают лишь минимальное влияние на эффективность (см. справочный источник информации [15] (С6)).

Замена замещенного сопряженного гетеробицикла в левой части молекулы халихондрина В на замещенный гетероцикл, по мнению лица, подавшего возражение, известна из статьи [11] (Д4).

Замена тетрагидропирана на тетрагидрофуран в макроциклическом соединении, проявляющем ингибирующее действие на пролиферацию клеток, не оказывает существенного влияния на биологическое действие этих соединений (см. справочный источник информации [16] (С7)).

При этом в возражении также отмечено, что внутримолекулярная реакция Нодзаки-Хиямы-Киши была уже известна до даты приоритета изобретения по оспариваемому патенту, причем данная реакция использовалась также для макроциклизации с образованием С-С связи (см. справочный источник информации [17] (С8)).

Вместе с тем в дополнениях, лицом, подавшим возражение, представлено новое основание оспаривания изобретения, а именно несоответствие изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость».

Так, лицо, подавшее возражение, обращает внимание, что в первичных материалах заявки не раскрыты средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано во всех следующих вариантах воплощения кроме случая, когда группа СУУ' представляет собой СН₂: каждый из У и У' обозначает независимо С1-алкокси; или У и У', взятые вместе, обозначают =О, =СН₂ или -О- (прямой или разветвленный С1-алкилен) -О-.

При этом отмечено, что способы получения соединений, содержащих перечисленные выше радикалы и исследования в отношении перечисленных выше радикалов, не раскрыты в первичных материалах заявки, при этом радикалы =О, =СН₂ или -О- (прямой или разветвленный С1-алкилен)-О- отличны по своей химической природе от СН₂.

В дополнениях к отзыву, представленных патентообладателем в корреспонденции, поступившей 30.11.2023, отмечено, что соединения по оспариваемому патенту имеет три структурных отличия по отношению к соединению 13, известному из патентного документа [1]:

- наличие группы СУУ' вместо эфирной группы -О-;

- наличие моноциклического гетероцикла вместо конденсированного гетеробиицикла;

- значения заместителей А, D и D'.

По мнению патентообладателя, специалист в данной области техники установив, что, в отличие от халихондрина В, его аналог соединение 13 не обладает *in vivo* активностью (см. статью [3]), не стал бы пытаться вносить дополнительные модификации в указанное соединение, полагая, что таким образом, *in vivo* активность каким-то образом восстановится. Более того, как известно из уровня техники, эффект таких модификаций невозможно предсказать.

По мнению патентообладателя, халихондрин В и его производные с бициклическими кольцами, имеющие в своей структуре сложноэфирные группы, были химически стабильными и не подвергались гидролизу эстеразами (см. патентный документ [1] (Д1), колонка 1, строки 20-33; статья [12] с. 2, абзац 2 -стр. 4, абзац 1; фигуры 1-2). Поэтому специалисту в данной области техники не могло быть очевидно, что аналоги халихондрина В с моноциклическим гетероциклом становятся восприимчивы к гидролизу эстеразами по сложноэфирной группе.

Кроме того, по мнению патентообладателя, в статье [10] (Д3) внесли в описанное там соединение FUDR две сложноэфирные группы, благодаря чему не только повысили стабильность FUDR, изначально нестабильного противоопухолевого препарата, но и повысили его противоопухолевую активность.

В отношении сведений, раскрытых в справочном источнике информации [16] (С7) патентообладатель поясняет, что соединение согласно источнику [16] (С7) имеет макроциклическую структуру и *in vivo* активность, которые отличаются от соединений по оспариваемому патенту. Следовательно, основываясь на сведениях раскрытых в источнике [16] (С7), специалист мог бы предположить только то, что в соединениях известной структуры, при удалении метильной группы в положении 13, тетрагидропиран может

таутомерно перестроится в тетрафуран, при этом активность соединения снизится в 5 раз.

В отношении несоответствия соединений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость», в части радикалов, указанных в возражении, патентообладатель отмечает, что вопрос о соответствии изобретения условию патентоспособности «промышленная применимость» именно для заместителей группы СУУ', уже был исследован при проведении экспертизы по заявке №2001101559, по которой выдан оспариваемый патент и экспертиза пришла к выводу о соответствии изобретения данному условию патентоспособности для всех заместителей, приведенных в независимом пункте 1 формулы патента.

По мнению патентообладателя, в материалах заявки раскрыты средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения, в том виде, как оно охарактеризовано в любом из пунктов формулы изобретения, а также представлены достаточные сведения для возможности реализации его назначения.

В корреспонденции, поступившей 04.12.2023, лицом, подавшим возражение, представлен ответ на дополнение к отзыву патентообладателя. К ответу приложен полный перевод патентного документа [1] (Д1).

Лицо, подавшее возражение, просит не принимать во внимание при вынесении заключения коллегии и принятии решения Роспатентом ссылки, приведенные правообладателем, ставшие общедоступными в мире после даты приоритета изобретения (17.06.1998), информацию, раскрытую в них, а также доводы патентообладателя, основанные на них.

При этом отмечено, что при проведении экспертизы заявки на выдачу патента на изобретение по существу соответствие изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень» оценивается исключительно на основании тех документов, которые входят в уровень техники.

На заседании коллегии, состоявшемся 11.03.2024 (см. приложение №2 к протоколу заседания коллегии), лицом, подавшим возражение, представлено дополнение к возражению, в части несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость»).

К дополнениям приложены копии следующих справочных источников информации:

– книга В. Г. БЕЛИКОВ «Фармацевтическая химия». Часть 1. Глава 2.2 «Связь между структурой молекул веществ и их действием на организм». - М.: Высшая школа, 1993, с. 43-47 (С9) (далее – [18];

- книга Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ., М.: Издательство Мир.- 1964, стр. 12, 16-17, 42, 43-55 (С10) (далее – [19];

- РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВОПРОСАМ ЭКСПЕРТИЗЫ ЗАЯВОК НА ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПОЛЕЗНЫЕ МОДЕЛИ, утвержденные Приказом Роспатента от 31 марта 2004 г. № 43 (С11) (далее – [20].

В частности в дополнениях, ориентируюсь на сведения, раскрытые в источнике [20], лицом, подавшим возражение, представлен ряд признаков, характеризующих соединения по оспариваемому патенту, которые отражают изобретения, которые не соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость».

При этом отмечено, что радикал R_6 не упоминается в формуле Маркуша по независимому пункту 1 формулы или в каком-либо пункте формулы оспариваемого патента. На странице 6 описания к оспариваемому патенту R_6 упоминается в характеристике значения «G» в формуле Маркуша, а именно, «...где G обозначает S, CH_2 , NR_6 -...», при этом указанное обозначение не фигурирует в формуле оспариваемого патента.

Кроме того, отмечено, что значение S для радикала G не может быть признано одинаковым по химической природе со значением O для радикала

G, так как замена одного атома на другой относится к изменению химической природы радикалов.

Также в дополнениях указано, что присутствие заместителя E, который обозначает R5 или OR5, не может быть признано одинаковым по химической природе с отсутствием заместителя E, когда $n=0$, так как образование производного, т.е. введение заместителя, относится к изменению химической природы радикалов.

А также отмечено, например, что значение H для радикала X не может быть признано одинаковым по химической природе со значением C₁₋₆ алкокси для радикала X, так как включение дополнительного атома, отличного от ранее присутствующих, относится к изменению химической природы радикалов.

Таким образом, в дополнениях сделан вывод о том, что в описании к оспариваемому патенту не подтверждена возможность получения всех соединений группы (ряда) согласно независимому пункту 1 формулы путем приведения примеров, достаточных для подтверждения возможности получения соединений с разными по химической природе радикалами.

По мнению лица, подавшего возражение, отсутствуют средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента, причем указанные средства и методы не были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета группы изобретений.

Вместе с тем лицо, подавшее возражение, в дополнениях указывает на то, что из уровня техники известно, что даже незначительное изменение молекулы фармацевтически активного соединения может существенно изменить его фармакологическую активность. Влияние замены и/или включения различных радикалов в структуру активного соединения на биологическую активность обсуждается в справочном источнике [18] (C9). Также отмечено, что в справочном источнике информации [19] (C10)

раскрыто, что даже очень небольшие изменения в строении активного соединения часто сопровождаются глубокими изменениями в физиологическом действии.

В корреспонденции, поступившей 05.04.2024, патентообладателем представлено дополнение к отзыву с учетом дополнений к возражению.

В частности, патентообладатель отмечает, что на с. 25-86 описания к оспариваемому патенту представлены примеры получения более 60 конкретных соединений с разными по химической природе радикалами. Для полученных соединений в описании патента представлены структурные формулы, подтвержденные данными масс-спектрометрии высокого разрешения. На с. 86-92 описания к оспариваемому патенту также представлены данные противоопухолевой фармакологической активности соединений.

В описании к оспариваемому патенту раскрыто получение соединения В2035 (с. 48), в котором А обозначает С1-6 ненасыщенный углеводородный скелет, замещенный двумя галогенами и группой Q1, представляющей собой OR1, где R1=H. Кроме того, отмечено, что поскольку в описании получены соединения, в которых А обозначает С1-6 насыщенный углеводородный скелет со множеством других вариантов заместителей согласно пункту 1 формулы оспариваемого патента, специалист будет знать, как внести такие другие заместители в ненасыщенный углеводородный скелет.

Соединение, в котором А обозначает С1-6 насыщенный углеводородный скелет, содержащий цианогруппу, получено на с. 25-42, 43, 50 описания к оспариваемому патенту (соединение В2013, подтвержденное данными масс-спектрометрии). Соединение, в котором А обозначает С1-6 насыщенный углеводородный скелет, содержащий азидогруппу, получено на с. 53 описания (соединение В1922). Соединение В1922 является ключевым промежуточным соединением в синтезе соединений В1930, В1940, В1973, В1987, В1991, В2003 и В2004, каждое из которых охарактеризовано с помощью масс-спектрометрии.

Также патентообладатель отмечает, что полученные в описании к оспариваемому патенту соединения, в которых А обозначает С1-6 насыщенный углеводородный скелет, имеют определенные значения заместителей Q1 и R1, R2, R4, R5. При этом отмечено, что полученные соединения показали наличие противоопухолевой активности (см. таблицу 1 на с. 88-90).

Кроме того, в дополнениях патентообладатель обращает внимание на получение соединений с определенными значениями фрагментов D, D', F1, A, J и J', U и U', Q, T, X, Z и Z' и др.

По мнению патентообладателя, справочный источник информации [18] (С9) (с. 43) указывает на наличие некоторых закономерностей между химической структурой органических соединений и их биологической активностью, в частности, что существует ограниченное количество групп, введение которых может увеличить фармакологическую активность (например, галоген, спиртовой гидроксил, ненасыщенные группы). Это же, по мнению патентообладателя, подтверждает справочный источник информации [19] (С10) (с.12), в котором указано, что корреляцию удастся обнаружить в пределах небольших химически родственных групп (особенно в гомологических рядах).

Все соединения согласно общей структурной формуле в независимом пункте 1 формулы, которые изучены в описании к оспариваемому патенту и показали наличие противоопухолевой активности.

Таким образом, по мнению патентообладателя, на основании имеющихся экспериментальных данных и с учетом источников информации [18]-[19] (С9-С10), специалисту будет понятно, что соединения согласно пункту 1 формулы, которые непосредственно не получены в описании патента, будут сохранять противоопухолевую активность.

Тем не менее, патентообладатель в дополнениях информирует о готовности внесения изменений в формулу изобретения по оспариваемому патенту.

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

С учетом даты подачи международной заявки (16.06.1999) правовая база для оценки патентоспособности изобретения по оспариваемому патенту включает Патентный закон Российской Федерации от 23 сентября 1992 г. №3517-1 (далее - Закон) и Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатента от 17.04.1998 №82, зарегистрированные в Министерстве юстиции Российской Федерации 22.09.1998 № 1612 (далее – Правила ИЗ).

В соответствии с пунктом 1 статьи 4 Закона изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники.

Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

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

Изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности.

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.1 Правил ИЗ при установлении возможности использования изобретения проверяется, содержат ли материалы заявки указание назначения заявленного объекта изобретения.

Проверяется также, описаны ли в первичных материалах заявки средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в любом из пунктов формулы изобретения. При отсутствии таких сведений в материалах заявки допустимо, чтобы указанные средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения.

Кроме того, следует убедиться в том, что в случае осуществления

изобретения по любому из пунктов формулы действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.1 Правил ИЗ, если установлено, что на дату приоритета изобретения соблюдены все указанные требования, изобретение признается соответствующим условию промышленной применимости.

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.3 Правил ИЗ изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, в частности, в том случае, когда не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена известность влияния отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий включает:

- определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 3.2.4.2 настоящих Правил;

- 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 рассматриваемого изобретения.

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.3 Правил ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

- на дополнении известного средства какой-либо известной частью (частями), присоединяемой (присоединяемыми) к нему по известным правилам, для достижения технического результата, в отношении которого установлено влияние именно таких дополнений;

- на замене какой-либо части (частей) известного средства другой известной частью для достижения технического результата, в отношении которого установлено влияние именно такой замены;

- на исключении какой-либо части средства (элемента, действия) с одновременным исключением обусловленной ее наличием функции и достижением при этом обычного для такого исключения результата (упрощение, уменьшение массы, габаритов, материалоемкости, повышение надежности, сокращение продолжительности процесса и пр.);

- на увеличении количества однотипных элементов, действий для усиления технического результата, обусловленного наличием в средстве именно таких элементов, действий;

- на выполнении известного средства или его части (частей) из известного материала для достижения технического результата, обусловленного известными свойствами этого материала;

- на создании средства, состоящего из известных частей, выбор которых и связь между которыми осуществлены на основании известных правил, рекомендаций и достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами частей этого средства и связями между ними;

- на применении известного устройства, способа, вещества, штампа по новому назначению, если новое назначение обусловлено его известными свойствами, структурой, выполнением и известно, что именно такие свойства, структура, выполнение необходимы для реализации этого назначения.

Не могут быть признаны соответствующими изобретательскому уровню также изобретения, основанные на изменении количественного признака (признаков), представлении таких признаков во взаимосвязи либо изменении ее вида, если известен факт влияния каждого из них на технический результат и новые значения этих признаков или их взаимосвязь могли быть получены исходя из известных зависимостей, закономерностей.

Согласно подпункту 4 пункта 19.5.3 Правил ИЗ условию изобретательского уровня соответствуют, в частности:

- способы получения новых индивидуальных соединений (класса,

группы) с установленной структурой;

- индивидуальное 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 8 пункта 19.5.3 Правил ИЗ если заявленное изобретение, охарактеризованное в многозвенной формуле, содержащей зависимые пункты, признано соответствующим условию изобретательского уровня в отношении независимого пункта, дальнейшая проверка в отношении зависимых пунктов формулы не проводится.

Согласно подпункту 1 пункта 3.2.4.2. Правил ИЗ в качестве аналога изобретения указывается средство того же назначения, известное из сведений, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения, характеризующее совокупностью признаков, сходной с совокупностью существенных признаков изобретения.

Согласно подпункту 1 пункта 3.2.4.3 Правил ИЗ если при создании изобретения решается задача только расширения арсенала технических средств определенного назначения или получения таких средств впервые, технический результат может заключаться в реализации этого назначения, и специального его указания не требуется.

Согласно подпункту 3 пункта 3.2.4.5 Правил ИЗ если изобретение относится к группе (ряду) новых индивидуальных 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 новые соединения являются биологически активными, приводятся показатели активности и токсичности для этих соединений, а в случае необходимости - избирательности действия и другие показатели.

Согласно пункту 22.3 Правил ИЗ при определении уровня техники общедоступными считаются сведения, содержащиеся в источнике информации, с которым любое лицо может ознакомиться само, либо о содержании которого ему может быть законным путем сообщено.

Датой, определяющей включение источника информации в уровень техники, является:

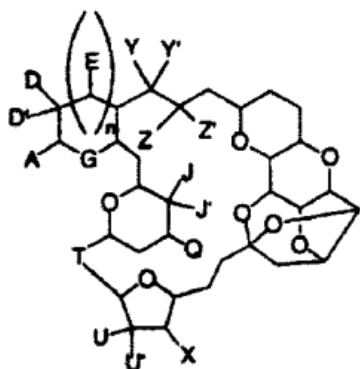
- для опубликованных описаний к охраняемым документам - указанная на них дата опубликования.

Согласно пункту 40 Правил ППС в рамках рассмотрения возражения патентообладатель вправе ходатайствовать с представлением материалов об изменении предоставленного патентом объема правовой охраны изобретения, при условии, что это не повлечет расширения объёма правовой охраны.

Ходатайство может быть подано, если испрашиваемые изменения устраняют причины, которые должны повлечь признание предоставления правовой охраны результатам интеллектуальной деятельности недействительным либо в случае если без внесения соответствующих изменений предоставление правовой охраны (патент) должно быть признано недействительным полностью, а при их внесении – частично.

Изобретению по оспариваемому патенту предоставлена правовая охрана в объеме совокупности признаков, содержащихся в приведенной выше формуле, при этом общая структурная формула соединений по независимому пункту 1 формулы, с учетом вывода, сделанного в решении

Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-370/2023, имеет следующий вид:



При этом следует отметить, что на момент подачи возражения, патент действовал в объеме признаков, охарактеризованных в пунктах 1, 2, 3, 5, 7-11, 13-16, 19, что и было указано в первоначальном варианте возражения, поданного 24.04.2023.

В дальнейшем, в ходе рассмотрения возражения, лицом, подавшим возражение, добавлялись новые основания и с доводами представлялась формула изобретения, в которой в наличии были представлены все пункты первоначального патента, из которых, как отмечено выше, на момент подачи возражения, не все являлись действующими. Однако, новых оснований и заинтересованности в отношении рассмотрения недействующих пунктов формулы не представлялось.

Анализ доводов сторон, касающихся оценки соответствия изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «промышленная применимость», показал следующее.

Доводы лица, подавшего возражение, основаны на том, что в описании к оспариваемому патенту отсутствуют достаточные сведения о получении соединений по независимому пункту 1 формулы с разными по химической природе радикалами, в том числе, в части значений радикала CYU' .

С данным мнением нельзя согласиться по следующим причинам.

В описании к оспариваемому патенту представлено множество схем синтеза соединений с пояснениями и иллюстрациями процессов их получения.

В частности, на странице 9 описания к оспариваемому патенту раскрыто как могут быть получены соединения согласно общей схеме 1 синтеза согласно структурной формуле (I) (также «общая формула 4»). Приведены ссылки на источники, ставшие общедоступными до даты приоритета изобретения, в которых раскрыты необходимые методики.

При этом на странице 11 описания к оспариваемому патенту представлена упомянутая общая схема синтеза соединений (схема 1) по независимому пункту 1 формулы.

Также описано, как могут быть получены ключевые фрагменты для синтеза F-1, F-2 и F-3 согласно схеме 1 (страницы 9-13 описания, схемы 2-4).

Кроме того, на страницах 9-10 указаны ссылки, в которых раскрыты методики получения ключевых фрагментов F-2 и F-3 синтеза.

Синтез фрагмента F-3 также раскрыт на схеме 2 и описан на страницах 24-25.

Кроме того, на страницах 10-11 описания раскрыты методики введения различных боковых групп в промежуточное соединение с получением соединений согласно структурной формуле (I) (схемы 5-16 представлены на страницах 14-24).

Вместе с тем все описанные методики раскрыты с указанием наименований соответствующих реакций. На всех схемах синтеза 2-16 указаны исходные соединения, промежуточные соединения и реагенты. Также все условия проведения синтеза соединений формулы (I) представлены в описании на страницах 25-86.

Одним из промежуточных соединений в методике последовательного связывания ключевых фрагментов F-1, F-2 и F-3, которая подробно описана на страницах 10-42 описания к оспариваемому патенту (схемы 5-6 синтеза), является соединение ER804030 (страница 39 описания).

В примерах (страницы 39-86 описания) подробно описаны средства и методы для получения соединений согласно независимому пункту 1 из промежуточного соединения ER804030.

Промежуточное соединение ER804030 имеет в своей структуре фенилсульфонильную группу (-SO₂Ph), реакционную способность и химические свойства которой, известны специалисту в данной области техники.

При этом следует согласиться с доводом, изложенным патентообладателем о том, что специалисту в данной области техники понятно, что фенилсульфонильная группа (-SO₂Ph), полученного согласно приведенным схемам и примерам промежуточного соединения ER804030, может быть замещена на иные 2 заместителя, в частности Н, С1-балкокси; =О, =СН₂ или -О-(прямой или разветвленный С1-5алкилен)-О-), которые соответствуют группе СУУ' в конечных соединениях согласно независимому пункту 1 оспариваемого патента. При этом специалисту достаточно примера получения и исследований одного соединения в части значений радикала СУУ'.

Что касается радикала R₆, который не упоминается в формуле Маркуша по независимому пункту 1 формулы или в каком-либо ином пункте формулы оспариваемого патента, однако при этом присутствует в списке значений, необходимо отметить, что согласно первоначальным материалам заявки, R₆ входил в часть значений, характеризующих радикал G, а именно присутствовал в признаке -NR₆, который был исключен из альтернатив, характеризующих упомянутый радикал G. Таким образом, присутствие радикала R₆ в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента является очевидной технической ошибкой.

В отношении оставшихся значений радикала G, представляющих собой O или S, необходимо отметить, что с мнением лица, подавшего возражение, о том, что значение S не может быть признано одинаковым по химической природе со значением O для радикала G, так как замена одного атома на другой относится к изменению химической природы радикалов нельзя согласиться, поскольку специалисту в данной области техники, хорошо известно явление биоизостеризма, согласно которому серосодержащие органические соединения представляют собой аналоги кислородсодержащих соединений.

Однако следует согласиться с доводом лица, подавшего возражение о том, что, по крайней мере, присутствие заместителя E, который обозначает R5 или OR5, где R5 может быть, в том числе, и замещенным гетероциклическим фрагментом (см. формулу) не может быть признано одинаковым по химической природе с отсутствием заместителя E, в случае когда $n=0$, так как образование производного, т.е. введение заместителя, действительно относится к изменению химической природы радикалов (см., например справочные источники информации [18]-[19] (C9-C10)).

На примере ингибирования роста клеток рака ободочной кишки человека (страница 86), описано исследование противораковой фармакологической активности более 60 соединений общей структурной формулы (I). Данные IC50 по ингибированию роста раковых клеток представлены в первом столбце таблицы 1 (страницы 88-90).

В тесте обратимости митотического блокирования гистиоцитных лимфомных клеток человека описано исследование и данные антимитотической фармакологической активности более 30 конкретных соединений общей структурной формулы (I) (результаты см. также в таблице 1).

При этом, данных по наличию фармакологической активности (противораковой или антимитотической (блокирующей митоз) активности) таких производных халихондрина B, как упомянуто выше при анализе значений радикала E, не приведено в описании к оспариваемому патенту.

Таким образом, в описании к оспариваемому патенту не показана реализация назначения изобретения в случае его осуществления с разными по химической природе радикалами (подпункт 2 пункта 19.5.1 Правил ИЗ).

В соответствии с изложенным, необходимо констатировать, что изобретение по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость» (пункт 1 статьи 4 Закона).

В ходе рассмотрения спора, патентообладатель на заседании коллегии, состоявшемся 17.04.2024, ходатайствовал о предоставлении ему возможности

внесения изменений в объём правовой охраны группы изобретений по оспариваемому патенту.

Измененная формула представлена патентообладателем в корреспонденции, поступившей 13.05.2024.

При этом из независимого пункта 1 формулы оспариваемого патента исключены все альтернативные значения заместителей кроме тех, которые относятся к соединению В1939 (МНН - эрибулин). Пункты 2-18, 20-21 формулы патента исключены из рассмотрения. Зависимый пункт 19, в котором содержится структурная формула соединения В1939, перенумерован как пункт 2.

Таким образом, формула изобретения уточнена путем исключения из нее большей части признаков и зависимых пунктов, в результате измененная формула содержит 1 независимый пункт и 1 зависимый пункт. В соответствии с изложенным, коллегией не выявлено препятствий для принятия к рассмотрению измененной формулы изобретения. В соответствии с изложенным выше, выявлено, что проведение дополнительного информационного поиска не требуется.

При этом следует согласиться с мнением патентообладателя о том, что в описании к оспариваемому патенту (с. 11) представлена общая схема синтеза 1 группы соединений согласно структурной формуле (I), под которую подпадает соединение В1939. Синтез соединения В1939 начинался с синтеза соединения В1793 (с. 25, строка 4 - с. 42, строка 43), из которого получали соединение В2294 (с. 44, строки 1-26), затем получали соединение В1922 (с. 53, строки 12-38) и затем само соединение В1939 (с. 54, строки 1-27). На всех этапах синтеза указаны исходные и промежуточные соединения, реагенты и условия проведения синтеза.

Как указано выше в настоящем заключении, в описании раскрыто, как могут быть получены ключевые фрагменты для синтеза F-1, F-2 и F-3 (с. 9-13 описания патента, схемы 2-4).

В описании к оспариваемому патенту (с. 54, строки 22-27) указано, что в результате осуществления синтеза было получено соединение В1939, которое согласно данным ¹H-ЯМР, помимо самого целевого вещества содержало ~1% примеси в виде оксида триметилфосфина. В результате последующей очистки

лиофилизацией из бензола и выдерживанием под высоким вакуумом данная примесь была удалена с получением 20,3 мг соединения В1939.

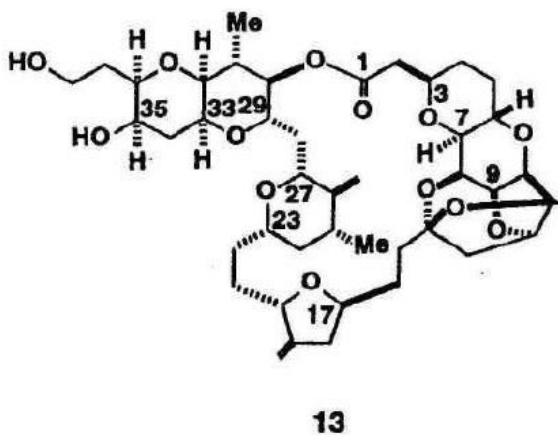
Вместе с тем, описание к оспариваемому патенту раскрывает синтез соединения В1939 в форме нескольких амидных производных - соединений В1930, В1940, В1973, В1987, В1988, В1991, В2003 и В2004, которые были синтезированы из В1939 с подтверждением получения данными масс-спектрометрии (с. 54, строка 28 - с. 56, строка 18). Так, в примере получения соединения В1930 указано, что сначала получают неочищенный амин, который затем амидируют.

Противораковая активность соединения В1939 исследована на примере ингибирования роста клеток рака ободочной кишки человека, а также антимиотическая активность в тесте обратимости митотического блокирования гистиоцитных лимфомных клеток человека (таблица 1 на с. 135). Полученные данные позволяют сделать вывод, что соединение В1939 обладает противоопухолевой активностью.

В соответствии с изложенным, необходимо констатировать, что изобретение по независимому пункту 1 измененной формулы соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость» (пункт 1 статьи 4 Закона).

Анализ доводов сторон, касающихся оценки соответствия изобретения по независимому пункту 1 в отношении измененной формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Можно согласиться с доводом лица, подавшего возражение, что наиболее близким аналогом соединений по оспариваемому патенту является соединение 13, известное из патентного документа [1] (Д1) (оно же «диол 2» в статье [2] (Д2)), имеющее следующую структуру:



Известное из патентного документа [1] (Д1) соединение 13 продемонстрировало ингибирующую активность в наномолярных концентрациях в отношении различных линий опухолевых клеток (тип клеточных линий – LOX, HT-1080 - меланома, фибросаркома, таблица 2).

Таким образом, в исследуемом уровне техники, соединение 13, раскрытое в патентном документе [1] является наиболее близким по структуре аналогом, имеющим противоопухолевую активность (подпункт 1 пункта 3.2.4.2. Правил ИЗ).

Как видно из структуры соединения 13, оно является сложным эфиром и содержит в левой части два конденсированных кольца, начинающихся с углерода в положении 29, которые имеют заместители такие, как раскрыто в его структурной формуле.

Таким образом, по результатам анализа структур соединений по оспариваемому патенту и структуры соединения 13, следует констатировать, что соединения по оспариваемому патенту имеют следующие структурные отличия по отношению к соединению 13, известному из патентного документа [1] (Д1):

- наличие группы СУУ' вместо эфирной группы -О-;
- наличие моноциклического гетероцикла вместо конденсированного гетеробикакла.

Прежде чем перейти к анализу известности из уровня техники упомянутых выше отличительных признаков целесообразно обратиться к определению технического результата, на достижение которого направлено изобретение по

оспариваемому патенту. Такая целесообразность обусловлена тем, что специалисту в данной области техники понятно, что замена сразу двух ключевых элементов в химической формуле с очевидностью приведет к изменению химических и биологических свойств полученных соединений, и такая замена не может быть с очевидностью предсказана.

Так, в описании к оспариваемому патенту, указано, что «в данном изобретении предлагаются аналоги халихондрина, имеющие фармацевтическую активность, такую как противораковая или антимиотическая (блокирующая митоз) активность».

Преамбулой служит необходимость получения аналогов халихондрина В, который является сильнодействующим противораковым агентом, выделенным первоначально из морской губки *Halichondria okadae* и впоследствии обнаруженным в видах *Axinella*, *Phakellia carteri* и видах *Lissondendryx*. При этом халихондрин В обладает противораковыми свойствами *in vivo* и *in vitro*, а способ синтеза его является трудоемким.

Таким образом, следует согласиться с доводом патентообладателя, что поскольку объектом изобретения является новое химическое соединение, представленное общей структурной формулой и обладающее определенной биологической (фармакологической) активностью, и соответственно, задачей такого изобретения является расширение арсенала технических средств определенного назначения и получения таких средств впервые.

Следовательно, техническим результатом изобретения по оспариваемому патенту является реализация его назначения (подпункт 1 пункта 3.2.4.3 Правил ИЗ).

При этом также следует согласиться с доводом патентообладателя о том, что поскольку соединение по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента не подпадает ни под одну известную общую структурную формулу группы известных соединений (см. подпункт 4 пункта 19.5.3 Правил ИЗ), то технический результат изобретения по оспариваемому патенту не направлен на улучшение противоопухолевой активности по сравнению с соединением 13,

известным из патентного документа [1] (Д1) (соединение «диол 2» в статье [2] (Д2)).

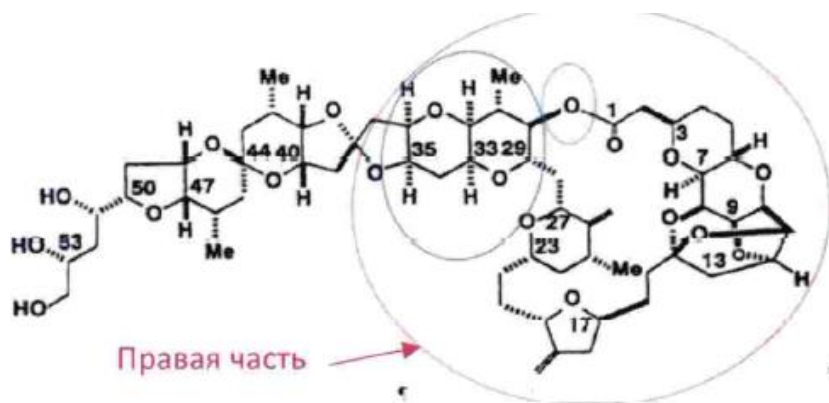
Далее следует прояснить вопрос в отношении довода возражения о том, что за активность молекулы халихондрин В отвечает его правая часть, которая согласно возражению полностью соответствует правой части соединения 13 и правой части соединения по оспариваемому патенту.

Вопрос заключается в том, что именно подразумевается под правой частью молекулы халихондрин В.

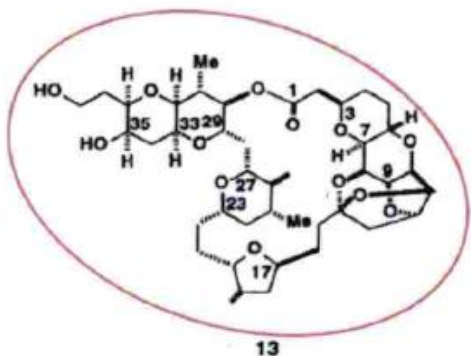
В статье [2] (Д2), в которой сделан вывод об активности правой части молекулы халихондрин В, под правой частью подразумевается также и структура соединения «диол 2», в которой присутствует сложноэфирная группа, сопряженная с гетероциклической системой, которая в соединении по оспариваемому патенту заменена на группу СУУ' и иную гетероциклическую группу.

Таким образом, правая часть молекулы представляет собой структуру, в которой присутствует сложноэфирная группа, а также какая-либо «левая часть».

Для наглядного понимания можно обратиться к изображениям, представленным патентообладателем:



Халихондрин В



Следовательно правая часть халихондрина В, соединения 13, отвечающая за активность, согласно сведениям, раскрытым в статье [2] (Д2) не идентична соответствующему фрагменту у соединения по оспариваемому патенту.

В возражении не поясняется каким образом должен быть осуществлен один из вариантов в котором лицо, подавшее возражение, предполагает исключение сложноэфирной группы. Вместе с тем при анализе активности, следует обратить внимание на то, что соединения 15 и 16, раскрытые в патентном документе [1] (Д1), которые хоть макроциклами и не являются, но за исключением сложноэфирной группы (исключена, отсутствует полностью) по своей структуре сходные с соединениями 13 и 14, не проявляли заметной противоопухолевой активности (патентный документ [1] (Д1), колонка 89, строки 8-15).

Таким образом, исключение сложноэфирной группы, которая, по мнению лица, подавшего возражение, является субстратом для расщепления эстеразой не очевидно на примере соединений 15 и 16, раскрытых в патентном документе [1] (Д1), поскольку происходит потеря активности.

Таким образом, в стратегии поиска новых аналогов халихондрина В, предложенной лицом, подавшим возражение, тактика, заключающаяся в «исключении» сложноэфирной группы является нерезультативной.

Что касается варианта «замена», то на примере самого халихондрина В, который имеет сложноэфирную группу и при этом проявляет превосходную активность в отношении обозначенных выше мишеней (как в условиях *in vitro* так и в условиях *in vivo*) и не испытывает проблем связанных с тем, что эстеразы

могут гидролизовать сложноэфирную группу в его структуре, можно сделать вывод, что необходимость таких действий неочевидна.

Так, халихондрин В обладает приемлемой стабильностью, не гидролизуется эстеразой и обладает биологической активностью *in vivo* (см. патентный документ [1] (Д1), колонка 1, строки 29-30).

Данный довод применим к соединению 13 и соединению «диол 2», которые также имеют сложноэфирную группу в своей структуре.

Специалисту в данной области техники нет оснований предполагать, что аналоги халихондрина В с моноциклическим гетероциклом, например, такие как соединение по оспариваемому патенту будут восприимчивы к гидролизу эстеразами по сложноэфирной группе.

При обращении к сведениям, раскрытым в статье [10] (Д3) установлено, в частности, что в соединение 5-фтор-2'-дезоксинуридин (далее - FUDR) внесли две сложноэфирные группы, благодаря чему не только повысили стабильность соединения FUDR, изначально нестабильного противоопухолевого препарата, но и повысили его противоопухолевую активность. При этом выявлено, что эфиры FUDR, в меньшей степени, чем FUDR, подавляли репродуктивный потенциал.

Сложные эфиры в соединении FUDR показали не только более высокую стабильность, но и более высокую противоопухолевую активность, а значит, специалист не стал бы избегать сложноэфирной группы в противоопухолевых соединениях.

При этом сведения, предоставленные лицом, подавшим возражение, а именно сведения раскрытые в справочном источнике информации [5] (С1), действительно говорят о том, что эстеразы - это гидролазы расщепляющие сложные эфиры, однако в статье так же указывается на то, что эстеразы проявляют специфичность к определенным субстратам и ингибиторам, и не все сложные эфиры расщепляются *in vivo* (с. 401, левая колонка, раздел 2.10). Данное свойство вероятно обуславливает устойчивость сложноэфирной группы в халихондрине В.

Таким образом, сведения раскрытые в источнике информации [10] (Д3) с учетом справочных материалов [5] (С1), позволяют сделать вывод о том, что специалист не стал бы избегать сложноэфирной группы в противоопухолевых соединениях.

Кроме того, непосредственно отличительный признак, характеризующий группу СУУ' в соединении по оспариваемому патенту не раскрыт в статье [10] (Д3).

Таким образом, не выявлено необходимости анализировать стадии способа введения СУУ' в соединения по оспариваемому патенту в свете сведений об известности реакции Нодзаки-Хиямы-Киши из справочного источника информации [17] (С8).

Между тем, можно согласиться с доводом патентообладателя о том, что в синтезе по оспариваемому патенту внутримолекулярная реакция Нодзаки-Хиямы-Киши осуществлена с образованием связи С13-С14 в присутствии кетона в положении С1.

Кроме того, в справочных источниках информации [6]-[9] (С2)-(С5) также описываются общие принципы синтеза химических веществ, при этом, например, раскрыты сведения о принципиальной возможности исключения сложноэфирной группы, замены ее на кетоновую группу и т.д.

Специалист в данной области не ограничен в использовании сведений уровня техники при создании какого-либо изобретения (см. подпункт 4 пункта 19.5.3 Правил ИЗ).

В отношении замены диольного конденсированного гетеробицикла в «левой» части молекулы производного халихондрина В на замещенный определенными заместителями гетероцикл, необходимо отметить следующее.

Соединение 2 получают в статье [11] (Д4) в качестве промежуточного соединения в синтезе халихондрина В. Данный промежуточный реагент подвергается дальнейшим химическим превращениям. Соединение 2 не претерпевало удаления защитной группы и не исследовалось на наличие биологической активности ни в условиях *in vitro* ни в условиях *in vivo*.

Довод возражения в отношении очевидности снятия защитной группы с моноциклического гетероцикла в соединении 2 основывается на сведениях раскрытых в справочном источнике информации [16] (С7). Однако, сведения, раскрытые в источнике [16] (С7) описывают биологические эффекты десметилированных производных в сравнении с исходными соединениями. Исследования указывают на то, что перегруппировка тетрагидропирана в тетрагидрофуран (5- и 6-членные моноциклические гетероциклы) в результате удаления метильной группы в положении 13 описанного там соединения привела к 5-кратному снижению противоопухолевой активности.

Вместе с тем перегруппировка в соединении, раскрытом в источнике [16] (С7) была осуществлена с одного моноциклического гетероцикла на другой и, соответственно, не может рассматриваться как очевидная для специалиста замена конденсированного гетеробикацикла известного соединения 13 (диол 2) на моноциклический гетероцикл.

Источники информации [11] (Д4) и [16] (С7), ни вместе, ни по отдельности не мотивируют специалиста к замене конденсированного гетеробикацикла соединения 13 (диол 2) на моноциклический гетероцикл с сохранением биологической активности.

Кроме того, в отношении довода возражения о том, что для признака, характеризующего моноциклический гетероцикл в соединении по оспариваемому патенту, не определено и не показано достижение технического результата, необходимо отметить, что специалист в данной области техники не будет рассматривать достижение какого либо эффекта соединения по его частям (радикалам), так как технический результат, заключающийся в расширении арсенала средств известного назначения достигается всем соединением, а не его частями.

Таким образом, в соответствии с вышеизложенным, необходимо констатировать, что признаки, отличающие соединение по оспариваемому патенту от соединения 13, известного из патентного документа [1] (Д3) («диол 2» из статьи [2] (Д2)), как таковые не известны из уровня техники. При этом

специалист в данной области техники не мотивирован производить замену (исключение) фрагментов соединения 13 на фрагменты, указанные здесь как отличительные признаки с сохранением противоопухолевой активности вещества.

Следовательно, случаи, раскрытые в подпункте 3 пункта 19.5.3 Правил ИЗ (ни один из них), не применимы к изобретению по оспариваемому патенту.

Таким образом, изобретение по независимому пункту 1 измененной формулы оспариваемого патента, соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», т.к. не следует очевидным образом из уровня техники (пункт 1 статьи 4 Закона).

Источники информации [3]-[4], [12]-[15], стали общедоступны после даты приоритета изобретения по оспариваемому патенту и согласно положениям пункта 22.3 Правил ИЗ не могут быть привлечены к оценке соответствия изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Источник информации [20] представляет выдержки из руководства по экспертизе заявок на изобретение, при этом представленный документа не является нормативной базой для оценки патентоспособности изобретения по оспариваемому патенту.

Следует констатировать, что изобретение по оспариваемому патенту (независимый пункт 1 формулы) соответствует условиям патентоспособности «промышленная применимость» и «изобретательский уровень».

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

удовлетворить возражение, поступившее 24.04.2023, патент Российской Федерации на изобретение № 2245335 признать недействительным частично и выдать новый патент на изобретение с формулой, представленной 13.05.2024.

(21) 2001101559

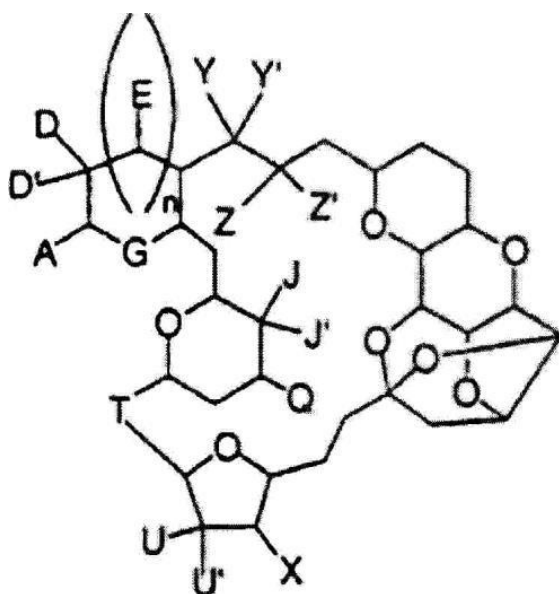
(51) МПК

C07D 491/22 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

(57)

1. Макроциклическое соединение, имеющее формулу



где А обозначает C_3 насыщенный углеводородный скелет, причем указанный скелет имеет 2 заместителя, независимо выбранных из Q_1 ;

каждый Q_1 независимо выбран из OR_1 и NR_2R_1 ;

каждый из R_1 и R_2 представляет собой H;

каждый из D и D' независимо выбран из R_3 и OR_3 , где R_3 обозначает H или C_1 алкил;

η равно 0;

E отсутствует;

G обозначает O;

J и J', взятые вместе, представляют собой =CH₂;

Q обозначает C₁алкил;

T обозначает этилен;

U и U', взятые вместе, обозначают =CH₂;

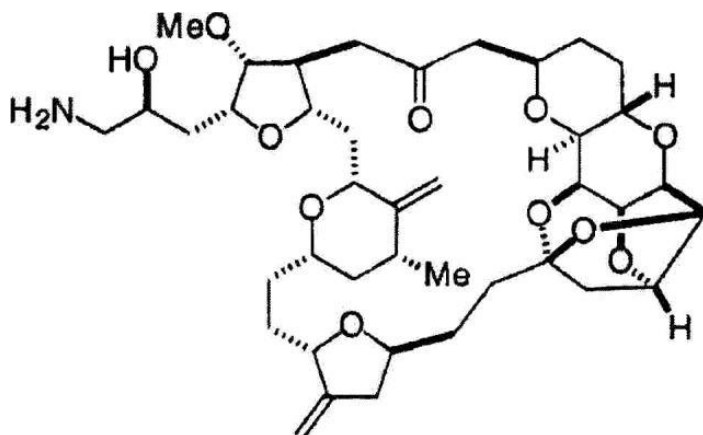
X обозначает H;

каждый из Y и Y' обозначает H;

Z и Z', взятые вместе, обозначают =O;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 следующей структуры:



и его фармацевтически приемлемые соли.

ПРИМЕЧАНИЕ:

Дата, до которой был продлен срок действия патента в отношении пункта(ов) формулы изобретения: 16.06.2024 (пп.1,2,3,5,7-11,13-16,19)

Дата внесения записи в Государственный реестр: 27.03.2013

На данный момент в формуле сохранены пункты 1 и 19 в уточненной редакции.